

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 16 décembre 2015
Par Mme Guillemain Elodie**

**INTERET DES INCRETINOMIMETIQUES ET DES INHIBITEURS DE
SGLT-2
DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2**

Membres du jury :

Président : Monsieur DINE Thierry
Professeur de pharmacie clinique, Université de Lille 2,
Praticien hospitalier, Groupe hospitalier Loos-Haubourdin
Assesseur(s) : Monsieur GRESSIER Bernard
Professeur de Pharmacologie, Université de Lille 2,
Praticien hospitalier, Centre hospitalier d'Armentières
Membre(s) extérieur(s) : Madame DUPIN Hélène
Docteur en Pharmacie
Pharmacien adjoint, Pharmacie des cités à Dourges



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoît DEPREZ
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie : Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche : Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité : Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales : Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante : M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Année 2014-2015 (mise à jour 17 février 2015)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie

Année 2014-2015 (mise à jour 17 février 2015)

M.	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHÉLARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Année 2014-2015 (mise à jour 17 février 2015)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions
émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

REMERCIEMENTS

A Mr Dine de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Mr Gressier, mon maître de thèse, pour sa patience, ses conseils et le temps qu'il m'a accordé pour m'aider à la rédaction de cette thèse.

A Hélène d'avoir accepté de faire partie de mon jury, pour sa grande amitié et qui est toujours là pour moi.

A toute ma famille, qui attend ce jour depuis longtemps, pour son soutien et ses encouragements.

A tous mes amis qui sont toujours présents pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments et qui vont devoir trouver un autre sujet de moquerie.

A Caroline qui est une pro de la mise en page.

A Gabriel, dont le sourire et les yeux malicieux me poussent à être meilleure chaque jour.

INTRODUCTION 11

1^{ERE} PARTIE : GENERALITES SUR LE DIABETE DE TYPE 2 12

1. RAPPEL HISTORIQUE SUR LA MALADIE 12

1.1. ANTIQUITE 12

1.2. XV^{EME} AU XIX^{EME} SIECLE..... 13

1.3. FIN XIX^{EME}, DEBUT XX^{EME} 13

1.4. LES PREMIERS TRAITEMENTS DU DIABETE DE TYPE 2 14

2. DEFINITION DU DIABETE DE TYPE 2 15

2.1. GENERALITES SUR LE DIABETE 15

2.2. ETIOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2..... 17

2.3. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2..... 17

2.4. COMPLICATIONS DU DIABETE DE TYPE 2 20

2.4.1. COMPLICATIONS MICROVASCULAIRES..... 20

2.4.1.1. LA RETINOPATHIE DIABETIQUE 20

2.4.1.2. LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE..... 21

2.4.1.3. LA NEUROPATHIE DIABETIQUE..... 22

2.4.2. COMPLICATIONS MACROVASCULAIRES..... 22

2.4.3. LE PIED DIABETIQUE..... 23

3. EPIDEMIOLOGIE DU DIABETE 24

4. OBJECTIFS THERAPEUTIQUES ET TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2 28

4.1. OBJECTIFS THERAPEUTIQUES..... 28

4.2. STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE DU DIABETE RECOMMANDEE PAR L'ANAES, JANVIER 2013 29

4.3. LE TRAITEMENT NON PHARMACOLOGIQUE 34

4.4 .LES ANTIDIABETIQUES ORAUX..... 36

4.4.1. LES BIGUANIDES..... 36

4.4.2. LES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS 38

4.4.3. LES GLINIDES 41

4.4.4. LES INHIBITEURS DES ALPHA-GLUCOSIDASES 42

4.4.5. LES THIAZOLIDINEDIONES..... 43

5. CONCLUSION 44

2^{EME} PARTIE : LES INCRÉTINOMIMÉTIQUES..... 45

1. MÉCANISME D'ACTION 45

2. LES ANALOGUES DU GLP-1..... 46

2.1. L'EXENATIDE BYETTA®..... 47

2.1.1 PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES..... 47

2.1.2. INDICATION ET MODE D'ADMINISTRATION..... 47

2.1.3. EFFICACITÉ CLINIQUE..... 48

2.1.4. EFFETS INDÉSIRABLES	50
2.1.6. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	51
2.1.7. CONTRE-INDICATIONS.....	52
2.2. EXENATIDE HEBDOMADAIRE : BYDUREON®	52
2.3. AUTRES FORMES D'EXÉNATIDE	55
2.4. LIXISÉNATIDE (LYXUMIA®)	56
2.5. LE LIRAGLUTIDE (VICTOZA®)	57
2.5.1. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES.....	57
2.5.2. INDICATION ET MODE D'ADMINISTRATION.....	58
2.5.3. EFFICACITÉ CLINIQUE.....	58
2.5.4. EFFETS INDÉSIRABLES	63
2.5.5. CONTRE-INDICATIONS ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	64
2.6. L'ALBIGLUTIDE EPERZAN®	64
2.6.2. EFFETS INDÉSIRABLES DE L'ALBIGLUTIDE.....	66
3. LES INHIBITEURS DE LA DPP-4	66
3.1. PHARMACOCINETIQUE DES INHIBITEURS DE LA DPP-4	66
3.2. INDICATION ET MODE D'ADMINISTRATION DES INHIBITEURS DE LA DPP-4	70
3.3. EFFICACITE CLINIQUE DES INHIBITEURS DE LA DPP-4	70
3.3.1. ETUDE DE LA SITAGLIPTINE EN MONOTHÉRAPIE PAR RAPPORT À UN PLACEBO.....	70
3.3.2. EFFICACITÉ DE LA SITAGLIPTINE EN MONOTHÉRAPIE PAR RAPPORT À LA METFORMINE	72
3.3.3. EFFICACITÉ DE L'ASSOCIATION METFORMINE + SITAGLIPTINE PAR RAPPORT À LA METFORMINE EN MONOTHÉRAPIE	73
3.3.4. EFFICACITÉ DE LA SITAGLIPTINE PAR RAPPORT AUX SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS CHEZ LES DIABÉTIQUES DE TYPE 2.	74
3.3.5. EFFICACITÉ DE LA SITAGLIPTINE PAR RAPPORT À L'INSULINE	75
3.3.6. EFFICACITÉ DE LA SITAGLIPTINE PAR RAPPORT AU LIRAGLUTIDE.....	76
3.3.7. SAXAGLIPTINE, VILDAGLIPTINE, LINAGLIPTINE, ALOGLIPTINE	77
3.4. CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI DES INHIBITEURS DE LA DPP-4	77
3.5. EFFETS INDESIRABLES	78
3.5.1. EFFETS INDÉSIRABLES DIGESTIFS	78
3.5.2. EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS.....	78
3.5.3. EFFETS INDÉSIRABLES NEUROLOGIQUES	78
3.5.4. HYPOGLYCÉMIES.....	79
3.5.5. EFFETS SUR L'IMMUNITÉ	79
3.5.6. RISQUES DE CANCER	79
3.5.7. EFFETS INDÉSIRABLES CARDIOVASCULAIRES	80
4. CONCLUSION	80

3ÈME PARTIE : LES INHIBITEURS DE SGLT-2, NOUVEAUX ANTIDIABÉTIQUES PROMETTEURS ? 81

1. MECANISME D'ACTION	81
2. LA DAPAGLIFLOZINE (FORXIGA®).....	83
2.1. PHARMACOCINÉTIQUE	83
2.2. INDICATIONS	83
2.3. EFFICACITE DE LA DAPAGLIFLOZINE EN MONOTHERAPIE	84
2.4. EFFICACITÉ DE LA DAPAGLIFLOZINE EN ASSOCIATION AVEC LA METFORMINE	85
2.5. EFFICACITÉ DE LA DAPAGLIFLOZINE EN COMBINAISON AVEC LE GLIMÉPIRIDE	87
2.6. EFFICACITÉ DE L'ASSOCIATION DAPAGLIFLOZINE ET INSULINE	89
3. LA CANAGLIFLOZINE (INVOKANA®).....	91
3.1. PHARMACOCINÉTIQUE	91
3.2. INDICATIONS	91
3.3. EFFICACITÉ DE LA CANAGLIFLOZINE EN MONOTHÉRAPIE	92
3.4. EFFICACITÉ DE LA CANAGLIFLOZINE EN ASSOCIATION À LA METFORMINE	94
3.5. EFFICACITÉ DE LA CANAGLIFLOZINE EN TRITHÉRAPIE	95
3.6. EFFICACITÉ DE LA CANAGLIFLOZINE ASSOCIÉE À L'INSULINE	97
3.7. EFFICACITÉ DE LA CANAGLIFLOZINE PAR RAPPORT AU GLIMÉPIRIDE	98
3.8. EFFICACITÉ DE LA CANAGLIFLOZINE PAR RAPPORT À LA SITAGLIPTINE.....	99
4. L'EMPAGLIFLOZINE (JARDIANCE®).....	100
4.1. PHARMACOCINETIQUE	100
4.2. INDICATION	100
4.3. EFFICACITÉ DE L'EMPAGLIFLOZINE EN MONOTHÉRAPIE ET ASSOCIÉE À LA METFORMINE	101
4.4. EFFICACITÉ DE L'ASSOCIATION EMPAGLIFLOZINE + METFORMINE PAR RAPPORT À L'ASSOCIATION GLIMÉPIRIDE + METFORMINE	104
4.5. EFFICACITÉ DE L'EMPAGLIFLOZINE EN ASSOCIATION AVEC L'INSULINE	104
5. AUTRES INHIBITEURS DE SGLT-2	106
5.1. IPRAGLIFLOZINE	106
5.2. ERTUGLIFLOZINE	107
5.3. LUSÉOGLIFLOZINE	107
5.4. TOFOGLIFLOZINE	108
6. EFFETS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DE SGLT-2.....	109
6.1. HYPOGLYCÉMIE.....	109
6.2. INFECTIONS URINAIRES ET GÉNITALES	109
6.3. DÉPLÉTION VOLÉMIQUE	110
6.4. EFFETS SUR LE REIN	111
6.5. RISQUE DE CANCER.....	111
6.7. RISQUE D'ACIDOCÉTOSE	111
7. CONCLUSION SUR LES INHIBITEURS DE SGLT-2.....	112

8. AUTRES MOLÉCULES À L'ÉTUDE POUR LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2	113
8.1. LES INHIBITEURS MIXTES SGLT1/SGLT2.....	113
8.2. LE SALSALATE	114
8.3. LES AGONISTES DE GPR40	114
8.4. LES ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR DU GLUCAGON	115
8.5. LES ACTIVATEURS DE LA GLUCOKINASE	115
 CONCLUSION	 116
 BIBLIOGRAPHIE	 117

INTRODUCTION

Le diabète est une pathologie en pleine expansion dans le monde.

Actuellement 380 millions de personnes sont atteintes et d'ici 2030 on en comptera près de 600 millions.

En France, il y a près de 3,7 millions de personnes traitées pour cette maladie et entre 600 000 et 700 000 personnes qui ignorent qu'elles sont diabétiques.

Le diabète de type 2 représente 90% de ces chiffres.

Cette maladie est la première cause d'amputation, de cécité, de problèmes cardiovasculaires et rénaux.

Les médicaments actuellement prescrits pour le diabète de type 2 augmentent la sensibilité des tissus à l'insuline ou alors stimulent la sécrétion de cette dernière.

Malheureusement ces médicaments ne sont pas toujours bien supportés du fait de leurs effets secondaires, comme les hypoglycémies avec les sulfamides et les glinides, les troubles gastro-intestinaux avec la metformine et les inhibiteurs de l'alpha glucosidase et la prise de poids qui est fréquente.

De plus au bout d'un certain nombre d'années, l'efficacité du traitement s'épuise et il faut trouver une autre alternative.

C'est pourquoi les laboratoires pharmaceutiques sont constamment en recherche de nouveaux traitements et de nouvelles molécules avec des mécanismes d'actions différents.

Dans un premier temps, nous verrons l'historique du diabète de type 2, sa définition, ses complications. L'épidémiologie nous montrera quels sont les pays les plus touchés par cette maladie et quel est le pronostic pour les années à venir.

Nous citerons les recommandations de L'ANAES pour la stratégie de prise en charge de cette maladie ainsi que les traitements non pharmacologiques et pharmacologiques qui font leurs preuves depuis des décennies.

Dans une deuxième partie, nous étudierons l'efficacité et la tolérance des incrétinomimétiques, sur lesquels nous avons maintenant plus de recul depuis le début de leur commercialisation en 2008.

Et dans une dernière partie, nous parlerons des inhibiteurs de SGLT-2, nouvelle classe anti hyperglycémiante qui avec un mode d'action différent pourraient être un plus dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

1^{ère} partie : généralités sur le diabète de type 2

1. Rappel historique sur la maladie

1.1. Antiquité

Le premier texte qui fait référence au diabète est le papyrus d'Eber, écrit en 1500 avant J.C.

Les médecins hindous dans les millénaires avant J.C avaient déjà décrit les symptômes de cette maladie : urines abondantes et sucrées, soif et faim excessives. Ils parlaient déjà de deux types de maladie: une qui apparaissait parmi la population aisée et bien nourrie, et une qui atteignait surtout des personnes maigres entraînant rapidement leur mort.

Le mot « diabète » vient du grec et signifie « passer à travers ». Les médecins de cette époque pensaient qu'il existait un conduit entre le tube digestif et la vessie ce qui pouvait expliquer pourquoi les malades buvaient et urinaient tant.

Aretée de Cappadoce (1^{er} siècle après J.C) est le premier médecin à décrire cette maladie :

« Le diabète est une maladie remarquable mais heureusement plutôt rare. Elle consiste en une liquéfaction des chairs et des parties solides du corps dans l'urine. Les reins et la vessie ne cessent d'émettre de l'urine, l'émission est profuse et sans limites, comme si les aqueducs étaient grands ouverts. Le développement de la maladie est progressif mais courte sera la vie de l'homme chez lequel la maladie est complètement développée. Un amaigrissement rapide se produit et la mort survient vite. Le désir de boire devient de plus en plus impérieux mais, quelle que soit la quantité qu'il absorbe, la soif n'est jamais satisfaite et il perd plus d'urines qu'il ne boit. »

Les symptômes de cette maladie sont décrits par les plus grands médecins de cette époque mais la cause reste inconnue: Aretée de Cappadoce pense que c'est une maladie de l'estomac et Gallien une maladie des reins. (1, 2, 3)

1.2. XVème au XIXème siècle

Thomas Willis, médecin anglais décrit en 1674 que l'urine diabétique « est merveilleusement sucrée comme si elle est imprégnée de miel ou de sucre ». Pour lui ce goût est dû à la présence de certains sels.

En 1776, Matthew Dobson, médecin anglais, démontre que ce goût particulier des urines est dû au sucre et que celui-ci est aussi présent dans le sang des diabétiques.

C'est en 1798 que le médecin écossais John Rollo écrit les premières théories sur le diabète. Son traitement de la maladie repose sur un régime alimentaire strict sans sucre. Il demande à son patient de noter dans un carnet tous ses symptômes, ses prises alimentaires et l'évolution de sa maladie.

Appolinaire Bouchardat, un clinicien du XIXème siècle, s'appuyant sur les études de John Rollo met au point de 1830 à 1875 un traitement diététique du diabète. Il propose un régime sans féculents, sans sucres et accompagné d'exercice physique.

En 1847, le médecin Claude Bernard découvre que l'homme peut synthétiser du sucre à partir des aliments même s'ils ne sont pas sucrés : c'est le foie qui est responsable de cette synthèse.

En 1869, un étudiant en médecine, Paul Langerhans, découvre des groupes de cellules particulières dans le pancréas sans comprendre leur fonction. Quelques années plus tard, le français Laguesse leur donnera le nom d'îlots de Langerhans. Ces îlots sont probablement impliqués dans d'autres fonctions que la sécrétion de suc pancréatique. (1, 2, 3)

1.3. Fin XIXème, début XXème

A la fin du XIXème siècle, Oscar Minkowski démontre le rôle du pancréas dans le contrôle de la glycémie. L'ablation du pancréas chez un chien provoque l'apparition d'un diabète sucré chez l'animal. Mais seule l'ablation totale provoque le diabète et pas seulement l'absence de suc pancréatique.

A la même époque, Lanceraux, médecin français, fait la différence entre le diabète maigre (type 1) et le diabète gras (type 2).

En 1900, deux anatomopathologistes, L.W.Szobolev en Russie et E.L.Opie aux Etats-Unis, confirment le rôle des îlots de Langerhans dans le diabète sucré. Cette maladie est bien le résultat de la destruction des îlots en partie ou en totalité.

Au début du XXème siècle beaucoup de chercheurs essayent d'isoler l'extrait pancréatique antidiabétique. F.G. Banting réussit en 1921 en traitant deux chiens diabétiques grâce à cet extrait.

Cet extrait est amélioré par le chimiste J.B.Collip qui travaille avec l'équipe de Banting et en décembre 1922 il est injecté pour la première fois à un homme, Léonard Thompson, diabétique de 14 ans.

Plusieurs mois plus tard, Banting et son équipe publient leurs résultats dans l'« association of american physician » et donne le nom d'« insuline » à cet extrait antidiabétique.

Grâce à cette découverte Banting et son équipe reçoivent le prix Nobel en 1923. (2)

1.4. Les premiers traitements du diabète de type 2

Le lien entre le diabète et l'alimentation a été étudié dès les années 1800 : John Rollo est le premier à prescrire une diététique hypoglycémique et hypocalorique. Ensuite de nombreux régimes vont être tentés pour soigner le diabète.

Dans les années 1850, Piorry compense le glucose perdu dans les urines par une nourriture sucrée abondante. Les résultats ne sont bien sûr pas concluants.

Quant à Bouchardat il conseille « une alimentation exclusivement azotée et la suppression absolue des féculents et des sucres ». L'efficacité de ce régime sera prouvée pendant l'occupation de Paris par les prussiens en 1870 et les restrictions alimentaires qu'elle entraîne.

Il faut attendre 1879 et le français Emile Lancereaux pour faire la différence entre le diabète maigre (type 1) et le diabète gras (type 2) mais il faudra près d'un siècle pour en connaître les causes.

Salomon Berson et Rosalyn Yalow mettent au point en 1959 la méthode radio-immunologique et le dosage de l'insuline dans le plasma. Ce dosage permet de distinguer les diabètes où l'insuline est absente de ceux dont la carence en insuline n'est que partielle.

La découverte des antidiabétiques oraux date de la première moitié du siècle dernier. En 1942, pendant la seconde guerre mondiale, Marcel Janbon constate le rôle hypoglycémiant de certains sulfamides antibactériens sur ses patients atteints de la typhoïde. Par la suite, Auguste Loubatières, physiologiste, confirme cette action et recommande l'utilisation de ces médicaments dans le traitement du diabète de type 2 dès 1946.

Avant la seconde guerre mondiale, on avait observé le rôle hypoglycémiant de la naphtaline.

En 1926, la synthaline, produit semblable à la naphtaline est isolée par trois chercheurs allemands. Ce produit fait baisser la glycémie mais est malheureusement toxique.

En 1957 trois américains étudient trois nouvelles molécules de cette famille chimique : phenformine, metformine et butformine.

Les essais cliniques montrent que la metformine est le biguanide qui a le meilleur rapport efficacité /toxicité.

En effet, la phenformine sera retirée du marché à cause d'accidents graves d'acidose lactique et la metformine reste à ce jour le seul biguanide disponible.

Le traitement médicamenteux du diabète de type 2 s'est complété par la suite avec plusieurs nouvelles classes : les inhibiteurs des alpha-glucosidases en 1994, les glinides en 2000, les glitazones au deuxième trimestre 2001 et les analogues de l'incrétine en 2008.

Beaucoup d'autres sont actuellement à l'étude. (2,4)

2. Définition du diabète de type 2

2.1. Généralités sur le diabète

Le diabète est défini selon l'OMS par :

- une glycémie supérieure à 1,26 g/L (7mmol/L) après un jeûne de huit heures et vérifiée à deux reprises.
- une glycémie supérieure à 2 g/L deux heures après une charge orale de 75 g de glucose.
- la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associés à une glycémie supérieure à 2 g/L.

Il existe plusieurs types de diabète sucré.

On distingue deux formes principales du diabète :

- Le diabète de type 1, résultat d'une carence absolue en insuline suite à la destruction des cellules β des îlots de Langerhans.
- Le diabète de type 2, résultat d'une carence relative en insuline due à une insulino-résistance et à un déficit de la sécrétion d'insuline.

D'autres diabètes dits « spécifiques » sont secondaires à des défauts génétiques de la fonction des cellules β , à une maladie pancréatique, à une endocrinopathie ou à des causes iatrogènes.

Le diabète gestationnel apparaît entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine de grossesse. (5, 6, 7)

1. Diabète de type 1 (destruction des cellules β conduisant à une carence en insuline) a. d'origine immunologique (mécanismes auto-immuns) b. idiopathique
2. Diabète de type 2 (résistance à l'action de l'insuline associé à un trouble de sa sécrétion) a. prédominance de l'insulinorésistance b. prédominance du déficit de l'insulinosécrétion
3. Autres types de diabètes spécifiques a. défauts génétiques de la fonction des cellules β : MODY (mutation de l'ADN mitochondrial) b. défauts génétiques de l'action de l'insuline c. diabètes pancréatiques (pancréatites, cancers, mucoviscidose, hémochromatose, hyperthyroïdie...) d. endocrinopathie (hyperthyroïdie, syndrome de Cushing...) e. diabètes iatrogènes (glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, antirétroviraux...) f. infections (rubéole congénitale, cytomégalovirus...) g. formes rares de diabètes liées à une pathologie du système immunitaire (anticorps dirigés contre le récepteur à l'insuline...) h. autres syndromes génétiques s'accompagnant parfois d'un diabète (syndrome de Down, de Turner...)
4. Diabète gestationnel

Classification étiologique du diabète (8)

2.2. Etiologie du diabète de type 2

La cause précise du diabète de type 2 n'a pas encore été trouvée. On sait qu'il s'agit d'une maladie multifactorielle qui touche les adultes âgés de plus de 45 ans mais les enfants sont de plus en plus atteints aussi.

Il existe une prédisposition génétique. La fréquence d'apparition du diabète de type 2 dans la population est de 2 à 4% mais elle augmente s'il y a des diabétiques dans la famille. Elle peut aller jusqu'à 30 à 60% si les deux parents sont diabétiques et elle est de 90% chez des jumeaux homozygotes.

De nombreux gènes sont impliqués dans cette maladie : gène de l'insuline, gène du récepteur de l'insuline, gènes des transporteurs du glucose, mutation de l'ADN mitochondrial...

Des facteurs environnementaux sont aussi en cause, en particulier le mode de vie et les habitudes alimentaires.

La sédentarité, l'alimentation trop grasse et trop sucrée favorisent l'apparition du diabète de type 2 chez des sujets prédisposés.

L'obésité est l'un des principaux facteurs de déclenchement de la maladie.

Les personnes ayant un IMC supérieur à trente ont dix fois plus de risques d'être atteint par le diabète de type 2.

L'adiposité abdominale est aussi un facteur de développement du diabète, surtout lorsque le tour de taille devient supérieur à 88 cm pour les femmes et 100 cm pour les hommes. Cette surcharge adipeuse au niveau de l'abdomen multiplierait de 3 à 6 le risque de développer un diabète de type 2. (2, 7, 9)

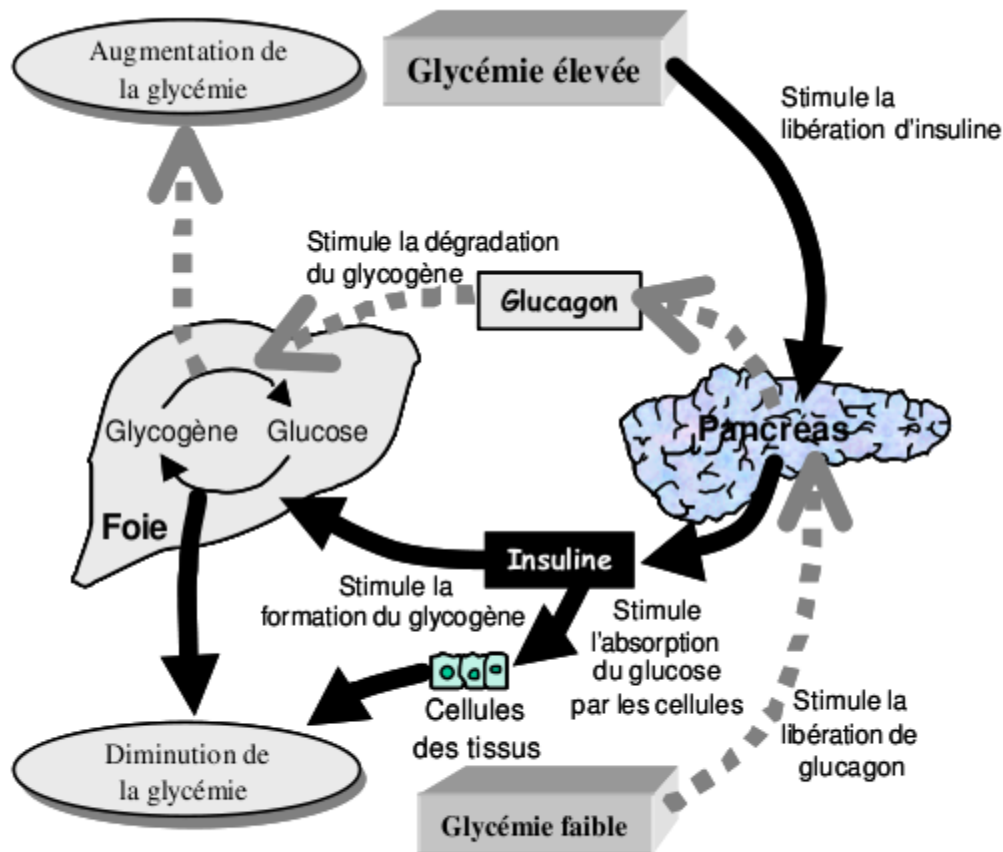
2.3. Physiopathologie du diabète de type 2

L'insuline est une hormone hypoglycémisante, elle permet l'entrée du glucose dans les cellules en augmentant le nombre de récepteurs GLUT-4 à la surface des membranes des cellules, et elle stimule le stockage de glucose sous forme glycogène au niveau du foie.

Le diabète de type 2 est une maladie complexe due à la fois à la diminution de la sécrétion d'insuline par le pancréas, d'une production inappropriée de glucose par le foie et d'une résistance à l'insuline dans les tissus cibles.

L'insulinorésistance est la conséquence de l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral, celui-ci va libérer une grande quantité d'acides gras libres. Au niveau musculaire, il existe une compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé : les acides gras libres sont oxydés en priorité, ils entraînent ainsi une production accrue d'acetyl CoA qui inhibe en retour les enzymes de la

glycolyse. L'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation des acides gras libres et le stock de glycogène musculaire reste intact. Les acides gras favorisent la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique. (10)



Régulation de la glycémie (11)

Les cellules β vont augmenter la synthèse d'insuline pour lutter contre cette insulino-résistance et permettre au glucose de pénétrer dans les tissus cibles. Donc pendant un moment, la glycémie à jeun reste inférieure à 1,2 g/L. Après plusieurs années d'hyperinsulinisme, le pancréas s'essouffle et on observe une diminution progressive de la sécrétion d'insuline. Celle-ci n'est alors plus suffisante pour maintenir une glycémie normale, un diabète apparaît.

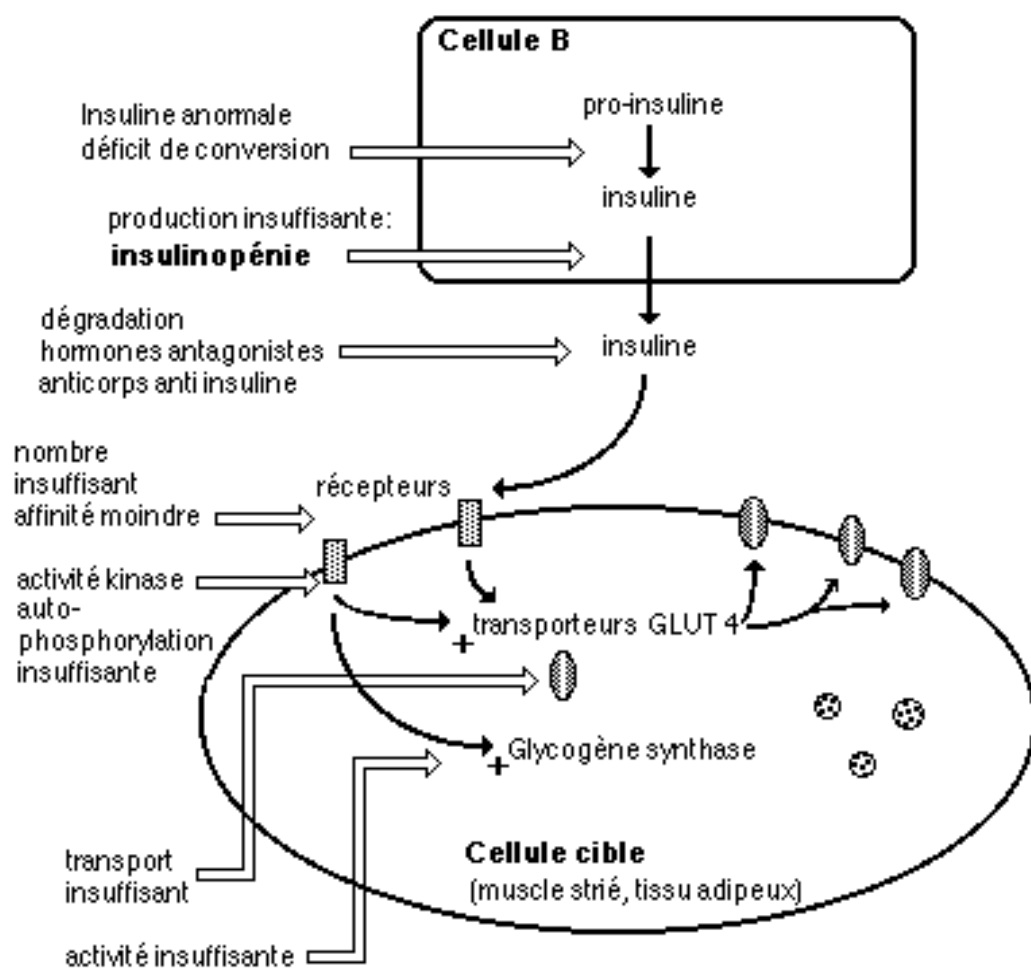


Figure de l'insulinorésistance (12)

2.4. Complications du diabète de type 2

Le diabète de type 2 a de nombreuses complications graves.

L'augmentation de la glycémie peut être bien tolérée pendant plusieurs années mais après plusieurs mois ou années des effets néfastes peuvent apparaître.

2.4.1. Complications microvasculaires

Le diabète entraîne des lésions sur les petits vaisseaux (artères, veines, capillaires). Des complications au niveau des reins, des yeux et du système nerveux peuvent survenir. Ce sont des complications microvasculaires. (2,13)

2.4.1.1. La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une des principales causes de cécité en France avant 60 ans. Elle apparaît chez des diabétiques malades depuis plusieurs années (80% de cas après 20 ans de diabète) et est plus fréquente et plus grave lorsque la glycémie est mal contrôlée.

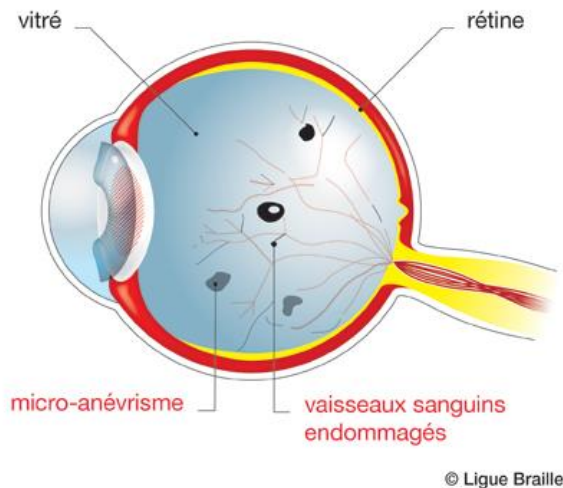
Cette rétinopathie est due à l'épaississement des parois des capillaires rétiens, à l'augmentation de la viscosité du plasma et à l'hyperagréabilité des plaquettes.

Au début, les capillaires rétiens deviennent plus perméables ce qui entraîne des hémorragies et des œdèmes (notamment au niveau de la macula). Les vaisseaux peuvent se boucher et provoquer une ischémie (mauvaise oxygénation) de la rétine. Cette ischémie est responsable de micro-anévrysmes (petite dilatation des vaisseaux) et d'hémorragies rétiennes punctiformes : c'est la rétinopathie non proliférante minime.

La rétinopathie peut évoluer au stade de proliférante. De nouveaux capillaires, les néovaisseaux, se forment et provoquent des hémorragies intra-rétiennes, des hémorragies dans le vitré, un décollement rétinien et un glaucome.

Souvent la rétinopathie diabétique n'est pas diagnostiquée assez vite et lorsque la vue diminue c'est qu'elle est déjà à un stade avancé.

Il est donc important de faire un examen du fond d'œil dès la découverte du diabète. Ensuite la surveillance ophtalmologique sera réalisée tous les ans ou plus selon le stade de la rétinopathie. (14)



Rétinopathie diabétique (15)

2.4.1.2. La néphropathie diabétique

Le diabète est la première cause d'arrivée en dialyse. La néphropathie diabétique est due à une atteinte des capillaires glomérulaires.

L'hyperglycémie provoque une dilatation des vaisseaux des glomérules, le débit sanguin augmente ainsi que la filtration glomérulaire. L'albumine va alors passer dans les urines. Le nombre de glomérules fonctionnant correctement va également diminuer. L'augmentation de l'albumine dans les urines va devenir de plus en plus importante, elle passe d'une micro albuminurie à une protéinurie élevée. Le rein va avoir de plus en plus de mal à filtrer, c'est l'insuffisance rénale.

Cette atteinte rénale est asymptomatique. Il est donc nécessaire de faire un dosage annuel de la micro-albuminurie ainsi qu'un dosage de la créatinine. Plus cette dernière est élevée, moins le rein fonctionne.

Le traitement en cas de néphropathie est toujours le contrôle de la glycémie. Le contrôle de la tension artérielle est très important aussi : un antihypertenseur avec un effet protecteur rénal (IEC, Sartan) sera prescrit. On conseille un régime pauvre en protéines pour ralentir la progression de la maladie. (13)

2.4.1.3. La neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique atteint le système nerveux périphérique et le système nerveux autonome.

La polyneuropathie distale est la plus fréquente, c'est l'atteinte de plusieurs nerfs dans les membres inférieurs. Elle se manifeste par une perte de la sensibilité à la douleur, au chaud et au froid.

La personne diabétique ne ressent plus les blessures au niveau des pieds. La cicatrisation de ces plaies est difficile car les artères des jambes n'irriguent plus correctement les pieds. Le risque d'infection est alors très important.

La neuropathie peut atteindre le système nerveux autonome et provoquer des difficultés à vider sa vessie, des troubles digestifs, une tachycardie, une impuissance. (13)

2.4.2. Complications macrovasculaires

L'hyperglycémie a pour conséquence un rétrécissement et un durcissement de la paroi des artères, un épaississement du sang et la formation de caillots.

L'irrigation du muscle cardiaque est plus dure et le diabétique peut développer une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde.

Les risques d'accidents vasculaires cérébraux et les artérites des membres inférieurs sont aussi plus fréquents.

Mais le diabète n'est pas le seul responsable, tous les autres facteurs de risques cardio-vasculaire sont en cause aussi.

La prévention des complications macrovasculaires avec le contrôle de la glycémie est nécessaire mais il faut aussi traiter la surcharge pondérale, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et conseiller l'arrêt du tabac.

2.4.3. Le pied diabétique

Le pied diabétique est le résultat de plusieurs complications du diabète : neuropathie (le diabétique est moins sensible à la douleur, il ne s'aperçoit pas forcément des blessures aux pieds), la mauvaise irrigation des membres inférieures empêche la cicatrisation et ces blessures s'infectent facilement. La gangrène peut progresser rapidement et nécessiter l'amputation.

