

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

**Soutenue publiquement le Vendredi 10 novembre 2017
Par Mademoiselle Agathe de LABBEY**

**Dulaglutide (Trulicity®) : développement d'un nouvel agoniste
du récepteur au GLP-1 (GLP-1R) dans la prise en charge du diabète
non insulino-dépendant.**

Membres du jury :

Président :

Monsieur GERVOIS Philippe, Maître de conférences, Université Lille 2

Directeur, conseiller de thèse :

Madame CHARTON Julie, Maître de conférences, Université Lille 2

Assesseur(s) :

Monsieur SERGHERAERT Eric, Professeur des Universités, Université Lille 2

Madame PINCON Claire, Maître de conférences, Université Lille 2

Madame ANNE Valérie, Docteur en pharmacie à Roubaix



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 BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Iona LEMAITRE
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
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

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	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

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 Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	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 mon jury :

Merci à Philippe Gervois d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse.

Merci à Julie Charton d'avoir dirigé cette thèse. Merci pour votre soutien, votre gentillesse, vos conseils et votre disponibilité.

Merci à Éric Sergheraert d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Merci à Claire Pinçon pour votre aide sur la compréhension des statistiques et votre relecture critique des essais cliniques.

Merci Valérie de t'être lancée dans cette aventure, merci pour ces années avec toi à la pharma, merci pour tout ce que tu m'as appris !

Je vous en suis sincèrement reconnaissante.

A ma famille :

Merci à mes parents de m'avoir chouchoutée pendant toutes ces années, merci pour votre amour et votre soutien de tout près pendant 24 ans et de plus loin aujourd'hui ! Merci pour ces heures à discuter, à me rassurer, à m'encourager ! Merci d'être là tout simplement.

Merci à mes frères et sœur de m'avoir fait celle que je suis. Merci pour ces moments de rigolade, de bêtises et de partage.

Merci à mes grands-parents, pour votre patience et votre présence.

A mes maîtres de stage :

A Fabien, Monsieur Maes, Anne, Angélique, Claire, Mehdy et Jérôme, merci de m'avoir guidée et formée. Merci pour vos conseils et vos encouragements pour atteindre mes objectifs

A Luc et Jérôme, merci pour cette année chez Lilly, pour tout ce que vous m'avez enseigné, pour m'avoir portée, laissée prendre mes décisions et mon envol.

Merci à tous pour votre soutien et votre confiance : la suite c'est grâce à vous !

A mes collègues

De la pharmacie Sainte Claire, merci les filles pour ces années à vos côtés, merci d'être aussi formidables.

Chez Guerbet, merci pour votre accueil, vos conseils et votre bonne humeur. Merci pour tous ces moments partagés le temps d'un été.

Chez Lilly, merci pour votre aide, votre patience et votre bienveillance. Merci Alain d'avoir consacré du temps à relire ma thèse !

A mes amis :

A mes amis de longue date, merci d'avoir été là, d'être là et de le rester encore malgré les années et la distance. Pensée particulière pour mon binôme de P1, Claire, sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui, merci !

A mes amies de la faculté, merci pour toutes ces années à vos côtés, à travailler (un peu), et rigoler (BEAUCOUP) !! Merci à Amandine : ma covoit' de choc !

Merci à mes amis de Strasbourg rencontrés cette année merci pour votre accueil et tous ces moments partagés ! Petit clin d'œil à Christine, merci pour tous nos fous rires !

A Xavier pour ta patience, ta présence et ton soutien.

Sommaire

REMERCIEMENTS	7
LISTE DES ABREVIATIONS	12
LISTE DES FIGURES	14
LISTE DES TABLEAUX	16
INTRODUCTION	17
PARTIE 1 : GENERALITES SUR LE DIABETE NON INSULINO-DEPENDANT	18
I. LE DIABETE.....	19
1. <i>Définition du diabète</i>	19
2. <i>Rappels historiques</i>	19
3. <i>Le diabète en chiffres</i>	20
4. <i>Trois types de diabète</i>	20
a. Diabète insulino-dépendant.....	20
b. Diabète non insulino-dépendant.....	21
c. Le diabète gestationnel.....	21
II. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE NON INSULINO-DEPENDANT.....	23
1. <i>Symptomatologie</i>	23
2. <i>Diagnostic</i>	23
3. <i>Complications liées au diabète</i>	24
III. PRISE EN CHARGE DU DIABETE NON INSULINO-DEPENDANT.....	25
1. <i>Règles hygiéno-diététiques</i>	25
2. <i>Cibles thérapeutiques et traitements associés</i>	25
a. Insulino-sécréteur.....	26
i. Sulfamides (ou sulfonylurés).....	26
ii. Glinides.....	27
iii. Représentation schématique du mode d'action.....	27
b. Biguanides.....	28
c. Inhibiteurs de l'α-glucosidase.....	29
d. Inhibiteurs de SLGT-2.....	29
e. Classes thérapeutiques agissant sur la voie incrétine.....	29
i. Inhibiteurs de la DPP4 (ou gliptines).....	29
ii. Incrétino-mimétiques.....	30
3. <i>Education thérapeutique</i>	30
PARTIE 2 : LA VOIE INCRETINE DANS REGULATION DE LA GLYCEMIE ET INTERET EN THERAPEUTIQUE	31
I. INSULINE.....	32
1. <i>Synthèse de l'insuline</i>	32
2. <i>Mécanisme de sécrétion de l'insuline</i>	33
3. <i>Régulation de la sécrétion d'insuline</i>	34
II. VOIE INCRETINE.....	35

III.	GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1)	37
1.	<i>Synthèse, sécrétion et métabolisme du GLP-1</i>	37
2.	<i>Structure du récepteur au GLP-1</i>	38
3.	<i>Rôles physiologiques du GLP-1</i>	38
a.	Effets pharmacologiques directs.....	38
b.	Effets pharmacologiques indirects	39
4.	<i>Mécanisme moléculaire du GLP-1 au niveau pancréatique</i>	40
5.	<i>Etat des lieux des agonistes du récepteur au GLP-1</i>	41
PARTIE 3 : DULAGLUTIDE : DU DEVELOPPEMENT A LA MISE SUR LE MARCHÉ		45
I.	DEVELOPPEMENT DU DULAGLUTIDE	46
1.	<i>Découverte et optimisation du LY2189265</i>	46
a.	Conception d'agonistes du GLP-1-R	46
b.	Optimisation et structure finale du dulaglutide	47
c.	Production du GLP-1-Fc (LY2189265)	50
2.	<i>Etude de l'activité de LY2189265</i>	50
a.	Effet insulinosécrétagogue du LY2189265	50
b.	L'activité insulinothèque est GLP-1R-dépendante.....	51
3.	<i>Conclusion</i>	52
II.	ETUDES PRE-CLINIQUES	53
1.	<i>Profil pharmacocinétique</i>	53
2.	<i>Effet insulinothèque in vivo du LY2189265</i>	53
a.	Chez le rat	53
b.	Chez le singe	54
3.	<i>Effet du LY2189265 sur l'homéostasie glucidique</i>	55
4.	<i>Conclusion</i>	56
III.	ETUDES DE LA TOXICITE DU LY2189265 CHEZ L'ANIMAL	58
1.	<i>Effet de la dose répétée</i>	58
2.	<i>Etude de carcinogénicité</i>	58
3.	<i>Etude de reprotoxicité</i>	58
4.	<i>Effet du dulaglutide sur les cellules thyroïdiennes</i>	58
5.	<i>Effet du dulaglutide sur le pancréas exocrine</i>	59
IV.	ETUDES CLINIQUES	60
1.	<i>Généralités sur les essais cliniques</i>	60
a.	Déroulement général des essais cliniques	60
b.	Essais cliniques pour l'obtention de l'AMM du dulaglutide.....	61
2.	<i>Essais de phase 1 pour le dulaglutide</i>	62
a.	Généralités	62
b.	Exemple d'un essai de phase 1 : H9X-MC-GBCD	62
i.	Déroulement de l'essai H9X-MC-GBCD	62
ii.	Résultats de l'essai H9X-MC-GBCD	64
iii.	Conclusion de l'essai H9X-MC-GBCD	66
c.	Résultats des essais de phase 1	67
i.	Données pharmacocinétiques des essais de phase 1	67
ii.	Données pharmacologiques	68

iii.	Conclusion sur les essais de phase 1	68
3.	Généralités	69
a.	Essais de phase 2	69
b.	Exemple d'un essai de phase 2 : NCT00791479	69
i.	Déroulement de l'essai NCT00791479	69
ii.	Résultats de l'essai NCT00791479	71
iii.	Conclusions de l'essai NCT00791479	74
c.	Résultats des essais de phase 2	75
i.	Données pharmacologiques	75
ii.	Conclusion sur les essais de phase 2	75
4.	Les essais de phase 3	76
a.	Généralités	76
i.	Objectif de la phase 3	76
ii.	Le programme AWARD	76
b.	Exemple d'un essai de phase 3 : AWARD-1	76
i.	Déroulement de l'essai AWARD-1	76
ii.	Méthodes statistiques de l'essai AWARD-1	78
iii.	Résultats de l'essai AWARD-1	79
iv.	Conclusion de l'essai AWARD-1	84
c.	Principaux résultats du programme AWARD (études 1 à 6)	84
i.	Déroulement du programme AWARD	84
ii.	Effet sur l'HbA1c	85
iii.	Effet sur la glycémie	86
iv.	Effet sur la perte de poids	86
v.	Etudes de sécurité	86
vi.	Conclusion sur les essais de phase 3	87
V.	POST AMM	88
	CONCLUSION	89
	BIBLIOGRAPHIE	90

Liste des abréviations

AA : Acides Aminés
AC : Adénylate cyclase
ADAs : AntiDrug Antibodies (= Anticorps anti Dulaglutide)
ADCC : Cytotoxicité Dépendante des Anticorps
ADP : Adénosine Di-Phosphate
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc : Adénosine Mono-Phosphate Cyclique
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARNm : Acide Ribonucléique messenger
ATP : Adénosine Tri-Phosphate
AWARD : Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes.
Bad : Bcl-2-Associated Death promoter
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPP : Comité de Protection des Personnes
DCI : Dénomination Commerciale Internationale
DID (=DT1) : Diabète Insulino-Dépendant (= Diabète de Type 1)
DMT : Dose Maximale Tolérée
DNID (=DT2) : Diabète Non Insulino-Dépendant (= Diabète de Type 2)
DPP : Diabetes Prevention Program
DPP4 : Dipeptidyl Peptidase IV
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EMA : European Union Agency
Epac 2 : Exchange Protein Directly Activated by cAMP 2
FBG : Fasting Blood Glucose (=glycémie à jeun)
FID : Fédération Internationale du Diabète
GIP : Glucose-dependent Insulinotropic Peptide
GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1
GLP-1R: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor
GLUT2 : Transporteur de Glucose 2
GLUT4 : Transporteur de Glucose 4
GPCR : G Protein-Coupled Receptor (= récepteur couplé aux protéines G)

HAS : Haute Autorité de Santé
HbA1c : Hémoglobine Glyquée
HDL : High Density Lipoprotein
HEK : Human Embryonic Kidney
HOMA-2 : L'Homeostatic Model Assessment of insulin resistance 2
IgG : Immunoglobuline
IgG1 : Immunoglobuline de type 1
IgG4 : : Immunoglobuline de type 4
IMC : Indice de Masse Corporelle
ITT : Intention To Treat
LDL : Low Density Lipoprotein
LOCF : Last Observation Carry Forward
LS : Least Squares
MAO : Médicament Anti-hyperglycémique par voie Orale
MMRM : Mixed-effects, Repeated Measures
MRHD : Maximum Recommended Human Dose (= Dose maximale recommandée chez l'homme)
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PKA : Protein Kinase A
PNE : Polynucléaires Eosinophiles
PPG : Post-Prandial Glucose (= glycémie post-prandiale)
RMP (= PGR) : Risk Management Plan (= Plan de gestion des risques)
SGLT2 : Sodium/glucose cotransporteur 2
SNC : Système Nerveux Central
SUR1 : Sulfonylurea Receptors 1

Liste des figures

Figure 1 : Dates clefs de l'Histoire du diabète.....	20
Figure 2 : Traitements antidiabétiques disponibles sur le marché (hors insuline) ¹⁴	26
Figure 3 : Représentation moléculaire des sulfamides hypoglycémiantes	26
Figure 4 : Mode d'action des médicaments insulino-sécréteurs ¹⁵	28
Figure 5 : Représentation moléculaire de la metformine	28
Figure 6 : Synthèse d'insuline	33
Figure 7 : Phases de la sécrétion d'insuline par le pancréas en fonction du temps ²⁹	33
Figure 8 : Mécanisme moléculaire de la sécrétion physiologique d'insuline.....	34
Figure 9 : La voie incrétine ³⁵	36
Figure 10 : Chaîne d'acides aminés constituant le GLP-1 ³⁹	37
Figure 11 : Action pharmacologique directe des agonistes au GLP-1R ⁴⁵	39
Figure 12 : Action pharmacologique indirecte des agonistes au GLP-1R ⁴⁵	40
Figure 13 : Mécanisme d'action moléculaire glucose-dépendant du GLP-1.....	41
Figure 14 : Construction moléculaire des différents agonistes du GLP-1R disponibles ²³	43
Figure 15 : Activité du GLP-IgG1 sur le GLP1-R comparée à l'activité du V8-GLP-1	47
Figure 16 : Activité de plusieurs agonistes GLP-1 sur GLP-1R comparé au V8-GLP-1	48
Figure 17 : Activité de LY2189265 sur le récepteur au GLP-1 ⁵¹	48
Figure 18 : ADCC entraînée par la liaison de l'agoniste à une IgG1 comparé à une IgG4 ⁵¹	49
Figure 19 : Comparaison de la séquence du GLP-1 natif et du LY2189265	49
Figure 20 : Représentation schématique du dulaglutide ⁵³	50
Figure 21 : Effet insulinosécétagogue du LY2189265 et du GLP-1 humain.....	51
Figure 22 : Sécrétion d'insuline en fonction de la concentration en LY2189265	51
Figure 23 : Activité du LY2189265 <i>via</i> le GLP-1R.....	52
Figure 24 : Concentration en insuline en fonction de la concentration en glucose.....	54
Figure 25 : Concentration en insuline après administration unique de LY2189265.....	55
Figure 26 : Insuline en fonction du temps suite à l'administration de glucose chez le singe ⁵¹	55
Figure 27 : Glycémie en fonction du temps chez la souris traitée par LY2189265 versus véhicule	56
Figure 28 : Masse corporelle chez les souris db/db après 4 semaines de traitement ⁵¹	56
Figure 29 : Planning d'administration du traitement et des prélèvements	63
Figure 30 : Planning des repas standardisés	64
Figure 31 : Variation de la glycémie à jeun chez les patients traités par LY2189265.....	65
Figure 32 : Variation de la glycémie post-prandiale suite à l'administration de LY2189265.....	65
Figure 33 : Variation de la concentration en HbA1c (A) et de la perte de poids (B)	66
Figure 34 : Design de l'étude NCT00791479 ⁶²	70
Figure 35 : Pourcentage de concentration moyenne en HbA1c	71
Figure 36 : Variation du pourcentage de la concentration moyenne en HbA1c.....	71
Figure 37 : Concentration plasmatique moyenne en glucose	72
Figure 38 : Concentration plasmatique moyenne en glucose à jeun	72
Figure 39 : Pourcentage de patients qui atteignent une concentration moyenne en HbA1c.....	73

Figure 40 : Effet du dulaglutide sur les cellules β en fonction de la dose administrée :	73
Figure 41 : Design de l'étude AWARD-1 ⁶⁷	77
Figure 42 : Variation de l'HbA1c pour le dulaglutide	79
Figure 43 : Variation l'HbA1c pour le dulaglutide	79
Figure 44 : Atteinte de la cible de 7,0% et 6,5% d'HbA1c pour le dulaglutide	80
Figure 45 : Variation de la glycémie à jeun chez les patients traités par dulaglutide.....	80
Figure 46 : Moyennes des auto-mesures glycémiques chez les patients traités par dulaglutide	81
Figure 47 : Variation de poids chez les patients traités par dulaglutide	81
Figure 48 : Survenue de nausées chez les patients traités par dulaglutide.....	82