Le diabétique doit examiner ses pieds régulièrement, avoir une bonne hygiène (toilette quotidienne et séchage minutieux des pieds), porter des chaussures souples et consulter un médecin dès l'apparition d'une plaie. (16)



Photo d'un pied diabétique (17)

3. Epidémiologie du diabète (18, 19)

Le nombre de patients diabétiques dans le monde est en augmentation, c'est une véritable épidémie.

En France, dans les autres pays industrialisés mais aussi dans les pays en voie de développement, la progression est inquiétante. C'est un problème majeur de santé publique.

Actuellement plus de 380 millions de personnes dans le monde sont atteintes de diabète.

Près de 592 millions de personnes seront touchées d'ici 2035 à cause de l'allongement de l'espérance de vie, du mode de vie sédentaire et du changement des habitudes alimentaires.

En 2013, le diabète a été responsable de plus de 5 millions de morts.

Le diabète de type 2 représente environ 85 à 95% des patients diabétiques.

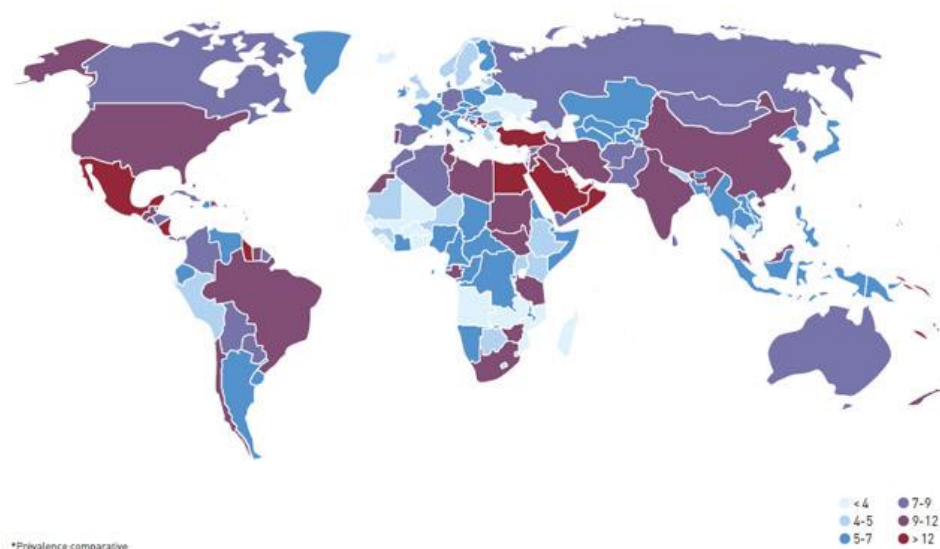
Les personnes vivant dans les pays à faible et moyen revenu sont les premières victimes de cette épidémie, ils représentent 80% des diabétiques.

La maladie touche surtout la population active, la plupart des malades a entre 40 et 59 ans.

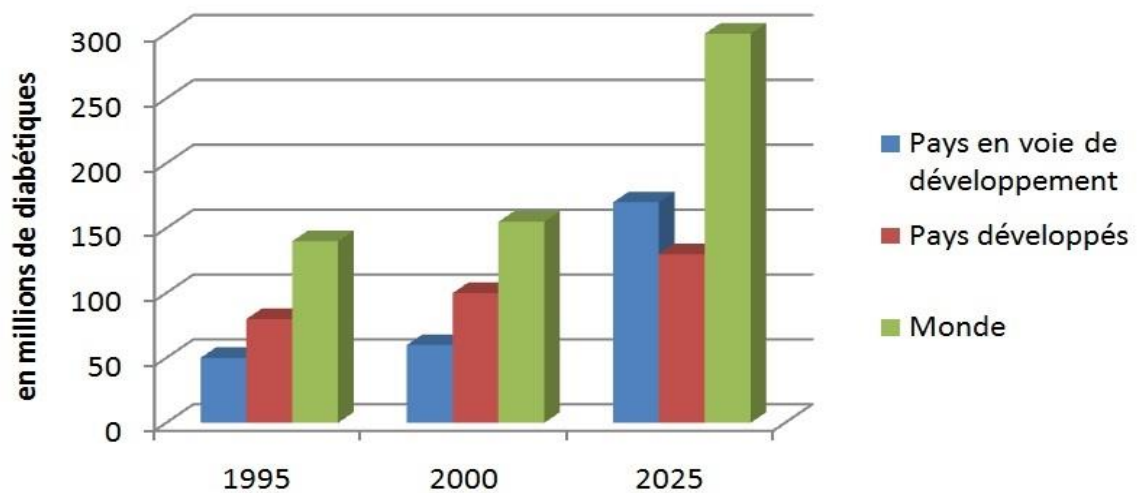
Les pays qui comptent le plus de diabétiques sont : l'Inde, la Chine et les Etats Unis.

L'âge moyen des diabétiques dans le monde est de plus de 65 ans dans les pays industrialisés et de 35 à 64 ans dans les pays en voie de développement.

Carte 2.1 Prévalence* (%) du diabète chez les adultes (20-79 ans), 2013



Prévalence du diabète (en pourcentage) en 2013 (18)



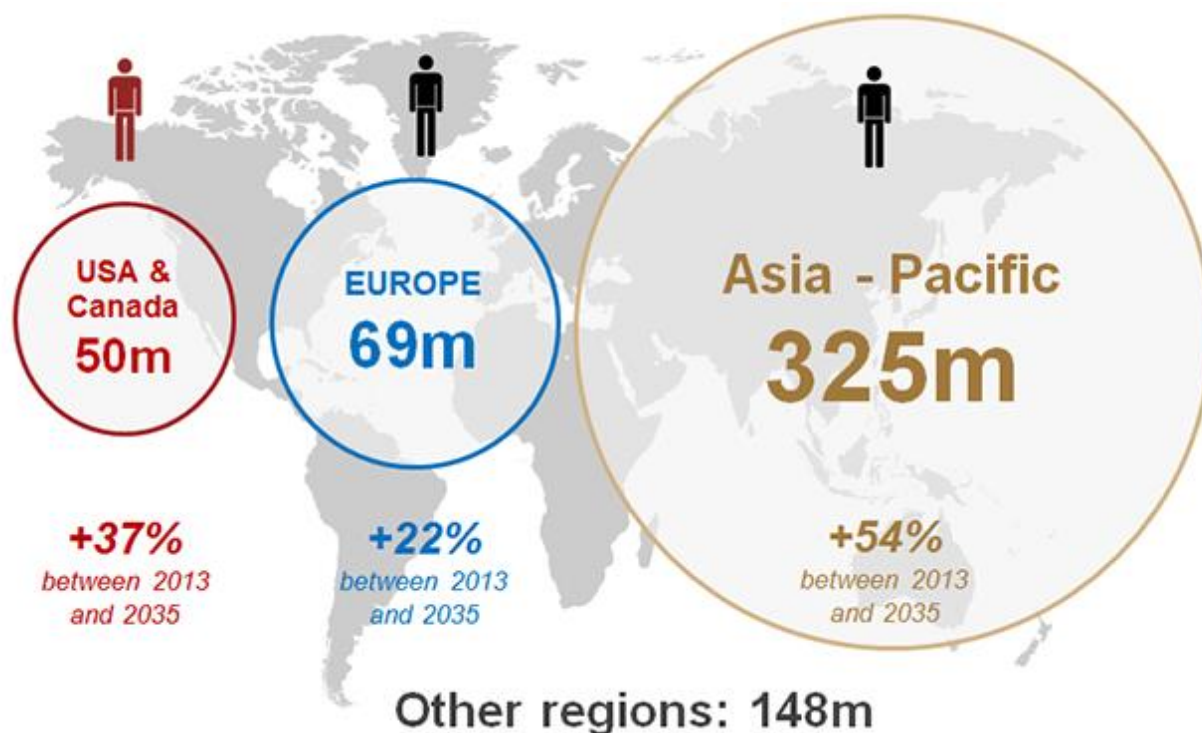
Prévision du nombre de diabétiques dans le monde (20)

L'augmentation croissante du nombre de personnes atteintes peut s'expliquer par différents facteurs :

- le vieillissement de la population : le diabète de type 2 est plus fréquent chez les personnes de plus de 65 ans. Comme l'espérance de vie augmente, surtout dans les pays développés, le nombre de diabétiques de type 2 augmente également.

- Le changement de mode de vie : partout dans le monde, les habitudes alimentaires se sont modifiées (alimentation plus grasse, plus sucrée) et l'activité physique a été réduite.

L'obésité, surtout abdominale et l'inactivité physique sont des facteurs de risque majeurs du diabète de type 2. Ces facteurs concernent surtout les pays en voie de développement qui, en s'industrialisant, ont des modes de vie et des habitudes alimentaires qui se rapprochent de celles des pays industrialisés.

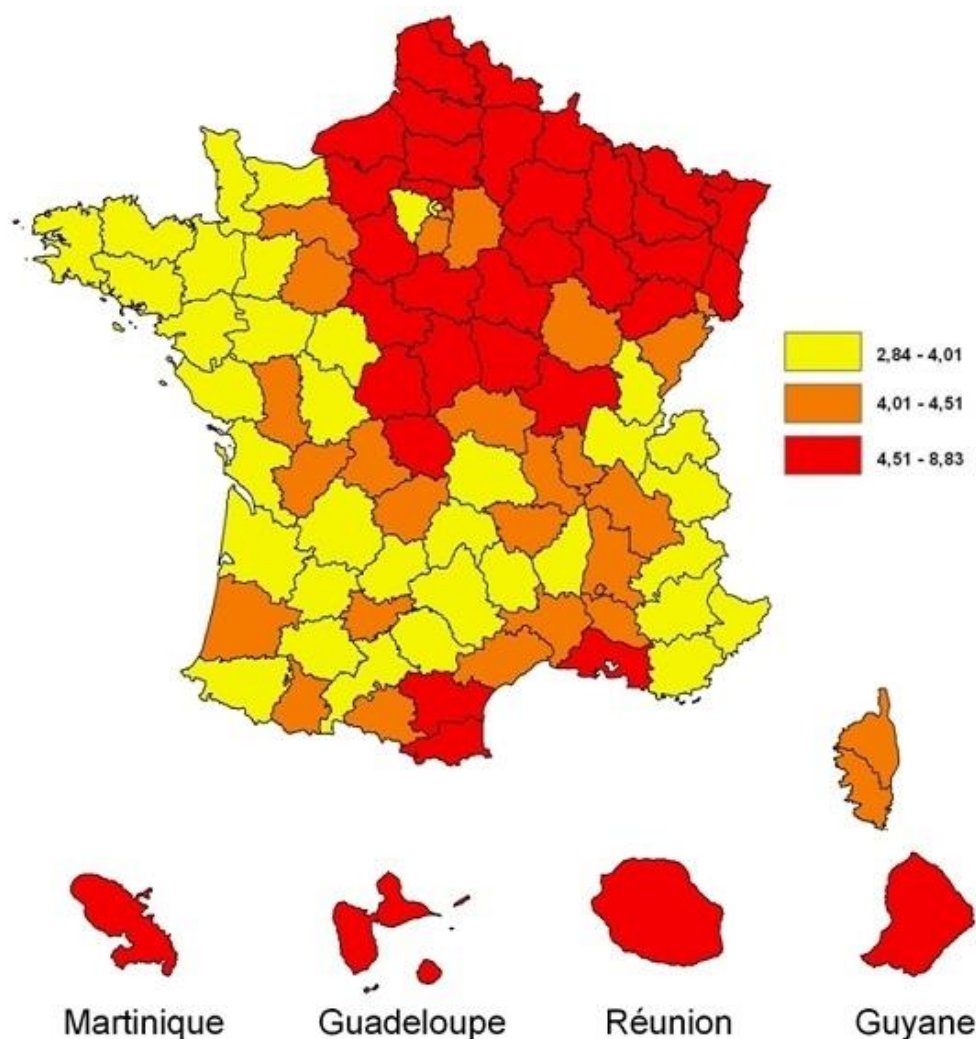


Evolution du nombre de personnes touchées par le diabète d'ici 2035 (21)

L'Europe compte 48 millions de diabétiques de type 2, ce chiffre dépassera les 65 millions en 2035.

En France, 3,5 millions de personnes sont atteintes de diabète de type 2.

500 000 à 800 000 français vivent sans savoir qu'ils sont diabétiques.



Prévalence du diabète (en pourcentage) en France en 2009 (22)

Le diabète et ses complications entraînent des coûts économiques très importants. Les dépenses de santé sont de 2,5 à 6,5 fois plus importantes pour les diabétiques que pour les patients non diabétiques.

En France, les dépenses liées au diabète ont atteint environ 7,5 milliards d'euros en 2011.

Ces coûts sont surtout dus aux complications et aux hospitalisations : dialyse, transplantation pour les patients en insuffisance rénale, suivi et amputation du pied diabétique, traitement de la rétinopathie...

Pour diminuer ces dépenses, il faut traiter l'hyperglycémie mais aussi traiter tous les facteurs de risques associés (tabagisme, hypertension...).

Les professionnels de santé doivent avoir un rôle de conseil auprès du patient diabétique (régime alimentaire, activité physique, observance du traitement, auto surveillance) mais ils doivent aussi expliquer aux malades que le diabète n'est pas une pathologie mineure, qu'elle peut s'accompagner de complications graves. (23)

4. Objectifs thérapeutiques et traitement du diabète de type 2

Le régime alimentaire et l'activité physique sont le traitement initial du diabète de type 2.

La pratique d'une activité physique de façon régulière permet de diminuer le risque de développer un diabète et permet une meilleure utilisation du glucose par les muscles. La diététique est très importante, le régime légèrement hypocalorique peut suffire pour perdre quelques kilos et diminuer la glycémie.

Si malgré le régime et l'activité physique les résultats ne sont pas suffisants, alors on met en place un traitement médicamenteux.

4.1. Objectifs thérapeutiques

Le dosage de l'HbA1c permet de contrôler l'équilibre glycémique des patients.

L'hémoglobine se lie au glucose donc plus la glycémie est élevée plus l'hémoglobine est liée au glucose.

Le pourcentage de l'hémoglobine glyquée reflète la glycémie moyenne du patient sur les 3 derniers mois.

Il est effectué 4 fois par an et permet d'évaluer l'efficacité du traitement.

Valeur HbA1c	Glycémie moyenne
6 %	1.2 g/l
7 %	1.5 g/l
8 %	1.8 g/l
9 %	2.10 g/l
10 %	2.40 g/l

Tableau de correspondance (24)

Comme le diabète de type 2 est une maladie évolutive, le traitement médicamenteux doit être souvent réadapté.

Selon l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), un contrôle strict des taux d'HbA1c a un stade précoce de la maladie a des effets positifs sur les complications micro et macrovasculaires du diabète.

Une étude plus récente ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabètes) sur des patients plus âgés avec un diabète plus ancien a montré un risque de mortalité plus élevé chez les diabétiques traités intensivement pour obtenir un taux d'HbA1C inférieur à 6% et pas de diminution significative des complications macrovasculaires.

L'étude ADVANCE (Action in diabetes and Vascular disease, perindopril and indapamide Controlled Evaluation) a prouvé que le traitement strict de la baisse de la glycémie (HbA1c inférieur à 6,5%) diminue le risque de complications du diabète, avec une diminution de 21% du risque de maladie rénale (33% quand un traitement de la pression artérielle est associé à celui du diabète) et une réduction de 12% des décès par accidents cardiovasculaires (24% avec le contrôle associé de la pression artérielle) mais cette diminution n'est pas significative par rapport à un traitement standard (HbA1c entre 7 et 7,5%) et le contrôle intensif peut entraîner plus d'hypoglycémies.

Le taux idéal à atteindre pour les diabétiques est donc fixé selon l'ancienneté du diabète, l'état général du patient et les facteurs de risques associés. (7,25)

4.2. Stratégie de prise en charge du diabète recommandée par l'ANAES, janvier 2013

Chez le sujet sain, l'HbA1c est inférieure à 6%.

Lorsque le diabète de type 2 est diagnostiqué, on peut commencer par un traitement non pharmacologique sur une durée de 4 à 6 mois : régime alimentaire et exercice physique.

Le taux d'HbA1c recommandé doit être $\leq 6,5\%$ en cas de grossesse, chez les patients avec un diabète récent, avec une espérance de vie supérieure à 15 ans et qui n'ont pas d'antécédents cardiovasculaires.

Ce taux doit être $\leq 7\%$ chez les diabétiques avec une insuffisance rénale modérée ou un antécédent cardiovasculaire non évolué.

Il doit être $\leq 8\%$ chez les diabétiques avec une espérance de vie inférieure à 5 ans ou avec des complications cardiovasculaires évoluées, ou avec un diabète évoluant depuis plus de 10 ans. Chez les personnes âgées (plus de 75 ans) dites « fragiles » (état de santé intermédiaire) et chez les diabétiques en insuffisance chronique sévère ou terminale, cet objectif est également recommandé.

Chez les personnes âgées dites « malade », l'objectif est d'avoir un taux $< 9\%$ et surtout d'éviter les complications et les hypoglycémies. (7)

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : - avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) - ou avec des complications macrovasculaires évoluées - ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : - infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque - atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritonculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) - atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) - artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique - accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois)	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A ² et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

¹ Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des alphaglucosidases)

² Stades 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m², 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m², stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m² et 5 : < 15 ml/min/1,73 m²

Objectif de l'HbA1c en fonction du profil du patient (26)

Si l'HbA1c est ≥ à l'objectif à deux contrôles successifs éloignés de 3 à 4 mois, un traitement par antidiabétiques oraux sera mis en place.

Le traitement sera réévalué tous les 3 à 6 mois.

Si le diabète est très déséquilibré avec un taux d'HbA1c supérieur à 10% ou des glycémies répétées supérieures à 3 g/L, une bithérapie ou un traitement par insuline peuvent être instauré directement. Par la suite, selon l'évolution de la glycémie, il sera possible de repasser de la bithérapie à une monothérapie ou de l'insuline à un traitement par voie orale.

En traitement de première intention, on utilise la metformine.

Si cette dernière est contre indiquée ou mal tolérée, on préférera un sulfamide hypoglycémiant en surveillant la prise de poids et le risque d'hypoglycémies.

Si les sulfamides sont également contre indiqués ou mal tolérés, on traitera avec un inhibiteur des α glucosidases ou le répaglinide.

Les inhibiteurs de la DPP-4 peuvent être prescrits en dernier recours mais ils ne sont pas remboursés en monothérapie.

En bithérapie, on privilégie l'association metformine et sulfamides hypoglycémiants si après 6 mois de monothérapie, l'HbA1c reste $>$ à l'objectif.

Si les sulfamides sont contre indiqués ou mal tolérés, et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1%, on associera à la metformine soit :

- le répaglinide (si prise alimentaire irrégulière)
- un inhibiteur des α glucosidases (pour ne pas avoir d'hypoglycémies)
- un inhibiteur de la DPP-4 (pour éviter les hypoglycémies et la prise de poids).

Si les sulfamides ne sont pas indiqués et que l'écart à l'objectif est $>1\%$, on associera à la metformine soit :

- l'insuline
- un analogue du GLP-1 si l'IMC >30 ou si la prise de poids et le risque d'hypoglycémies sous insuline sont gênantes.

Pour les patients traités en monothérapie par un sulfamide et dont l'écart à l'objectif est $< 1\%$, on associera soit :

- un inhibiteur des α glucosidases
- un inhibiteur de la DPP-4

Si l'écart est $> 1\%$, on associera soit :

- l'insuline
- un analogue du GLP-1 si l'IMC >30 ou si la prise de poids et le risque d'hypoglycémies sous insuline ne sont pas indiqués.

Si la bithérapie sulfamide/ inhibiteur des α glucosidases ou sulfamide/inhibiteur de la DPP-4 est inefficace, on peut proposer soit l'association sulfamide/insuline ou sulfamide/analogue du GLP-1.

Si les patients traités par répaglinide, inhibiteurs des α glucosidases ou inhibiteur de la DPP-4 en monothérapie n'ont pas une glycémie équilibrée, on introduit alors l'insuline.

Si la bithérapie n'a pas d'effets bénéfiques après 6 mois, on passera à une trithérapie.

Si la bithérapie metformine/sulfamide est inefficace et que l'écart à l'objectif est $< 1\%$, on associera soit:

- un inhibiteur des α glucosidases
- un inhibiteur de la DPP-4

Si l'écart à l'objectif est $> 1\%$, on associera soit:

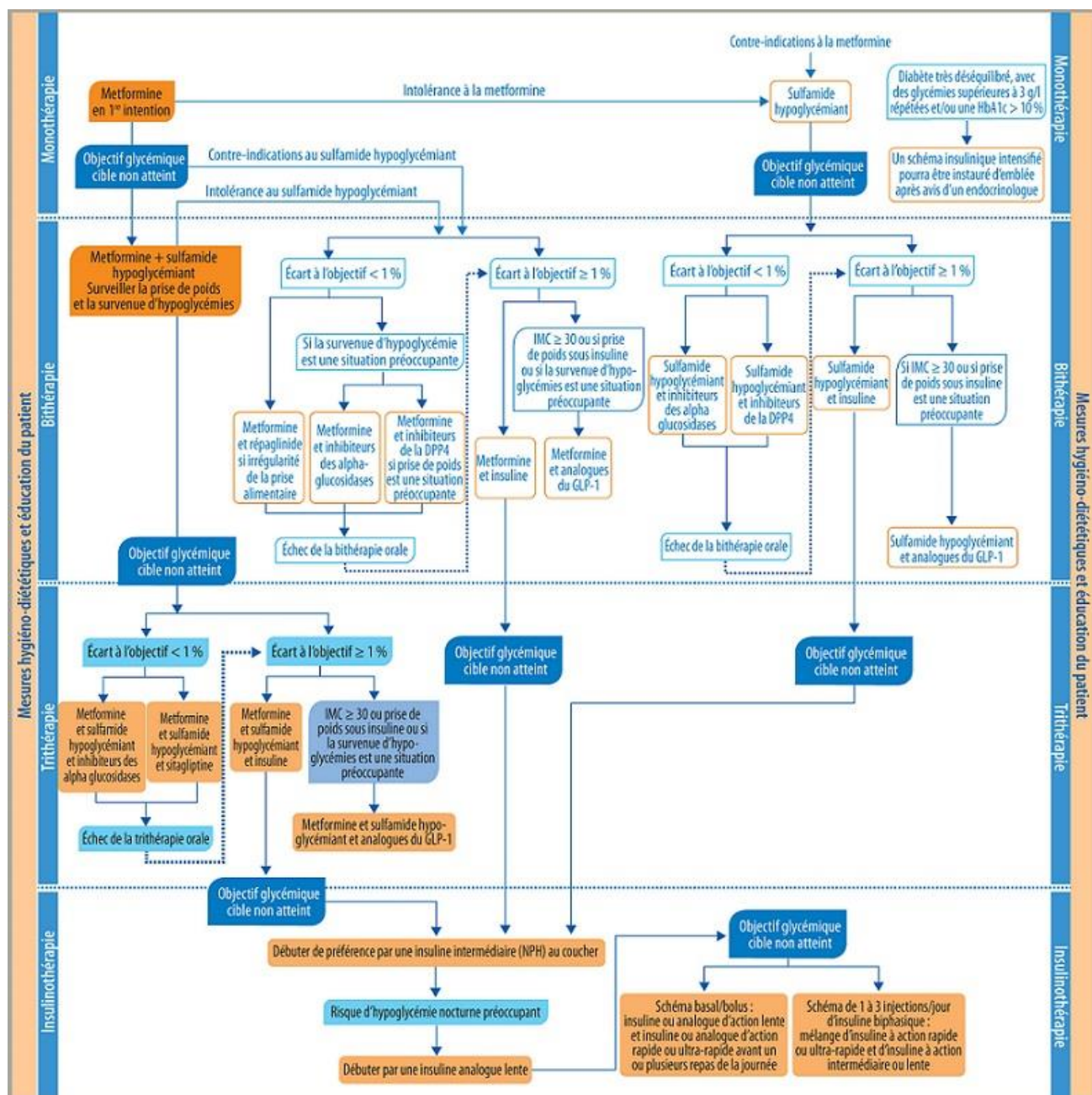
- l'insuline
- un analogue du GLP-1 si l'IMC >30 ou si la prise de poids et le risque d'hypoglycémies sous insuline ne sont pas souhaitables.

Si la trithérapie par voie orale incluant la metformine et un sulfamide n'est pas efficace, on peut associer ces deux derniers soit :

- à l'insuline
- à un analogue du GLP-1

Dans le cas où une insulinothérapie doit être mise en place, la metformine sera conservée.

La posologie des sulfamides ou du répaglinide sera adaptée pour éviter les risques d'hypoglycémies et les inhibiteurs des α glucosidases et les inhibiteurs de la DPP-4 seront arrêtés. (7)



Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 (27)

4.3. Le traitement non pharmacologique

La pratique régulière d'une activité physique et un régime alimentaire sont la première étape du traitement du diabète de type 2.

Une activité physique régulière pendant 30 à 45 minutes, tous les deux jours peut permettre une perte de poids et une diminution de la glycémie mais aussi de la tension et des valeurs lipidiques.

Le tissu musculaire est le principal métaboliseur du glucose. Lors de l'exercice physique la glycogénolyse musculaire augmente ainsi que le transport du glucose et celui-ci dure jusqu'à 12 ou 24 heures après l'effort.

Le sport entraîne aussi une augmentation de 20% de la sensibilité des tissus à l'insuline et augmente la lipolyse musculaire.

Un exercice physique régulier a pour conséquences une meilleure oxygénation des tissus, un maintien du tonus de la paroi des vaisseaux, une diminution de la pression artérielle, une diminution du taux de triglycérides, une augmentation du HDL-cholestérol.

La graisse au niveau de l'abdomen augmente l'insulinorésistance donc une diminution du poids et de la masse grasseuse au niveau abdominale améliore la glycémie.

Le régime du diabétique n'est plus un régime « sévère » hypocalorique et hypoglucidique.

Le sucre et les produits sucrés ne sont plus supprimés mais pris en quantité limitée au moment des repas.

Ces produits contenant des glucides se différencient selon leur index glycémique (c'est-à-dire leur capacité à augmenter la glycémie quand on les consomme).

Les sucres apportés par les féculents, les légumineuses et les fruits sont à privilégier car ils sont riches en fibres et en vitamines et ont un index glycémique moyen.

Les sucreries comme les pâtisseries, boissons sucrées, confiseries, confitures sont à éviter ainsi que les boissons alcoolisées.

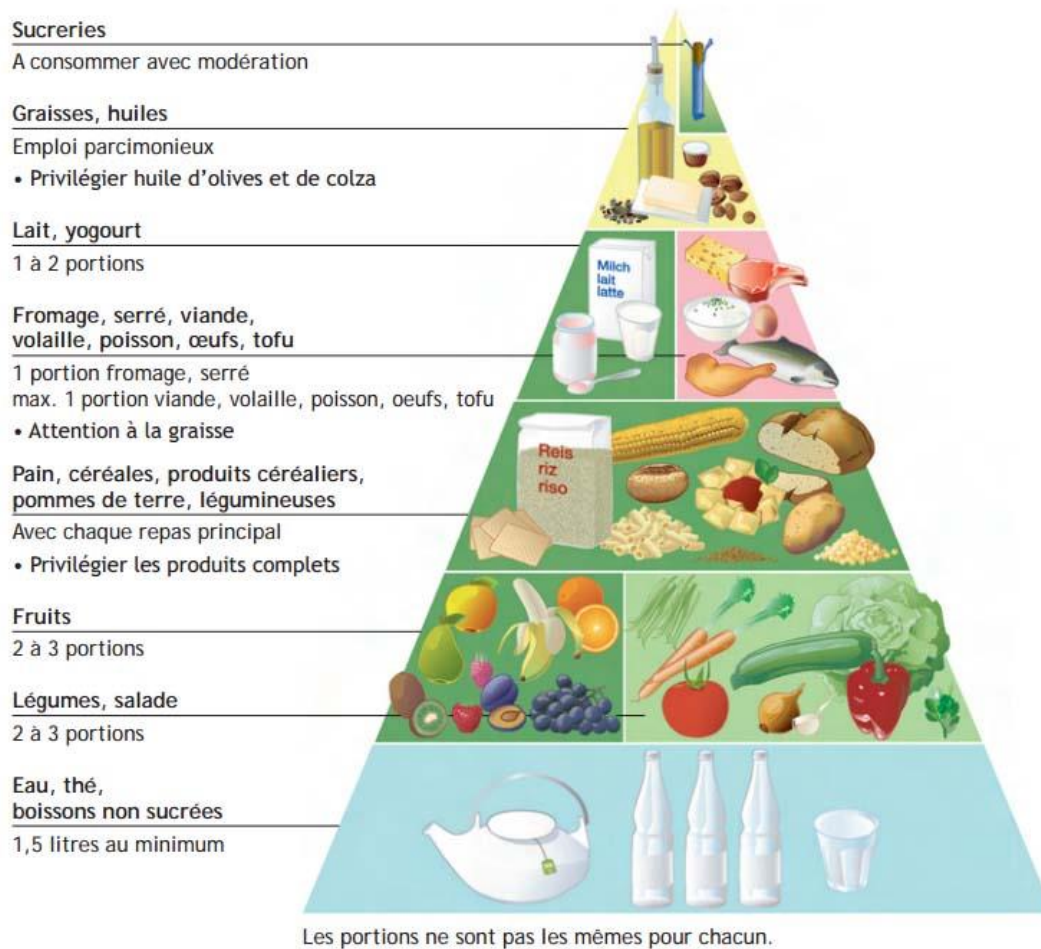
Le diabétique doit aussi limiter tous les aliments riches en graisses. En effet, les graisses diminuent l'efficacité de l'insuline et provoquent donc une élévation de la glycémie. Plutôt que des graisses d'origine animales (viande rouge, beurre, crème fraîche...) ou industrielles (plats préparés, biscuits...), le diabétique doit consommer des matières grasses insaturées se trouvant dans les poissons gras, les huiles végétales ou les fruits oléagineux.

Les protides représentent environ 20% de l'apport énergétique quotidien. Il faut limiter la consommation de viandes grasses et préférer les viandes maigres comme les volailles, les laitages allégés (demi-écrémés ou écrémés).

Les fibres sont aussi importantes dans le régime du diabétique. Elles augmentent la sensibilité à l'insuline et retardent l'absorption des glucides rapides par l'intestin. Elles se trouvent dans les fruits et légumes mais aussi dans les céréales complètes et dans les légumes secs.

En conclusion, le diabétique peut consommer de tout à condition d'être raisonnable sur la fréquence et la quantité.

Si après 3 à 6 mois d'une prise en charge hygiéno-diététique, l'HbA1c reste supérieur à 7 %, il faut passer à un traitement médicamenteux par les antidiabétiques oraux. (7, 28, 29, 30)



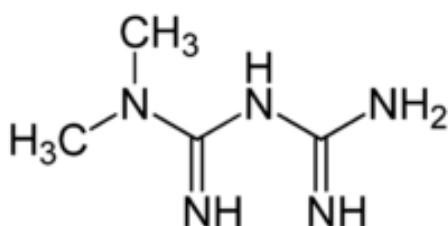
La pyramide alimentaire (31)

4.4 .Les antidiabétiques oraux

On peut classer les antidiabétiques en trois catégories :

- ceux qui stimulent la sécrétion d'insuline (sulfamides hypoglycémiants, glinides, incrétinomimétiques étudiés dans la deuxième partie)
- ceux qui diminuent l'insulinorésistance (biguanides, glitazones)
- ceux qui diminuent la résorption des glucides (inhibiteurs des α glucosidases).

4.4.1. Les biguanides (32, 33, 34)



Formule de la metformine (35)

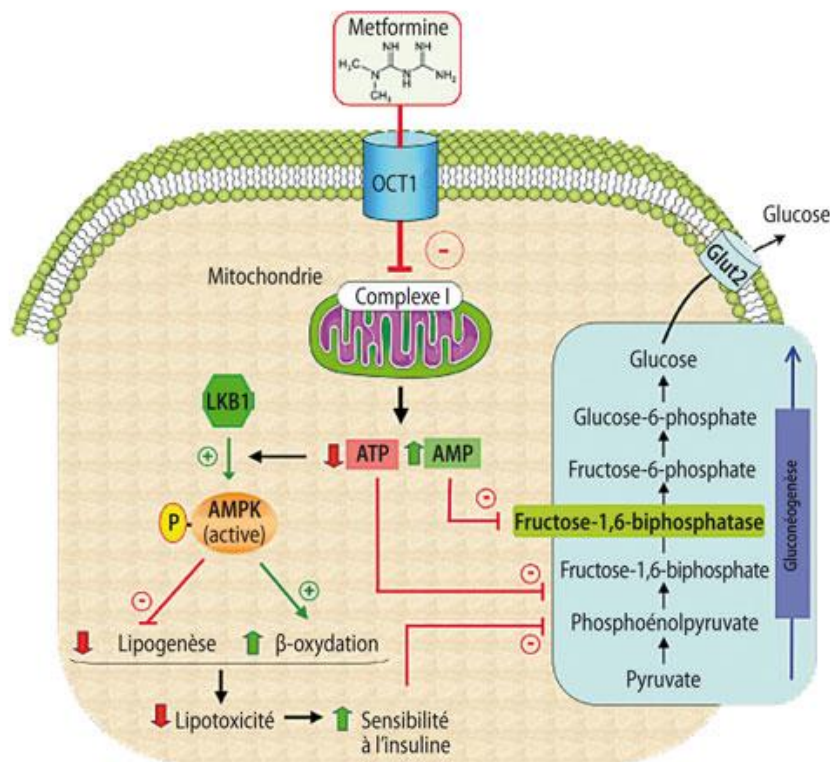
La metformine reste le seul biguanide disponible sur le marché mondial.

Elle existe sous deux formes de sels : chlorhydrate de metformine (Glucophage® 500, 850 ou 1000 mg), embonate de metformine (Stagid® 700 mg).

Après absorption par voie orale de la metformine, le taux maximal est atteint environ en 2 heures et la concentration plasmatique d'équilibre en 24 à 48 heures. La metformine n'est pas métabolisée, elle est éliminée par voie urinaire (50 à 85 % en 24 heures). Sa demi-vie d'élimination est de 4 heures.

La metformine ne stimule pas la sécrétion d'insuline, elle potentialise l'action de celle-ci. Elle diminue ou normalise la glycémie sans provoquer d'hypoglycémie.

Elle augmente l'utilisation et le stockage du glucose par les muscles, diminue la production hépatique du glucose et ralentit son absorption intestinale.



AMPK : AMP-activated protein kinase ; Glut2 : Glucose transporter 2 ; LKB1 : Liver Kinase B1 ; OCT1 : organic Cation Transporter 1.

Mécanisme d'action de la metformine (36)

La synthèse de glucose par le foie se fait avec l'aide d'énergie sous forme d'ATP. En inhibant la chaîne respiratoire mitochondriale qui produit l'ATP, la metformine diminue la synthèse hépatique du glucose.

Elle active aussi l'enzyme AMPK ce qui diminue la synthèse hépatique des lipides, le taux d'acides gras libres et la production de LDL.

Elle favorise également la perte de poids grâce à un effet anorexigène, c'est pourquoi elle est utilisée pour le traitement des diabétiques de type 2 en surpoids ou obèses.

La metformine peut entraîner des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, goût métallique dans la bouche).

Ces effets secondaires peuvent être évités avec la mise en place d'une posologie progressive et une administration en milieu ou fin de repas. Parfois ces effets indésirables nécessitent un arrêt définitif de la metformine chez les patients qui sont intolérants.

Le plus grave (et le plus rare) des effets indésirables de la metformine est le risque d'acidose lactique.

Le catabolisme anaérobie du glucose produit des lactates qui sont ensuite utilisés par le foie pour la néoglucogenèse hépatique.

Les lactates peuvent s'accumuler en cas d'augmentation de leur production (hypoxie tissulaire) ou diminution de leur élimination au niveau du foie et du rein.

La metformine augmente le taux de lactates du fait de son action sur la production de glucose par le foie.