Liste des tableaux

Tableau 1 : Agonistes du GLP-1 disponibles sur le marché	44
Tableau 2 : Données pharmacocinétiques du LY2189265 chez le rat et chez le singe	53
Tableau 3 : Nombre de sujets en fonction de la dose de LY2189265 administrée ⁵⁸	63
Tableau 4 : Données pharmacocinétiques du LY2189265	64
Tableau 5: Nombre de sujets en fonction de la dose de LY2189265 administrée - NCT00791479 ⁶² ..	70
Tableau 6 : Nombre de sujets en fonction de la dose de LY2189265 administrée – AWARD-1 ⁶⁷	77
Tableau 7 : Représentation synthétique des résultats obtenus suite à l'étude AWARD-1 ⁶⁷	83
Tableau 8 : Etudes du programme AWARD ⁶⁰	85

Introduction

Le diabète non insulino-dépendant est considéré comme une épidémie par l'Organisation Mondiale de la Santé. En un peu plus de 30 ans (de 1980 à 2014), le nombre de patients diabétiques est passé de 108 à 402 millions¹.

Le diabète non insulino-dépendant est une pathologie chronique caractérisée par une insulino-résistance, un dysfonctionnement des cellules β du pancréas et une hyperglycémie chronique. Cette pathologie entraîne de nombreuses complications macro et microvasculaires².

Une prise en charge médicamenteuse associée à une hygiène de vie adaptée permet de limiter le risque de complications. Aujourd'hui, la metformine est indiquée en première intention mais de nombreux autres traitements sont disponibles.

Cependant, la balance optimale entre le contrôle glycémique et le confort de vie des patients demeure parfois difficile à trouver. C'est pourquoi la recherche de nouveaux traitements est essentielle. Les agonistes du récepteur au GLP-1 représentent ainsi un espoir dans la prise en charge du diabète non insulino-dépendant.

Le GLP-1 est une hormone incrétine qui agit à plusieurs niveaux. Le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline et inhibe la sécrétion de glucagon de manière gluco-dépendante, ralentit la vidange gastrique, favorise la sensation de satiété et présente des effets cardioprotecteurs³. Mais le GLP-1 endogène est très rapidement dégradé par la DPP4. C'est pourquoi les agonistes du récepteur au GLP-1, dont les propriétés pharmacocinétiques sont optimisées, constituent des molécules prometteuses pour le traitement du diabète.

Bien qu'appartenant à la même classe thérapeutique, les différents agonistes du récepteur au GLP-1 présentent des propriétés propres sur l'hémoglobine glyquée, la maîtrise du poids corporel et les effets indésirables provoqués.

Le dulaglutide a reçu son autorisation de mise sur le marché en 2014. L'objectif de ce travail est de retracer son histoire pour comprendre en quoi il représente une réelle opportunité thérapeutique pour les patients atteints de diabète non insulino-dépendant⁴.

Partie 1 : Généralités sur le diabète non insulino-dépendant

I. Le diabète

1. Définition du diabète

Le diabète est une maladie chronique évolutive due à une augmentation de la glycémie par défaut de sécrétion ou d'utilisation de l'insuline.

L'insuline est une hormone produite par les cellules β des ilots de Langerhans du pancréas. Cette hormone permet de stocker le glucose suite à un repas. En absence d'insuline, le glucose reste dans le sang circulant et entraîne une hyperglycémie à l'origine de nombreuses complications telles que la cécité ou le pied diabétique.

2. Rappels historiques

Le mot diabète vient du grec ancien διαβαίνω qui signifie passer au travers en référence à la polyurie symptomatique du patient diabétique⁵.

Dans les années 1600, Willis ajoute au mot diabète le terme sucré (*mellitus* en anglais) pour insister sur le caractère sucré des urines des patients (Figure 1).

En 1776, Dobson démontre que ce caractère sucré est lié à un excès de sucre dans les urines et dans le sang.

En 1889, Minkowski et von Mering mettent en évidence le lien entre le diabète et le pancréas chez le chien⁵.

En 1910, Sharpey-Schafer montre que les patients diabétiques ont un défaut en substance pancréatique : l'insuline. Il est le premier à faire le lien entre les trois éléments : pancréas, insuline et diabète.

En 1921, Banting, Best and Macleod réalisent une expérience chez des chiens. Après ablation du pancréas, ils leur administrent des ilots de pancréas non canins ce qui restaure l'activité de l'insuline. L'année suivante, ils mettent en application leur découverte et soignent leur premier patient grâce à de l'insuline bovine purifiée^{5,6}.

En 1926, MacLean différencie la « glycosurie hépatique » du « vrai diabète » qui apparaît plutôt chez le sujet jeune.

Ce n'est que dix ans plus tard, que Himsworth fait la différence entre diabète insulino-dépendant (DID) et diabète non insulino-dépendant (DNID). Cette théorie est confirmée scientifiquement dans les années cinquante avec l'apparition de la radio-immunologie.

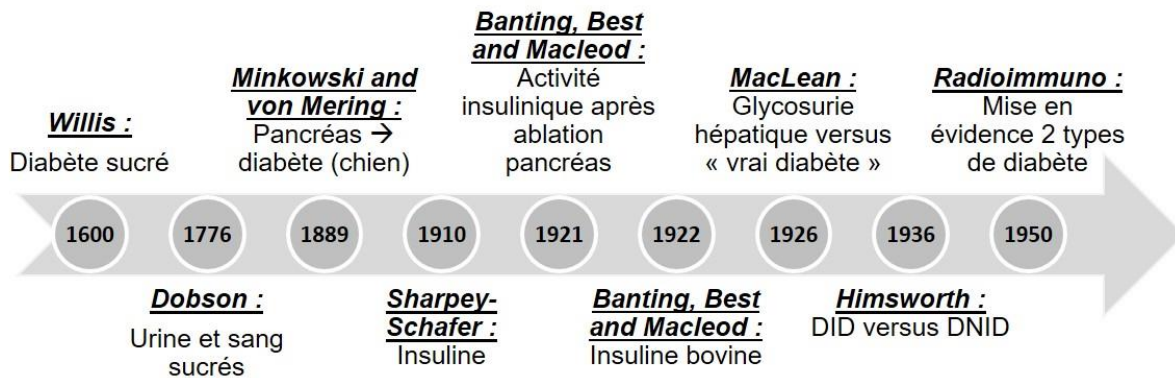


Figure 1 : Dates clefs de l'Histoire du diabète

3. Le diabète en chiffres

Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), le diabète est une urgence mondiale⁶.

La prévalence du diabète tous types confondus est en constante augmentation⁷. En 2015, on comptait dans le monde :

- 415 millions de personnes (soit un adulte sur onze) atteintes de diabète contre 180 millions en 1980. On estime qu'en 2040 ce chiffre sera porté à 642 millions (soit un adulte sur dix).
- Une femme enceinte sur sept concernée par le diabète gestationnel.
- 5 millions de décès dus au diabète.
- Une prévalence plus élevée chez les hommes que chez les femmes (rapport de 1,08), mais ce ratio devrait diminuer d'ici 2040 (1,04).
- 673 milliards de dollars, soit 12% des dépenses de santé mondiales, consacrés chaque année au diabète.

4. Trois types de diabète

On distingue trois types de diabète : le diabète insulino-dépendant, le diabète de type non insulino-dépendant et le diabète gestationnel^{6,8,9}.

a. Diabète insulino-dépendant

Le DID ou diabète de type 1 (DT1) est assimilé à une pathologie auto-immune⁵. Pour une raison encore inconnue l'organisme attaque les cellules β du pancréas qui ne peuvent plus fabriquer d'insuline⁶. L'apparition de cette maladie est liée à des facteurs de risque génétiques et environnementaux. Le DID se déclare le plus souvent de manière soudaine chez l'enfant, ou chez le jeune adulte, avec apparition d'une polydypsie, bouche sèche, fatigue intense, perte de poids brutale et troubles

de la vision. Le diagnostic de DID repose à la fois sur un diagnostic clinique face aux symptômes évoqués ci-dessus, mais également par un diagnostic biologique avec un dosage sanguin du glucose qui est fortement élevé ($> 2\text{g/L}$).

Un traitement substitutif par insuline est nécessaire à la survie de ces patients.

Le traitement par insuline associé à un suivi régulier de la glycémie permet aux sujets diabétiques de vivre une vie normale.

b. Diabète non insulino-dépendant

Le diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète de type 2 (DT2) est la forme de diabète la plus répandue. Le pancréas produit de l'insuline, mais l'organisme y est résistant ce qui la rend inefficace. A l'origine on retrouvait le DNID chez le sujet âgé ou en surpoids, mais il touche aujourd'hui une population de plus en plus jeune⁵. Le DNID est lié à des facteurs de risque génétiques et métaboliques (mauvaise hygiène de vie : surpoids, sédentarité, alimentation).

Cette pathologie s'installe de manière progressive. Elle est souvent détectée à un stade avancé. On estime qu'aujourd'hui un malade sur deux n'est pas diagnostiqué.

Malgré un dépistage tardif de la pathologie, des changements dans les habitudes de vie (exercices physiques et modification de l'alimentation) permettent le plus souvent de maîtriser le diabète.

L'étude *Diabetes Prevention Program* (DPP) a été menée sur 2766 sujets pendant 10 ans aux Etats-Unis. Cette étude a montré qu'une modification de l'hygiène de vie (masse corporelle diminuée de 7% et 150 minutes d'activité physique modérée par semaine) diminue l'incidence du diabète de 34%¹⁰.

Lorsque les modifications de l'hygiène de vie ne sont plus suffisantes, les patients ont recours à un traitement médicamenteux (metformine en première intention). Le traitement insulinique n'arrive qu'en dernière ligne chez ces patients.

c. Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est un diabète transitoire qui apparaît au cours de la grossesse et disparaît après l'accouchement^{6,9}. On parle de diabète gestationnel dès que la patiente présente une glycémie supérieure à la normale même si elle reste inférieure aux seuils du diabète. Le dépistage est effectué par test oral de tolérance au glucose.

L'hyperglycémie entraîne des risques pour la mère et le fœtus : augmentation de la pression artérielle et développement d'une macrosomie fœtale. C'est pourquoi il est important de maîtriser la glycémie par une alimentation équilibrée et la pratique d'une activité physique modérée voire d'une insulinothérapie.

Le diabète gestationnel présente un risque de récurrence en cas de grossesse ultérieure. Il entraîne aussi un risque plus élevé pour la mère et l'enfant de développer un DNID.

D'un point de vue sémantique on distingue le diabète gestationnel : faible augmentation de la glycémie (0,92 -1,25 g/L), du diabète pendant la grossesse : forte augmentation de la glycémie (> 1,26 g/L)⁶.

II. Physiopathologie du diabète non insulino-dépendant

1. Symptomatologie

Le DNID est une maladie qui s'installe progressivement. Son installation est silencieuse et passe souvent inaperçue. On considère généralement que l'installation du DNID dure environ 15 ans.

Le sujet présente une insulino-résistance qui est compensée, dans un premier temps, par les cellules β du pancréas.

Ces cellules augmentent la production d'insuline pour maintenir son effet sur les tissus cibles. Mais les cellules s'épuisent et le sujet passe en hyperglycémie chronique.

Chez les patients on retrouve parfois, et de manière modérée, une polyurie (urines abondantes) et/ou une polydypsie (soif intense), une augmentation de la sensation de faim et de fatigue ainsi qu'une altération de la vision.

Ces symptômes sont souvent peu marqués ce qui explique le fait qu'on considère que la moitié des individus atteints de DNID ne sont pas diagnostiqués.

2. Diagnostic

Le diagnostic de pré-diabète (ou intolérance chronique au glucose) et du DNID est basé sur des tests sanguins sur plasma veineux, selon des normes fixées en 2006 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et reprises par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans son référentiel des pratiques pour le diabète¹⁰.

Pré-diabète :

- Glycémie à jeun (soit 8 heures après le dernier repas) comprise entre 1,10 g/L (6,1 mmol/L) et 1,25 g/L (6,9 mmol/L) à deux reprises → hyperglycémie modérée
- Glycémie, 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose, comprise entre 1,4 g/L (7,8 mmol/l) et 1,99 g/L (11,0 mmol/l) → intolérance au glucose

Diabète :

- Glycémie à jeun (soit 8 heures après le dernier repas) supérieure à 1,26g/L (7,0 mmol/L) à deux reprises
- Glycémie, 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose, supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L)

3. Complications liées au diabète

S'il n'est pas équilibré, le diabète entraîne sur le long terme des lésions, des dysfonctionnements et des insuffisances de divers organes (OMS 1999), ce qui s'explique par une atteinte des systèmes vasculaires et nerveux⁸.

Au niveau microvasculaire, les complications peuvent donner lieu à une insuffisance rénale ou une rétinopathie entraînant la cécité.

Au niveau macrovasculaire, le sujet peut développer une athérosclérose ou une artérite des membres inférieurs.

L'atteinte du système vasculaire est notamment à l'origine du pied diabétique : le pied n'est plus vascularisé et entraîne un risque d'ulcère, d'infections, qui peut nécessiter une amputation.

Une atteinte du système nerveux peut entraîner une neuropathie diabétique. On distingue trois types de neuropathies : la polyneuropathie, la mononeuropathie et la neuropathie végétative¹¹.

Cependant un suivi régulier, une hygiène de vie appropriée voire l'instauration d'un traitement permettent de réguler la glycémie et de limiter les risques de survenue de complications.

III. Prise en charge du diabète non insulino-dépendant

Le diabète est une maladie chronique évolutive. La prise en charge de cette maladie est individualisée et doit être régulièrement réévaluée.

Dans la plupart des cas la cible à atteindre est un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) inférieur ou égale à 7%.

La prise en charge médicale repose sur trois piliers :

- Amélioration de l'hygiène de vie
- Traitements médicamenteux
- Education thérapeutique

L'objectif de la prise en charge est de normaliser la glycémie chez ces patients afin de réduire la morbi-mortalité.

1. Règles hygiéno-diététiques

Le traitement de première intention chez les patients atteints de DNID est une modification des habitudes de vie¹⁰. Il est préconisé que les patients aient une alimentation équilibrée, arrêtent le tabagisme et pratiquent une activité physique régulière (au moins 2 heures et demi par semaine)¹². La pratique d'une activité physique régulière améliore l'action de l'insuline, agit sur le contrôle glycémique, réduit les troubles métaboliques et les complications liées au DNID notamment au niveau cardiovasculaire.

Les patients en surpoids doivent réduire leur apport journalier en calories : réduction de l'apport glucidique, suppression des acides gras saturés au profit des acides gras insaturés, augmentation de l'apport en fibres. Une réduction du poids de 5% est bénéfique sur la régulation de la glycémie chez les patients en surpoids¹². Chez les patients obèses, la pose d'un by-pass (réduction du volume de l'estomac) peut constituer un traitement adapté.

2. Cibles thérapeutiques et traitements associés

De nombreux médicaments sont déjà présents sur le marché pour prendre en charge les patients diabétiques. Une partie de ces traitements sont détaillés ci-dessous¹³⁻¹⁷ (Figure 2).