La metformine est éliminée par voie rénale et si celle-ci est déficiente, la metformine s'accumule et provoque l'apparition d'une acidose lactique qui se manifeste par des douleurs, crampes musculaires et une fatigue importante.

Cette acidose peut être mortelle, la metformine est donc contre indiquée chez tous les sujets pouvant avoir une fonction rénale défectueuse, une insuffisance hépatique ou ayant une maladie pouvant provoquer une hypoxie tissulaire (déshydratation, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire).

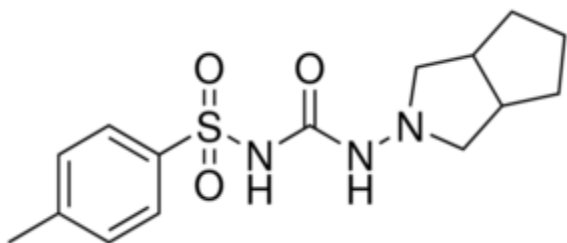
Elle est contre indiquée également en cas d'intoxication alcoolique aigüe, de grossesse et d'allaitement.

La metformine doit être arrêtée deux jours avant et après un examen radiologique par les agents de contrastes iodés (car ils entraînent une déshydratation et peuvent entraîner une acidose lactique) et en cas d'anesthésie générale.

La metformine est utilisée en première intention dans le traitement du diabétique de type 2 obèse ou en surpoids non équilibré par le régime seul et l'activité physique. Elle peut être associée à d'autres antidiabétiques oraux et à l'insuline.

Elle diminue le taux d'HbA1c d'environ 1%.

4.4.2. Les sulfamides hypoglycémiants (37, 38, 39)



Formule du gliclazide Diamicron® (40)

	Dose par cp (mg)	Durée de 1/2 vie (heures)	Durée maximale d'action (heures)	Liaison aux protéines (%)	Métabolites	Voie d'élimination
Sulfamides de 2^e génération						
Daonil (glibenclamide)	5	10-16	24	99	actifs (3 OH glibenclamide) + inactif	R (50) + B %
Hémi-Daonil	2,5	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem
Daonil faible	1,25	Idem	idem	Idem	Idem	Idem
Diamicron (gliclazide)	80	12	24	94	inactifs	R (60-70 %) + B
Glibenèse Minidiab (glipizide)	5	3-7	24	92-99	inactifs	R (68 %) + B
Sulfamides à libération prolongée						
Amarel (glimépiride)	1-2-4	> 24	> 24	99	actifs	R (58 %) + B
Diamicron 30 (gliclazide 30) Diamicron 60 (gliclazide 60)	30 60	Libération prolongée	> 24	94	inactifs	R (60-70 %) + B
Ozidia (glipizide)	5	Idem	> 24	92-99	inactifs	R (68 %) + B

Classement des sulfamides hypoglycémiants selon leur durée d'action (41)

Les sulfamides hypoglycémiants sont absorbés rapidement et sont très liés aux protéines plasmatiques. Leur métabolisme se fait au niveau du foie et ils sont éliminés par les reins (sauf le glipizide qui a une élimination hépatique).

Les sulfamides se fixent sur un récepteur (SUR : sulfonylurea receptor) présent sur la membrane de la cellule β des îlots de Langerhans.

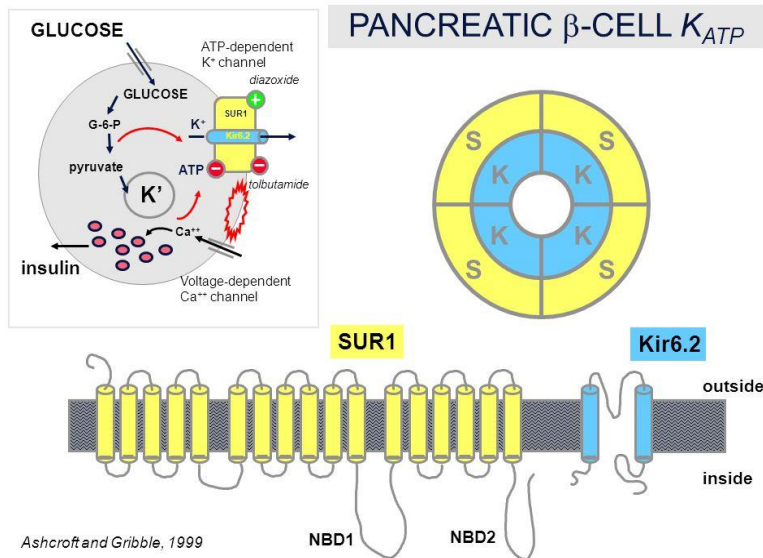
Cette fixation inhibe la sortie de potassium hors de la cellule par fermeture des canaux potassiques ATP dépendants.

La concentration de potassium dans la cellule augmente et provoque l'ouverture des canaux calcium voltage-dépendants. L'augmentation du calcium intracellulaire entraîne alors la sécrétion d'insuline.

Les sulfamides hypoglycémiants ont également une action extra-pancréatique. Ils augmentent la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline et diminuent la captation de cette dernière par le foie.

Ils augmentent le nombre de transporteurs actifs du glucose dans les cellules musculaires et adipeuses et donc augmentent l'entrée de glucose dans ces cellules.

Les sulfamides stimulent la lipogenèse et la glycogénogenèse dans les cellules musculaires et adipeuses en augmentant l'activité de la phospholipase C.



Mécanisme d'action des sulfamides (42)

Le principal effet indésirable des sulfamides est l'hypoglycémie.

Elle peut être due à une posologie trop forte ou à une mauvaise élimination du médicament (insuffisance rénale, insuffisance hépatique), à une alimentation trop pauvre en glucides ou encore à une interaction médicamenteuse.

Le risque d'hypoglycémie s'observe avec tous les sulfamides hypoglycémisants mais surtout avec ceux qui ont une longue durée d'action.

Pour éviter cet effet indésirable, on commence le traitement à la posologie minimale et on augmente progressivement la dose.

On conseille aux patients de contrôler leur glycémie une fois par semaine et de ne pas prendre leur médicament s'ils doivent sauter un repas ou s'ils ont une activité physique intense.

On traite cette hypoglycémie en prenant du sucre par voie orale ou dans les cas les plus graves par injection de glucose par intraveineuse.

Le deuxième effet secondaire le plus fréquent est la prise de poids due à la stimulation de l'insulinosécrétion.

Il existe d'autres effets indésirables plus rares comme :

- des troubles gastro-intestinaux
- des troubles cutanés de type allergique
- des troubles hépatobiliaires et hématologiques
- un effet antabuse avec l'alcool.

Certains médicaments peuvent augmenter l'action des sulfamides hypoglycémisants :

- par modification de la fraction liée aux protéines (sulfamides, anticoagulants coumariniques, salicylés, phénylbutazone).
- par diminution du métabolisme hépatique (sulfamides, anticoagulants coumariniques, chloramphénicol, miconazole, fluconazole, cimétidine)

-par diminution de l'élimination rénale
(salicylés, phénylbutazone, allopurinol, clofibrate, probenecid, inhibiteurs de l'enzyme de conversion).
D'autres médicaments peuvent diminuer l'effet hypoglycémiant :
- phénobarbital, rifampicine (inducteurs enzymatiques), les glucocorticoïdes.

Les sulfamides hypoglycémiants sont contre indiqués chez l'insuffisant rénal sévère et l'insuffisant hépatique sévère, en cas d'allergie aux sulfamides, de grossesse ou d'allaitement.

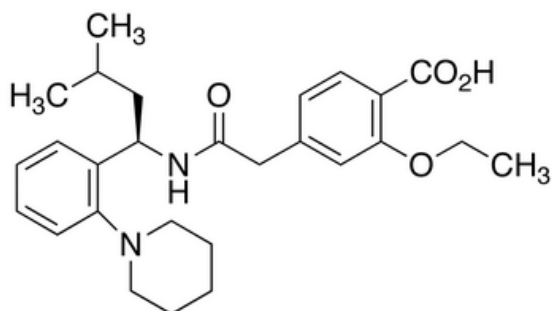
Les sulfamides hypoglycémiants sont utilisés en monothérapie chez le diabétique de type 2 non équilibré par un régime seul et ne présentant pas d'obésité ou de surpoids en deuxième intention si la prescription de metformine n'est pas possible en monothérapie.

Ils peuvent être associés aux autres antidiabétiques oraux sauf les glinides.

L'association metformine + sulfamides est la bithérapie à privilégier.

Les sulfamides hypoglycémiants diminuent l'HbA1c de 1 à 2 % et peuvent entraîner une prise de poids de 2 à 3 Kg.

4.4.3. Les glinides (2, 43)



Formule du répaglinide(44)

Les glinides sont des insulinosécréteurs comme les sulfamides. Ils agissent aussi sur le canal potassique mais en se fixant sur un site différent de celui des sulfamides. En France, une molécule est commercialisée : le répaglinide = Novonorm ®.

L'effet des glinides est plus rapide car ils sont vite absorbés et sa durée d'action est plus courte que les sulfamides (la demi-vie d'élimination est d'environ 1 heure, élimination totale en 4 à 6 heures).

Ils sont très liés aux protéines plasmatiques, sont métabolisés par le foie et éliminés par la bile.

Les doses usuelles sont de 0,5 à 4 mg avant les repas, sans dépasser 16 mg par jour. Il faut adapter les doses en fonction de la glycémie et de la prise ou non d'un repas. Si le patient saute un repas, il sautera aussi sa prise de répaglinide pour éviter l'hypoglycémie.

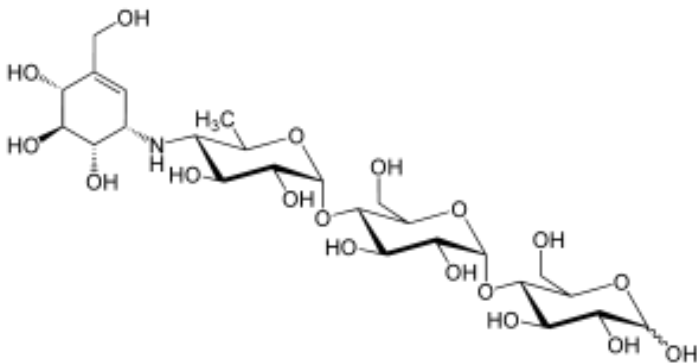
Ils peuvent être utilisés avec précaution chez l'insuffisant rénal et les personnes âgées mais ils sont contre indiqués chez l'insuffisant hépatique sévère, en cas de grossesse ou d'allaitement.

Les glinides ont une efficacité semblable à la metformine. Ils peuvent être utilisés dans le traitement du diabète de type 2 lorsque la metformine est mal tolérée ou contre indiquée.

Ils peuvent également être utilisés en association avec la metformine quand celle-ci n'est pas suffisante. Ils ne sont jamais associés aux sulfamides.

Ils diminuent le taux d'HbA1c d'environ 1,8% et peuvent entrainer une prise de poids d'environ 3 Kg.

4.4.4. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases (45,46)



Formule de l'acarbose (47)

Ils sont représentés par le Glucor® (acarbose) et le Diastabol® (miglitol).

L'acarbose n'est pas très absorbé par la muqueuse digestive. Il se fixe peu sur les protéines plasmatiques et il est métabolisé par les intestins. Sa demie- vie d'élimination est de 6 à 8 heures et celle-ci se fait par voie fécale (51%) et urinaire (35%).

Les glucides consommés pendant les repas sont métabolisés par l'amylase salivaire et pancréatique en disaccharides (saccharose, lactose, maltose) puis par les alpha-glucosidases en monosaccharides. Ce sont ces monosaccharides qui traverseront la barrière intestinale.

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases empêchent la transformation en monosaccharides et diminuent l'absorption des glucides. Ces derniers restent dans l'intestin et sont éliminés dans les selles. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases diminuent la glycémie post prandiale.

En début de traitement, des effets indésirables digestifs (flatulences, douleurs digestives, diarrhées) sont fréquents. Ils sont la conséquence de la fermentation des sucres dans l'intestin.

Pour éviter ces effets secondaires, il est conseillé de commencer par des posologies faibles (50 mg par jour) en début de repas puis d'augmenter petit à petit les posologies (posologie maximale : 100 mg x 3).

Ils sont contre-indiqués chez les patients atteints de maladies chroniques associant des troubles de la digestion et de l'absorption, de MICI ou d'hernie intestinale, en cas d'insuffisance rénale sévère, de grossesse ou d'allaitement.

Dans le traitement du diabète de type 2, ils peuvent être administrés seul ou associés aux sulfamides hypoglycémiants et/ou aux biguanides.

Ils diminuent l'HbA1c de 0,5 à 1%.

4.4.5. Les thiazolidinediones (48, 49)

Les thiazolidinediones étaient une classe de molécules très prometteuses dans le traitement du diabète de type 2.

Elles sont représentées par trois molécules : la troglitazone retirée du marché en mars 2000 suite à des cas d'hépatotoxicité, la pioglitazone (Actos®) retirée en 2011 et la rosiglitazone (Avandia®) retirée en 2010.

Leur mécanisme d'action permettait à l'organisme d'utiliser plus efficacement l'insuline en rendant les cellules plus sensibles à cette dernière et ils avaient une action sur le métabolisme des lipides et du glucose. En diminuant la biodisponibilité des acides gras libres au niveau des muscles, ils favorisaient l'utilisation du glucose.

Mais les glitazones avaient de nombreux effets indésirables : prise de poids, rétention hydrosodée, risque d'insuffisance cardiaque, élévation des transaminases.

Au fil des années, le nombre d'effets indésirables a augmenté avec une baisse de l'acuité visuelle, une augmentation du nombre de fractures distales chez les femmes, une augmentation des infarctus du myocarde avec la rosiglitazone, et avec la pioglitazone une augmentation des cancers de la vessie. Avec la réévaluation de ces effets secondaires, l'Afssaps a demandé le retrait et l'arrêt de commercialisation de ces molécules.

5. Conclusion

Le diabète de type 2 est une pathologie qui provoque de nombreuses complications micro et macrovasculaires. Pour diminuer ces risques, le traitement doit permettre un bon contrôle de la glycémie.

La metformine, les sulfamides, les glinides et les inhibiteurs de l'alpha glucosidase font baisser l'HbA1c de 0,5 à 2% mais ces molécules ne sont pas toujours bien tolérées entre les risques d'hypoglycémies, les prises de poids et les intolérances digestives.

Une autre famille d'hypoglycémifiants, les incrétinomimétiques, ont été commercialisés en 2008. Ils rentrent dans la stratégie thérapeutique recommandée par l'ANAES en association avec d'autres antidiabétiques et permettent de retarder le passage à l'insulin.

2^{ème} partie : Les incrétinomimétiques

1. Mécanisme d'action (50)

Une classe récente de médicaments agissant sur le système incrétine permet de retarder le passage à l'insuline des patients diabétiques de type 2.

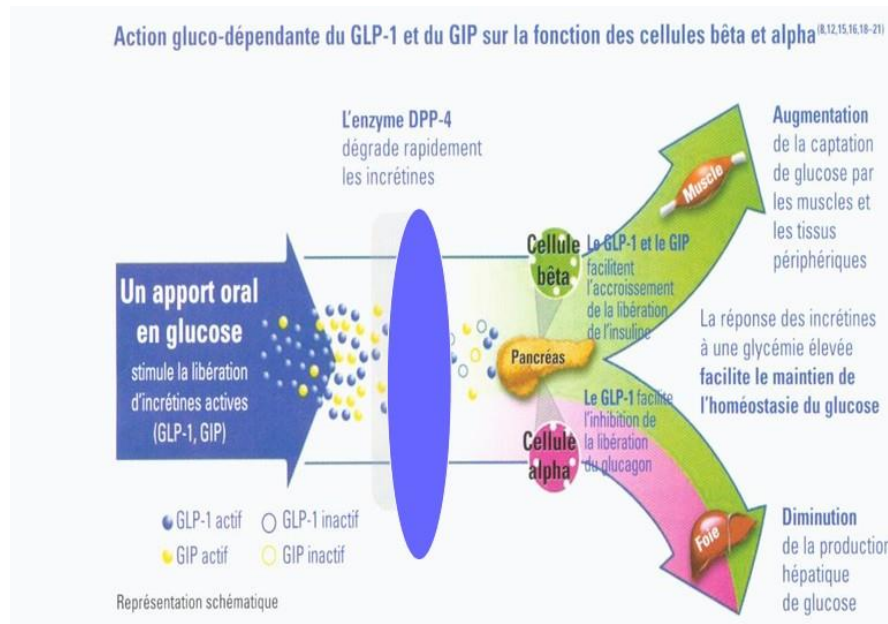
Les incrétines, le GIP (Glucose-dépendant Insulinotropic Peptide) et le GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1), sont des hormones synthétisées par la paroi intestinale quand elle est en contact avec des glucides donc lors du repas.

Ces hormones stimulent la sécrétion d'insuline mais seul le GLP-1 inhibe la sécrétion du glucagon diminuant ainsi la production hépatique du glucose.

Près de la moitié de l'insuline sécrétée pendant un repas est la conséquence des incrétines.

Les propriétés du GLP-1 ont un grand intérêt dans le traitement de l'hyperglycémie malheureusement cette hormone est dégradée très rapidement dans le sang par des enzymes, la DPP-4 (DiPeptyl Peptidase 4) et l'endopeptidase neutre (NEP).

Deux types de médicaments incrétinomimétiques ont donc été développés : les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4.



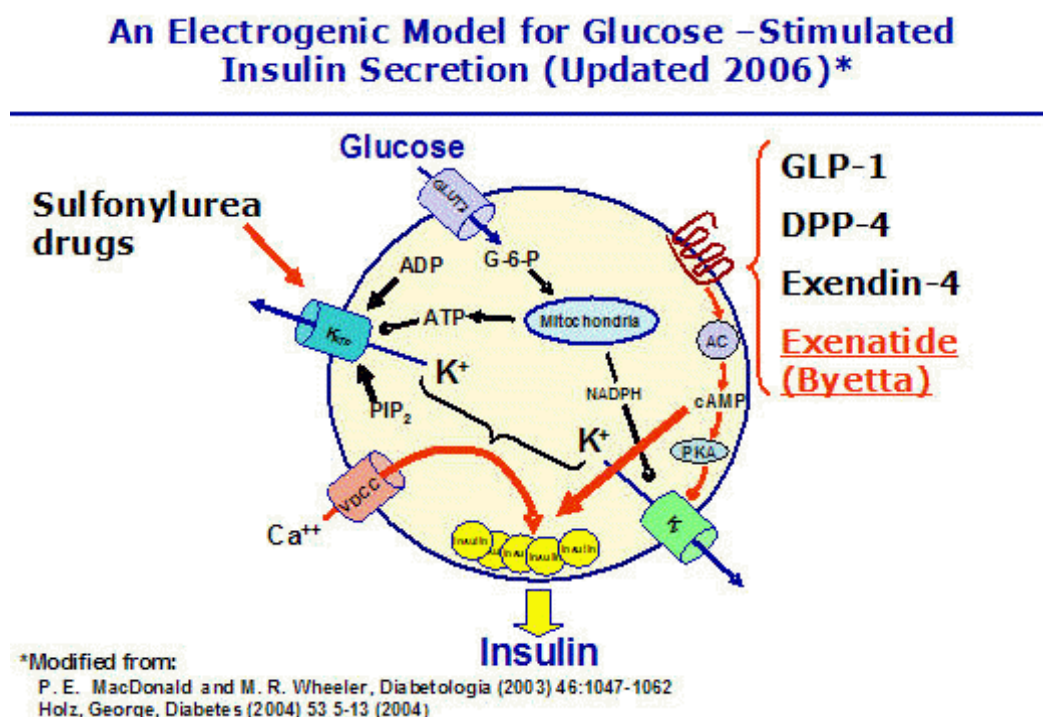
Mécanisme d'action des incrétines (51)

2. Les analogues du GLP-1 (50)

Ce sont des peptides avec une structure et une action identique au GLP- 1 humain mais qui résiste à la dégradation par la DPP-4.

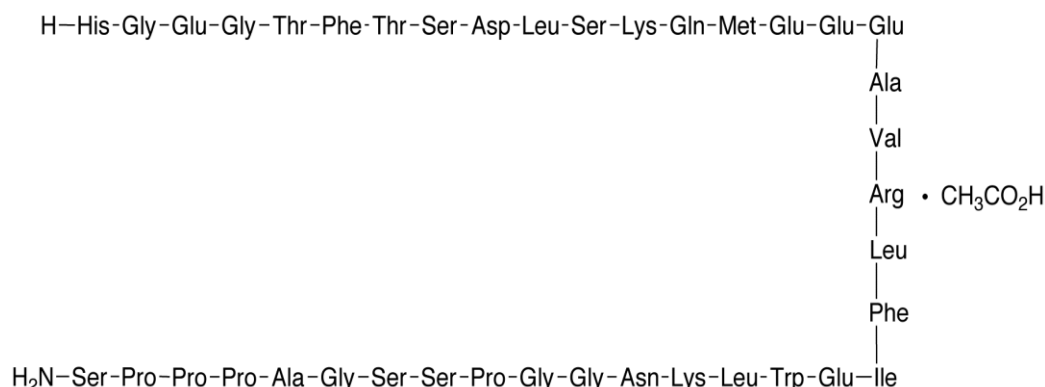
Ils se lient aux récepteurs du GLP-1 et par un mécanisme impliquant l'AMP cyclique, ils stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β et réduisent la sécrétion de glucagon par les cellules α ce qui diminue la production de glucose par le foie.

Au niveau de l'estomac, ils ralentissent la vidange gastrique et agissent sur le système nerveux central pour déclencher la sensation de satiété.



Mécanisme d'action des analogues du GLP-1 (52)

2.1. L'exénatide Byetta® (53)



Formule chimique de l'exénatide (54)

2.1.1 Propriétés pharmacocinétiques

L'exénatide est un peptide de 39 acides aminés, analogue de l'exendine-4 provenant de la salive du lézard.

Après injection de l'exénatide, le pic plasmatique est atteint en 2 heures.

L'exénatide est dégradé essentiellement par voie rénale et sa demi-vie d'élimination est de 2,4 heures.

Cette demi-vie est augmentée en cas d'insuffisance rénale. Une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine entre 50 et 80 mL/mn) à modérée (Cl créatinine entre 30 et 50 mL/mn) diminue la clairance de l'exénatide respectivement de 13% et 36%. Ce médicament sera donc administré avec précaution en cas d'insuffisance rénale modérée et il est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale grave (Cl créat <30 mL/mn).

2.1.2. Indication et mode d'administration

L'exénatide est utilisé en association avec la metformine et /ou un sulfamide hypoglycémiant dans le traitement du diabète de type 2 quand ces médicaments par voie orale ne sont pas suffisants pour stabiliser la glycémie. Il peut être administré également avec l'insuline.

Il est injecté 60 minutes avant les repas matin et soir, ou aux deux principaux repas de la journée en respectant un intervalle d'au moins 6 heures entre les deux injections. Il ne doit pas être injecté après le repas.

Le traitement débute à 5 µg deux fois par jour. Après un mois, la posologie peut être augmentée à 10 µg deux fois par jour (dose maximale). L'injection d'exénatide se fait dans la cuisse, la partie supérieure du bras ou de l'abdomen.

2.1.3. Efficacité clinique (55, 56)

En 2004, trois études cliniques prouvent l'efficacité de l'exénatide sur la diminution de l'HbA1c et sur la perte de poids chez des patients diabétiques de type 2 traités par metformine et /ou sulfamides.

La première étude (AMIGO 1) a été effectuée pendant 30 semaines sur 336 patients non stabilisés par un traitement par la metformine.

Le taux moyen de l'HbA1c au début de l'étude était de 8,2%.

Ce taux a diminué en moyenne de 0,9% chez les patients traités par l'exénatide 10 µg par rapport au groupe placebo, on a observé également une perte de poids de 2,5 kg. A la fin des 30 semaines, 46% des patients traités par exénatide 10 µg ont eu une diminution de l'HbA1c $\leq$ 7%.

	placebo	exénatide 5 µg	exénatide 10 µg
variation HbA1c (%)	0	-0,5	-0,9
% de patients avec HbA1c<7%	13%	31,6 %	46,4%
variation du poids (kg)	-0,2	-1,3	-2,6
variation de la glycémie a jeun (mmol/L)	0,79	-0,29	-0,56

Résultats Amigo 1

La deuxième étude (AMIGO 2) a été effectuée sur 377 patients qui avaient un taux d'HbA1c non stabilisé sous sulfamides.

Le taux moyen d'HbA1c au début de l'étude était de 8,6%.

Après une administration de 10 µg d'exénatide deux fois par jour pendant 30 semaines, on a observé une diminution de 1% de l'HbA1c par rapport au groupe placebo et une perte de poids d'environ 1kg.

	placebo	exénatide 5	exénatide 10
Variation de l'HbA1c (%)	0.17	-0.6	-1
% de patients avec HbA1c<7%	8,8	32,6	41,3
Variation du poids (kg)	-0,8	-1,1	-1,6
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L)	0,3	-0,3	-0,6

Résultats Amigo 2

La troisième étude (AMIGO 3) effectuée sur 733 patients non stabilisés par une association metformine/sulfamide hypoglycémiant, a montré une diminution moyenne de l'HbA1c de 1% chez les patients ayant reçus 10µg d'exénatide deux fois par jour pendant 30 semaines comparé au groupe placebo.

Le taux moyen d'HbA1c au début de l'étude était de 8,5%.

	placebo	exénatide 5	exénatide 10
Variation de HbA1c (%)	0,19	-0,73	-0,96
Variation du poids (kg)	-1,1	-1,6	-1,8
% de patients avec HbA1c<7%	9,2	27,4	33,5

Résultats Amigo 3

Ces études AMIGO ont été prolongées jusqu'à 52 semaines pour vérifier l'efficacité à long terme de l'exénatide. Pour les patients recevant de l'exénatide, la diminution de l'HbA1c est de 1 à 1,4% et la perte de poids de 2,9 à 4,5 kg.

Afin d'évaluer les effets à long terme de cette molécule, les patients de 3 études ont été regroupés, traités par l'exénatide à la posologie de 2 fois par jour (associée à la metformine et/ou sulfamide) et étudiés sur une durée de 3 ans.

Sur ces 217 patients avec un HbA1c moyen de 8,2%, on a constaté une diminution de l'HbA1c maintenu à 1% sur 3 ans ainsi qu'une perte de poids progressive de plus de 5 kg.

Le taux de triglycérides a diminué également de 12%, le cholestérol total de 5% et le LDL de 6%.

L'exénatide fait donc partie d'une classe médicamenteuse prometteuse du fait de ses effets sur la glycémie mais aussi sur les facteurs cardiovasculaires et peut être une alternative au passage à l'insuline.

2.1.4. Effets indésirables (53, 56, 57)

La tolérance et l'innocuité de l'exénatide a été étudié sur 5594 patients de 19 essais cliniques pendant 12 à 52 semaines.

3261 ont été traités par exénatide, les 2333 autres par un comparateur (placebo ou insuline).

L'effet indésirable le plus fréquent est les nausées (36,9% des patients sous exénatide).

Effets indésirables	Exénatide N=3261 n(%)	Comparateur N=2333 n(%)
Nausées	1202 (36,9)	193 (8,3)
Vomissements	442 (13,6)	67 (2,9)
Diarrhées	346 (10,6)	127 (5,4)
Vertiges	173 (5,3)	78 (3,3)
Maux de tête	275 (8,4)	173 (7,4)
Rhinopharyngites	288 (8,8)	219 (9,4)
Infections respiratoires	193 (5,9)	137 (5,9)

Effets indésirables observés lors des études de l'exénatide (57)

Des troubles gastro-intestinaux tels que les nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagiens ont également été observés lors des différentes études. L'exénatide n'est donc pas recommandé chez les patients atteints de maladie gastro-intestinale grave.

On peut observer également des allergies, des réactions au point d'injection, des érythèmes. Ces réactions restent rares mais existent.

Du fait de son action sur le poids, il faut faire attention à une perte de poids trop importante et trop rapide.

De nombreux cas d'hypoglycémie ont été observés surtout en association à un sulfamide ou à l'insuline, l'ajustement de la posologie de ces médicaments est donc conseillé et permet de diminuer ce risque.

Des troubles cardiaques sont également constatés depuis la commercialisation de ce produit (tachycardie, infarctus...) donc il faut être vigilant à l'instauration de ce traitement chez les patients atteints de maladie cardiaque.

L'administration d'exénatide peut altérer la fonction rénale et aggraver une insuffisance rénale. Il faut faire attention chez les patients qui sont déshydratés et/ou sous médicaments connus pour diminuer la fonction rénale comme les IEC, les AINS, les diurétiques.

D'après des études réalisées chez des rates traitées par l'exénatide pendant 2 ans, une augmentation du nombre d'adénomes bénins des cellules C de la thyroïde a été observée. Donc l'exénatide ne doit pas être administré à des patients avec des antécédents de carcinome médullaire de la thyroïde.

L'utilisation de l'exénatide augmenterait par 11 le risque de développer une pancréatite et par 3 un cancer du pancréas. La surveillance du patient est donc très importante, il faut faire attention aux symptômes de la pancréatite (douleur abdominale grave persistante, irradiant parfois jusqu'au dos avec ou sans vomissements). Si les patients ont des antécédents de pancréatite ou ont des facteurs de risque tels que la lithiase biliaire, l'alcoolisme, l'hypertriglycémie, la prescription de l'exénatide est à éviter. (58)

2.1.6. Interactions médicamenteuses (56)

L'exénatide ralentit la vidange gastrique et donc peut diminuer l'absorption de certains médicaments administrés par voie orale.

Il faut faire attention avec les médicaments à fenêtre thérapeutique étroite et les médicaments nécessitant une surveillance clinique. Si ces médicaments doivent être pris pendant un repas, le patient les prendra au cours du repas qui n'est pas précédé d'une injection d'exénatide.

Les médicaments dont l'efficacité dépend du seuil de concentration comme les antibiotiques ou les contraceptifs, devront être pris au moins 1 heure avant l'injection. Les formules gastro résistantes (comme les IPP) devront être pris 1 heure avant ou plus de 4 heures après.

L'exénatide peut augmenter l'INR en cas d'association avec la warfarine et/ou des dérivés de la coumarine. L'INR doit donc être surveillée au début du traitement et lors de l'augmentation de la posologie de l'exénatide.

Les injections d'exénatide peuvent augmenter la fréquence des battements cardiaques, il faut donc faire attention aux patients traités pour des problèmes cardiaques.

2.1.7. Contre-indications (56)

L'utilisation de l'exénatide est contre indiquée en cas d'hypersensibilité au produit, d'acidocétose diabétique, d'insuffisance rénale terminale ou grave.

Il est contre indiqué chez les patients dialysés, les diabétiques de type 1, les femmes enceintes ou allaitantes.

2.2. Exénatide hebdomadaire : Byduréon® (60, 61)

Le Byduréon® est une formule d'exénatide à libération prolongée commercialisée depuis juin 2015.

Il est injecté une fois par semaine toujours le même jour en sous cutanée n'importe quand dans la journée avec ou sans repas. Le patient doit respecter un intervalle d'au moins 24 heures entre chaque injection.

Il est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant.

Après deux semaines de traitement, les concentrations plasmatiques dépassent les concentrations moyennes efficaces et elles augmentent progressivement avec les semaines. Entre deux injections, cette concentration d'exénatide est maintenue.

L'exénatide est éliminé par filtration glomérulaire et dégradation protéolytique.

Il faut à peu près dix semaines après l'arrêt du Byduréon® pour que les concentrations plasmatiques diminuent.

Comme son élimination se fait surtout au niveau des reins, l'administration du Byduréon® chez les patients en insuffisance rénale terminale est contre indiquée et elle est surveillée chez les patients en insuffisance rénale modérée.

Plusieurs études ont vérifié la tolérance et l'efficacité de l'exénatide administrée de façon hebdomadaire.

L'étude **DURATION 1** sur 295 patients atteints du diabète de type 2 traités soit par une injection d'exénatide par semaine soit par deux injections quotidiennes a montré l'efficacité de cette administration hebdomadaire.

Le taux moyen d'HbA1c de départ était de 8,3%.

Après 30 semaines de traitement, l'HbA1c diminue de 1,9% dans le groupe sous injection hebdomadaire et de 1,5% dans le groupe sous injections biquotidiennes.

Pour les 22 semaines suivantes, les patients qui étaient sous injections quotidiennes sont passés à l'injection hebdomadaire.

Le taux d'HbA1c dans les deux groupes a continué à diminuer

Au bout de 52 semaines, 71% des patients avaient un taux d'HbA1c <7%, le poids des patients a également diminué : - 4,1 kg pour ceux traités par exénatide hebdomadaire et - 4,5 kg pour ceux qui sont passés de l'exénatide quotidien à l'exénatide hebdomadaire.

On a observé aussi une diminution de la pression artérielle systolique (-1,66 mmHg), du cholestérol total (-10,9 mg/dL), du LDL (-8mg/dL) et des triglycérides (-13%).

L'étude **DURATION 2** a évalué l'efficacité de l'exénatide hebdomadaire par rapport à la sitagliptine et à la pioglitazone chez 491 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés avec la metformine seule.

Les patients ont reçu soit 2 mg d'exénatide par semaine, soit 100 mg/j de sitagliptine, soit 45 mg/j de pioglitazone. Le taux moyen d'HbA1c au début de l'étude est de 8,5%. Après 26 semaines, 59% des patients sous exénatide ont un taux d'HbA1c de 7%, contre 44% pour le groupe sous sitagliptine et 31% pour celui sous pioglitazone.

On a donc une diminution de 1,5% de l'HbA1c avec l'exénatide, 0,9% avec la sitagliptine et 1,2% avec le pioglitazone.

La perte de poids était également plus importante pour les patients sous exénatide (-2,3 kg) que pour les autres groupes : sitagliptine (-0,8 kg), pioglitazone (prise de poids de 2,8 kg).

Comme dans l'étude Duration 1, la pression artérielle et le taux de cholestérol ont diminué.

L'étude **DURATION 3** est un essai de 26 semaines sur 456 diabétiques de type 2 mal contrôlés malgré un traitement par voie orale.

Les patients ont reçu soit une dose hebdomadaire d'exénatide 2 mg soit une injection quotidienne d'insuline glargine.