GROUPE DE TRAITEMENTS / CLASSE	DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE / GÉNÉRIQUE	NOM COMMERCIAL	PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES**	OBSERVATIONS
MET Médicaments de l'insulinorésistance Biguanides	Metformine	Glucophage 500 850 1000	Diarrhées	À prendre pendant ou après un repas. Prescrits en première intention après échec de la diététique et l'activité physique seuls ou secondairement en association avec les autres traitements, lorsque leur action devient insuffisante. Particulièrement indiqués en cas de surpoids. Ne provoquent pas d'hypoglycémies.
		Stagid 700		
SULF Insulinosécréteurs / Sulfamides	Carbutamide	Glucidoral	Hypoglycémie Prise de poids	Prévoir un apport en glucides à chaque repas pour ne pas faire d'hypoglycémie et une collation en cas d'activité physique. Faire une glycémie si prise du volant et prévoir de quoi se resucrer au travail et en voiture.
	Glibenclamide	Daonil Faible (retiré du marché fin 2011); HémiDaonil; Daonil		
	Glibornuride	Glutril		
	Glizlazide	Diamicron; Diamicron LM		
	Glipizide	Glibénèse; Minidiab; Ozidia LP		
	Gliméripide	Amarel		
SULF Insulinosécréteurs / Glinides	Repaglinide	Novonorm	Hypoglycémie	Peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale car éliminé par le foie.
IDPP4 Insulinosécréteurs / Gliptines ou Inhibiteurs des DPPIV	Sitagliptine	Januvia; Xelevia	Nausées	Donnent peu d'hypoglycémie et ne font pas perdre du poids.
	Vildagliptine	Galvus		
	Saxagliptine	Onglyza		
GLP1 Analogue du GLP1	Exenatide	Byetta; Bydureon	Nausées au début du traitement Hypoglycémie Diarrhées	Médicaments sous forme injectables. Doit être pris en association avec la metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant et/ou insuline. Une injection par semaine pour Bydureon.
	Liraglutide	Victoza		
IAG Inhibiteurs des alphaglucosidases	Glucor	Acarbose	Flatulences Troubles de la digestion	Peuvent être associés aux sulfamides et/ou aux biguanides et éventuellement à l'insuline. Mais différents lors du ressucrage en cas d'hypoglycémie sous l'effet des insulinosécréteurs.
	Miglitol	Diastabol		
ISGLT2 Inhibiteurs du SGLT2	Canagliflozine	Invokana	Infections des voies uro-génitales	En association avec d'autres médicaments. Ne provoque pas d'hypoglycémie. En attente de commercialisation en septembre 2015.

Figure 2 : Traitements antidiabétiques disponibles sur le marché (hors insuline)¹⁴

a. Insulino-sécréteurs

i. Sulfamides (ou sulfonylurés)

Les premiers antidiabétiques oraux arrivés sur le marché sont les sulfamides hypoglycémiant (dont le glibenclamide par exemple) (Figure 3). Ce sont des dérivés des sulfamides antibactériens dont les propriétés hypoglycémiantes ont été découvertes en 1942 par Jambon et Loubatières.

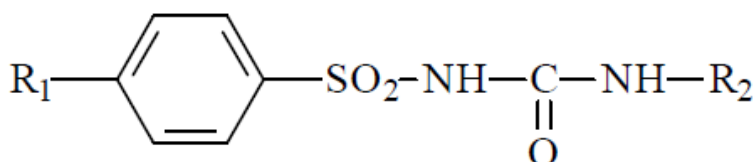


Figure 3 : Représentation moléculaire des sulfamides hypoglycémiant

Les sulfamides sont des médicaments insulino-sécréteurs qui ne fonctionnent que si le patient est capable de fabriquer de l'insuline. Ils exercent leur action sur les sous-unités SUR1 (sulfonylurea receptors 1) des canaux potassiques ATP dépendants des cellules β des îlots de Langerhans¹⁵. Ces médicaments favorisent la sécrétion d'insuline (Figure 4).

Les sulfamides hypoglycémiant sont une vaste classe médicamenteuse et chaque molécule possède des spécificités pharmacologiques et pharmacocinétiques.

Ces médicaments sont efficaces pour assurer le contrôle de la glycémie. Ils présentent cependant des effets secondaires importants : prise de poids et risque d'hypoglycémie sévère avec un taux de mortalité associé de 5 à 10%. Ils sont responsables d'effets indésirables plus rares : rashes cutanés et troubles hématologiques (thrombocytopénie, anémie)¹⁵.

Les sulfamides sont éliminés par le foie et les reins, ils sont donc contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

ii. Glinides

Les glinides stimulent la libération d'insuline indépendamment d'une élévation de la glycémie. Ils n'appartiennent pas à la famille des sulfamides hypoglycémiant mais ont un mode d'action semblable. Ils se fixent également à SUR1 mais sur un site distinct de celui des sulfamides hypoglycémiant.

Le répaglinide présente une demi-vie plus courte que les sulfamides, ce qui limite les risques d'hypoglycémies.

Les glinides ont globalement les mêmes effets indésirables mais moins marqués que les sulfamides¹⁵.

iii. Représentation schématique du mode d'action

Les sulfamides hypoglycémiant et les glinides agissent *via* les sous unités SUR1 des canaux potassiques. La fixation de ces molécules sur leur récepteur ferme les canaux potassiques ce qui entraîne la dépolarisation de la membrane cellulaire de la cellule β pancréatique. Le calcium rentre alors dans la cellule et favorise l'exocytose des granules d'insuline (Figure 4)¹⁵.

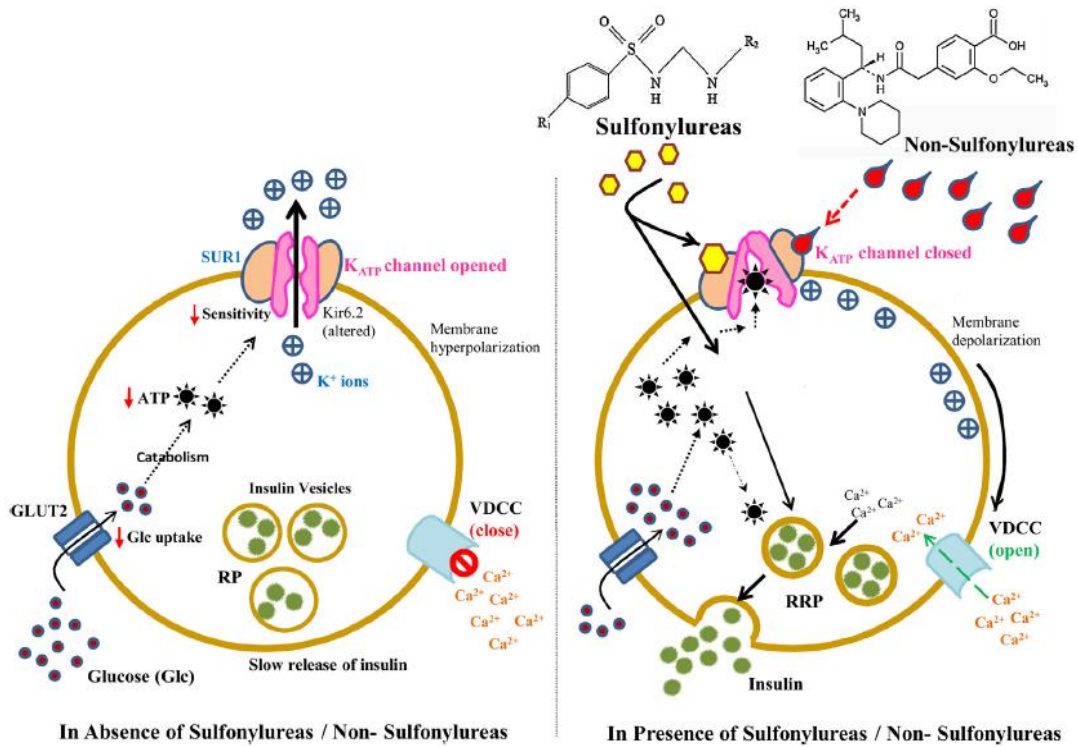


Figure 4 : Mode d'action des médicaments insulino-sécréteurs¹⁵

b. Biguanides

La seule molécule commercialisée de cette classe thérapeutique est la metformine (Figure 5).

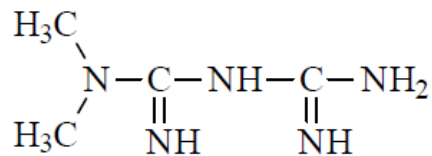


Figure 5 : Représentation moléculaire de la metformine

La metformine est prescrite en première intention dans la prise en charge du DNID. C'est une molécule efficace et sur laquelle de nombreuses données de pharmacovigilance sont disponibles¹⁸. Elle peut être indiquée en monothérapie ou associée à d'autres traitements.

Cette molécule est antihyperglycémiante en agissant à trois niveaux^{18,19} :

- Digestif : par diminution de l'absorption intestinale du glucose
- Hépatique : par diminution de la néoglucogénèse (synthèse de novo du glucose)
- Musculaire : par augmentation de la captation du glucose par les muscles squelettiques *via* GLUT4

La metformine entraîne des effets indésirables au niveau digestif et peut être responsable d'acidose lactique. Elle est absorbée par l'intestin grêle et éliminée sous forme inchangée par voie rénale. C'est pourquoi elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale.

c. Inhibiteurs de l'α-glucosidase

L'α-glucosidase est une enzyme qui facilite l'absorption des sucres complexes par l'intestin. Les inhibiteurs de l'α-glucosidase (comme l'acarbose) inhibent de manière compétitive l'effet de cette enzyme, ce qui diminue l'hyperglycémie post-prandiale. Ces molécules sont faiblement biodisponibles, ne se lient pas aux protéines plasmatiques et sont éliminées sous forme inchangée par voie urinaire.

Les inhibiteurs de l'α-glucosidase peuvent entraîner des troubles digestifs et une augmentation des transaminases (et à terme détériorer la fonction hépatique).

d. Inhibiteurs de SGLT2

Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique. Trois médicaments ont reçu leur AMM aux Etats-Unis et en Europe. L'hyperglycémie des patients diabétiques entraîne une augmentation du glucose réabsorbé par le tube contourné proximal du rein notamment *via* le cotransporteur SGLT2 au niveau du segment proximal. Ce cotransporteur est près de 20% plus actif dans la population diabétique et favorise ainsi l'augmentation de la glycémie plutôt que l'excrétion du glucose filtré. Les inhibiteurs de SGLT2 induisent une glycosurie majeure. Ils réduisent la glucotoxicité, améliorent la sensibilité à l'insuline et le fonctionnement des cellules β. Ils entraînent également une perte de poids chez les sujets traités²⁰.

e. Classes thérapeutiques agissant sur la voie incrétine

La voie incrétine sera décrite de manière plus approfondie dans la partie 2.

i. Inhibiteurs de la DPP4 (ou gliptines)

La DPP4 est l'enzyme responsable de la très faible demi-vie du GIP et du GLP-1. Les inhibiteurs de la DPP4 sont administrés par voie orale. L'inhibition de la DPP4 permet d'augmenter 2 à 4 fois le taux en GLP-1 endogène et d'augmenter sa sécrétion²¹. Ces médicaments permettent aux hormones incrétines d'exercer leur action sur la synthèse et libération d'insuline ainsi que sur l'inhibition du glucagon²¹⁻²³.

Ils peuvent entraîner des troubles digestifs, des réactions d'hypersensibilité et des œdèmes.

ii. Incrétino-mimétiques

On distingue les agonistes du récepteur au GLP-1 à courte durée d'action des agonistes du récepteur à longue durée d'action²³. Ces médicaments feront l'objet d'une description plus conséquente dans la partie 2.

3. Education thérapeutique

Le diabète est une pathologie chronique. Le patient est un acteur majeur de sa prise en charge. C'est pourquoi l'éducation thérapeutique est essentielle dans la prise en charge de cette maladie. Pour être efficace, il est important d'obtenir l'adhésion et la participation du patient pour son traitement. Le succès de cette éducation repose sur une équipe pluridisciplinaire (médecins, pharmaciens, podologues etc...), rendu possible notamment par les associations de patients et les réseaux diabètes¹⁰.

Partie 2 : La voie incrétine dans régulation de la glycémie et intérêt en thérapeutique

I. Insuline

Suite à l'ingestion de nourriture, en réponse à l'hyperglycémie, de nombreux mécanismes physiologiques sont mis en place sur les plans digestifs, nerveux et musculaires. Ces mécanismes entraînent notamment la libération d'insuline²⁴.

L'insuline est une hormone hypoglycémiante et anabolisante²⁵. Elle permet de capter le glucose circulant. Lorsque l'insuline n'est plus ou peu sécrétée, la glycémie augmente fortement. Le vaste champ d'action de l'insuline sur l'organisme explique les conséquences néfastes aux différents niveaux du corps humain.

On peut opposer l'action de l'insuline à celle du glucagon, qui est une hormone hyperglycémiante.

1. Synthèse de l'insuline

L'insuline est une hormone polypeptidique de 6000kDa synthétisée par les cellules bêta des îlots de Langerhans²⁶. La synthèse de l'insuline est effectuée en plusieurs étapes dans les différents compartiments de la cellule β de Langerhans.

L'insuline est d'abord synthétisée dans le réticulum endoplasmique rugueux sous forme de pré-proinsuline^{27,28} (Figure 6).

La préproinsuline est constituée de deux chaînes d'acides aminés A et B, d'un peptide de connexion : le peptide C et d'un peptide signal. Elle est ensuite acheminée vers l'appareil de Golgi grâce au peptide signal pour être transformée en proinsuline.

La proinsuline est constituée des deux chaînes A et B ainsi que du peptide C.

La proinsuline est excrétée dans le cytoplasme sous forme d'insuline contenue dans des granules de sécrétion.

L'insuline dans sa forme finale est constituée de deux chaînes d'acides aminés reliées entre elles par deux ponts disulfures.

Le peptide C, par sa demi-vie longue est un marqueur pertinent de la sécrétion d'insuline chez les patients.

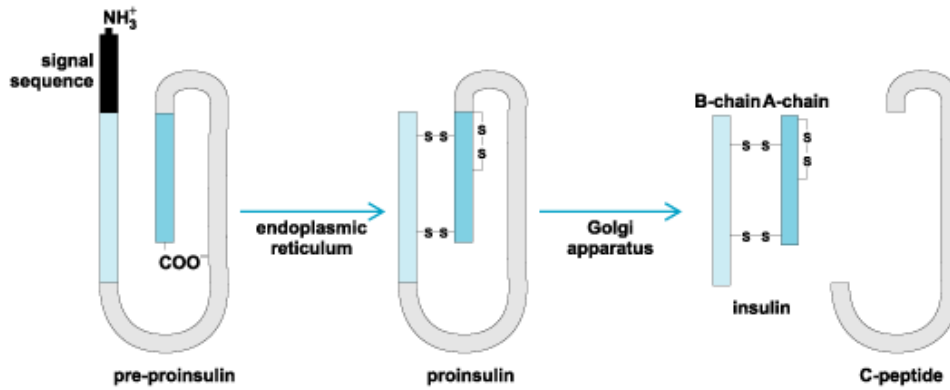


Figure 6 : Synthèse d'insuline
 Synthèse d'insuline : pré-proinsuline réticulum endoplasmique rugueux, proinsuline dans l'appareil de Golgi puis insuline dans le cytoplasme de la cellule²⁷

2. Mécanisme de sécrétion de l'insuline

L'insuline est sécrétée en deux temps suite à l'augmentation de la glycémie.

On observe une première réponse rapide et un second pic, plus long à se mettre en place (Figure 7).

La première phase correspond à la sécrétion, par les cellules β , de l'insuline de réserve. La seconde phase correspond à la synthèse et à la sécrétion d'insuline en réponse à l'augmentation de la glycémie^{26,29}.

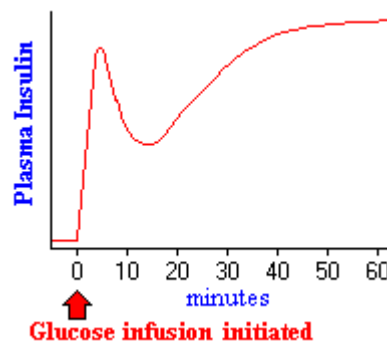


Figure 7 : Phases de la sécrétion d'insuline par le pancréas en fonction du temps²⁹

Le glucose est le principal déclencheur de la sécrétion d'insuline par le pancréas.

Le glucose contenu dans l'alimentation entre dans la cellule *via* le transporteur GLUT2 des cellules β du pancréas²⁸ (Figure 8).

GLUT2 est un transporteur transmembranaire spécifique du glucose qui facilite la diffusion du glucose à travers la cellule. Ce transporteur est très efficace en raison de sa cinétique élevée et de sa grande capacité³⁰.