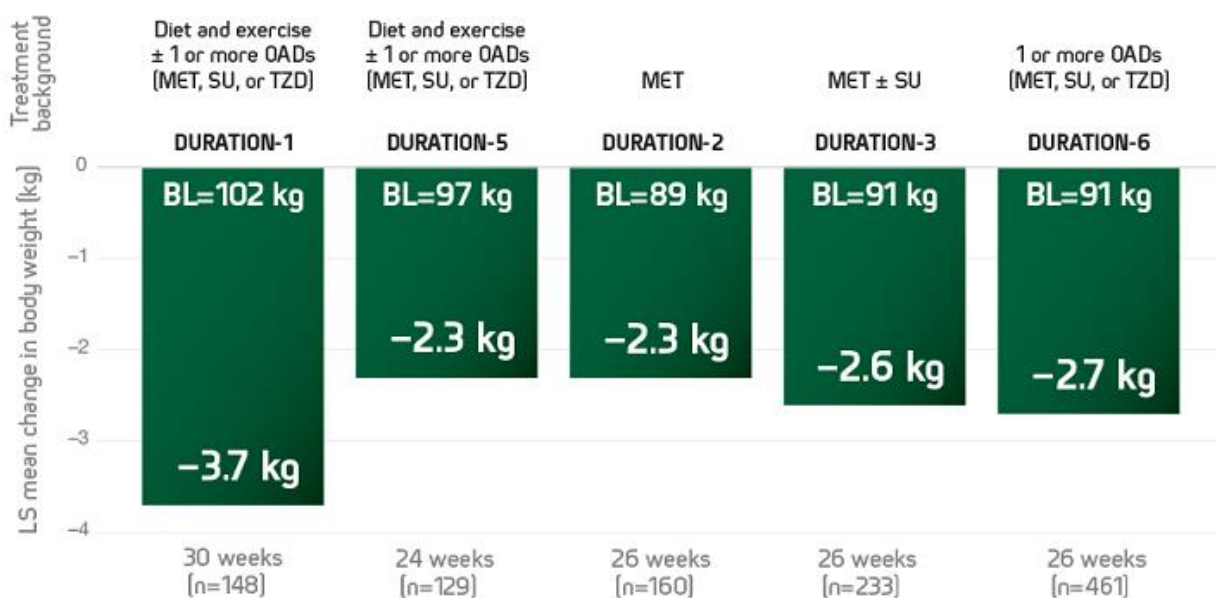
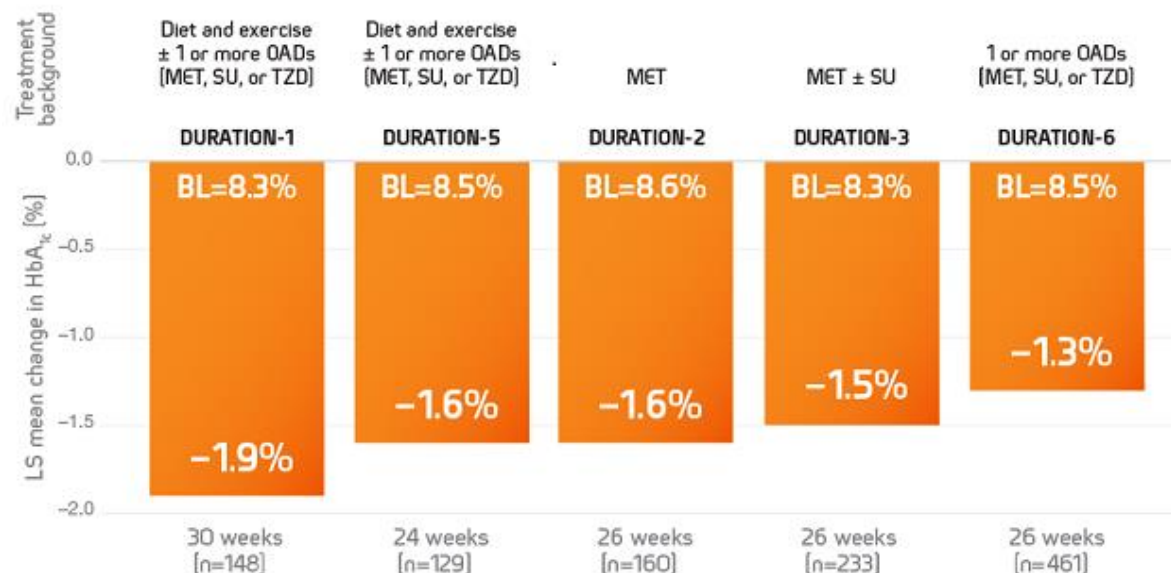
Au bout de 26 semaines, la diminution du taux d'HbA1c était meilleure sous exénatide que sous insuline (-1,5% contre -1,3%).

On constate une perte de poids sous exénatide (-2,6 kg) et par contre une prise de poids avec l'insuline (+1,4 kg).

L'étude **DURATION 6** compare l'efficacité de l'exénatide et du liraglutide chez 900 diabétiques de type 2 non équilibrés par leur monothérapie ou bithérapie orale.

Pendant 26 semaines, ils ont reçu soit 2 mg d'exénatide une fois par semaine soit 1,8 mg de liraglutide par jour.

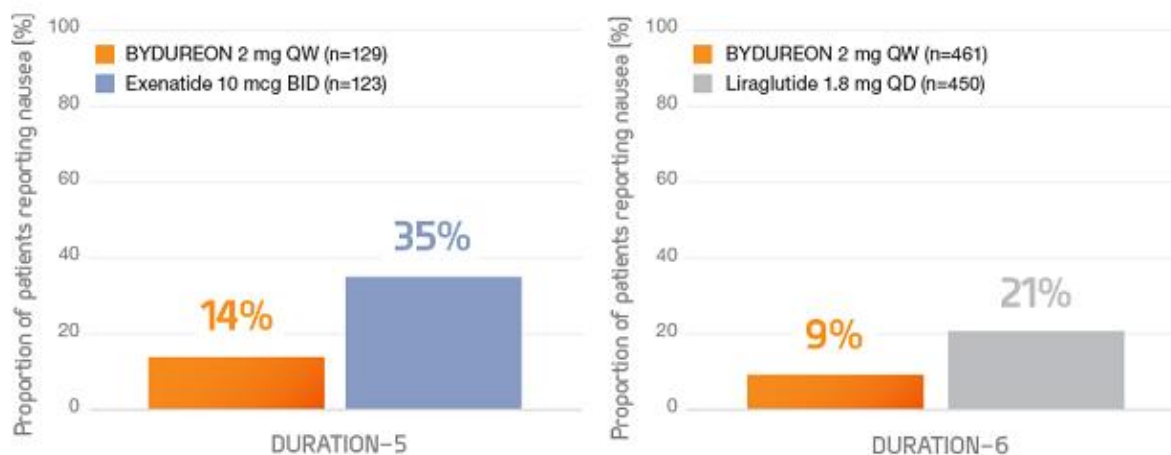
Le taux d'HbA1c a diminué de façon plus importante dans le groupe traité par liraglutide (-1,5%) que dans celui traité par exénatide (-1,3%).



Efficacité du Byduréon® sur l'HbA1c et sur le poids dans les études DURATION (62)

Dans ces études, les principaux effets indésirables étaient des nausées mais elles étaient moins présentes qu'avec l'exénatide quotidien ou le liraglutide, des vomissements, des diarrhées, des ballonnements, une perte d'appétit, des sensations de vertiges, des hypoglycémies (surtout quand le Byduréon est associé à un sulfamide).

Par contre, on a observé une diminution du cholestérol, du LDL-C et des triglycérides. (63)



Proportion de patients touchés par les nausées avec le Byduréon® (63)

2.3. Autres formes d'exénatide

Exénatide mensuelle (64)

Une forme mensuelle d'exénatide est à l'étude. Les premiers résultats de cette étude sont semblables à ceux de l'exénatide hebdomadaire.

Cette nouvelle molécule permettrait moins d'injections pour le patient donc une meilleure observance du traitement et moins d'effets indésirables gastro-intestinaux.

Exénatide délivré en continu (65)

La délivrance continue d'exénatide pendant une durée d'un an grâce à une micro pompe osmotique insérée en sous cutanée est également à l'étude.

Ce médicament se nomme ICTA 650, il permet une meilleure observance du traitement, un bon contrôle de la glycémie mais aussi moins d'effets indésirables.

Une étude de 48 semaines a évalué l'efficacité de ITCA 650 sur 155 patients diabétiques de type 2 non équilibrés avec un traitement par metformine. Ces patients ont été traités avec différentes doses d'ITCA-650 (de 20 à 80 µg).

Le taux d'HbA1c diminue plus chez les patients qui ont reçu 60 et 80 µg par jour, -1,42 %, contre -0,93% dans les groupes sous 20 ou 40 µg. La perte de poids a également été importante, de – 2,4 et – 4,2 kg.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées, vomissements et les réactions locales au niveau de l'insertion de la micro-pompe.

2.4. Lixisénatide (Lyxumia®) (66,67)

H–His–Gly–Glu–Gly–Thr–Phe–Thr–Ser–Asp–Leu–Ser–Lys–Gln–Met–Glu–Glu–Glu–
Ala–Val–Arg–Leu–Phe–Ile–Glu–Trp–Leu–Lys–Asn–Gly–Gly–Pro–Ser–Ser–Gly–Ala–
Pro–Pro–Ser–Lys–Lys–Lys–Lys–Lys–Lys–NH₂

Formule chimique du lixisénatide(68)

Le lixisénatide (Lyxumia®) est un analogue du GLP-1 administré en sous cutané une fois par jour utilisé pour le traitement du diabète de type 2 en association avec les antidiabétiques par voie orale et/ou l'insuline basale.

Il est initié à la dose de 10 µg/jour pendant deux semaines avant d'être augmenté à 20 µg.

Ce médicament a une AMM européenne depuis 2013.

Un programme clinique de plusieurs études de phase 3, **Get Goal**, étudie la tolérance et l'efficacité du lixisénatide par rapport aux traitements oraux du diabète, de l'insuline glargine et de l'exénatide.

Les résultats de Get Goal Duo 1 et Get Goal F1 ont démontré que cette molécule diminue le taux d'HbA1c (environ 0,9%), la glycémie postprandiale et la glycémie à jeun. Elle entraîne également une perte de poids en moyenne de 2 à 3 kg par rapport à l'insuline glargine et aux autres antidiabétiques par voie orale.

Get Goal X compare l'efficacité du lixisénatide par rapport à l'exénatide injectée 2 fois/jour sur 24 semaines chez des patients non équilibrés par la metformine seule.

L'efficacité du lixisénatide sur la diminution du taux d'HbA1c et de la glycémie post prandial est comparable à celle de l'exénatide, la perte de poids est plus importante avec l'exénatide (-3,98 kg) qu'avec la lixisénatide (-2,96 kg).

Il y a moins d'hypoglycémies, 2,5% et de nausées, 24,5% avec le lixisénatide par rapport à l'exénatide (7,9% d'hypoglycémies et 35,1% de nausées).

Une étude de 4 semaines a étudié l'efficacité du lixisénatide 20µg/jour par rapport au liraglutide 1,8 mg/jour chez des patients diabétiques de type 2 non équilibrés avec la metformine.

Le lixisénatide a diminué de façon plus importante la glycémie postprandiale que le liraglutide, - 70,4 mg/dl avec le lixisénatide, - 24,9 mg/dl avec le liraglutide.

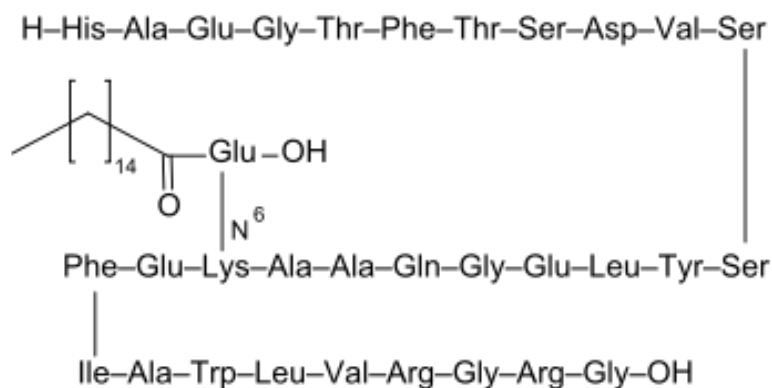
La diminution du taux d'HbA1c est comparable dans les deux groupes.

Le lixisénatide a provoqué moins d'effets indésirables gastro-intestinaux que le liraglutide pendant cette étude.

Comme tous les médicaments de cette classe, les nausées et les vomissements sont les effets indésirables les plus fréquents cependant ils sont moins fréquents que sous exénatide ou liraglutide.

Le lixisénatide est donc bien toléré et il y a peu de risques d'hypoglycémies.

2.5. Le liraglutide (Victoza®) (69, 70)



Formule chimique du liraglutide (71)

2.5.1. Propriétés pharmacocinétiques

Le liraglutide est un analogue du GLP humain dont la séquence d'acides aminés est semblable à 97%. Il a une absorption très lente, la concentration plasmatique maximale est atteinte 8 à 12 heures après l'injection sous cutanée. Cette concentration augmente en fonction de la dose administrée.

La fixation du liraglutide à l'albumine augmente la stabilité de cette molécule de la dégradation par la DDP-4 et la NEP.

Le liraglutide a une demi-vie de 13 heures, une seule injection quotidienne suffit et les taux plasmatiques sont maintenus pendant 24 heures.

Il n'a pas de voie d'élimination principale.

2.5.2. Indication et mode d'administration

Le liraglutide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte en association avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémisants chez les patients n'ayant pas un contrôle glycémique satisfaisant avec ces antidiabétiques oraux à la dose maximale tolérée.

Il peut être associé aussi à une bithérapie orale (metformine et sulfamide) chez les patients n'ayant pas un contrôle glycémique suffisant avec ce traitement.

Le traitement par liraglutide est débuté avec l'administration d'une dose de 0,6 mg par jour pendant au moins une semaine pour permettre une meilleure tolérance gastro-intestinale. Puis on augmente la dose à 1,2 mg voire 1,8mg pour avoir un meilleur contrôle de la glycémie. La dose maximale quotidienne est 1,8 mg.

Lorsque le liraglutide est associé à un sulfamide ou une association de metformine et sulfamide, la posologie du sulfamide devra être diminuée pour éviter les risques d'hypoglycémie.

Le liraglutide est administré une fois par jour par voie sous cutanée, quel que soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. Il peut être injecté dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les injections sont faites à peu près au même moment de la journée.

2.5.3. Efficacité clinique (70)

Les études **LEAD** (Liraglutide Effects and Actions in Diabetes) ont confirmé l'efficacité du liraglutide sur la diminution du taux d'HbA1c et sur le poids.

LEAD 1 compare l'efficacité et la tolérance de 3 doses de liraglutide (0,6 mg/j, 1,2 mg/j et 1,8 mg/j) en association au glimépiride (2 à 4 mg/j) par rapport à un placebo et à la rosiglitazone chez des diabétiques de type 2.

Le taux initial d'HbA1c était de 8,4 %.

Après 26 semaines, le taux d'HbA1c a plus diminué chez les patients sous glimépiride + liraglutide (-0,6% à la dose de 0,6 mg, -1,08% à la dose de 1,2 mg et -1,13% à la dose de 1,8 mg) que chez ceux sous glimépiride + placebo (+ 0,23%) et que chez ceux sous glimépiride + rosiglitazone (-0,44%).

La diminution de la glycémie à jeun était plus importante aussi chez les patients traités par l'association glimépiride +liraglutide (de -0,72 mmol/L à -1,59 mmol/L) que dans les autres groupes (+ 1,01 mmol/L dans le groupe placebo et -0,88 mmol/L dans le groupe rosiglitazone +glimépiride).

La perte de poids était de 0,23 kg dans le groupe liraglutide 1,8 mg/j et de 0,10 kg dans le groupe placebo. Par contre le poids a augmenté de 0,32 kg dans le groupe liraglutide 1,2 mg, de 0,72 kg dans le groupe liraglutide 0,6 mg et de 2,11 kg dans le groupe rosiglitazone.

Au terme de cette étude, le taux d'HbA1c était < 6,5% chez 12,0% des patients traités par 0,6 mg/j de liraglutide, 21,1% des patients traités par 1,2 mg de liraglutide, 20,5% des patients traités par 1,8 mg de liraglutide, 3,5% des patients du groupe placebo et 9,5% des patients du groupe rosiglitazone.

	glimépiride + liraglutide 0,6 mg	glimépiride + liraglutide 1,2 mg	glimépiride + liraglutide 1,8 mg	glimépiride + placebo	glimépiride + rosiglitazone
HbA1c initial	8,4	8,5	8,5	8,4	8,4
HbA1c en fin de traitement	7,9	7,5	7,5	8,7	8
Variation moyenne	-0,6	-1,08	-1,13	0,23	-0,44

Résultats de l'étude LEAD 1 (72)

LEAD 2 compare l'efficacité et la tolérance de 3 doses de liraglutide (0,6 mg/j, 1,2 mg/j et 1,8 mg/j) en association à la metformine (1 500 à 2 000 mg/j), par rapport à un placebo et au glimépiride.

Le taux moyen d'HbA1c était de 8,4%.

Au bout des 26 semaines de traitement, le taux d'HbA1c a diminué plus fortement chez les patients traités par metformine + liraglutide (-0,69% pour le groupe sous liraglutide 0,6 mg, -0,97% pour celui sous 1,2 mg et -1% pour celui sous 1,8 mg) que chez les patients traités par metformine seule (+0,09%).

La diminution du taux d'HbA1c chez les patients traités par l'association metformine + glimépiride est comparable à celle du groupe sous liraglutide 1,8 mg : -0,9 %.

La diminution de la glycémie à jeun a été de -1,13 à -1,68 mmol/L dans les groupes traités par liraglutide, +0,4 mmol/L dans le groupe traité par metformine seule et -1,31 mmol/L dans le groupe traité par metformine et glimépiride.

La perte de poids a été de 2,79 kg chez les patients sous liraglutide 1,8 mg/j, de 2,58 kg chez ceux sous liraglutide 1,2 mg, de 1,78 kg dans le groupe traité par liraglutide 0,6 mg et de 1,51 kg dans le groupe glimépiride.

Le poids a augmenté de 0,95 kg dans le groupe placebo.

L'HbA1c est descendu à 6,5% pour 11,2% des patients traités par 0,6 mg/j de liraglutide, 20,0% des patients traités par 1,2 mg/j de liraglutide, 24,0% des patients du groupe sous liraglutide 1,8 mg/j, 4,1% des patients du groupe placebo et 21,9% des patients du groupe glimépiride.

	metformine + liraglutide 0,6 mg	metformine + liraglutide 1,2 mg	metformine + liraglutide 1,8 mg	metformine + placebo	metformine + glimépiride
HbA1c initial	8,4	8,3	8,4	8,4	8,4
HbA1c en fin de traitement	7,8	7,5	7,5	8,6	7,5
Variation moyenne	-0,69	-0,97	-1	0,09	-0,98

Résultats de LEAD 2 (73)

LEAD 4 compare l'efficacité et la tolérance de 2 doses de liraglutide, 1,2 mg/j et 1,8 mg/j, en association à la metformine et à la rosiglitazone, par rapport à un placebo, pendant 26 semaines, chez des diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par cette bithérapie.

Le taux d'HbA1c au début de l'étude était de 8,5%.

Les patients ont reçu soit du liraglutide (1,2 ou 1,8 mg/jour) soit un placebo.

A la fin de l'étude, le taux d'HbA1c a diminué de façon plus importante chez les patients sous metformine + rosiglitazone + liraglutide (-1,48%) que chez ceux sous metformine + rosiglitazone + placebo (-0,54%).

La glycémie à jeun a diminué de 10,07 à 7,71 mmol/L dans le groupe sous liraglutide 1,2 mg, de 10,27 à 7,63 mmol/L dans le groupe sous liraglutide 1,8 mg et de 9,95 à 9,50 mmol/L dans le groupe qui a reçu le placebo.

Les patients traités par le liraglutide à 1,2 mg/jour ont perdu 1,02 kg, ceux sous liraglutide 1,8 mg/jour ont perdu 2,02 kg.

Le poids a augmenté de 0,60 kg dans le groupe placebo.

Avec la trithérapie, le taux d'HbA1c a atteint des valeurs < 7% chez 57,5% des patients traités par 1,2 mg/j de liraglutide, 53,7% des patients du groupe liraglutide 1,8 mg/j et 28,1% des patients du groupe placebo.

	ADO + liraglutide 1,2 mg	ADO + liraglutide 1,8 mg	ADO + placebo
HbA1c initial	8,48	8,56	8,42
HbA1c en fin de traitement	7,02	7,08	7,9
Variation moyenne	-1,48	-1,48	-0,54

Résultats de LEAD 4 (70)

LEAD 5 compare l'efficacité et la tolérance du liraglutide en association à la metformine et au glimépiride par rapport à un placebo et à l'insuline glargine chez des diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la bithérapie.

Les patients ont reçu soit:

- metformine (2 000 mg/j) + glimépiride (2 à 4 mg/j) + liraglutide 1,8 mg/j
- metformine (2 000 mg/j) + glimépiride (2 à 4 mg/j) + placebo
- metformine (2 000 mg/j) + glimépiride (2 à 4 mg/j) + insuline glargine 24 UI/j.

Le taux d'HbA1c initial était de 8,2% en moyenne.

Après 26 semaines de traitement, le taux d'HbA1c a baissé de 1,35% chez les patients sous metformine + glimépiride + liraglutide, de 0,24 % dans le groupe sous placebo et de 1,10 % dans le groupe traité par insuline.

La glycémie à jeun a baissé de 9,1 à 7,7 mmol/L dans le groupe sous liraglutide, de 9,4 à 10,0 mmol/L dans le groupe sous placebo et de 9,1 à 7,4 mmol/L dans le groupe sous insuline glargine. La différence entre le liraglutide et l'insuline n'est pas significative.

La perte de poids est beaucoup plus importante chez les patients traités par liraglutide : -1,81 kg.

Dans le groupe placebo, le poids a diminué de 0,42 kg, par contre il a augmenté de 1,62 kg dans le groupe sous insuline glargine.

Les taux d'HbA1c ont atteint 7% au terme de l'étude chez 53,1% des patients du groupe liraglutide, 15,3% des patients du groupe placebo et 45,8% des patients du groupe insuline.

	ADO + liraglutide 1,8 mg	ADO + placebo	ADO + insuline glargine
HbA1c initial	8,3	8,3	8,1
HbA1c en fin de traitement	7	8,1	7,2
Variation moyenne	-1,35	-0,24	-1,1

Résultats de LEAD 5 (70)

LEAD 6 compare le liraglutide en association à la metformine et/ou à un sulfamide à l'exénatide chez des patients diabétiques de type 2 dont la glycémie n'est pas stabilisée par la metformine et/ou un sulfamide depuis au moins 3 mois.

Après les 26 semaines, l'étude est prolongée de 14 semaines pour observer les conséquences sur la glycémie du passage d'un traitement par exénatide à un traitement par liraglutide.

Les patients ont reçu pendant 26 semaines :

- metformine ± sulfamide + liraglutide 1,8 mg/j en 1 injection ou
- metformine ± sulfamide + exénatide 20 µg/j en 2 injections.

Le taux d'HbA1c initial moyen était de 8,2%.

Après 26 semaines, le taux d'HbA1c a baissé de 1,16% dans le groupe liraglutide et de 0,87% dans le groupe exénatide.

La glycémie à jeun a diminué de 9,78 à 7,91 mmol/L dans le groupe liraglutide, de 9,47 à 8,80 mmol/L dans le groupe exénatide.

La perte de poids était de 3,24 kg dans le groupe liraglutide et de 2,87 kg dans le groupe exénatide.

35% des patients dans le groupe liraglutide ont atteint un taux d'HbA1c ≤6,5% et 21% dans le groupe exénatide.

Après les 14 semaines de la phase d'extension, le taux d'HbA1c a diminué de 1,29% dans le groupe traité par le liraglutide depuis le début de l'essai et de 1,17% dans le groupe qui a été traité par l'exénatide pendant 26 semaines et qui a reçu ensuite le liraglutide.

A la fin des 40 semaines, la glycémie à jeun a diminué de 2,2 mmol/L dans le groupe traité par le liraglutide depuis le début et de 1,7 mmol/L dans le groupe traité par liraglutide depuis 14 semaines.

Le poids a diminué de 3,2 kg dans le groupe traité par liraglutide depuis le début de l'étude et de 3,4 kg dans le groupe traité par liraglutide depuis 14 semaines.

	ADO + liraglutide 1,8mg	ADO + exénatide 20 µg
HbA1c initial	8,2	8,1
HbA1c en fin de traitement	7	7,2
Variation moyenne	-1,16	-0,87

Résultats de LEAD 6 (70)

2.5.4. Effets indésirables (70, 72, 73)

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors des études LEAD sont les troubles gastro-intestinaux qui sont dose-dépendants.

Surtout en début du traitement, ils diminuent au fur et à mesure de la poursuite du traitement : nausées, vomissements (35 à 44% des patients sous liraglutide contre 17 % dans les autres groupes), diarrhées (10 à 15% sous liraglutide, 4% dans les autres groupes), constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, reflux, diminution de l'appétit.

A cause de ces effets secondaires (vomissements, diarrhées), il faudra faire attention à la déshydratation.

Des céphalées, vertiges, hypoglycémies (surtout quand le liraglutide est associé à un sulfamide hypoglycémiant), réactions allergiques, réactions au site d'injection, rhinopharyngites sont aussi observés.

Les patients traités par le liraglutide peuvent développer des anticorps anti-liraglutide ce qui entraîne une diminution de l'effet hypoglycémiant.

Les essais sur les animaux ont mis en évidence l'implication du liraglutide dans l'apparition de tumeurs thyroïdiennes (0,5 %), dans la formation de goitres (0,8%) et dans l'augmentation de la calcitonémie (1 %).

Avec les essais cliniques, 13 cas de pancréatite ont été observés. 9 d'entre elles étaient des pancréatites aiguës et 4 des pancréatites chroniques. Dans un cas, le patient est mort suite à une pancréatite nécrosante. Au début du traitement avec le liraglutide, il faut être vigilant vis-à-vis des symptômes qui pourraient évoquer une

pancréatite (douleurs abdominales sévères y compris dans le dos, nausées, vomissements, flatulences).

2.5.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses (70)

Le liraglutide ne doit pas être administré chez les diabétiques de type 1 ou en cas d'acidose diabétique.

Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la liraglutide ou à un de ses excipients. On évitera son utilisation en cas de maladie inflammatoire de l'intestin, de risque de pancréatite, d'insuffisance rénale ou hépatique.

Il est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement et chez les patients ayant des antécédents de carcinome médullaire de la thyroïde.

Du fait de son action sur la vidange gastrique, le liraglutide peut modifier l'efficacité des autres médicaments.

2.6. L'albiglutide Eperzan® (74, 75)

L'albiglutide est un analogue du GLP-1.

Sa demi-vie d'environ 5 jours est plus longue que celle de l'exénatide ou du liraglutide et permet de ne faire qu'une injection par semaine. L'état d'équilibre est atteint en 3 à 5 semaines.

Il est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en monothérapie chez les patients non équilibrés par le régime alimentaire et le sport et chez qui l'utilisation de la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée. Il est indiqué aussi en association avec d'autres médicaments hypoglycémiants dont l'insuline lorsque ces derniers n'ont pas permis d'avoir un contrôle suffisant de la glycémie. Il a une AMM européenne depuis 2014.

La dose recommandée est de 30 à 50 mg une fois par semaine, le même jour de chaque semaine, en injection sous cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou la partie supérieure du bras.

Il faut au moins qu'il y ait un écart de 4 jours entre deux injections.

Il n'est pas nécessaire de pratiquer un autocontrôle glycémique sauf si l'albiglutide est associé à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant. Dans le cas de cette association, la réévaluation de la posologie de ces médicaments devra être envisagée pour éviter les risques d'hypoglycémies.

2.6.1. Efficacité clinique

Pendant 52 semaines, **HARMONY 2** a comparé l'efficacité de l'albiglutide 30mg/semaine à celle de l'albiglutide 50mg/semaine par rapport à un placebo chez 296 patients non équilibrés par un régime alimentaire et l'exercice physique.

Le taux d'HbA1c a baissé de 0,8% dans le groupe traité par 30 mg/semaine et de 1 % dans le groupe recevant 50 mg/semaine.

La perte de poids a été également plus importante chez les patients traités par l'albiglutide 50 mg/semaine (-0,9 kg contre - 0,4 kg).

La comparaison de l'association albiglutide et metformine par rapport à d'autres associations d'antidiabétiques avec la metformine a montré la supériorité de l'albiglutide dans l'essai **HARMONY 3**.

Les 999 patients diabétiques ont été répartis en 4 groupes selon le traitement :

- albiglutide (30 puis 50 mg/semaine) + metformine > 1500 mg/jour
- placebo + metformine
- sitagliptine 100 mg/jour+ metformine
- glimépiride 2 à 4 mg/jour + metformine

Après 104 semaines, la diminution du taux d'HbA1c a été de 0,9 % chez les patients traités par albiglutide, 0,4% chez ceux recevant de la sitagliptine, 0,3 % dans le groupe traité par glimépiride. Les patients traités par la metformine et le placebo ont vu leur taux augmenté de 0,3 %.

En ce qui concerne la perte de poids, elle a été en moyenne de 1 kg sauf chez les patients traités par l'association glimépiride et metformine qui, au contraire, ont pris 1,2 kg.

La comparaison de l'association albiglutide + metformine (avec ou sans sulfamide) et de l'association insuline + metformine (avec ou sans sulfamide) dans l'essai **HARMONY 4** réalisé sur 52 semaines, montre une efficacité semblable sur la diminution du taux d'HbA1c : respectivement - 0,7% et - 0,8%.

Par contre seule l'association avec l'albiglutide entraîne une perte de poids (de 1,1 kg) alors que dans l'autre groupe la prise d'insuline provoque une augmentation du poids de 1,6 kg.

HARMONY 5 compare l'association albiglutide + metformine 500 mg/jour + glimépiride 4 mg/jour par rapport à l'association placebo + metformine + glimépiride chez des patients diabétiques insuffisamment contrôlés par la bithérapie metformine + glimépiride. L'albiglutide est efficace sur la diminution du taux d'HbA1c : - 0,9% après 52 semaines par rapport à un gain de 0,33% dans le groupe placebo.

La perte de poids a été la même dans les deux groupes : 0,4 kg.

Par contre avec l'étude **HARMONY 7**, on a démontré la moindre efficacité de l'albiglutide sur la baisse du taux d'HbA1c et sur la perte de poids par rapport au liraglutide :- 0,78 % contre - 0,99 % pour l'HbA1c, 2,2 kg en moins chez les patients traités par le liraglutide et seulement 0,6 kg chez ceux qui ont reçu l'albiglutide.

2.6.2. Effets indésirables de l'albiglutide

Les effets secondaires les plus souvent observés en début de traitement sont les troubles gastro-intestinaux (diarrhées 14,9%, nausées 9,9%, vomissements 5%, constipation) ainsi que des maux de tête (5,4%), étourdissements, infection des voies aériennes supérieures (10,4%), infection des voies urinaires (6,2%).

Des réactions au point d'injection (démangeaisons, érythème...) sont également fréquentes (6,9%).

Des crises d'hypoglycémies sont survenues lorsque l'albiglutide était associé à un sulfamide ou à de l'insuline.

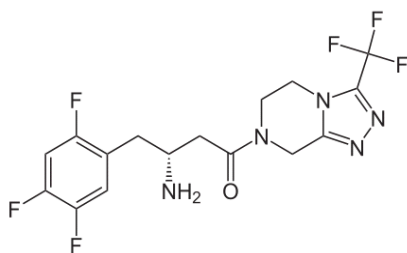
Quelques cas de pneumonie, de fibrillation cardiaque et de pancréatite ont été rapportés pendant les différentes études de cette molécule.

3. Les inhibiteurs de la DPP-4

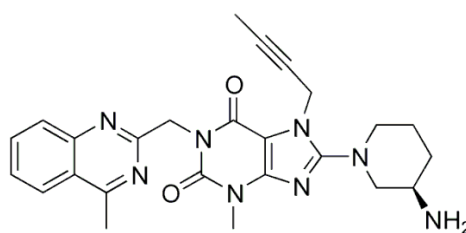
Ce sont des molécules qui empêchent la dégradation des hormones incrétines GLP-1 et GIP par la dipeptidylpeptidase (DPP-4).

En conséquence, la concentration des hormones augmente ce qui stimule la libération d'insuline, diminue les taux de glucagon et la production hépatique de glucose.

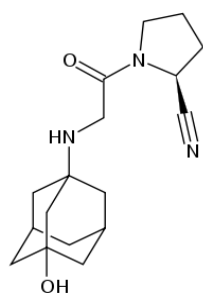
3.1. Pharmacocinétique des inhibiteurs de la DPP-4



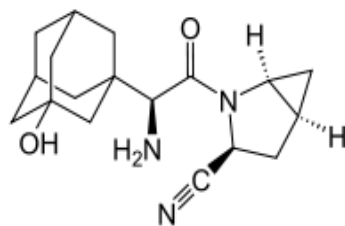
Sitagliptine
Januvia®, Xelevia®



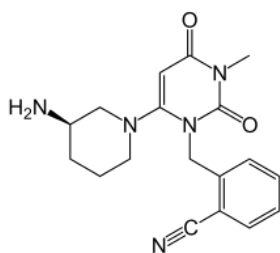
Linagliptine Trajenta®



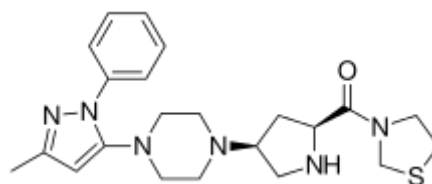
Vildagliptine
Galvus®



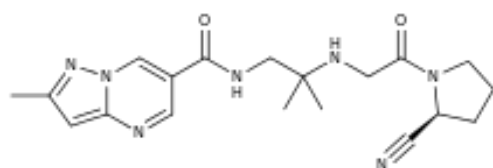
Saxagliptine Onglyza®



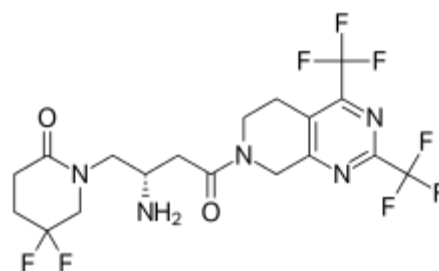
Alogliptine Vipidia®
(AMM européenne)



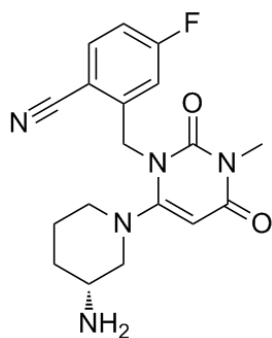
Teneligliptin



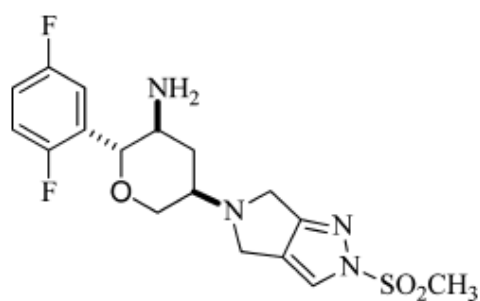
Anagliptine



Gemigliptin



Trelagliptine



Omarigliptine

Formules chimiques des gliptines (77, 78, 79, 80, 81, 82)

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont des inhibiteurs puissants et réversibles. Ils sont rapidement absorbés et le pic de concentration est atteint très vite : 1 à 4 heures pour la sitagliptine, 1,7 heures pour la vildagliptine, 2 heures pour la saxagliptine, 1,5 heures pour la linagliptine, 1 à 2 heures pour l'alogliptine. La transformation des gliptines est effectuée essentiellement par le cytochrome P450. Les métabolites de la sitagliptine et de la vildagliptine sont inactifs. Le métabolite de la saxagliptine est aussi un inhibiteur actif de la DPP-4. Les gliptines sont éliminées principalement par voie rénale, 75 à 87 % (sauf la linagliptine) et très faiblement par la voie hépatique.

En cas d'insuffisance rénale légère (clairance ≥ 50 mL/mn), la posologie de la sitagliptine, de la saxagliptine, l'alogliptine et la vildagliptine ne sera pas adaptée par contre ces molécules doivent être utilisées avec précaution et la dose doit être adaptée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance ≥ 30 à < 50 mL/min) et aussi en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance < 30 mL/min). La saxagliptine n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale terminale. Il n'y a pas d'ajustement posologique nécessaire en cas d'insuffisance rénale chez les patients traités par linagliptine. Pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, l'utilisation des gliptines ne nécessite pas de diminution de la posologie. Elles ne sont pas recommandées en cas d'insuffisance hépatique sévère. (83, 84,85)

	Sitagliptine	Vildagliptine	Saxagliptine	Alogliptine	Linagliptine
Sélectivité pour la DPP-4	Haute	Modérée	Modérée	Haute	Modérée
Posologie usuelle	100 mg/j	50 mg matin et soir	5 mg/j	25 mg/j	5 mg/j
Tmax (heure)	1,4	1,7	2	1 à 2	1,5
Demi-vie (heure)	12,4	2 à 3	2,5	21	12
Fraction liée aux protéines	38 %	9,3 %	< 10 %	20 à 30 %	70 à 99 %
Elimination	87 %	85 %	75 %	76 %	< 5 %
Ajustement posologie en cas d'IR	50 mg si IR modérée 25 mg/j si IR sévère ou terminale	50 mg/j en cas d'IR modérée, sévère et terminale	2,5 mg/ jour si IR modérée et sévère Non utilisée si IR terminale	12,5 mg/j si IR modérée 6,25 mg/j si IR sévère et terminale	Pas d'ajustement
Ajustement posologie en cas d'IH	Non	Non	Non	Non	Non

Comparaison des gliptines (86)

3.2. Indication et mode d'administration des inhibiteurs de la DPP-4

Monothérapie

La sitagliptine, la vildagliptine et la linagliptine sont utilisées dans le traitement du diabète de type 2 en monothérapie lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne suffisent pas à contrôler la glycémie et quand la metformine est mal tolérée ou contre-indiquée.

Bithérapie

La sitagliptine, la saxagliptine, la vildagliptine, la linagliptine et l'alogliptine sont utilisées en association avec la metformine lorsque celle-ci ne permet pas de contrôler la glycémie ou à un sulfamide hypoglycémiant (quand la metformine est CI ou mal tolérée)

Trithérapie

La sitagliptine, la vildagliptine, la saxagliptine, la linagliptine sont utilisées en association avec la metformine et à un sulfamide lorsque ces deux derniers ne permettent pas d'avoir un contrôle suffisant sur la glycémie.

Trithérapie avec insuline

La sitagliptine, la vildagliptine, la saxagliptine, la linagliptine et l'alogliptine peuvent être associées à l'insuline (avec ou sans metformine).

Lorsque les gliptines sont utilisées en association avec un sulfamide ou l'insuline, la diminution de la posologie de ces derniers est importante pour éviter les hypoglycémies.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en aperçoit mais il ne faut pas prendre deux doses le même jour. (87, 88)

3.3. Efficacité clinique des inhibiteurs de la DPP-4

3.3.1. Etude de la sitagliptine en monothérapie par rapport à un placebo (89, 90) (monothérapie non remboursée sauf aux doses de 25 mg et 50 mg chez l'insuffisant rénal)

Dans deux études de 18 (étude Raz) et 24 semaines (Aschner), l'administration de 100 mg/jour de sitagliptine en monothérapie a entraîné une diminution du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale.

L'étude Raz a été faite sur des diabétiques avec un taux d'HbA1c moyen de 8,1%. Ces patients ont reçu soit un placebo, soit de la sitagliptine à la posologie de 100 mg/jour, soit de la sitagliptine à la posologie de 200 mg/jour.

Après 18 semaines de traitement, le taux d'HbA_{1c} a diminué de 0,6% dans le groupe sous sitagliptine 100 mg/j et de 0,48% dans celui sous sitagliptine 200 mg/j.

La glycémie à jeun a diminué de 1,1 mmol/L chez les patients sous sitagliptine 100mg/jour et de 0,9 mmol/L chez les patients sous sitagliptine 200 mg/jour.

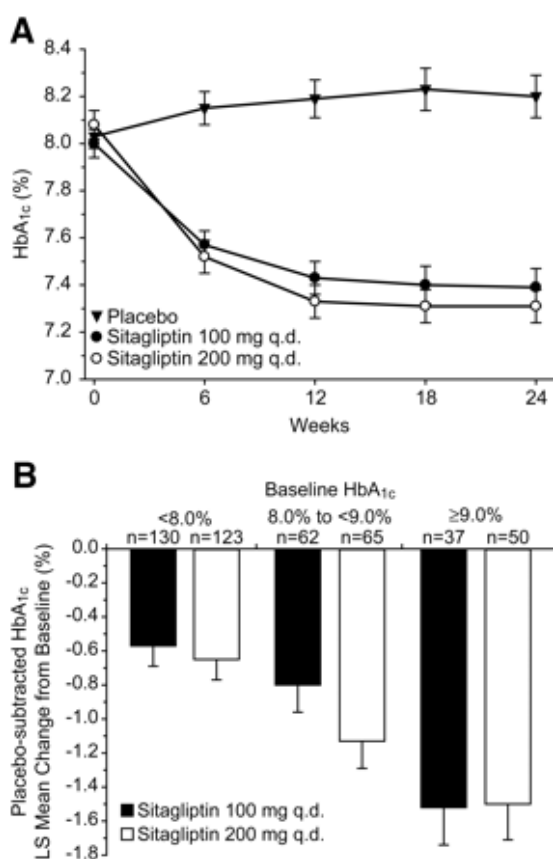
La glycémie postprandiale 2 heures après le repas a diminué de 2,6 mmol/L dans le groupe sous sitagliptine 100mg/jour et de 2,9 mmol/L dans le groupe sous sitagliptine 200 mg/jour.

L'étude Aschner effectuée sur des patients diabétiques de type 2 avec un taux d'HbA_{1c} d'environ 8% pendant 24 semaines montre des résultats semblables à l'étude Raz.

Comme précédemment, les patients ont reçu soit un placebo, soit 100mg/jour de sitagliptine, soit 200 mg/jour.

A la fin des 24 semaines, le taux d'HbA_{1c} a diminué de 0,79% chez les patients sous 100 mg/jour de sitagliptine et de 0,94% dans le groupe sous sitagliptine 200 mg/jour.

41% des patients sous sitagliptine 100mg ont obtenu un taux d'HbA_{1c} < 7%, contre 45% des patients sous sitagliptine 200 mg/jour et 17% dans le groupe placebo.



Résultats de l'étude Aschner (90)

Le nombre de cas d'hypoglycémies a été à peu près similaire dans les différents groupes.

Il en est de même pour les troubles gastro intestinaux.

La sitagliptine n'a pas eu d'effets sur le poids.

D'après ces deux études, on peut conclure qu'il n'y a pas d'avantage à administrer la sitagliptine à la posologie de 200 mg/jour.

3.3.2. Efficacité de la sitagliptine en monothérapie par rapport à la metformine (91)

Une étude de 24 semaines sur 894 patients atteints de diabète de type 2 avec un taux initial moyen d'HbA1c de 7,2% a comparé l'efficacité de la sitagliptine par rapport à la metformine.

Les patients ont reçu soit la sitagliptine à la posologie de 100mg/jour soit la metformine à la posologie de 1000mg 2 fois par jour.

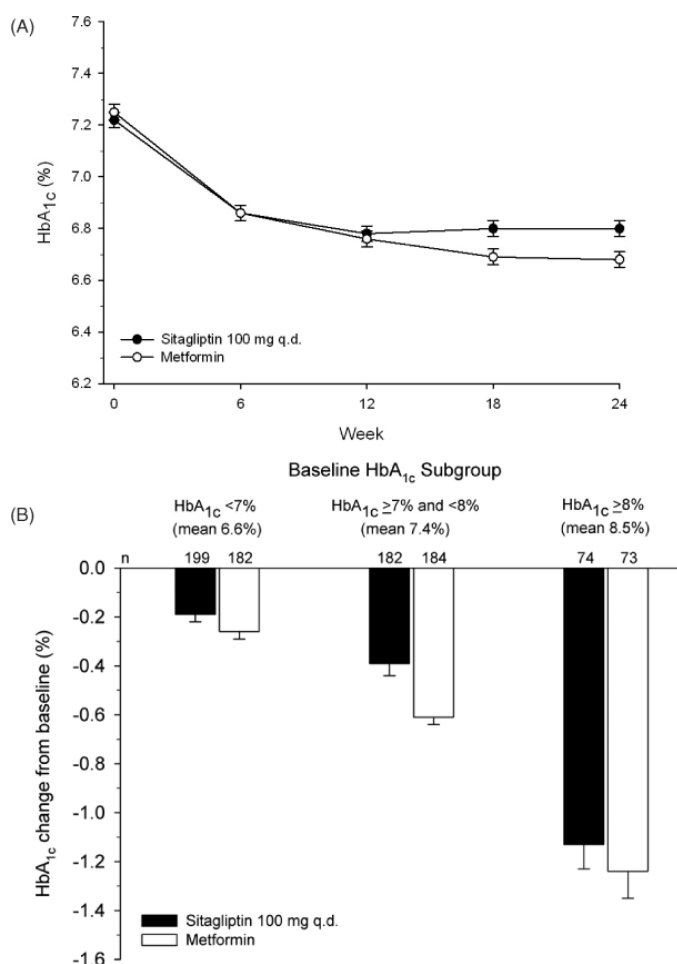
Le taux d'HbA1c a diminué de 0,43% dans le groupe sous sitagliptine et de 0,57% dans le groupe sous metformine.

76% des patients sous metformine ont un taux d'HbA1c < 7% contre 69% dans le groupe traité par sitagliptine, 39% des patients sous metformine ont un taux d'HbA1c <6,5% contre 34% chez les patients sous sitagliptine.

La glycémie à jeun a baissé de 1,1mmol/L chez les patients sous metformine et de 0,6mmol/L chez les patients sous sitagliptine.

Il y a eu moins d'effets gastro-intestinaux avec la sitagliptine (11% des patients) qu'avec la metformine (20%) et on a observé peu de cas d'hypoglycémies : 1,7% dans le groupe traité par sitagliptine et 3,3% dans le groupe traité par metformine.

La sitagliptine, au contraire de la metformine, n'a aucun effet sur le poids.



Variations de l'HbA_{1c} (91)

3.3.3. Efficacité de l'association metformine + sitagliptine par rapport à la metformine en monothérapie (92)

Une étude a été réalisée sur des patients diabétiques de type 2 avec un taux initial d'HbA_{1c} moyen de 9,9%.

Les patients ont reçu soit une association de sitagliptine 50 mg et metformine 1000 mg deux fois par jour, soit uniquement 1000 mg de metformine deux fois par jour.

Après 18 semaines, le taux d'HbA_{1c} a perdu 2,4% dans le groupe sous metformine + sitagliptine et 1,8% dans celui sous metformine seule.

49% des patients traités par les deux antidiabétiques ont atteint un taux d'HbA_{1c} <7% contre 34,2% des patients sous metformine seule.

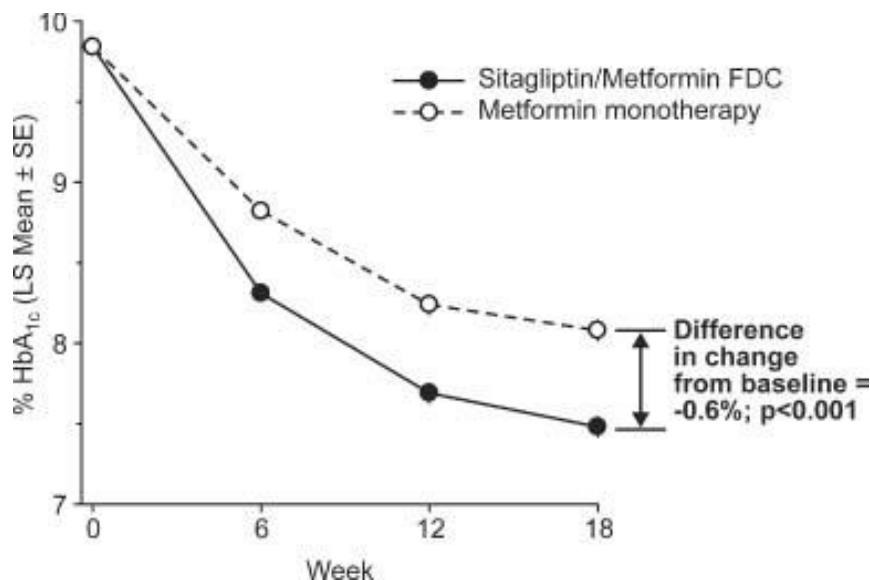
La glycémie à jeun a diminué de façon plus importante dans le groupe traité par metformine + sitagliptine (- 3,8 mmol/L) par rapport à celui traité par metformine (-3 mmol/L).

La perte de poids est identique dans les deux groupes (-1,6kg).

Les deux traitements sont bien supportés, le nombre d'hypoglycémies et d'effets indésirables gastro-intestinaux sont les mêmes dans les deux groupes de patients. Mais on a constaté plus de diarrhées et de douleurs abdominales avec l'association metformine/sitagliptine.

La metformine diminue la résistance à l'insuline et diminue la production hépatique de glucose alors que la sitagliptine diminue la sécrétion de glucagon et augmente la libération de l'insuline. La combinaison de ces deux modes d'actions permet de meilleurs résultats sur la glycémie.

Il existe actuellement deux médicaments avec cette association, il s'agit du Janumet® et du Velmetia®.



Variations de l'HbA1c (92)

3.3.4. Efficacité de la sitagliptine par rapport aux sulfamides hypoglycémiants chez les diabétiques de type 2. (93)

Des patients diabétiques de type 2 traités par metformine ont reçu soit 100 mg/jour de sitagliptine soit 6 mg/jour maxi de glimépiride pendant 30 semaines.

Le taux d'HbA_{1c} initial moyen était de 7,5%.

Après 30 semaines, ce taux a diminué de 0,47% avec la sitagliptine et de 0,54% avec le glimépiride.

52% des patients traités par sitagliptine et 60 % des patients traités par glimépiride ont obtenu un taux d'HbA_{1c} < 7%.

La glycémie à jeun a diminuée de 0,8 mmol/L avec la sitagliptine et de 1mmol/L avec le glimépiride.

Le traitement par la sitagliptine a été bien toléré et il y a moins de risque d'hypoglycémie avec ce dernier par rapport au traitement avec la glimépiride. De plus la sitagliptine a entraîné une perte de poids d'environ 0,8kg tandis que le glimépiride a provoqué une prise de poids moyen de 1,2 kg.

3.3.5. Efficacité de la sitagliptine par rapport à l'insuline (94)

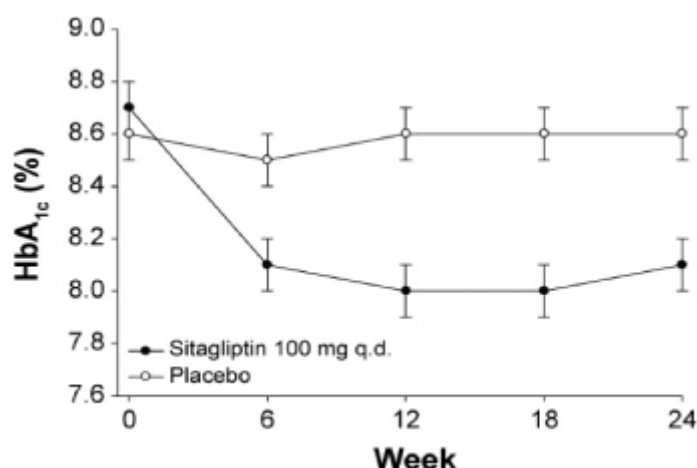
Une étude de 24 semaines effectuée sur des diabétiques de type 2 traités par insuline (avec ou sans metformine) a démontré l'efficacité de la sitagliptine associée à l'insuline.

Ces patients ont un taux d'HbA_{1c} moyen de 8,7% et une glycémie à jeun de 9,8 mmol/L.

Ils ont reçu soit un placebo soit la sitagliptine à la posologie de 100mg par jour.

A la fin des 24 semaines, on constate que l'association de la sitagliptine à l'insuline a diminué le taux d'HbA_{1c} de 0,6%. On voit aussi une diminution de la glycémie à jeun de 1,2 mmol/L dans le groupe traité par sitagliptine et 0,2 mmol/L dans le groupe placebo.

Pendant cette étude, les effets indésirables ont été plus importants avec la sitagliptine surtout avec les cas d'hypoglycémie (16% dans le groupe sous sitagliptine, 8% dans le groupe placebo). Aucune perte de poids n'a été constatée dans les deux groupes.

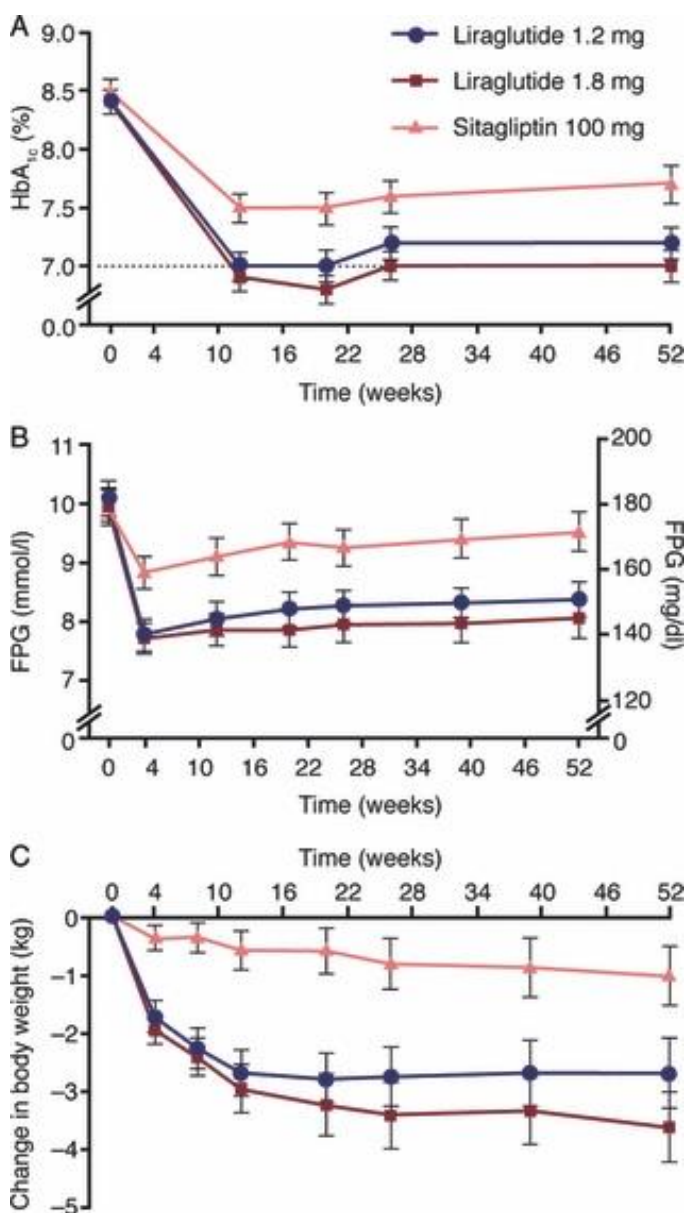


Résultats de l'étude (94)

3.3.6. Efficacité de la sitagliptine par rapport au liraglutide (95)

Une étude de 52 semaines a été faite sur des diabétiques de type 2 non stabilisés par la metformine seule. Ils ont reçu soit du liraglutide 1,2 ou 1,8 mg soit de la sitagliptine 100 mg/jour.

Le taux d'HbA_{1c} (initial 8,4 %) a baissé respectivement de -1,29 %, -1,51 %, -0,88 %. La perte de poids était aussi plus importante avec le liraglutide, respectivement -2,78 kg, -3,68 kg qu'avec la sitagliptine, -1,16 kg.



Résultats de l'étude (95)

3.3.7. Saxagliptine, Vildagliptine, Linagliptine, Alogliptine (96, 97)

En monothérapie, les études montrent que la metformine est plus efficace que les gliptines. Par contre, les gliptines en association avec la metformine ou un sulfamide apportent une amélioration du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale par rapport à une monothérapie (metformine ou sulfamide seul). Ces diminutions sont plus importantes avec la metformine.

Si on compare l'efficacité de l'association metformine + gliptine par rapport à metformine + sulfamide, la baisse de la glycémie est égale mais il y a plus de risques d'hypoglycémies et de prise de poids avec les sulfamides.

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont moins efficaces et entraînent une perte de poids moins importante que les analogues du GLP-1.

Les inhibiteurs de la DPP-4 font baisser le taux d'HbA1c en moyenne de - 0,5 à - 1 %. Ils ont une efficacité équivalente.

3.4. Contre-indications et précautions d'emploi des inhibiteurs de la DPP-4 (83, 84, 85)

Ils sont contre indiqués en cas de diabète de type 1, d'acidocétose diabétique, d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, en cas de grossesse ou d'allaitement et chez les patients de moins de 18 ans.

Le bon fonctionnement des reins est vérifié avant l'initiation du traitement par les inhibiteurs de la DPP-4 et pendant toute la durée du traitement.

La sitagliptine et la vildagliptine ont besoin d'une adaptation de leur posologie en cas d'insuffisance rénale (modérée à terminale).

La saxagliptine est contre indiquée en cas d'insuffisance rénale terminale et sa posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.

Seule la linagliptine ne nécessite pas d'adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale (car elle est métabolisée par les intestins).

L'alogliptine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale.

La sitagliptine est contre indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée.

La saxagliptine est contre indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère et doit être utilisée avec précaution en cas d'insuffisance hépatique modérée.

La vildagliptine est contre indiquée en cas d'insuffisance hépatique et chez les patients dont le taux d'ALAT ou d'ASAT est 3 fois supérieure à la normale.

La fonction hépatique doit être contrôlée avant l'instauration du traitement puis tous les 3 mois lors de la première année.

La linagliptine ne nécessite pas d'ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique. (87, 88)

3.5. Effets indésirables (98, 99,100)

3.5.1. Effets indésirables digestifs

Les effets secondaires les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux : maux d'estomac, nausées, vomissements. Toutefois ces troubles sont moins importants qu'avec la metformine et les analogues de la GLP-1.

Des cas de pancréatite hémorragique ou nécrosante fatale et non fatale ont été observés avec les gliptines. Entre 2006 et 2009, 88 cas de pancréatite sous sitagliptine ont été recensés. L'utilisation des gliptines multiplie par 6 le risque de pancréatite. Elles apparaissent souvent lors du premier mois de traitement, il faut donc être prudent en début de traitement et faire un bilan de la fonction pancréatique. Il faut aussi surveiller les signes d'une pancréatite (douleurs abdominales intenses pouvant irradier dans le dos, nausées, vomissements).

3.5.2. Effets indésirables cutanés

La DPP-4 est présente dans les kératinocytes (cellules constituant la couche superficielle de la peau et des phanères), l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 peut donc entraîner des effets indésirables cutanés.

Des réactions d'hypersensibilité cutanée et sous cutanée (syndrome de DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, urticaire, éruption bulleuse, angio-oedèmes) peuvent apparaître en début de traitement (3 premiers mois ou à la première dose).

Les inhibiteurs de la DPP-4 diminuent la dégradation de la substance P qui est vasodilatatrice ce qui peut entraîner des angio-oedèmes (tuméfactions des tissus profonds sous la peau et les muqueuses à cause de la vasodilatation et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire).

La substance P est dégradée aussi par l'enzyme de conversion, or les IEC sont souvent prescrits chez les diabétiques car ils préservent la fonction rénale. L'association gliptine + IEC augmente donc les risques.

3.5.3. Effets indésirables neurologiques

Beaucoup plus de maux de tête ont été observés avec les gliptines, des douleurs des extrémités, étourdissements, somnolences, tremblements.

3.5.4. Hypoglycémies

Des hypoglycémies sont également survenues lorsque les gliptines étaient associées à d'autres antihyperglycémiants notamment les sulfamides et l'insuline. Dans ce cas, il est nécessaire de diminuer la posologie de ces derniers.

3.5.5. Effets sur l'immunité

D'après les différentes études, les infections des voies respiratoires supérieures (syndrome grippal, sinusites, rhinopharyngites) et les infections des voies urinaires sont 1,2 à 2 fois plus nombreuses chez les patients sous gliptines.

Le DPP-IV est un costimulateur dans l'activation des lymphocytes T CD4, des lymphocytes T CD8 et des macrophages. En inhibant la DPP-IV, les gliptines diminuent l'activation des cellules T et donc diminuent la réponse immunitaire ce qui pourrait expliquer l'apparition de ces infections.

Plusieurs cas de tuberculose ont été recensés en 2012 lors d'une étude sur la saxagliptine : 6 patients parmi les 4959 patients traités par saxagliptine contre 0 cas dans le groupe témoin de 2868 personnes.

Le diabète augmente déjà lui-même le risque infectieux, il est donc nécessaire de faire attention à la prescription des gliptines chez ces patients.

Par contre d'autres recherches sont en cours pour étudier le rôle immunosuppresseur de ces nouvelles molécules. En effet, d'après des études en 2010, les inhibiteurs de la DPP-IV retardent le rejet de greffe et pourraient être utiles dans le traitement des maladies auto-immunes.

3.5.6. Risques de cancer

L'âge, le tabac, la consommation de viande, la friture, l'alcool, le surpoids, l'obésité, le diabète de type 1, le diabète de type 2 sont des facteurs de risque.

Le diabète entraîne une insulino-résistance, l'augmentation de l'insuline a des effets de croissance et de prolifération sur les cellules cancéreuses. Le diabète augmente le risque d'apparition d'un cancer surtout celui du pancréas (2,37 fois).

L'altération de la réponse immunitaire par les gliptines augmenterait aussi à long terme ce risque (risque multiplié par 6).

3.5.7. Effets indésirables cardiovasculaires

Les accidents cardiovasculaires sont plus fréquents chez les diabétiques, d'après l'étude ENTRED (2007-2010), 49% des diabétiques ont une pression artérielle supérieure à celle recommandée (13/8).

On recherche des traitements efficaces dans le diabète de type 2 n'ayant pas de conséquences négatives au niveau cardiovasculaire et pouvant même avoir des effets bénéfiques de ce point de vue.

D'après les résultats des différentes études effectuées sur la sitagliptine, la saxagliptine et la vildagliptine, aucune augmentation des accidents cardiovasculaires n'a été constatée même chez des patients à hauts risques cardiovasculaires pour la vildagliptine.

En effet en diminuant la glycémie, les gliptines diminuent le risque d'apparition des accidents cardiovasculaires. Les gliptines diminueraient également la pression artérielle ainsi que les taux de cholestérol, acides gras et triglycérides.

Des récepteurs du GLP-1 sont localisés sur le cœur. Les gliptines augmentent les concentrations de GLP-1 qui a un effet vasodilatateur et diurétique.

Cependant, lors des études sur la saxagliptine, le nombre de patients ayant une insuffisance cardiaque a augmenté.

Des études à long terme sont toujours en cours (jusqu'en 2018) pour vérifier l'innocuité au niveau cardiovasculaire de ces molécules.

4. Conclusion

Les inhibiteurs de la DPP-4 et les analogues du GLP-1 stimulent la sécrétion de l'insuline par l'intermédiaire d'hormones, les incrétines, synthétisées dans les intestins. Ils diminuent l'HbA1c de 0,5% à 1% pour les inhibiteurs de la DPP-4 et de plus de 1% pour les analogues du GLP-1. Ces médicaments ne provoquent pas d'hypoglycémies, Les analogues du GLP-1 sont plus efficaces et entraînent également une perte de poids importante (plus de 3 kg).

Cependant, les incrétinomimétiques ont beaucoup d'effets indésirables graves : réactions d'hypersensibilité, infections, problèmes gastro-intestinaux, risques de pancréatite et de cancer. Il est donc plus prudent de privilégier la metformine et les sulfamides en première intention et de prescrire ces molécules par la suite si le traitement devient inefficace ou mal toléré et pour repousser le passage à l'insuline.

3ème partie : les inhibiteurs de SGLT-2, nouveaux antidiabétiques prometteurs ?

La diminution d'efficacité des traitements antidiabétiques après plusieurs années justifie le développement de nouvelles molécules.

Les inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT-2 par leur action sur les reins diminuent la réabsorption du glucose et baissent ainsi la glycémie sans avoir d'action sur l'insuline.

1. Mécanisme d'action (101)

Le rein maintient une glycémie normale avec la filtration et la réabsorption du glucose. Quand la glycémie est inférieure à 1,6 g/L, tout le glucose est réabsorbé et la glycosurie est nulle (glucose dans l'urine).

Cette réabsorption se fait grâce à des cotransporteurs sodium-glucose "SGLT". C'est un transport actif qui s'effectue en échange de Na⁺.

Les plus présents sont les SGLT-1(aussi présents dans les intestins) et les SGLT-2.

La quasi-totalité du glucose filtré est réabsorbée dans le segment 1 du tube proximal par les SGLT-2 (90%). Le reste est réabsorbé dans la partie distale, segment 3, par les SGLT-1 (10%).

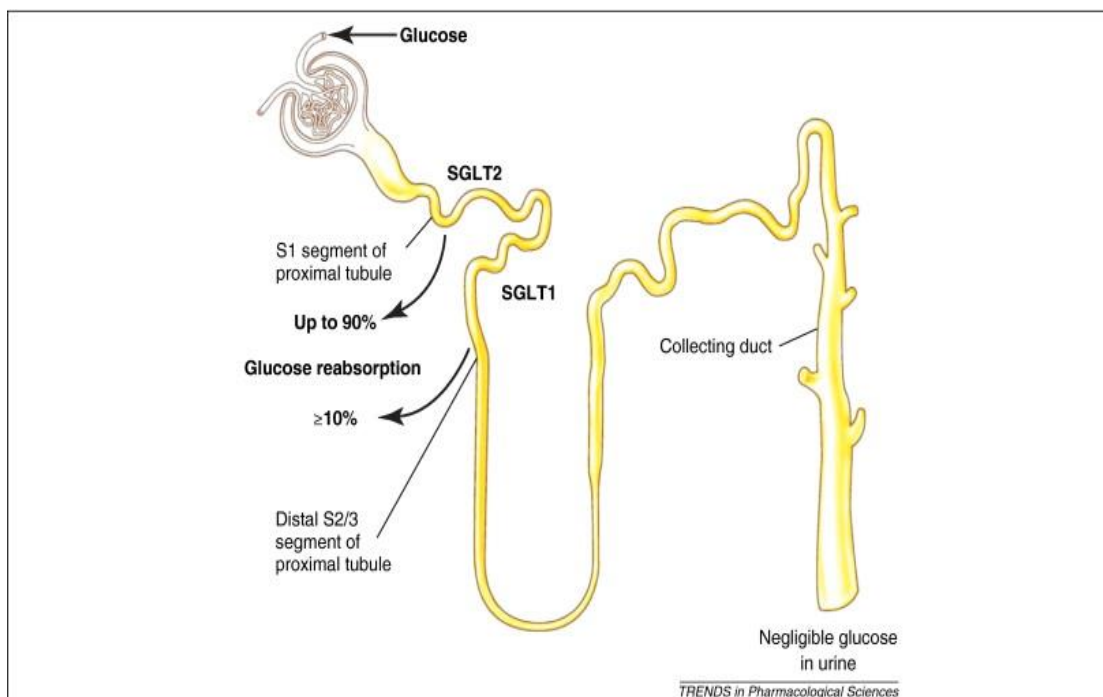
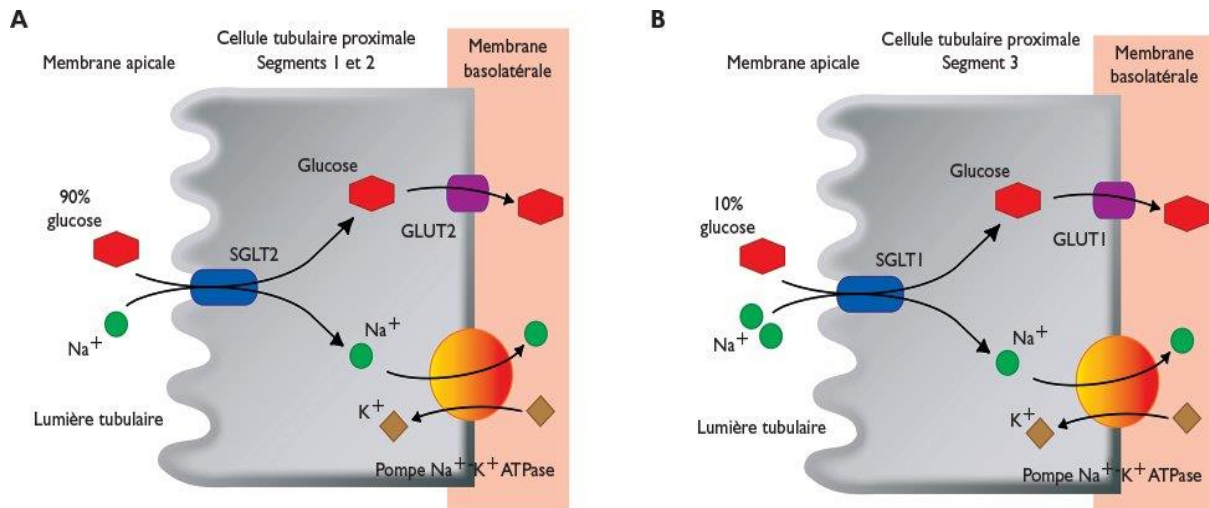


Schéma de la réabsorption du glucose au niveau rénal (102)

Le glucose réabsorbé passe dans la circulation sanguine grâce à des transporteurs passifs GLUT 2 qui se trouvent sur la membrane des segments S1 et S2 ou GLUT 1 sur le segment S3.



Mécanisme du transport de glucose dans le rein (103)

Chez le diabétique, la réabsorption du glucose augmente et la glycosurie apparaît à une glycémie plus élevée que chez un sujet normal (220 mg/dL contre 180 mg/dL). Des molécules qui bloquent les transporteurs SGLT-2 semblent être une bonne idée pour traiter le diabète.

L'utilisation d'inhibiteurs ciblant les SGLT-2 est préférable car l'inhibition des SGLT-1 présents aussi dans les intestins peut entraîner une diminution de l'absorption digestive du glucose et des diarrhées.

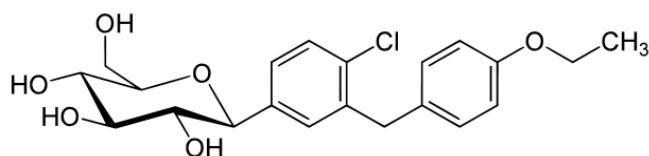
L'inhibition du cotransporteur SGLT-2 diminue la réabsorption du glucose et augmente la glycosurie ce qui provoque une baisse de la glycémie, une diminution de la tension artérielle et du poids.

La phlorizine est le premier inhibiteur des SGL-T qui a été étudié. C'était un inhibiteur non sélectif présent dans l'écorce des pommiers.

Il avait de grandes propriétés hypoglycémiantes, il augmentait la glycosurie mais il entraînait une mauvaise absorption intestinale et avait un catabolisme trop rapide.

La canagliflozine Invokana®, l'empagliflozine Jardiance®, la dapagliflozine Forxiga® ont des AMM européennes. De nombreux autres sont à l'étude (ertugliflozine, ipragliflozine, luséogliflozine, tofogliflozine).

2. La dapagliflozine (Forxiga®) (104)



Formule chimique de la dapagliflozine(105)

2.1. Pharmacocinétique

La dapagliflozine est un inhibiteur sélectif de SGLT-2, elle est très vite absorbée par voie orale, la concentration plasmatique maximale est atteinte en deux heures.

Sa liaison aux protéines plasmatiques est très forte (97-98%) et elle est faiblement éliminée dans les urines (2 à 4%).

Sa demi-vie d'élimination est de 16 à 17 heures, une seule administration par jour suffit.

2.2. Indications

La dapagliflozine (Forxiga®) est utilisée dans le traitement du diabète de type 2 chez les adultes en monothérapie lorsque le sport et la diététique ne sont pas suffisants pour équilibrer la glycémie et lorsque les patients ne peuvent pas prendre de la metformine.

La dapagliflozine est utilisée également en association avec d'autres antidiabétiques par voie orale ou avec l'insuline.

La dose usuelle de dapagliflozine est de 10 mg par jour seul ou en association. Lorsqu'elle est associée à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, les doses de ces médicaments peuvent être diminuées pour éviter le risque d'hypoglycémie.