A l'état basal, les canaux potassiques des cellules β sont ouverts, le potassium sort librement de la cellule. Les canaux calciques sont fermés. La membrane cellulaire

est au potentiel de repos. Les granules d'insuline sont séquestrés dans le cytoplasme.

Suite à la prise de nourriture, la glycémie augmente. Le glucose entre dans la cellule β via le transporteur GLUT2.

Dans la cellule, le glucose est phosphorylé par la glucokinase. Le métabolisme du glucose par les cellules pancréatiques ferme les canaux potassiques ATP dépendants et entraîne la dépolarisation de la membrane cellulaire.

Les canaux calciques s'ouvrent et le calcium entre dans la cellule favorisant l'exocytose des granules d'insuline dans l'organisme³¹.

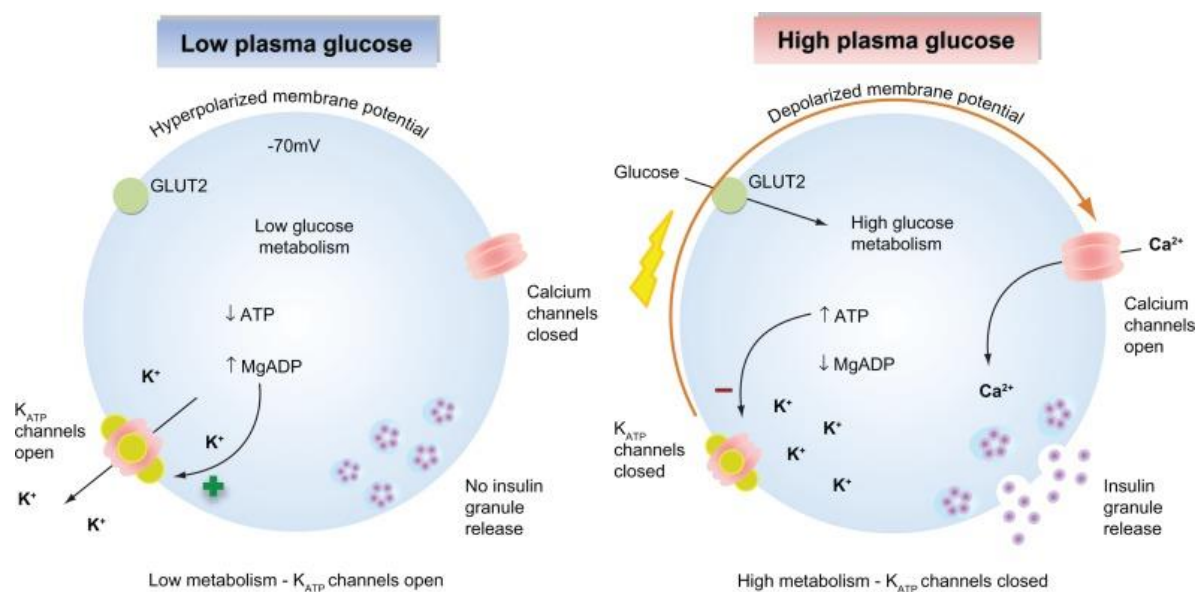


Figure 8 : Mécanisme moléculaire de la sécrétion physiologique d'insuline à l'état basal (faible concentration en glucose) et en présence de glucose³¹

Ce mécanisme représente l'état physiologique de la libération d'insuline en réponse à une augmentation de la glycémie.

Certaines personnes présentent une altération des effets de l'insuline sur les tissus cibles (insulinorésistance) et de l'insulinosécrétion. On parle alors de diabète non insulino-dépendant ou diabète de type 2¹².

3. Régulation de la sécrétion d'insuline

Nous avons vu dans le paragraphe précédent que le glucose est un acteur important dans la libération de l'insuline.

Mais il existe un second niveau de régulation de la glycémie par des hormones intestinales que l'on appelle la voie incrétine²⁸.

II. Voie incrétine

Bien que l'augmentation du glucose sanguin soit le stimulus majeur de la sécrétion d'insuline, des hormones intestinales, libérées par les cellules entéroendocrines lors du passage de nutriments, jouent un rôle important de potentialisation de l'effet du glucose sur les cellules β du pancréas. Ce sont les hormones gluco-incrétones.

La voie incrétine est activée suite à la prise d'un repas²⁶. Il a été démontré que l'administration de glucose par voie orale entraîne une sécrétion d'insuline plus importante que l'administration intraveineuse de glucose. Cette découverte a mis en évidence le rôle du système intestinal dans la régulation de la glycémie : on parle d'effet incrétine^{32,33}.

La voie incrétine met en jeu deux hormones: le Glucose-dependent insulintropic peptide (GIP) et le Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)^{23,24,34}.

Le GIP est libéré par les cellules K de l'intestin tandis que le GLP-1 est libéré par les cellules entéroendocrines L de l'intestin^{24,26}.

Le GLP-1 exerce son action à différents niveaux³⁴. Il entraîne notamment :

- Une stimulation de la libération d'insuline par les cellules β du pancréas
- Une inhibition de la sécrétion du glucagon par les cellules α du pancréas
- Un ralentissement de la vidange gastrique.

Le GIP exerce son action uniquement sur les cellules β du pancréas (Figure 9).

La limite d'action de ces deux hormones dans leur état naturel est leur dégradation très rapide par une enzyme : la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)³⁴.

Chez les patients atteints de DNID, le GIP perd son activité incrétine tandis que le GLP-1 reste actif pour assurer l'homéostasie glucidique^{33,34}.

Chez les rongeurs, il a été montré que l'administration de GIP entraîne une augmentation de la masse en adipocytes et l'insulino-résistance. Bien que cet effet n'ait pas été mis en évidence chez l'homme, le potentiel thérapeutique du GIP dans la prise en charge du DNID semble limité dans l'état actuel des connaissances³⁴⁻³⁶.

Nous nous intéresserons donc dans cet exposé, au GLP-1 qui présente un intérêt particulier dans la prise en charge de pathologies métaboliques.

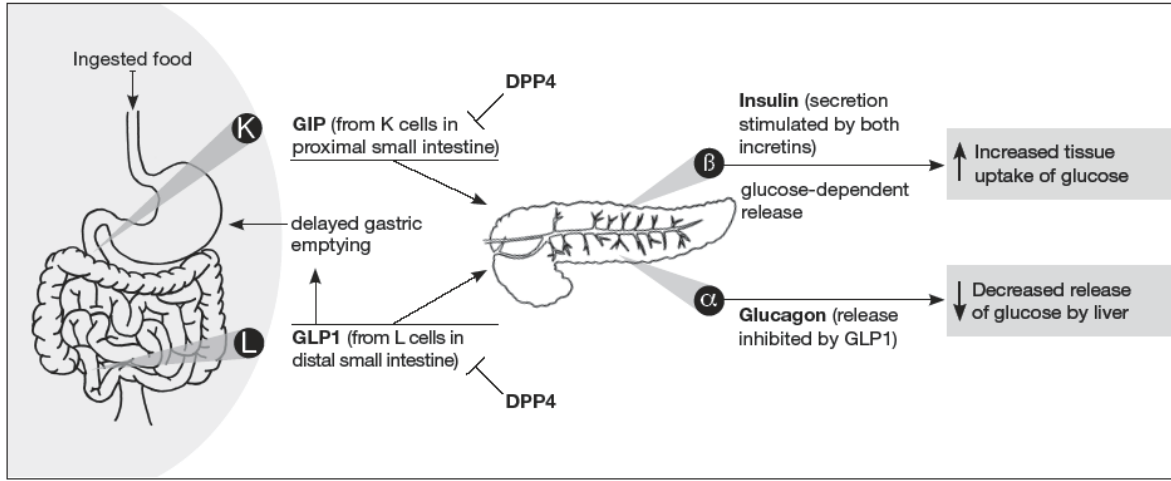


Figure 9 : La voie incrétine³⁴

III. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

L'action du GLP-1 sur la sécrétion d'insuline est observée uniquement suite à une élévation de la glycémie^{23,24,37}. Cette spécificité en fait une cible de choix dans la prise en charge du DNID puisqu'elle diminue très fortement le risque d'hypoglycémie chez le sujet diabétique.