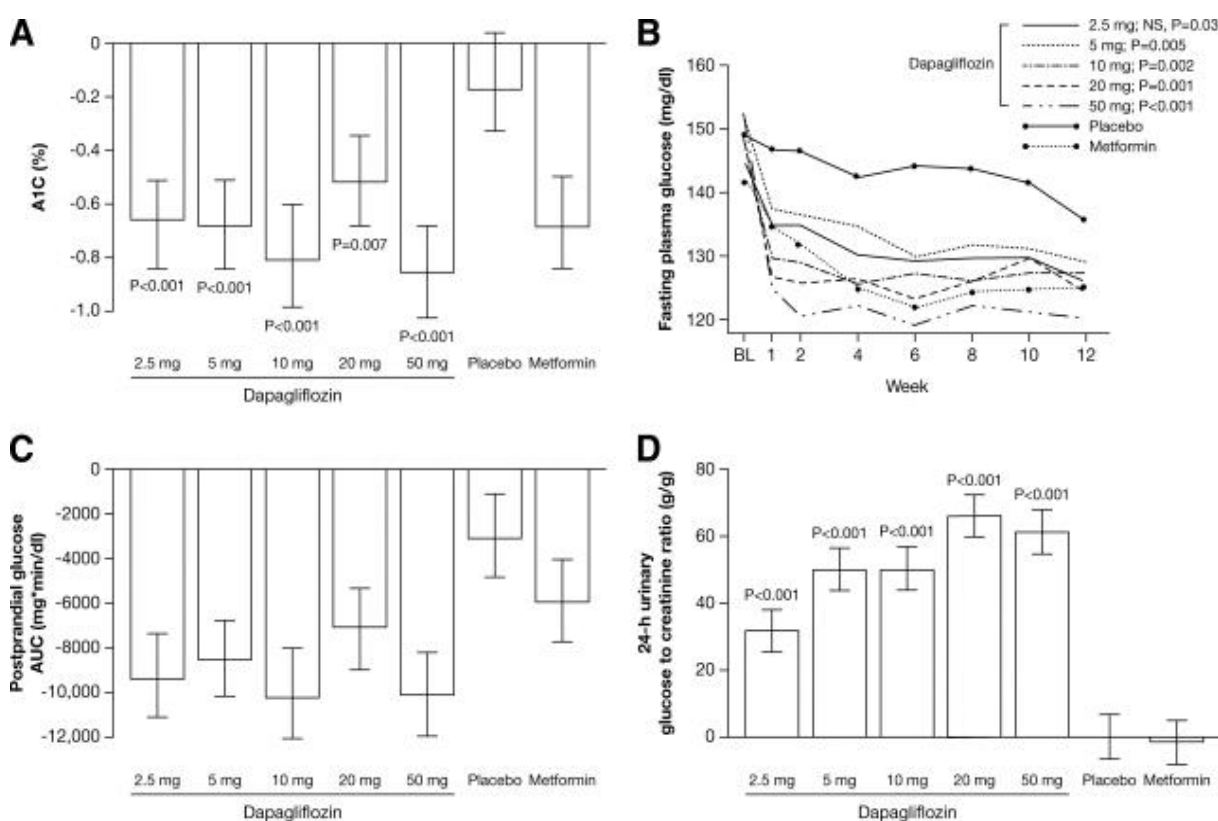
2.3. Efficacité de la dapagliflozine en monothérapie (106)

Une étude de 12 semaines sur 389 patients diabétiques de type 2 traités par régime seul, avec des taux d'HbA1c entre 7,8 et 8%, a comparé l'efficacité de la dapagliflozine à des doses croissantes (2,5, 5, 10, 20 ou 50 mg par jour) par rapport à un placebo ou à la metformine (1500 mg/jour).

Avec la dapagliflozine, on observe une diminution de l'HbA1c de 0,55 à 0,9%, avec la metformine une diminution de 0,73% et une baisse de 0,18% dans le groupe placebo. La glycémie à jeun a baissé de 16 à 31 mg/dL avec la dapagliflozine, de 18 mg/dL avec la metformine et de 6mg/dL pour le placebo.

Le pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA1c < à 7% après 12 semaines de traitement était de 40 à 59% sous dapagliflozine, 54% sous metformine et 32 % sous placebo.

Les diabétiques traités par la dapagliflozine ont une quantité de glucose excrétée dans les urines de 32 à 65 g/jour et ont perdu de 2 à 3 kg. On observe aussi une diminution de la pression artérielle systolique (- 2,6 à - 6,4 mmHg) et diastolique.



Modifications des paramètres glycémiques (106)

2.4. Efficacité de la dapagliflozine en association avec la metformine (107,108)

Un essai clinique de 102 semaines a comparé l'efficacité de la dapagliflozine à des doses croissantes (2,5, 5, 10 mg) par rapport à un placebo en association à la metformine chez 546 diabétiques de type 2 non équilibrés par la metformine seule.

Le taux d'HbA1c initial était d'environ 8,06 %.

A la fin de l'étude, les patients traités par dapagliflozine 2,5, 5 ou 10 mg ont vu leur taux d'HbA1c diminué respectivement de 0,48, 0,58 et 0,78 %.

La glycémie à jeun a baissé de 24,5 mg/dL avec la dapagliflozine et de 10,4 mg/dL dans le groupe placebo.

Une perte de poids allant de 1,1 à 1,74 kg avec la dapagliflozine a été constatée alors que dans le groupe sous placebo, les patients ont eu une prise de poids de 1,36 kg en moyenne.

Après 102 semaines, 20,7, 26,4 et 31,5 % des patients traités par dapagliflozine 2,5, 5 et 10 mg avaient atteint un taux d'HbA1c < 7% contre 15,4% chez les diabétiques sous placebo.

	placebo+ metformine	dapagliflozine 2,5 mg + metformine	dapagliflozine 5 mg + metformine	dapagliflozine 10 mg +metformine
HbA1c (%)	0,02	-0,48	-0,58	-0,78
Glycémie à jeun (mmol/L)	-0,58	-1,07	-1,47	-1,36
Poids (kg)	1,36	-1,1	-1,7	-1,74
% patients avec HbA1c<7%	15,4	20,7	26,4	31,5

Modifications des paramètres glycémiques et du poids (107)

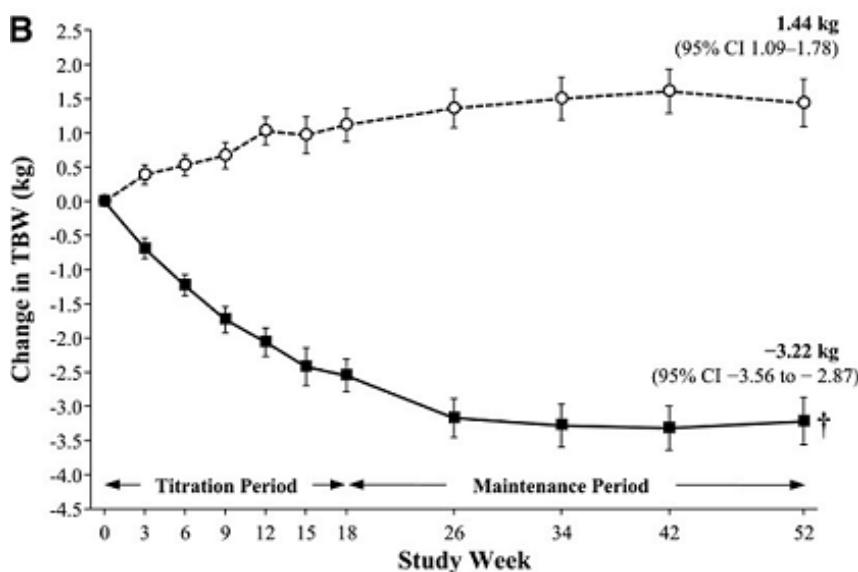
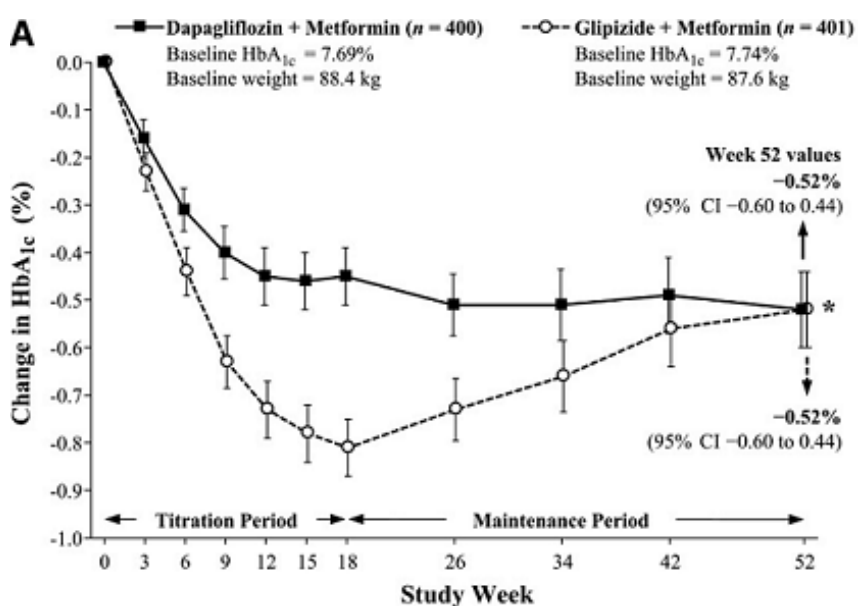
Une autre étude de 52 semaines sur des diabétiques de type 2 non équilibrés par la metformine seule, a comparé l'efficacité de l'association dapagliflozine + metformine à celle de la glipizide + metformine.

Le taux d'HbA_{1c} était au début de l'étude d'environ 7,7%.

Après 52 semaines, il a diminué de 0,52 % dans les 2 groupes et la perte de poids des patients traités par dapagliflozine était en moyenne de 3,2 kg.

La dapagliflozine a diminué également la pression systolique (-4,3 mmHg) et la pression diastolique (-1,6 mmHg) des patients alors que la tension artérielle a un peu augmenté dans le groupe traité par glipizide.

Dans le groupe traité avec la glipizide, on a observé aussi une prise de poids (+ 1,4 kg) et plus d'hypoglycémies, 40,8 % contre 3,5 % sous dapagliflozine.



Modifications de l'HbA_{1c} et du poids (108)

2.5. Efficacité de la dapagliflozine en combinaison avec le glimépiride (109)

Un essai clinique de 24 semaines a comparé l'efficacité de l'association dapagliflozine (à différentes doses : 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg) + glimépiride par rapport au glimépiride en monothérapie chez 592 patients diabétiques de type 2 non équilibrés par la glimépiride seule.

L' HbA1c initial est de 8,1% en moyenne.

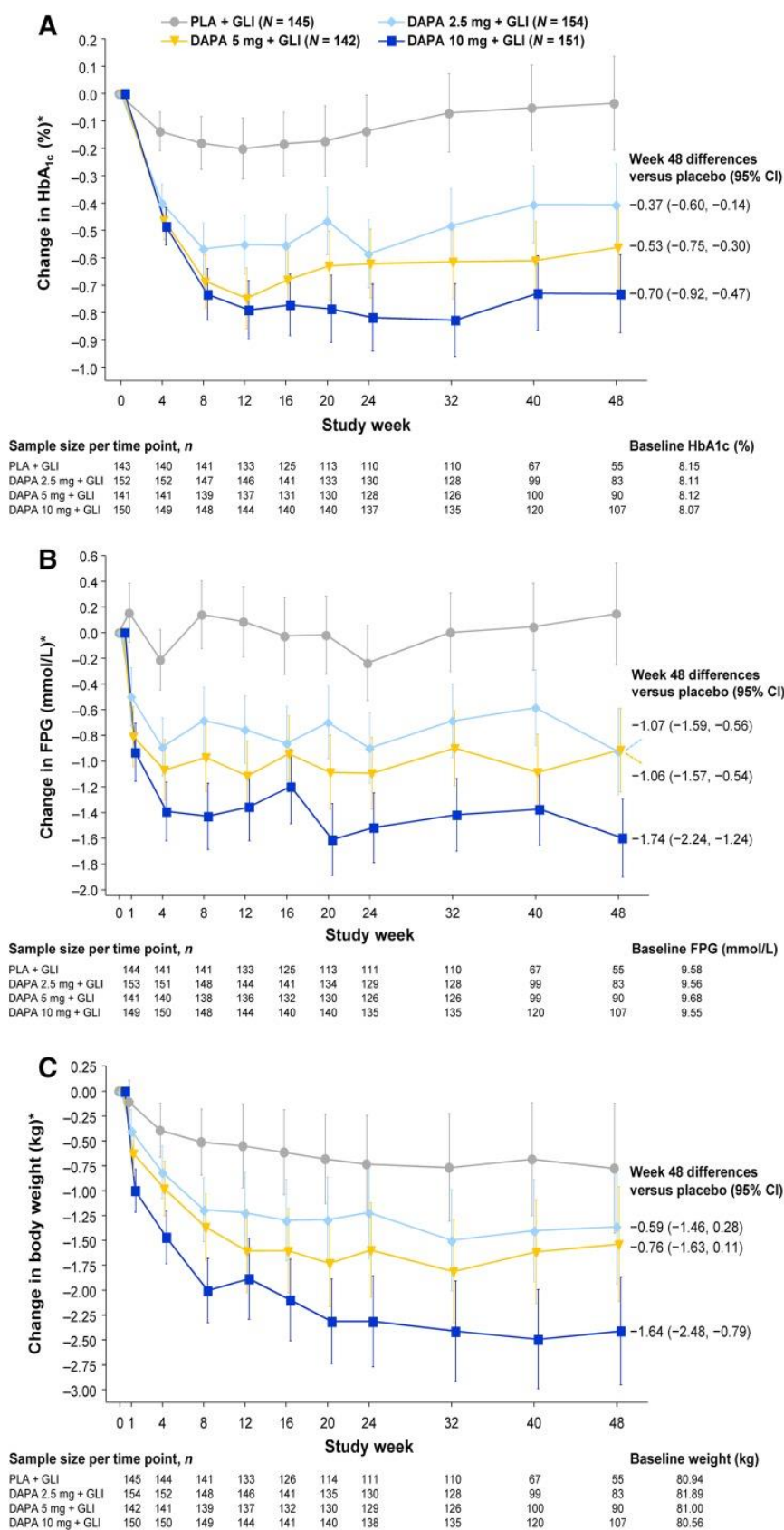
Après 24 semaines, on observe une diminution du taux d'HbA1c plus importante dans le groupe de patients traités par l'association dapagliflozine + glimépiride, - 0,58, - 0,63, - 0,82%, que dans l'autre groupe de patients sous glimépiride + placebo, - 0,13%.

Cette étude a été prolongée jusqu'à 48 semaines afin de démontrer que la dapagliflozine était efficace à long terme. 519 patients ont fini l'étude avec une diminution du taux d'HbA1c de - 0,04% pour le groupe placebo et - 0,41%, - 0,56%, - 0,73% pour les groupes sous dapagliflozine 2,5, 5 et 10 mg.

Le pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c <7 % à 48 semaines était de 10,3% dans le groupe placebo et de 15,6%, 28,2% et 30,5% dans les groupes traités par dapagliflozine.

On observe également une diminution de la glycémie à jeun jusqu'à -1,6 mmol/L sous dapagliflozine par rapport au placebo ainsi qu'une perte de poids plus importante avec la dapagliflozine, -1,36, -1,54, -2,41 kg qu'avec le placebo, -0,77 kg.

On observe une diminution de la pression artérielle systolique dans les groupes traités par dapagliflozine (-4,33 à -6,02 mmHg).



Modifications des paramètres glycémiques et du poids (109)

2.6. Efficacité de l'association dapagliflozine et insuline (110)

Une étude clinique a évalué l'efficacité de la dapagliflozine par rapport à un placebo chez 71 patients diabétiques de type 2 traités par insuline et metformine.

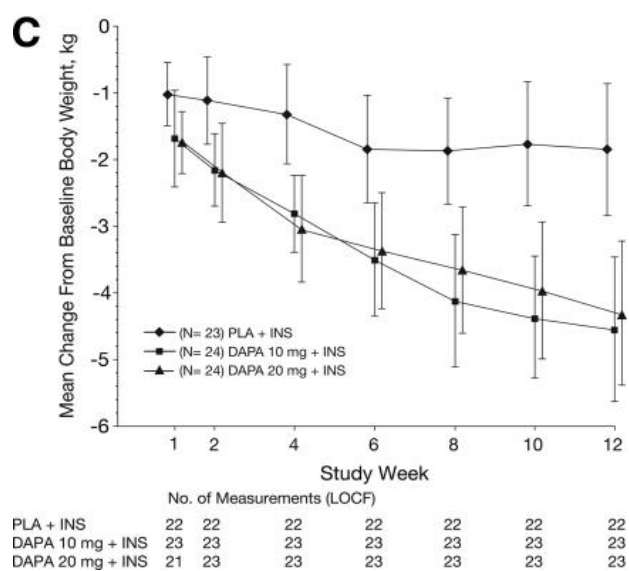
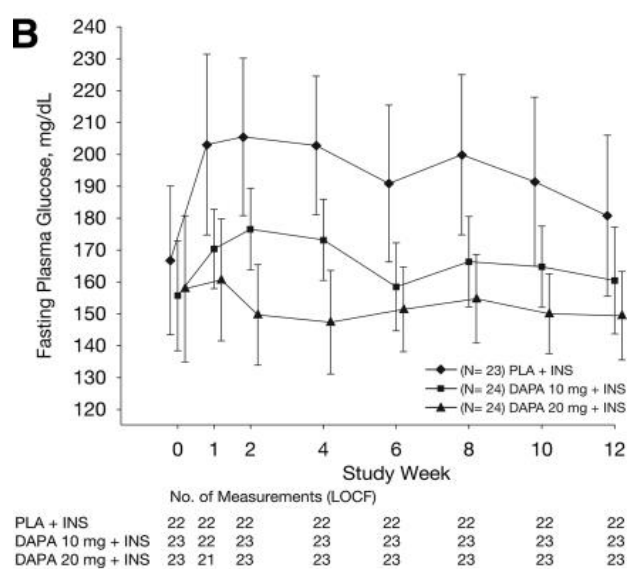
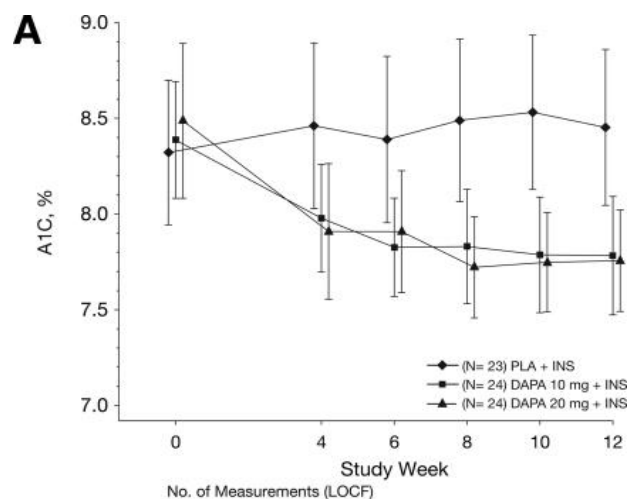
Le taux initial d'HbA1c était en moyenne 8,5%.

Les patients ont reçu soit un placebo soit 10 mg de dapagliflozine soit 20 mg de dapagliflozine.

Après douze semaines, on observe dans les groupes sous dapagliflozine une diminution du taux d'HbA1c de 0,70 et 0,78% par rapport au placebo et une perte de poids d'environ 4,5 kg et 4.3 kg (perte de 1,9 kg dans le groupe placebo).

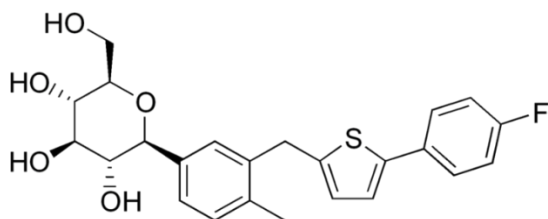
La pression artérielle a diminué sous les effets de la dapagliflozine 10 mg (-7,2 mmHg systolique / -1,2 mmHg diastolique) et 20 mg (-6,1 /- 3,9).

L'excrétion urinaire de glucose pendant le traitement était en moyenne de 85 g/24 h sous l'action de la dapagliflozine contre 1,5 g/24 h avec le placebo.



Modifications des paramètres glycémiques et du poids (110)

3. La canagliflozine (Invokana®)



Formule chimique de la canagliflozine (112)

3.1. Pharmacocinétique (113)

La canagliflozine est rapidement absorbée, la concentration plasmatique maximale est atteinte 1 à 2 heures après l'administration de la dose et on atteint un équilibre après 4 à 5 jours.

Elle est très liée aux protéines plasmatiques (99%)

La demi-vie pour 100 mg de canagliflozine est de 10,6 heures et pour 300mg, 15,1 heures.

Près de 42% de la canagliflozine sont éliminés dans les fèces et 33% sont excrétés dans l'urine.

Après l'administration de 100 mg de canagliflozine par voie orale, l'excrétion urinaire du glucose augmente entre 77 g/j et 119 g/j. Cette excrétion de glucose équivaut à une perte de 308 à 476 Kcal/j.

3.2. Indications (113)

La canagliflozine est indiquée en monothérapie dans le traitement du diabète de type 2 chez les diabétiques non équilibrés avec un régime seul et une activité physique régulière et dont le traitement avec la metformine n'est pas possible (intolérance ou contre-indication).

Elle est utilisée aussi en association avec d'autres hypoglycémisants y compris l'insuline quand ces derniers ne suffisent pas à obtenir un contrôle glycémique satisfaisant.

La dose recommandée pour débuter le traitement est de 100 mg/jour avant le premier repas de la journée. Cette posologie peut être augmentée jusqu'à 300 mg/jour.

Lorsque la canagliflozine est associée à un sulfamide ou à l'insuline, une diminution de la posologie de ces derniers peut être nécessaire pour éviter le risque d'hypoglycémie.

Les doses de canagliflozine doivent être adaptées en cas d'insuffisance rénale, par contre il n'y a pas besoin d'adapter la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

3.3. Efficacité de la canagliflozine en monothérapie (114)

Une étude a comparé l'efficacité de la canagliflozine par rapport à un placebo sur 584 diabétiques de type 2 avec un taux d'HbA1c initial compris entre 7,97 et 8,06% non équilibrés par le régime alimentaire et l'exercice physique.

Ces patients ont été répartis en trois groupes recevant respectivement 100 mg de canagliflozine, 300 mg ou un placebo.

Après 26 semaines le taux d'HbA1c a diminué de 0,77% dans le groupe traité par 100 mg de canagliflozine, 1,03% dans le groupe traité par 300 mg de canagliflozine et il a augmenté de 0,14 % dans le groupe sous placebo.

44,5 % des malades traités par 100 mg de canagliflozine ont obtenu un taux d'HbA1c <7 %, contre 62,4 % de ceux ayant reçu 300 mg et 20,6 % dans le groupe placebo.

On observe aussi une diminution de la glycémie à jeun respectivement de 1,51 mmol/L et 1,94 mmol/L chez les diabétiques traités par canagliflozine 100 mg et 300 mg et une augmentation de 0,46 mmol/L dans le groupe placebo.

Les patients sous canagliflozine ont perdu du poids (2,8 et 3,9 kg),

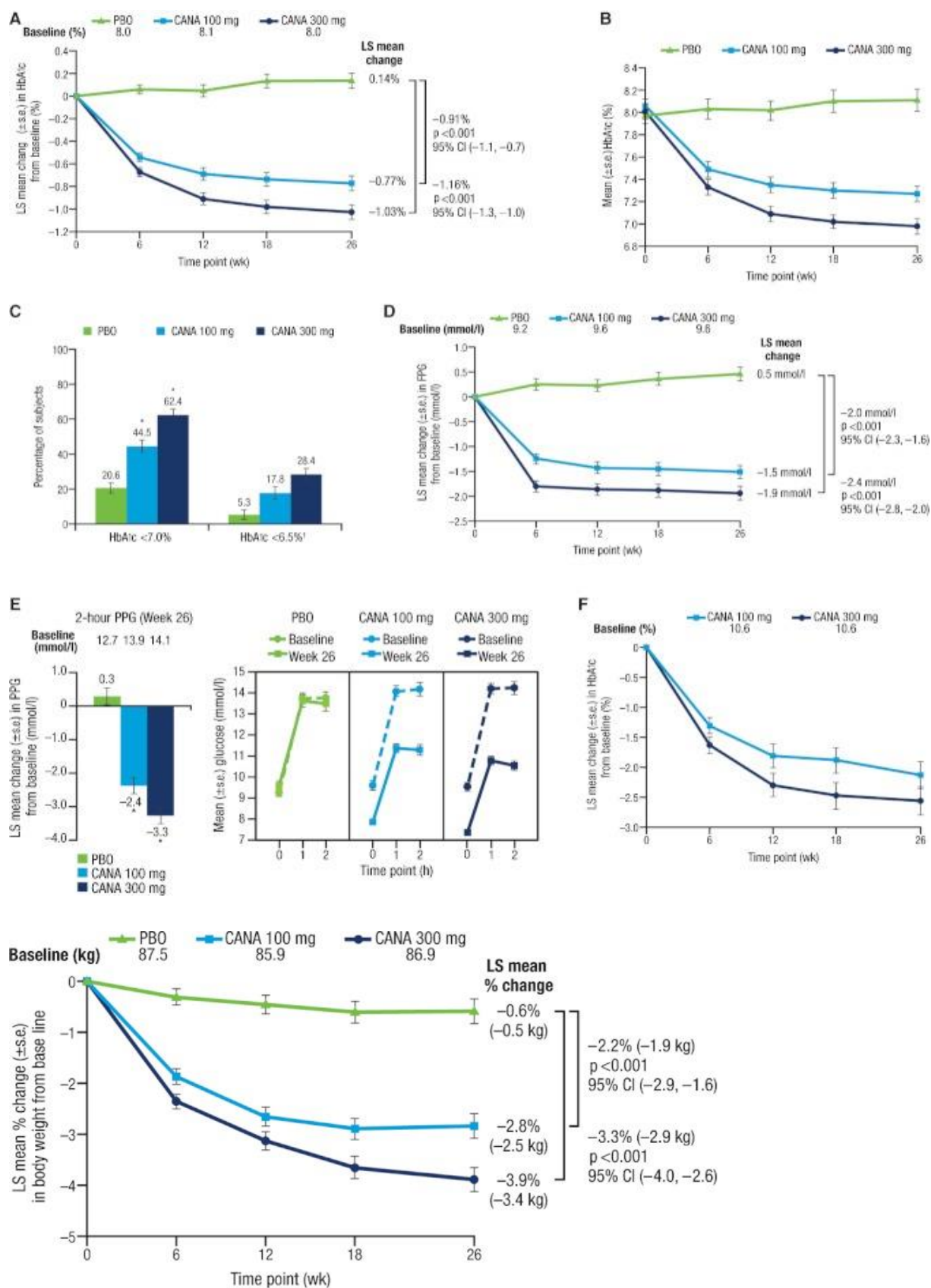
La canagliflozine a une action également sur la pression artérielle : diminution de la pression systolique (- 3,7 à -5,4 mmHg) et diastolique (-1,6 à -0,5 mmHg), elle diminue aussi légèrement la fréquence cardiaque et le taux de triglycérides (environ 0,1 mmol/L).

Quant au cholestérol, le traitement par inhibiteur de SGLT-2 augmente le taux de LDL et de HDL mais comme l'augmentation est plus prononcée pour l'HDL (0,7 mmol/L), le rapport LDL/HDL diminue.

D'après ces paramètres, les inhibiteurs de SGLT-2 pourraient donc avoir un effet bénéfique sur le plan cardiovasculaire sans oublier également qu'ils provoquent une perte de poids.

Des études sur la canagliflozine pour vérifier la sécurité de ce médicament d'un point de vue strictement cardiovasculaire (Canagliflozine Cardiovascular Assessment Study, CANVAS) sont en cours et devraient donner leurs résultats en 2015.

Jusqu'à présent aucun risque important n'a été rapporté, si ce n'est une légère augmentation du nombre d'AVC.



Modifications des paramètres glycémiques (114)

3.4. Efficacité de la canagliflozine en association à la metformine (115)

Une étude a comparé l'efficacité du traitement associant la canagliflozine à la metformine par rapport aux associations metformine/placebo et metformine/sitagliptine chez des diabétiques de type 2 avec un taux initial d'HbA_{1c} d'environ 7,95%.

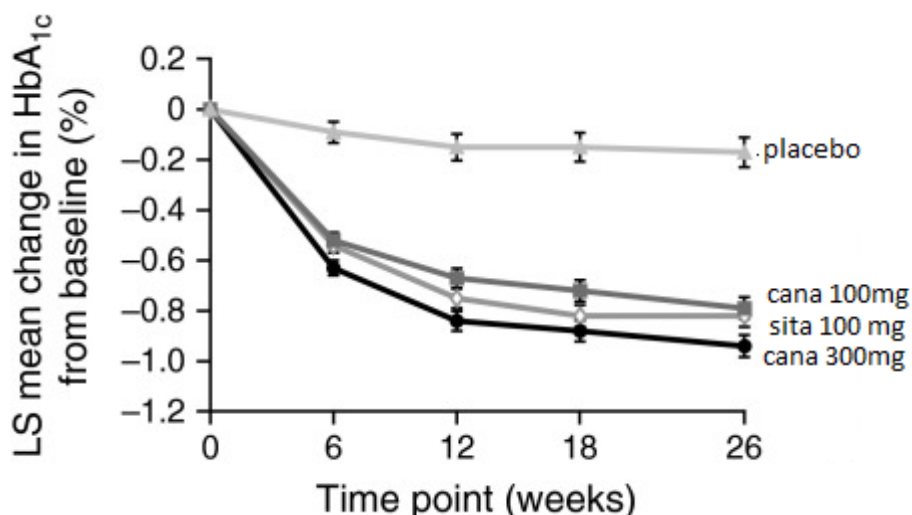
Quatre groupes ont été formés : le premier traité par la canagliflozine à 100mg et la metformine, le deuxième traité par la canagliflozine à 300 mg et la metformine, le troisième traité par l'association metformine et sitagliptine et le dernier traité par metformine et placebo.

Au bout de 26 semaines de traitement, on observe une baisse du taux d'HbA_{1c} respectivement de 0,79%, 0,94% et 0,17% pour les groupes sous canagliflozine 100 mg, 300 mg et celui traité avec un placebo.

La glycémie à jeun a également diminué de 1,52 mmol/L et 2,10 mmol/L dans les groupes sous canagliflozine alors qu'elle a augmenté de 0,14 mmol/L chez les patients traités par la metformine et le placebo.

Le taux d'HbA_{1c} < 7% a été atteint par 45,5 % des patients sous canagliflozine 100 mg, par 57,8 % des patients sous canagliflozine 300 mg et par 29,8 % des patients sous placebo.

Les patients traités par la canagliflozine 100 et 300 mg ont vu leur poids baissé d'environ 3,7 kg et 4,2 kg.



Variations de l'HbA_{1c} (115)

3.5. Efficacité de la canagliflozine en trithérapie (116)

Une étude de 26 semaines a comparé l'efficacité de la canagliflozine associée à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant par rapport à un placebo associé à ces mêmes médicaments chez 469 diabétiques de type 2.

Le taux d'HbA1c initial était d'environ 8,10%.

Les patients, déjà traités par la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, ont été divisés en trois groupes : le premier groupe a reçu la canagliflozine à la dose de 100 mg/jour, le deuxième a reçu la canagliflozine à 300 mg/jour et le dernier a reçu le placebo.

Après 26 semaines, on observe une diminution de l'HbA1c de 0,85% dans le premier groupe, de 1,06% dans le deuxième groupe et de 0,13% dans le groupe placebo.

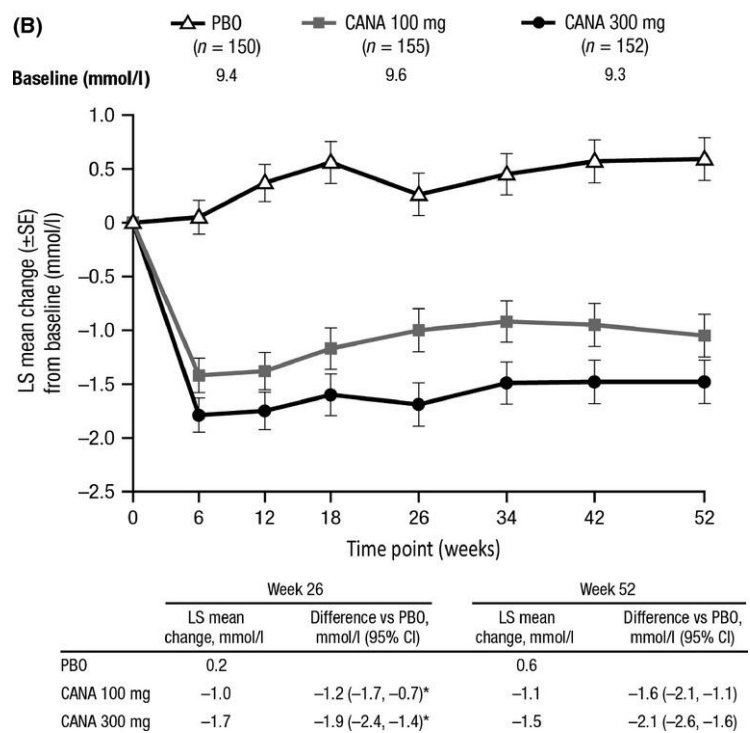
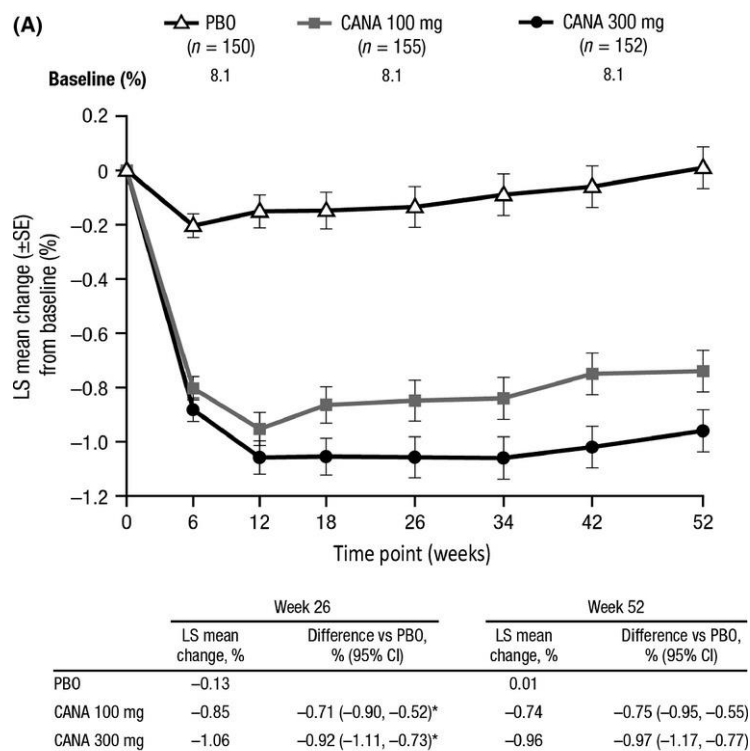
On observe aussi une diminution de la glycémie à jeun respectivement de 1,01 mmol/L, 1,69 mmol/L dans les groupes sous canagliflozine et une augmentation de 0,23 mmol/L dans le groupe placebo.

Les résultats se maintiennent après 52 semaines avec une baisse de l'HbA1c respectivement de - 0,74 % et -0,96 %, et une baisse de la glycémie à jeun de – 1,1 et -1,5 mmol/L.

Après 26 semaines, 43,2 % des patients traités avec canagliflozine 100 mg, 56,6% des patients traités par canagliflozine 300 mg et 18,0% des patients sous placebo ont atteint un taux d'HbA1c <7,0%. Après 52 semaines, ces pourcentages se maintiennent : 39,4 %, 52,6% et 18,7%, respectivement.

La perte de poids est également plus importante dans les deux groupes traités par l'inhibiteur de SGLT-2, plus de 2 kg.

La canagliflozine a diminué la pression artérielle de -3,7 mmHg et -3mmHg par rapport au placebo. Il n'y a pas eu d'incidence sur la fréquence cardiaque.



Modifications des paramètres glycémiques (116)

3.6. Efficacité de la canagliflozine associée à l'insuline (117)

Une étude a été faite sur des patients diabétiques de type 2 traités par insuline (avec une dose moyenne de 60 UI/jour) associée à des antidiabétiques par voie orale.

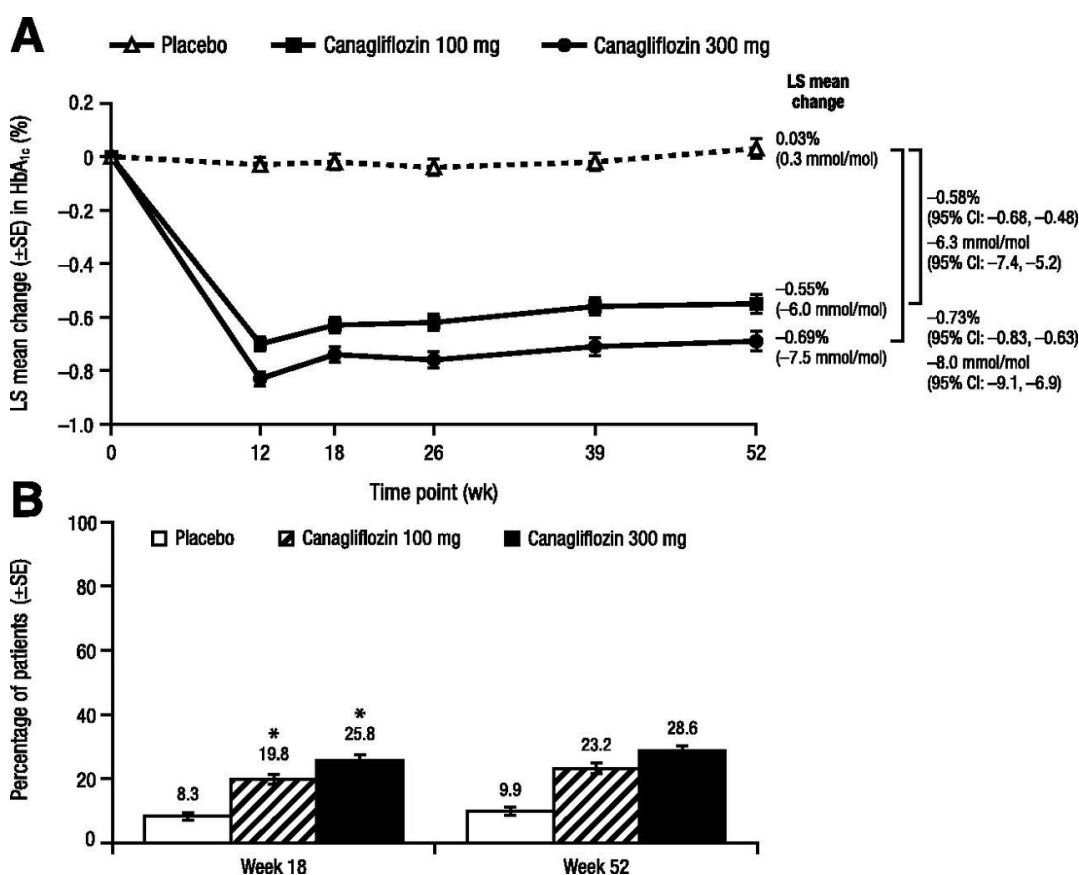
Le taux moyen initial de l'HbA_{1c} était 8,3%.

Les patients ont été répartis en trois groupes : le premier a reçu la canagliflozine à la dose de 100 mg/jour, le deuxième a reçu 300 mg/jour de canagliflozine et on a administré au dernier groupe un placebo.

Après 18 semaines de traitement, l'HbA_{1c} a diminué de 0,62% dans le premier groupe, de 0,73% dans le deuxième (et respectivement de -0,58 % et -0,73 % après 52 semaines).

La glycémie à jeun a baissé de 1,03 mmol/L et de 1,39 mmol/L respectivement dans le premier et deuxième groupe.

Les patients traités par la canagliflozine à la dose de 100 mg/jour ont perdu 1,8 kg et ceux traités par 300 mg/jour de canagliflozine ont perdu 2,3 kg.



Modifications des paramètres glycémiques (117)

3.7. Efficacité de la canagliflozine par rapport au glimépiride (118)

Une étude de 52 semaines prolongée à 104 semaines, a comparé l'efficacité de la canagliflozine par rapport au glimépiride chez des diabétiques de type 2 insuffisamment équilibrés par la metformine seule.

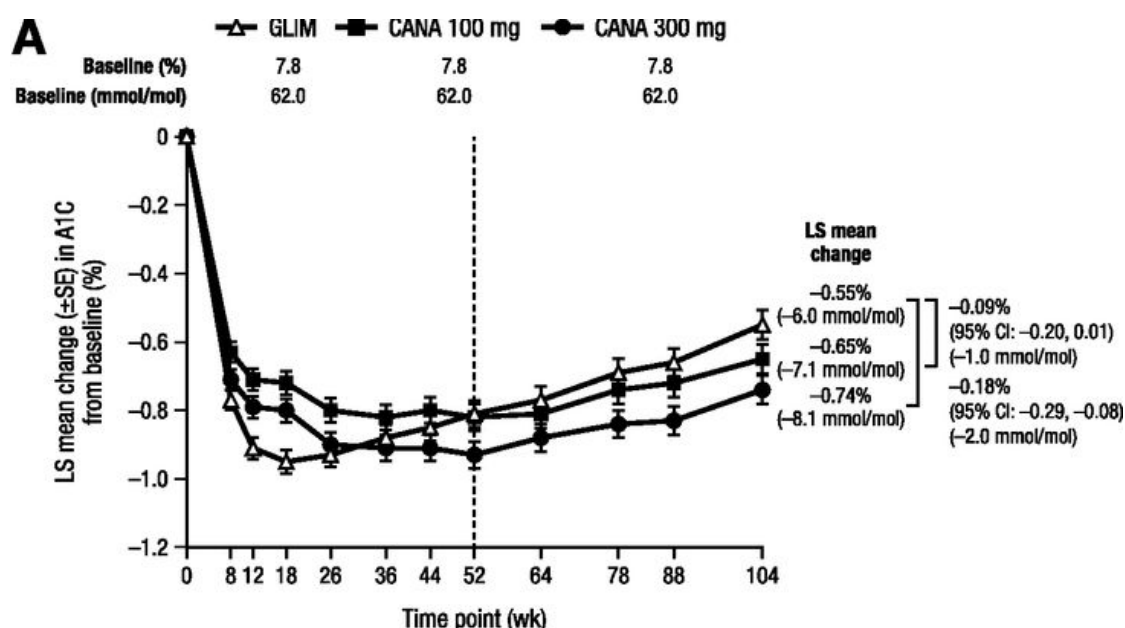
Les 1450 diabétiques ont été divisés en trois groupes, le premier a reçu 100 mg/jour de canagliflozine, le deuxième 300 mg/jour de canagliflozine et le dernier du glimépiride.

Au terme de cette étude l'HbA1c, qui était d'environ 7,8% au début, a diminué de 0,65% dans le premier groupe, 0,74% dans le deuxième et 0,55% dans le dernier.

La glycémie à jeun a baissé de 1,35 mmol/L dans le premier groupe, 1,52 mmol/L dans le deuxième et 1,02 mmol/L dans le groupe sous glimépiride.

42,5% des patients traités par canagliflozine 100mg ont obtenu un taux d'HbA1c <7% au terme de l'étude, 50,2% chez ceux ayant reçu la posologie de 300 mg et 43,9% dans le groupe sous placebo.

La perte de poids a été importante dans les deux groupes traités par canagliflozine (4 kg en moyenne) alors qu'une prise de poids d'environ 1 kg a été observée chez les patients traités par glimépiride.



Variations de l'HbA1c (118)

La canagliflozine a fait baisser la pression artérielle systolique (-2 mmHg à la posologie de 100mg, -3,1 mmHg à la posologie de 300 mg) alors que cette dernière a augmenté dans le groupe traité par glimépiride (+ 1,7 mmHg).

La pression artérielle diastolique a légèrement diminué dans tous les groupes (- 1,3, - 2,2, -0,02 mmHg).

Les taux de cholestérol HDL et LDL ont augmenté chez les patients traités par la canagliflozine.

3.8. Efficacité de la canagliflozine par rapport à la sitagliptine (115)

Une étude de 52 semaines a comparé l'efficacité de la canagliflozine à 100 mg et 300 mg par rapport à la sitagliptine chez des diabétiques de type 2 non stabilisés par un traitement par metformine.

L'HbA1c initial était en moyenne de 8,1%.

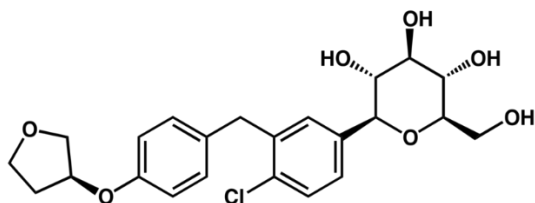
Au terme de l'étude il a baissé de 0,88% dans le groupe recevant de la canagliflozine à la posologie de 300 mg/jour et de 0,73% dans le groupe sous sitagliptine. La glycémie à jeun a baissé de 1,66 mmol/L avec la canagliflozine et de 0,32 mmol/L avec la sitagliptine.

54,7% des patients traités par la canagliflozine à 300 mg ont atteint un taux d'HbA1c <7% par rapport à 41,4% dans le groupe traité par 100 mg et 50,6% dans le groupe ayant reçu de la sitagliptine.

	sitagliptine 100 mg	canagliflozine 100 mg	canagliflozine 300 mg
HbA1c (%)	-0,73	-0,73	-0,88
Glycémie à jeun (mmol/L)	-1	-1,5	-2
Poids (kg)	-1,2	-3,3	-3,7

Modifications des paramètres glycémiques et du poids (115)

4. L'empagliflozine (Jardiance®) (119)



Formule chimique de l'empagliflozine (120)

4.1. Pharmacocinétique

L'empagliflozine est un inhibiteur de SGLT-2 puissant. Elle est absorbée rapidement avec ou sans aliments, et les concentrations sont maximales après environ 1,5 heures. Elle se lie fortement aux protéines plasmatiques (86%).

La demi-vie de cette molécule est d'environ 12,4 heures et la concentration d'équilibre est obtenue au bout de cinq jours.

L'empagliflozine est éliminée à 41% dans les selles et à 54% dans l'urine.

L'administration de cette molécule entraîne une excrétion urinaire du glucose de près de 90 g/jour.

4.2. Indication

L'empagliflozine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 en monothérapie lorsque la diététique et l'activité physique ne suffisent pas pour atteindre un contrôle glycémique adapté et lorsque l'utilisation de la metformine n'est pas possible.

L'empagliflozine est utilisée également en association avec d'autres médicaments hypoglycémiants par voie orale et avec l'insuline.

La posologie usuelle est de 10 mg/jour en monothérapie et en association.

La dose maximale administrée pour le traitement du diabète de type 2 est 25 mg.

Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, on peut diminuer la posologie de ces derniers pour éviter le risque d'hypoglycémie.

4.3. Efficacité de l'empagliflozine en monothérapie et associée à la metformine (121)

On a étudié l'efficacité de l'empagliflozine pendant 90 semaines en monothérapie ou en association avec la metformine chez des diabétiques de type 2 avec un taux initial d'HbA1c d'environ 8%.

Dans un premier temps, l'étude s'est déroulée sur 12 semaines comparant différentes doses d'empagliflozine (1 mg, 5 mg, 10 ou 25 mg) à la metformine (1000 mg deux fois par jour) et comparant les associations médicamenteuses suivantes :

empagliflozine (1, 5, 10, 25, 50 mg) + metformine, placebo + metformine, sitagliptine + metformine.

Après ces 12 semaines, les patients n'ont reçu que des doses d'empagliflozine de 10 ou 25 mg en monothérapie ou ajoutées à la metformine et ce pour les 78 semaines restantes.

Au terme des 90 semaines, on observe une diminution du taux de l'HbA1c sous empagliflozine de -0,34% avec la dose de 10 mg, -0,47% avec la dose de 25 mg. L'HbA1c a baissé de -0,56% avec la metformine seule, -0,34% avec l'association empagliflozine 10 mg + metformine, -0,63% avec l'association empagliflozine 25 mg + metformine et -0,40% avec l'association sitagliptine + metformine.

La perte de poids est plus importante chez les patients qui ont été traités par l'empagliflozine. Elle est de -2,24 kg à -2,61 kg en monothérapie et de -3,14 à -4,03 kg en association.

La perte est beaucoup plus faible avec la metformine seule (-1,28 kg) et avec l'association sitagliptine + metformine (-0,41 kg).

	empa 10 mg	empa 25 mg	metformine	empa 10mg + met	empa 25 mg +met	sitagliptine + met
HbA1c (%)	-0,34	-0,47	-0,56	-0,34	-0,63	-0,4
Gly à jeun (Mg/dL)	-30	-28	-26	-21	-32	-16
Poids (kg)	-2,2	-2,6	-1,3	-3,1	-4	-0,4
PA Sys (mmHg)	0,1	-1,7	2	-3,3	-3	1,8
PA Dias (mmHg)	-1,6	-2,2	-0,6	-0,9	-2	1,2

Résultats de l'étude (121)

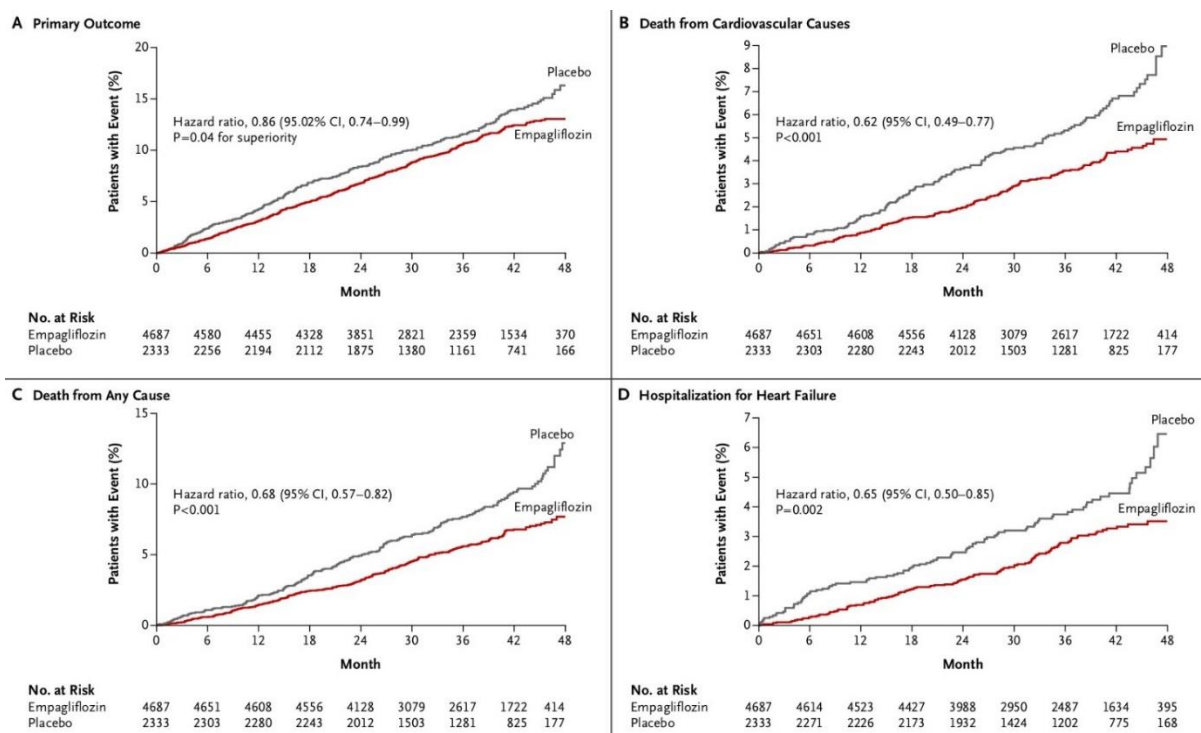
Le pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA1c <7% est de 31,9% dans le groupe sous empagliflozine 10 mg, 32,1% dans le groupe sous empagliflozine 25 mg, 31,0% chez les patients traités par metformine, 27% dans le groupe sous metformine + empagliflozine 10 mg, 44,6% sous metformine + empagliflozine 25 mg et 36,8% chez les patients sous sitagliptine et metformine.

Les effets de l'empagliflozine sur le plan cardiovasculaire ont été étudiés chez 7020 diabétiques de type 2 ayant une pathologie cardiovasculaire pendant 3 ans. Après les avoir sevré de leur traitement pour le diabète de type 2, ils ont reçu soit un placebo, soit de l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg/jour.

On sait déjà que cette molécule diminue l'HbA1c, la pression artérielle et le poids. Avec cette étude, on constate une réduction de 32% du risque de décès (toutes causes confondues).

Le pourcentage d'infarctus du myocarde est de 4,8% dans le groupe traité par l'empagliflozine contre 5,4% dans le groupe placebo.

Celui de l'AVC est de 3,5% chez les patients traités par l'empagliflozine et de 3% dans le groupe placebo. (122)



Effets bénéfiques de l'empagliflozine (122)

4.4. Efficacité de l'association empagliflozine + metformine par rapport à l'association glimépiride + metformine (123)

Une étude de 104 semaines a comparé l'efficacité de l'empagliflozine par rapport au glimépiride lorsqu'ils sont associés à la metformine.

1549 patients non équilibrés par la metformine seule, avec un taux initial d'HbA1c d'environ 7,92% ont reçu soit de l'empagliflozine 25 mg soit du glimépiride 4 mg.

A la fin de cette étude, les résultats montrent une diminution plus importante du taux d'HbA1c (-0,66%) avec l'empagliflozine ainsi qu'une perte de poids (-3,1 kg) et une baisse de la pression artérielle systolique (-3,1 mmHg).

33,6% des patients traités par empagliflozine ont atteint un taux d'HbA1c<7% contre 30,9% des patients sous glimépiride.

	empagliflozine 25 mg +metformine	glimépiride 4 mg + metformine
HbA1c (%)	-0,66	-0,55
Poids (kg)	-3,1	1,3
PA sys (mmHG)	-3,1	2,5

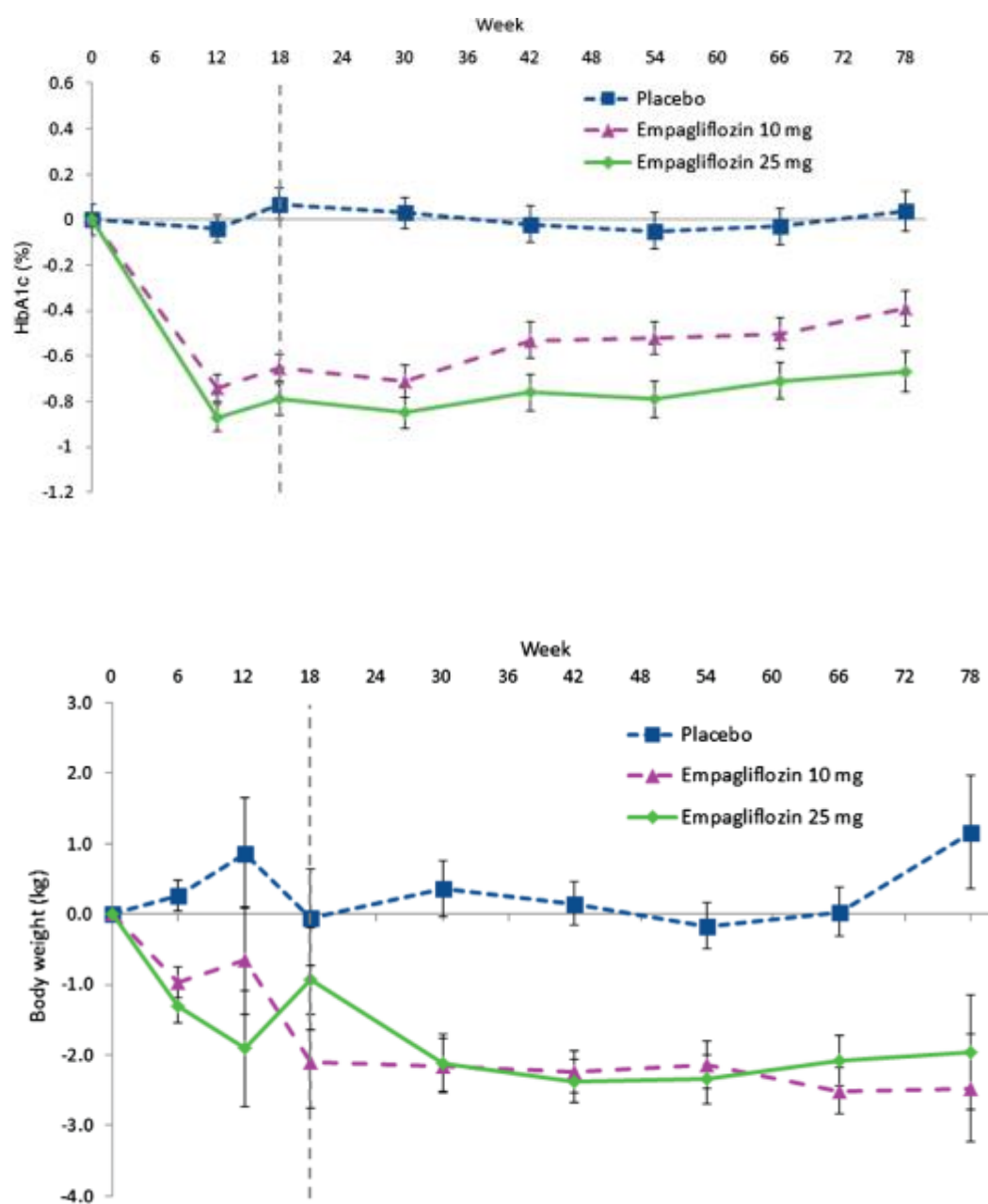
Résultats de l'étude (123)

4.5. Efficacité de l'empagliflozine en association avec l'insuline (124)

Une étude de 78 semaine sur 494 diabétiques de type 2 non équilibrés par un traitement d'insuline (+/- metformine) a démontré l'efficacité de l'association insuline + empagliflozine.

Les 494 patients ont reçu soit un placebo, soit de l'empagliflozine à 10 mg, soit de l'empagliflozine à 25 mg. Le taux moyen initial d'HbA1c est de 8,2%.

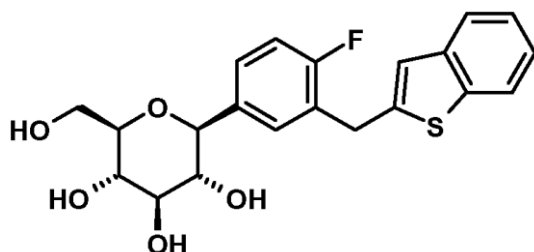
Au bout de 78 semaines, on constate une baisse du taux d'HbA1c de -0,5% et -0,6%, une diminution de la glycémie à jeun de -0,6 et -0,8 mmol/L et une perte de poids d'environ 2 kg.



Modifications de l'HbA1c et du poids (124)

5. Autres inhibiteurs de SGLT-2

5.1. Ipragliflozine (125)



Formule chimique de l'ipragliflozine (126)

361 diabétiques de type 2 ont participé à une étude de 12 semaines qui a comparé l'efficacité de l'ipragliflozine à différentes doses (12,5, 25, 50 et 100 mg) par rapport à un placebo.

Le taux initial de l'HbA1c était d'environ 8,35%.

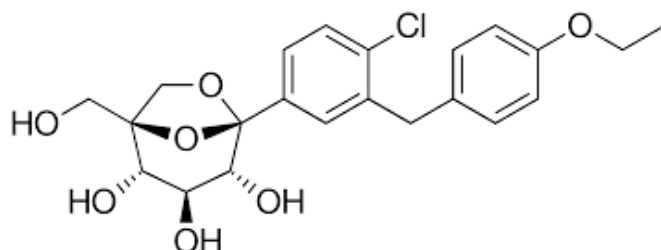
A la fin de cette étude, l'HbA1c a baissé respectivement de 0,61%, 0,97%, 1,29%, 1,31 % dans les groupes traités par l'ipragliflozine à 12,5, 25, 50 et 100 mg par rapport au placebo.

La glycémie à jeun a aussi diminué (-15,6, -23,7, -34,1, -46,9 mg/dL).

Les patients ont perdu entre 1,46 et 2,1 kg.

Le pourcentage de patients qui ont atteint un taux d'HbA1c <7% est de 2,9% dans le groupe sous placebo, 4,1%, 8,1%, 21,1% et 23,6% dans les groupes qui ont reçu de l'ipragliflozine.

5.2. Ertugliflozine (127)



Formule chimique de l'ertugliflozine (128)

Actuellement à l'étude, l'ertugliflozine (à différentes doses : 1, 5, 10 et 25mg) a démontré son efficacité par rapport à la sitagliptine et à un placebo (associés à la metformine) dans un essai sur 328 diabétiques de type 2 non équilibrés par la metformine seule.

Le taux initial d'HbA1c était de 8,1%.

Après 12 semaines, le taux d'HbA1c a baissé de 0,45 à 0,72% dans les groupes traités par l'ertugliflozine, ce qui est sensiblement égal au résultat obtenu avec la sitagliptine (-0,76%).

L'ertugliflozine a diminué aussi la glycémie à jeun de 1,17 à 1,9 mmol/L et la PA systolique.

La sitagliptine n'a montré aucun effet sur le poids et la PA au contraire de l'inhibiteur de SGLT-2.

5.3. Luséogliflozine (129)

Deux études ont démontré l'efficacité de la luséogliflozine lorsqu'elle est associée aux autres antidiabétiques par voie orale.

Dans l'étude 03-1, les patients insuffisamment contrôlés par leur traitement par sulfamide ont reçu soit un placebo soit de la luséogliflozine de 2,5 à 5 mg/jour pendant 24 semaines.

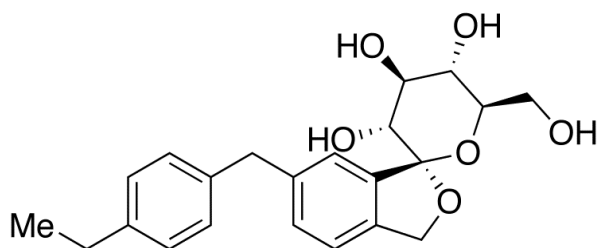
Dans l'étude 03-2, la luséogliflozine a été associée à d'autres antidiabétiques (biguanides, inhibiteurs de la DPP-4, glinides, inhibiteurs des alpha-glucosidase).

Le taux initial d'HbA1c était compris entre 7,8 et 8%.

Après 52 semaines, dans le groupe traité par sulfamide et luséogliflozine, l'HbA1c a diminué de 0,63%, la glycémie à jeun de 22,4 mg/dL et le poids de 2,23 kg.

Dans les autres groupes, l'HbA1c a baissé de 0,52 à 0,68%, la glycémie à jeun de 17,8 à 21,4 mg/dL et la perte de poids est comprise entre 2 et 3 kg.

5.4. Tofogliflozine (130)



Formule chimique de la tofogliflozine (131)

Une étude sur 235 diabétiques de type 2 avec un taux initial d'HbA1c compris entre 8,34 et 8,45% a évalué l'efficacité de la tofogliflozine en monothérapie.

Les patients ont reçu soit un placebo, soit 10, 20 ou 40 mg de tofogliflozine.

Après 24 semaines, le taux d'HbA1c a diminué respectivement de 0,77%, 0,99% et 0,84% dans les trois groupes traités par le tofogliflozine.

On a constaté également une perte de poids (-1,87, -2,5, -2,61 kg), une diminution de la glycémie à jeun (-23,3, -27,38 et -23,7 mg/dL), une diminution du tour de taille, une baisse de la pression artérielle systolique et diastolique et une amélioration du taux de cholestérol.

Tous ces résultats sont proches de ceux obtenus avec le dapagliflozine.

6. Effets indésirables des inhibiteurs de SGLT-2

6.1. Hypoglycémie

Au cours des différentes études d'efficacité de ces molécules, le risque d'hypoglycémie était peu fréquent.

Lors de la comparaison de l'empagliflozine par rapport au glimépiride en association avec la metformine, le pourcentage d'hypoglycémie chez les patients traités par glimépiride était plus élevé que celui des patients recevant la canagliflozine, 24% contre seulement 2%.(123)

Mais ce risque d'apparition d'accidents hypoglycémiques est beaucoup plus important lorsque les inhibiteurs de SGLT-2 sont associés à un sulfamide ou à l'insuline.

La fréquence des hypoglycémies était de 9,7 à 11,3% chez les patients traités par l'association glimépiride et dapagliflozine (6,8 % dans le groupe traité par le placebo et le glimépiride).

Elle était encore plus importante lors de l'association de la dapagliflozine avec l'insuline, environ 29% (13% dans le groupe placebo). (109,110)

Dans ce cas, il est préférable de diminuer la posologie du sulfamide ou de l'insuline.

6.2. Infections urinaires et génitales

Des cas d'infections urinaires et génitales ont été observés du fait de l'élévation du glucose dans l'urine.

Des infections génitales de type balanite, vulvovaginite ont été diagnostiquées chez 2 à 7% des patients traités par dapagliflozine et chez 0,9 % des patients qui ont reçu le placebo.

On a constaté aussi des infections urinaires, 5 à 12% chez les patients ayant reçu de la dapagliflozine, 4% chez les patients ayant reçu le placebo (106).

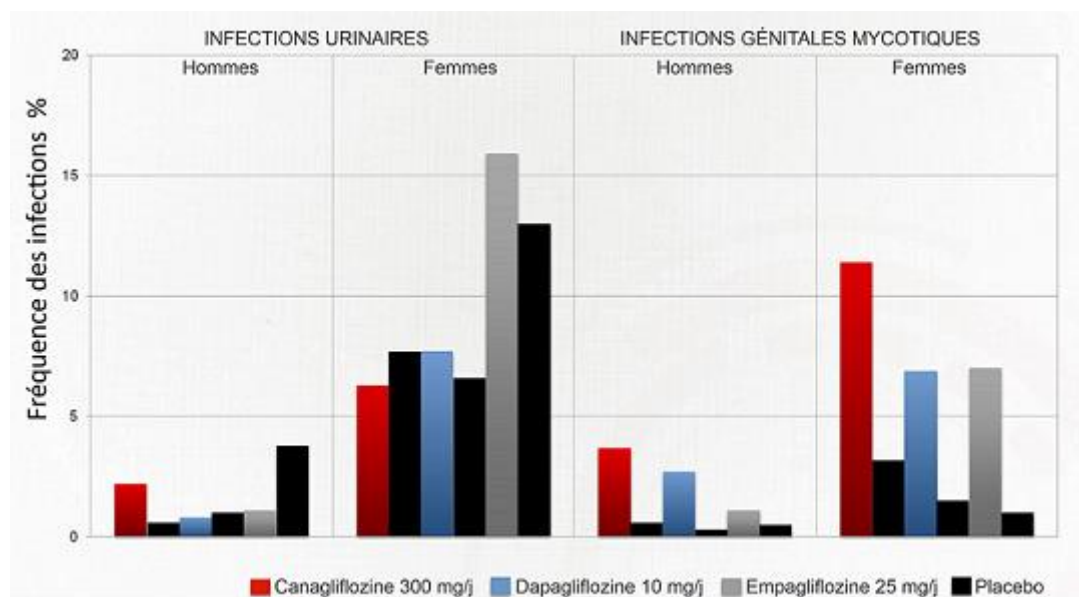
On a rapporté 11% d'infections génitales chez les patients traités par canagliflozine 100 mg, 13% chez ceux traités par canagliflozine 300 mg et seulement 3,8% dans le groupe traité par le placebo. Ces infections génitales apparaissent généralement dans les 4 premiers mois de traitement (114).

L'apparition d'infections urinaires est aussi fréquente sous traitement par la canagliflozine, 7,9% chez les patients traités avec 100 mg de canagliflozine, 4,9% chez les patients traités avec 300 mg contre 6,3% chez les patients recevant de la sitagliptine. (115)

Il en est de même pour l'empagliflozine, des infections urinaires ont été observées pendant les études, 3,8% avec l'empagliflozine 10 mg, 12,7% dans le groupe traité par

empagliflozine 25 mg, 3,6% avec la metformine seule, 12,5% avec l'association sitagliptine + metformine.

Les infections génitales sont également fréquentes avec l'empagliflozine, 3% à la dose de 10 mg, 5,5% à la dose de 25 mg. Elles ne touchent que 1,8% des patients traités par la metformine et aucun cas n'a été constaté dans le groupe traité par l'association sitagliptine + metformine (121).



Fréquence des infections urinaires et génitales avec les inhibiteurs du SGLT-2 (132)

6.3. Déplétion volémique

L'augmentation urinaire (augmentation de la fréquence et du volume urinaire), conséquence du mécanisme d'action de ces molécules, peut provoquer une déplétion volémique à cause de la perte d'eau et de Na⁺. Le volume sanguin circulant diminue ayant pour conséquence une baisse du débit cardiaque et de la pression artérielle. Cette déplétion volémique se manifeste par des vertiges, de l'hypotension, des syncopes et des déshydratations.

Ces effets secondaires sont plus importants chez les patients âgés de plus de 65 ans, chez les patients sous diurétiques de l'anse et chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée. Il faut donc être prudent en début de traitement et commencer les inhibiteurs de SGLT-2 avec une posologie minimale ou réduire celle des diurétiques. (104)

6.4. Effets sur le rein

Une étude sur des patients diabétiques de type 2 atteints d'insuffisance rénale (avec un DFG compris entre 30 et 50 mL/mn) a observé les effets de la canagliflozine sur le rein. Les 269 patients ont été traités soit par la canagliflozine à 100 ou 300 mg soit par un placebo. Le taux d'HbA1c initial était de 8%.

Ce taux a baissé de -0,3% et -0,4% avec la canagliflozine (ce qui est moitié moins que chez des patients avec une fonction rénale normale).

Le débit de filtration glomérulaire a baissé avec la canagliflozine 100 et 300 mg par rapport au placebo (respectivement -9,1, -10,1 et -4,5%). Le rapport albumine/créatine a diminué également (-29,9, -20,9 et -7,5%). Ces baisses de la fonction rénales sont plus importantes dans les 3 premières semaines de traitement puis elles remontent progressivement. (133)

6.5. Risque de cancer

Lors des essais cliniques de phase III de la dapagliflozine associée à la metformine, 9 cas de cancer du sein ont été observés ainsi que 9 cas de cancer de la vessie.

Par contre, les études de la canagliflozine n'ont pas confirmé ces résultats, ce ne serait donc pas un effet de classe médicamenteuse.

Une étude de 15 mois sur des souris n'a révélé aucun cas de tumeur que ce soit au niveau de la vessie, des reins ou du tractus uro-génital.

Cependant par prudence la dapagliflozine ne sera pas prescrite aux patients souffrant de cancer de la vessie ou ayant des antécédents de cette maladie. (134)

6.7. Risque d'acidocétose

101 cas d'acidocétoses ont été rapportés à travers le monde depuis la commercialisation des inhibiteurs de SGLT-2.

L'acidocétose diabétique apparaît généralement quand le niveau d'insuline est très bas et elle s'accompagne d'une glycémie très élevée ce qui n'est pas le cas pour ces patients. Les signes de l'acidocétose sont des nausées, vomissements, douleurs abdominales, confusion, fatigue, somnolence et difficultés à respirer.

Le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de l'EMA (agence européenne des médicaments) réévalue depuis juin 2015 le risque de ces acidocétoses et la balance bénéfice/risque de la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine. (135)

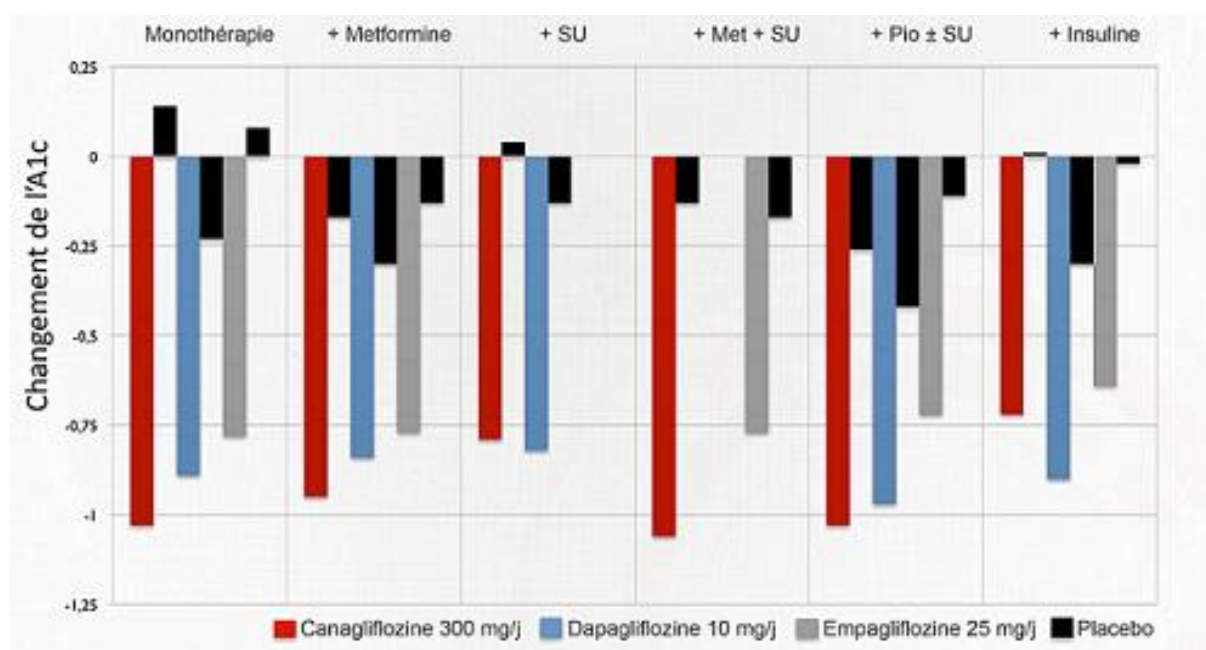
7. Conclusion sur les inhibiteurs de SGLT-2

Les inhibiteurs de SGLT-2 peuvent agir à différents stades du diabète du fait de leur mode d'action indépendant de l'insuline.

Ils diminuent l'HbA1c de 0,6 à 1,1 %. En cas d'insuffisance rénale, l'HbA1c est diminuée de moitié.

Les patients perdent en moyenne entre 0,1 et 3,9 kg et peu d'accidents hypoglycémiques ont été rapportés.

Ces molécules permettent également une baisse de la tension artérielle entre 2,4 et 6,9 mmHg, une diminution du taux des triglycérides et du rapport LDL/HDL ce qui est un plus au niveau cardiovasculaire.



Variations de l'HbA1c sous l'action des gliflozines (132)

Cependant, les gliflozines provoquent de nombreuses infections urinaires (30% d'infections urinaires en plus) et génitales (3 à 4 fois plus) en début de traitement.

L'hypovolémie est également un effet secondaire important surtout chez les personnes âgées, sous diurétiques ou en insuffisance rénale.

Des cas de cancer de la vessie et du sein ont été observés lors des études avec la dapagliflozine. N'ayant pas encore assez de recul sur ces molécules, il convient donc d'être prudent.

De plus, récemment de nombreux cas d'acidocétose diabétique ont été diagnostiqués suite à la prise de ces médicaments. Pour l'instant, on ne sait pas comment survient ce grave problème.

Ces médicaments sont une alternative aux autres hypoglycémifiants existant sur le marché mais avec le manque de recul sur les effets indésirables à long terme, ils ne rentrent pas encore dans la stratégie de prise en charge du diabète de type 2.

8. Autres molécules à l'étude pour le traitement du diabète de type 2

8.1. Les inhibiteurs mixtes SGLT1/SGLT2

SGLT-1 est le principal transporteur de glucose au niveau intestinal, il est présent également sur le tubule proximal du néphron mais ne représente que 10 % de la réabsorption de glucose au niveau rénal.

L'inhibition des SGLT-1 présents dans l'intestin retarde l'absorption du glucose et libère les peptides intestinaux GLP-1.

L'efficacité d'un inhibiteur mixte SGLT1/ SGLT2, LX4211, a été étudiée dans un essai de 28 jours sur 36 patients diabétiques de type 2.

Ces patients ont reçu soit 150 mg, soit 300 mg de LX4211 sous forme liquide une fois par jour, soit un placebo.

Au bout des 28 jours, on a observé une diminution du taux d'HbA1c, -1,15% chez les patients traités par 150 mg de LX421, -1,25% chez ceux traités par 300 mg et -0,49% dans le groupe placebo.

La perte de poids est plus importante aussi chez les patients traités par le LX4211, - 3 kg dans le groupe traité par 150 mg de LX4211, - 4 kg dans le groupe traité par 300 mg, -2 kg dans le groupe placebo.

On a observé une amélioration de la sensibilité à l'insuline, une diminution de la pression artérielle, du taux de triglycérides et de LDL- cholestérol dans les deux groupes sous LX4211.

Au bout de 4 semaines avec le LX4211, la diminution de l'HbA1c est la même que celle obtenue en 12 semaines avec la dapagliflozine, la canagliflozine ou l'empagliflozine.

Le LX4211 n'a pas montré d'effets indésirables graves pendant cette étude (136).

8.2. Le Salsalate

Le salsalate est un antiinflammatoire non stéroïdien de la famille des salicylates. Il inhibe la production et la libération de prostaglandines. Il est utilisé pour traiter les douleurs, l'inflammation en cas d'arthrose, de polyarthrite rhumatoïde et de rhumatismes.

Une étude (TINSAL-T2D) de 48 semaines sur des patients diabétiques de type 2 dont le taux d'HbA1c n'est pas équilibré avec les antidiabétiques actuels a évalué l'efficacité du salsalate dans cette maladie.

Les patients ont reçu soit du salsalate soit un placebo.

Après 48 semaines, le taux moyen d'HbA1c a diminué de 0,37% dans le groupe sous salsalate par rapport au groupe sous placebo. La glycémie à jeun a également baissé. On a constaté chez les patients traités par salsalate une diminution du taux de triglycérides (9%) et de l'acide urique (18%) mais aussi une augmentation légère du poids, du taux de LDL cholestérol et de l'albumine urinaire donc ce médicament pourrait avoir des effets néfastes sur le cœur et le rein.

Cette molécule est donc toujours à l'étude pour évaluer son intérêt dans le traitement du diabète de type 2 ainsi que les effets indésirables qu'elle pourrait avoir. (137)

8.3. Les agonistes de GPR40

Les GPR40 (G Protein-coupled Receptor 40) sont des récepteurs aux chaînes d'acides gras moyennes et longues, ils sont situés sur les cellules β du pancréas. Leur activation entraîne la sécrétion d'insuline de manière glucose dépendante et la sécrétion de GLP-1.

Le TAK-875 (fasiglifam) est un agoniste de ces récepteurs par voie orale.

Une étude de phase 2 a comparé l'efficacité de ce médicament à différentes doses au glimépiride chez des diabétiques de type 2 dont le taux d'HbA1c n'est pas équilibré par un régime seul ou par la metformine. L'HbA1c initial est en moyenne de 8,5%.

Après 12 semaines le taux d'HbA1c diminue de 1% sous glimépiride et sous TAK-875. On observe également une baisse de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale comparable dans le groupe sous glimépiride et dans les groupes à doses élevées de TAK-875.

Les patients sous glimépiride ont pris du poids à la différence de ceux traités par TAK-875. Les épisodes d'hypoglycémie sont plus fréquents avec le glimépiride (19%) qu'avec le TAK-875 (2%).

Malheureusement, en raison de ses effets indésirables sur le foie lors des études de phase 3, les recherches sur ce médicament ont été arrêtées début 2014.

D'autres agonistes de GPR40 sont à l'étude. (138, 139)

8.4. Les antagonistes du récepteur du glucagon

Le glucagon a des propriétés hyperglycémiantes, le blocage des récepteurs du glucagon est une voie actuellement à l'étude dans le traitement du diabète de type 2. Le LY 2409021 est un puissant antagoniste du récepteur du glucagon.

Une étude a évalué l'efficacité et la tolérance de cette molécule chez des patients diabétiques de type 2 sans traitement ou sous metformine. Ces patients ont reçu pendant 12 semaines 10 mg, 30 mg, 60 mg de LY ou un placebo 1x/jour. Les taux d'HbA1c au début de l'étude sont respectivement de 8% (sous LY 10 mg), 7,5% (30 mg), 7,6% (60 mg), 7,8% (placebo).

Après 12 semaines, l'HbA1c était diminuée de 0,83% (sous LY 10 mg), 0,65% (30 mg), 0,66% (60 mg), 0,11% (placebo).

Le LY n'a pas entraîné de variation des TG, LDL, HDL, du poids ou de la tension artérielle mais on a constaté une augmentation des ASAT et ALAT. (140)

8.5. Les activateurs de la glucokinase

La glucokinase est une enzyme qui augmente la sécrétion d'insuline et diminue la production du contenu hépatique en glucose. On la retrouve dans le foie mais aussi dans le pancréas.

Beaucoup de molécules activant cette glucokinase ont été développées, mais ces molécules non sélectives agissaient aussi bien sur le foie que sur le pancréas et entraînaient des effets secondaires de type hypoglycémie.

Le TTP399 est le premier activateur de glucokinase au niveau du foie, il n'a aucune action sur le pancréas. Il permet de réguler le taux d'HbA1c sans provoquer d'hypoglycémies chez des diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine seule.

Une étude a démontré l'efficacité de cette molécule sur la diminution du taux d'HbA1c au bout de 6 semaines, -0,92% sur un taux initial de 7,5% ou plus. Après 6 semaines 100% des patients sous TTP399 ont atteint l'objectif de 7% pour l'HbA1c et 85% ont vu leur taux diminué à 6,5%.

CONCLUSION

Le diabète est devenu une véritable épidémie mondiale. Selon l'OMS, le nombre de patients diabétiques sera d'environ 592 millions d'ici 2035. Cette pathologie est responsable de plus de 3 millions de décès chaque année dans le monde. Le diabète est devenu un problème majeur de santé publique.

Pour la majorité des diabétiques de type 2, malgré la grande variété de médicaments antidiabétiques, leur traitement est souvent insuffisant, mal toléré ou s'essouffle avec l'évolution de la maladie. Les incrétinomimétiques sont une alternative pour retarder le passage à l'insuline, facile d'utilisation ils permettent aussi une perte de poids. Malheureusement, les effets secondaires découverts à long terme comme des risques de pancréatite et de graves réaction d'hypersensibilité font d'eux un traitement de dernière intention derrière la metformine et les sulfamides.

Une nouvelle classe de médicaments agissant sur le rein, les inhibiteurs de SGLT-2, sont une perspective intéressante grâce à leur mécanisme d'action indépendant de l'insuline. En augmentant l'excrétion urinaire du glucose, ils diminuent la glycémie, la pression artérielle et favorisent la perte de poids. Ils auraient même un effet bénéfique sur le plan cardiovasculaire. Néanmoins nous n'avons pas le recul suffisant en ce qui concerne leur sécurité d'emploi à long terme. Les effets secondaires déjà connus comme la déplétion volémique, les infections urinaires, les infections génitales et les risques de cancers incitent à la prudence et de nombreuses études évaluent encore leur innocuité.

Le traitement du diabète de type 2 n'est pas seulement médicamenteux. Le rôle du pharmacien est non seulement de s'assurer de la bonne observance du traitement mais aussi de donner des conseils hygiéno-diététiques, d'informer les patients sur les complications et le suivi de cette maladie. Il doit faire prendre conscience aux patients que ce n'est pas une pathologie anodine et qu'il faut aussi prendre en charge tous les facteurs de risques associés (hypertension, tabac, obésité, hypercholestérolémie...).

La recherche de nouvelles molécules toujours plus efficace avec le moins d'effets indésirables possible pour le traitement du diabète de type 2 est plus qu'active et de nombreuses autres pistes, comme le salsalate, les agonistes du GPR40, les antagonistes du récepteur du glucagon et bien d'autre sont actuellement à l'étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. Petite histoire du diabète
<http://www.lefaitmedical.ch/fr/articles/petite-histoire-du-diabete-11-46>
(consulté en février 2011)
2. Perlemuter L., Selam J.L., Collin de l'hortet G
Diabètes et maladies métaboliques. Abrégés Masson, 2003
3. BD L'histoire du diabète
d'après Histoire illustrée du diabète de l'antiquité à nos jours Jean-Jacques Peumery
- Editions Roger Dacosta Paris
Mise à jour 30/03/2009 (consulté en février 2011)
<http://www.bd.com/fr/diabetes/page.aspx?cat=6979&id=14021>
4. Le diabète dans l'histoire
http://www.santetropicale.com/santemag/algerie/fascicule/fascicule_diabete_11.pdf
(consulté en février 2011)
5. Définition et classification du diabète (Michel Rodier)
Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique, 2001, vol.25 - n°2
<http://www.univ-st-etienne.fr/lbti/acomen/revue/2001/pdf1/rodier1.pdf>
(consulté en février 2011)
6. P. Drouin, J.F. Blicke, B. Charbonnel, E. Eschwege, P.J. Guillausseau, P.F. Plouin, J.M. Daninos, N. Balarac, J.P. Sauvanet
Diagnostic et classification du diabète sucré : les nouveaux critères
Diabetes & metabolism, 1999,1(25), p.72
7. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
(consulté en janvier 2015)
8. Classification étiologique du diabète
<http://www.institut-numerique.org/2-la-maladie-diabetique-526fce18a4e10>
(consulté en février 2011)
9. Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant
<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/endoc/diabeto/233b/leconimprim.pdf>
(consulté en mars 2011)
10. Physiopathologie du diabète de type 2
<http://www.chps.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.3.html>
(consulté en mars 2011)

11. Régulation de la glycémie
<http://rvsvt76.over-blog.com/article-la-regulation-d-ela-glycemie-122971933.html>
(consulté en avril 2015)
12. Figure de l'insulinorésistance
<http://www.exobiologie.info/Pages/diabetes.html>
(consulté en avril 2015)
13. Le diabète, complications
<http://www.hegp.fr/diabeto/complicationmicro.html> (consulté en mai 2011)
14. Œil et diabète
<http://www.univ-st-etienne.fr/saintoph/finit/ophtarc/oeildiab.html>
(consulté en mai 2011)
- 15 La rétinopathie diabétique
<http://www.braille.be/fr/documentation/pathologies-visuelles/retinopathie-diabetique>
(consulté en septembre 2015)
16. Le pied diabétique
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.6.4.html> (consulté en mai 2011)
17. Photo d'un pied diabétique
<http://www.wsiat.on.ca/french/mlo/fdiabetic.htm>
(consulté en septembre 2015)
18. Le diabète en chiffres
<http://www.santediabete.org/fr/le-diabete-en-chiffres>(consulté en juin 2011)
19. International Diabetes Federation
https://www.idf.org/sites/default/files/FR_6E_Atlas_full.pdf
(consulté en septembre 2015)
20. Prévision du diabète dans le monde
<http://diabete-tpe.e-monsite.com/pages/une-pandemie-en-expansion/des-previsions-alarmantes.html>
(consulté en septembre 2015)
21. Estimation du nombre de diabétiques en 2035
<http://www.poxel.com/our-science/type-2-diabetes.php> (consulté en octobre 2015)
22. Prévalence du diabète en France en 2009
http://www.ars.nordpasdecalsais.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/PRS/Consultation/PROG_DIABETE_V20130820_ARS_v3a.pdf
(consulté en juin 2014)

23. Analyse des dépenses de santé : les pathologies qui pèsent le plus lourd, 23/10/2013

http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2013/10/23/analyse-des-depenses-de-sante-les-pathologies-qui-pesent-le-plus-lourd_673716
(consulté en janvier 2014)

24. Correspondance entre HbA1c et glycémie

<http://www.afd.asso.fr/diabetique/glycemie/hba1c> (consulté en septembre 2015)

25. Maureen Clement, Onil Bhattacharyya, J. Robin Conway

Vaut-il vraiment la peine d'exercer un strict contrôle glycémique dans le diabète de type 2 ?

Canadian Family Physician. 2009 Jun; 55(6): 584–588

26. Objectif cible de l'HbA1c

<http://www.esculape.com/endocrino/dnid-recom-HAS-2013.html>
(consulté en septembre 2011)

27. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2

<http://medecine.wifeo.com/images/s/str/Strategie-Diabete-type-2.jpg>
(consulté en juillet 2015)

28. Le traitement du diabète de type 2

<http://www.chupc.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.14.html>
(consulté en septembre 2011)

29. Exercice physique et diabète de type 2

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.14.3.html>
(consulté en octobre 2011)

30. Les principes de la diététique dans le diabète de type 2

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.14.2.html>
(consulté en octobre 2011)

31. La pyramide alimentaire

<http://excepmag.com/wp-content/uploads/2012/07/sante2.jpg>
(consulté en juillet 2015)

32. Les biguanides

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.14.4.2.html>
(consulté en octobre 2011)

33. Zhou G1, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doeber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE
Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action
The journal of clinical investigation, 2001, 108(8): 1167–1174

34. Acidose lactique

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.7.html>

(consulté en octobre 2011)

35. Metformine

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Metformine> (consulté en septembre 2015)

36. Mécanisme d'action de la metformine

<https://hal.archives-ouvertes.fr/inserm-00683686/document>

(consulté en septembre 2015)

37. Les sulfamides hypoglycémiantes

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.14.4.html>

(consulté en mars 2012)

38. les antidiabétiques oraux

http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/Pharmacologie/D2_phar_005/co/document.pdf. (consulté en septembre 2015)

39. Résumé des caractéristiques du glimépiride

[http://agence-](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68314370&typedoc=R&ref=R0244702.htm)

[prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68314370&typedoc=R&ref=R0244702.htm](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68314370&typedoc=R&ref=R0244702.htm) (consulté en mars 2012)

40. Formule du gliclazide

<https://fr.wikipedia.org/wiki/Gliclazide> (consulté en septembre 2015)

41. Tableau des différents sulfamides hypoglycémiantes

<http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2011/06/Guillausseau.pdf>
(consulté en octobre 2015)

42. Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiantes

<http://slideplayer.fr/slide/4798538/> (consulté en juillet 2015)

43. Résumé des caractéristiques du répaglinide

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000187/WC500029905.pdf (consulté en mars 2012)

44. Formule du répaglinide

<https://en.wikipedia.org/wiki/Repaglinide> (consulté en septembre 2015)

45. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.14.4.3.html>
(consulté en mars 2012)

46. Résumé des caractéristiques du produit Acarbose
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0207575.htm>
(consulté en mars 2012)
47. Formule de l'acarbose
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Acarbose> (consulté en septembre 2015)
48. Les glitazones
<http://www.hegp.fr/diabeto/traitementglitazones.html> (consulté en janvier 2014)
49. Glitazones
http://www.esculape.com/endocrino/dnid_glitazones.html (consulté en janvier 2014)
50. Les incrétinomimétiques
<http://www.hegp.fr/diabeto/traitementincretinomimetiques.html>
(consulté en novembre 2012)
51. Mécanisme d'action des incrétines
<http://www.lediabete.net/nouveau-traitement-du-diabete-type-2/>
(consulté en juin 2015)
52. Mécanisme d'action des analogues du GLP-1
www.slide-player.com (consulté en juin 2015)
53. Résumé des caractéristiques du produit Byetta®
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf
(consulté en décembre 2012)
54. Formule chimique de l'exénatide
www.trc-canada.com (consulté en septembre 2011)
55. John B.Buse, Robert R.Henry, Jenny Han, Dennis D.Kim, Mark S.Fineman, Alain D.Baron
Effects of exenatide on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes
Diabetes Care, 2004,27(11) : 2628-35
56. HAS. Commission de transparence, Byetta®
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4012_byetta.pdf
(consulté en janvier 2014)

57. Macconell L, Brown C, Gurney K, Han J
Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials
Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity, 2012,5: 29–41
58. Michael Elashoff, Aleksey V.Matveyenko, Belinda Gier, Robert Elashoff and Peter C.Butler
Pancreatitis, Pancreatic, and Thyroid Cancer With Glucagon-Like Peptide-1–Based Therapies
Gastroenterology, 2011,141(1): 150–156
59. Résumé des caractéristiques du produit Byduréon®
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110617103730/anx_103730_fr.pdf (consulté en janvier 2014)
60. Sunil Bhavsar, Sunder Mudaliar, Alan Cherrington
Evolution of Exenatide as a Diabetes Therapeutic
Current Diabetes Review, 2013, 9(2): 161–193
61. The role of exenatide in diabetes : a focus on Bydureon®
Abigail Rathgeber
<http://copnt13.cop.ufl.edu/doty/pep/pharmanote/July2012.pdf>
(consulté en janvier 2014)
62. Bydureon® : Clinical efficacy
<http://azdiabetes.com/type-2-diabetes-treatment/bydureon/bydureon-exenatide/clinical-efficacy.html>
(consulté en janvier 2014)
63. Safety side effects
<http://azdiabetes.com/type-2-diabetes-treatment/bydureon/bydureon-exenatide/safety-side-effects.html> (consulté en septembre 2015)
64. Traitement du diabète de type 2 : les grandes tendances
<http://www.bd.com/fr/diabetes/page.aspx?cat=6979&id=63279>
(consulté en janvier 2014)
65. Robert R.Henry, Julia Rosenstock, Douglas Logan, Thomas Alessi, Kenneth Luskey, Michelle A.Baron
Continuous subcutaneous delivery of exenatide via ITCA 650 leads to sustained glycemic control and weight loss for 48 weeks in metformin-treated subjects with type 2 diabetes
Journal of Diabetes and Its Complications, 2014, 28(3): 393–398

66. Stephen C. Bain
The Clinical Development Program of Lixisenatide: A Once-Daily Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist
Diabetes Therapy, 2014, 5(2): 367–383
67. Résumé des caractéristiques du produit Lyxumia®
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf
(consulté en février 2014)
68. Formule chimique du lixisénatide
<https://en.wikipedia.org/wiki/Lixisenatide> (consulté en septembre 2015)
69. Résumé des caractéristiques du produit Victoza®
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf (consulté en mars 2014)
70. HAS Commission de la transparence Victoza®
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/victoza-ct-7136.pdf> (consulté en mars 2014)
71. Formule chimique du liraglutide
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Liraglutide> (consulté en septembre 2015)
72. M.Marre, J.Shaw, M.Brändle, W.M, W.M.W.Bebakar, N.A.Kamaruddin, J.Strand, M.Zdravkovic, T.D.Le Thi, S.Colagiuri
Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU)
Diabetic Medicine, 2009, 26(3): 268–78
73. M.Nauck, A.Frid, K.Hermansen, N.S.Shah, T.Tankova, I.H.Mitha, M.Zdravkovic, M.Düring, D.R.Matthews
Efficacy and Safety Comparison of Liraglutide, Glimepiride, and Placebo, All in Combination with Metformin, in Type 2 Diabetes: The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study
Diabetes Care, 2009, 32(1):84-90
74. Résumé des caractéristiques du produit Eperzan®
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140321128088/anx128083fr.pdf> (consulté en janvier 2015)
75. Heather N Woodward and Sarah L Anderson
Once-weekly albiglutide in the management of type 2 diabetes: patient considerations
Patient Preference and Adherence, 2014, 8: 789–803

76. Quel est l'effet des agonistes du GLP-1 sur le poids? Pr Patrick Ritz
<http://diabeteetobesite.org> (consulté en septembre 2015)
77. Formules chimiques des gliptines
https://en.wikipedia.org/wiki/Development_of_dipeptidyl_peptidase-4_inhibitors
(consulté en septembre 2015)
78. Formule chimique de l'anagliptine
<https://en.wikipedia.org/wiki/Anagliptin> (consulté en octobre 2015)
79. Formule chimique de la teneligliptine
<https://en.wikipedia.org/wiki/Teneligliptin>(consulté en octobre 2015)
80. Formule chimique de la gemigliptin
<https://en.wikipedia.org/wiki/Gemigliptin>(consulté en octobre 2015)
81. Formule chimique de trelagliptin
<http://www.medchemexpress.com/trelagliptin.html>(consulté en octobre 2015)
82. Formule de l'omarigliptine
<https://en.wikipedia.org/wiki/File:Omarigliptin.png>(consulté en octobre 2015)
83. Résumé des caractéristiques du Januvia®
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf (consulté en juin 2014)
84. Résumé des caractéristiques de l'Onglyza®
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf (consulté en juin 2014)
85. Résumé des caractéristiques du produit Galvus®
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf (consulté en juin 2014)
86. Comparaison des gliptines
<http://www.revmed.ch/rms/2012/RMS-323/Geriatrie> (consulté en septembre 2015)
87. Résumé des caractéristiques du produit Trajenta®
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf (consulté en juin 2014)
88. Résumé des caractéristiques du Vipidia®
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf (consulté en mars 2015)

89. I. Raz, M. Hanefeld, L. Xu, C. Caria, D. Williams-Herman, H. Khatami
Efficacy and safety of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus
Diabetology, 2006, 49(11):2564-71
90. P. Aschner, M.S. Kipnes, J.K. Lunceford, M. Sanchez, C. Mickel, D.E. Williams-Herman
Effect of the sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes
Diabetes Care, 2006, 29(12): 2632–37
91. P. Aschner, H.L. Katzeff, H. Guo, S. Sunga, D. Williams-Herman, K.D. Kaufman, B.J. Goldstein
Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes
Diabetes Obesity and Metabolism, 2010, 12(3):252-61
92. C. Reasner, L. Olansky, T.L. Seck, D.E. Williams-Herman, M. Chen, L. Terranella, A.O. Johnson-Levonas, K.D. Kaufman & B.J. Goldstein
The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus
Diabetes Obesity and Metabolism, 2011, 13(7):644-52
93. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, Kaufman KD, Williams-Herman D, Goldstein BJ
Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial
Diabetes Obesity and Metabolism, 2011, 13(2):160-8
94. T. Vilsboll, J. Rosenstock, H. Yki-Järvinen, W.T. Cefalu, Y. Chen, E. Luo, B. Musser, P.J. Andryuk, Y. Ling, K.D. Kaufman, J.M. Amatruda, S.S. Engel & L. Katz
Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes
Diabetes Obesity and Metabolism, 2010, 12(2):167-77
95. Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Garber A, Thomsen AB, Hartvig H, Davies M
One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial
International Journal of Clinical Practice, 2011, 65(4):397-407
96. Gupta V1, Kalra S.
Choosing a gliptin
Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2011, 15(4):298-308

97. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Marinai C
Testing the therapeutic equivalence of alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin or vildagliptin as monotherapy or in combination with metformin in patients with type 2 diabetes
Diabetes Therapy, 2014, 5(1): 341–344
98. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance. Séance du 18 juin 2013.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3b68d110daea07c63466fa1235d4c4e5.pdf (consulté en juin 2015)
99. Enrique Z. Fisman and Alexander Tenenbaum
Antidiabetic treatment with gliptins: focus on cardiovascular effects and outcomes
Cardiovascular Diabetology 2015, 14:129
100. Karagiannis T, Boura P, Tsapas A
Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a perspective review
Therapeutic Advance in Drug Safety, 2014, 5(3) : 138-146
101. Bays H
Sodium Glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors: Targeting the Kidney to Improve Glycemic Control in Diabetes Mellitus
Diabetes Therapy, 2013, 4(2):195-220
102. Schéma de la réabsorption du glucose au niveau rénal
<http://www.revmed.ch/rms/2011/RMS-306/Inhibiteurs-du-cotransporteur-du-glucose-SGLT2-renal-pour-traiter-le-diabete-de-type-2> (consulté en octobre 2015)
103. Mécanisme du transport du glucose dans le rein
<http://www.revmed.ch/rms/2015/RMS-N-463/Les-inhibiteurs-du-cotransporteur-SGLT2-comme-nouveau-traitement-du-diabete-aspects-renaux>
(consulté en octobre 2015)
104. Résumé des caractéristiques du produit Forxiga®
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121112124487/anx_124487_fr.pdf (consulté en septembre 2015)
105. Formule chimique de la dapagliflozine
https://en.wikipedia.org/wiki/Dapagliflozin#/media/File:Dapagliflozin_structure.svg
(consulté en septembre 2015)
106. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT
Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes
Diabetes Care, 32(4): 650–657

107. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF
Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial
BMC Medicine, 2013, 11: 43
108. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ
Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled non inferiority trial
Diabetes Care, 2011, 34(9):2015-22
109. Strojek K., Yoon KH, Hrubá V., Sugg J, Langkilde AM, Parikh S
Dapagliflozin added to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus sustains glycemic control and weight loss over 48 weeks : a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial
Diabetes Therapy, 2014, 5(1):267-83
110. Wilding JP, Norwood P, T'Joën C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT
A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment
Diabetes Care, 2009, 32(9):1656-62
111. Tatarkiewicz K, Polizzi C, Villescaz C, D'Souza LJ, Wang Y, Janssen S, Parkes DG
Combined antidiabetic benefits of exenatide and dapagliflozin in diabetic mice
Diabetes Obesity and Metabolism, 2014, 16(4):376-80
112. Formule chimique de la canagliflozine
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002656/WC500166672.pdf (consulté en octobre 2015)
113. Résumé des caractéristiques du produit Invokana®
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150408131591/anx_131591_fr.pdf (consulté en septembre 2015)
114. K Stenlöf, W T Cefalu, K-A Kim, M Alba, K Usiskin, C Tong, W Canovatchel, and G Meininger
Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise
Diabetes Obesity and Metabolism, 2013, 15(4):372-82

115. F. J. Lavallo-González, A. Januszewicz, J. Davidson, C. Tong, R. Qiu, W. Canovatchel, and G. Meininger
Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial
Diabetologia, 2013, 56(12):2582-92.
116. Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruysse F, Usiskin K, Law G, Black S, Canovatchel W, Meininger G
Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial
International Journal of Clinical Practice, 2013, 67(12):1267-82
117. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Ways K, Desai M, Shaw W, Capuano G, Alba M, Jiang J, Vercruysse F, Meininger G, Matthews D
Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes
Diabetes Care, 2015, 38(3):403-11
118. Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Langslet G, Xie J, Balis DA, Millington D, Vercruysse F, Canovatchel W, Meininger G
Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study
Diabetes Care, 2015, 38(3):355-64
119. Résumé des caractéristiques du produit Jardiance®
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf (consulté en juin 2015)
120. Formule chimique de l'empagliflozine
<http://newdrugapprovals.org/tag/empagliflozin/> (consulté en septembre 2015)
121. Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ, Broedl UC
Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes
Diabetes Care, 2013, 36(12):4015-21
122. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes
Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., Silvio E. Inzucchi
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720> (consulté en octobre 2015)

123. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC
Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial
Lancet Diabetes and Endocrinology, 2014, 2(9):691-700
124. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ
Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial
Diabetes Obesity and Metabolism, 2015, 17(10):936-48
125. Kashiwagi A, Kazuta K, Yoshida S, Nagase I
Randomized, placebo-controlled, double-blind glycemic control trial of novel sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus
Journal of Diabetes Investigation, 2014, 5(4): 382–391
126. Formule chimique de l'ipragliflozine
<https://en.wikipedia.org/wiki/Ipragliflozin> (consulté en octobre 2015)
127. Amin NB, Wang X, Jain SM, Lee DS, Nucci G, Rusnak JM
Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin
Diabetes Obesity and Metabolism, 2015,17(6):591-8
128. Formule chimique de l'ertugliflozine
<http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Ertugliflozin> (consulté en octobre 2015)
129. Yutaka Seino, Nobuya Inagaki, Masakazu Haneda, Kohei Kaku, Takashi Sasaki, † Atsushi Fukatsu, Michito Ubukata, Soichi Sakai, and Yoshishige Samukawa
Efficacy and safety of luseogliflozin added to various oral antidiabetic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus
Journal of Diabetes Investigation, 2015, 6(4):443-53
130. Kaku K, Watada H, Iwamoto Y, Utsunomiya K, Terauchi Y, Tobe K, Tanizawa Y, Araki E, Ueda M, Suganami H, Watanabe D
Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study
Cardiovascular Diabetology, 2014,13:65

131. Formule chimique de la tofogliflozine

<https://en.wikipedia.org/wiki/Tofogliflozin> (consulté en octobre 2015)

132. Fréquence des infections urinaires et génitales

http://sqn.dryale.ca/wp-content/uploads/2014/06/04-Yale-9mai2014sqn.sgl2_.B.pdf
(consulté en octobre 2015)

133. Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, Figueroa K, Wajs E, Usiskin K, Meininger G

Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease

Diabetes Obesity and Metabolism, 2013,15(5):463-73.

134. Lin HW¹, Tseng CH².

A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer

International Journal of Endocrinology, 2014, 2014:719578

135. FDA Drug Safety Communication : FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm> (consulté en octobre 2015)

136. Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, Frazier KS, Turnage A, Bronner J, Ruff D, Shadoan M, Banks P, Mseeh F, Rawlins DB, Goodwin NC, Mabon R, Harrison BA, Wilson A., Sand A., Powell DR

LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial

Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2012, 92(2):158-69

137. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, Chen YD, Tipton L, Staten MA, Shoelson SE

Salicylate (salsalate) in patients with type 2 diabetes: a randomized trial

Annals of Internal Medicine, 2013, 159(1):1-12

138. Burant CF, Viswanathan P, Marcinak J, Cao C, Vakilynejad M, Xie B, Leifke E

TAK-875 versus placebo or glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

The Lancet, 2012, 379(9824) :1403-11

139. Takeda annonce la cessation du développement du fasiglifam (TAK-875)

<http://www.informationhospitaliere.com/actualite-22583-takeda-annonce-cessation-developpement-fasiglifam-tak-875.html> (consulté en octobre 2015)

140. C. Bonnard, C. Kazda, P. Garhyan, R.P. Kelly, C. Shi, C. Ngee Lim, H. Fu, M. Deeg

Chez des patients diabétiques de type 2, l'antagoniste du récepteur du glucagon LY2409021 diminue significativement l'HbA1c et est bien toléré après 12 semaines de traitement

Diabetes and Metabolism, 2013, 39(supplément 1) : A-12

141. Le premier activateur de la glucokinase sélectif du foie pour le diabète de type 2 démontre un HbA1c normalisé et l'absence d'hypoglycémie dans un essai clinique <http://www.businesswire.com/news/home/20130814006328/fr> (consulté en octobre 2015)



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : GUILLERMAIN ELODIE

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 16 12 2015 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Cuné

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : GRESSIER

Prénom : Bernard

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 30-10-2015

Signature:

Pr Bernard GRESSIER
P.U. P.H.

Avis du Président de Jury

Nom : DINE

Prénom : Thierry

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Professeur DINE Thierry PU-PH

FACULTÉ DE PHARMACIE

Directeur du Département de

FORMATION PHARMACEUTIQUE CONTINUE

3, rue du Pr Laguesse BP 83

59006 Lille Cedex

03 20 96 47 16

Date : 30.10.15

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

☒ Favorable

☐ Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : Guillemain
Prénom : Elodie

Titre de la thèse : Intérêt des incrétinomimétiques et des inhibiteurs de SGLT-2 dans le traitement du diabète de type 2

Mots-clés : diabète de type 2, complications micro et macroangiopathiques, incrétinomimétiques, analogue du GLP-1, inhibiteur de la DPP-4, inhibiteur de SGLT-2, études cliniques, iatrogénie

Résumé : Le diabète de type 2 est une maladie en pleine progression dans le monde. Malgré le choix important de médicaments pour traiter cette pathologie, ils ne suffisent pas toujours à obtenir un bon équilibre glycémique ou sont mal tolérés. Les incrétinomimétiques sont une alternative aux antihyperglycémiants plus anciens et permettent de repousser le passage à l'insuline. Malheureusement à long terme plusieurs effets secondaires importants sont apparus. De ce fait, ils ne sont pas prescrits en première intention. Depuis peu, une nouvelle famille de molécules, les inhibiteurs de SGLT-2, est une perspective intéressante pour le traitement du diabète de type 2 car leur action est indépendante de l'insuline. En augmentant l'excrétion rénale du glucose, ils font baisser la glycémie et entraînent une perte de poids. Mais avant de les banaliser, il serait prudent d'avoir plus de recul sur leur sécurité d'emploi et de bien apprécier pour chaque patient la balance bénéfice-risque de ces nouveaux antidiabétiques.

Membres du jury :

Président : Monsieur DINE Thierry
Professeur de pharmacie clinique, Université de Lille 2,
Praticien hospitalier, Groupe hospitalier de Loos-Haubourdin
Assesseur(s) : Monsieur GRESSIER Bernard
Professeur de Pharmacologie, Université de Lille 2,
Praticien hospitalier, centre hospitalier d'Armentières
Membre(s) extérieur(s) : Madame DUPIN Hélène
Docteur en pharmacie
Pharmacien adjoint, Pharmacie des cités à Dourges