L'activité du GLP-1 semble médiée uniquement par action du GLP-1 sur son récepteur : le GLP-1R.

Chez l'animal, l'activation du récepteur au GLP-1 entraîne une augmentation de la sécrétion d'insuline de manière gluco-dépendante ainsi qu'une amélioration du fonctionnement des cellules β . L'activation du GLP-1R entraîne également une diminution de la masse corporelle^{32,38}. Cette diminution de la masse corporelle s'expliquerait entre autre par l'effet du GLP-1 sur la sensation de satiété, le ralentissement de la vidange gastrique et très certainement l'augmentation de la production d'énergie³⁸.

Deux classes d'antidiabétiques ciblent la voie incrétine : les inhibiteurs de DPP4 (dipeptidyl peptidase IV) et les agonistes du GLP-1R²³. Nous nous concentrerons dans ce travail sur les agonistes du GLP-1R.

1. Synthèse, sécrétion et métabolisme du GLP-1

Le GLP-1 endogène est produit par les cellules L de l'intestin sous deux formes : GLP-1 (7-36) amide et GLP-1 (7-37). Le GLP-1 (7-36) amide est la forme circulante majoritaire et est simplement appelé GLP-1^{24,39,40}.

Le GLP-1 est sécrété en deux phases :

- Une première phase 5 à 10 minutes après le repas
- Une phase secondaire tardive 30 à 60 minutes plus tard⁴¹.

Il est clivé très rapidement entre la position 8 et 9 par une sérine protéase : la DPP4 et donne lieu au GLP-1 (9-36) amide. La DPP4 confère une demi-vie très courte de 2 à 3 minutes au GLP-1³⁴ (Figure 10).



Figure 10 : Chaîne d'acides aminés constituant le GLP-1³⁸

Les métabolites du GLP-1 ont une faible affinité pour le GLP-1R et ont une demi-vie courte liée à la clairance rénale. Il semblerait néanmoins que ces métabolites aient

des effets cardioprotecteurs et glucorégulateurs par un mécanisme indépendant du GLP-1R³⁷.

2. Structure du récepteur au GLP-1

Le récepteur du GLP-1 (GLP-1R) est un récepteur couplé aux protéines G (GPCR) de 463 acides aminés (AA) qui appartient à la classe B des récepteurs apparentés au récepteur de la sécrétine^{24,42,43}.

Il présente trois caractéristiques : un long domaine N-terminal extracellulaire responsable de la forte affinité des peptides endogènes, 7 domaines transmembranaires ainsi que 6 cystéines qui forment 3 ponts disulfures.

Le GLP-1R est présent dans les îlots pancréatiques, les reins, le cœur ainsi que dans le système nerveux central et périphérique.

Cette vaste présence du récepteur dans l'organisme explique l'action pléiotrope du GLP-1³⁹.

3. Rôles physiologiques du GLP-1

Le GLP-1 exerce des actions pharmacologiques directes et indirectes (via le système nerveux central) sur de nombreux organes^{23,37,44}. Pour exercer son action, le GLP-1 se fixe sur son récepteur le GLP-1R³⁹. Ce récepteur couplé aux protéines G est exprimé notamment sur les îlots du pancréas, le système nerveux périphérique, les reins et le cœur. L'omniprésence du GLP-1R ainsi que son action sur le système nerveux central (SNC) expliquent les nombreux effets physiologiques des agonistes du récepteur au GLP-1.

a. Effets pharmacologiques directs

Au niveau du pancréas, la fixation d'un agoniste du GLP-1R agit sur les cellules α et sur les cellules β des îlots de Langerhans. La fixation de l'agoniste inhibe la sécrétion de glucagon par les cellules α . L'activation du GLP-1R favorise la prolifération des cellules β , leur sensibilité au glucose et la sécrétion d'insuline (Figure 11).

Au niveau du système immunitaire, l'agoniste du GLP-1R présente des propriétés anti-inflammatoires qui entraînent des effets cardioprotecteurs et neuroprotecteurs⁴⁴.

Par leur action sur le système nerveux parasympathique, les agonistes du GLP-1R augmentent la sensation de satiété et favorisent la perte de poids chez les sujets traités^{24,44}.

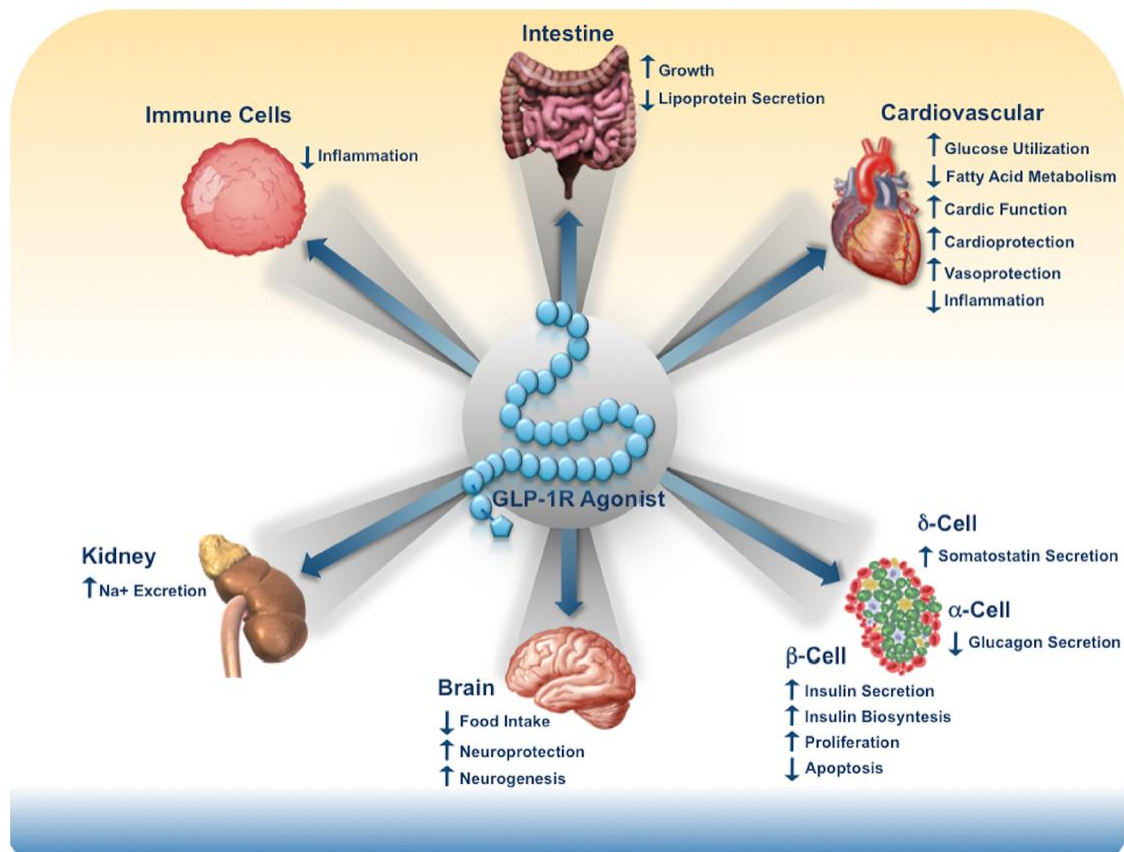


Figure 11 : Action pharmacologique directe des agonistes au GLP-1R⁴⁴

b. Effets pharmacologiques indirects

La fixation d'un agoniste GLP-1R entraîne également une cascade de réponse à différents niveaux en raison de son action pharmacologique au niveau central (Figure 12).

Au niveau gastrique, les agonistes du récepteur au GLP-1 entraînent un ralentissement de la vidange gastrique et la motilité intestinale.

Au niveau hépatique, les agonistes du GLP-1R réduisent la synthèse hépatique de glucose et de lipides.

Les agonistes du GLP-1R agissent également sur les tissus adipeux blancs en diminuant la lipogénèse et sur les tissus adipeux bruns en favorisant la thermogénèse.

Ils favorisent également l'assimilation du glucose par les adipocytes et les muscles squelettiques^{24,44}.

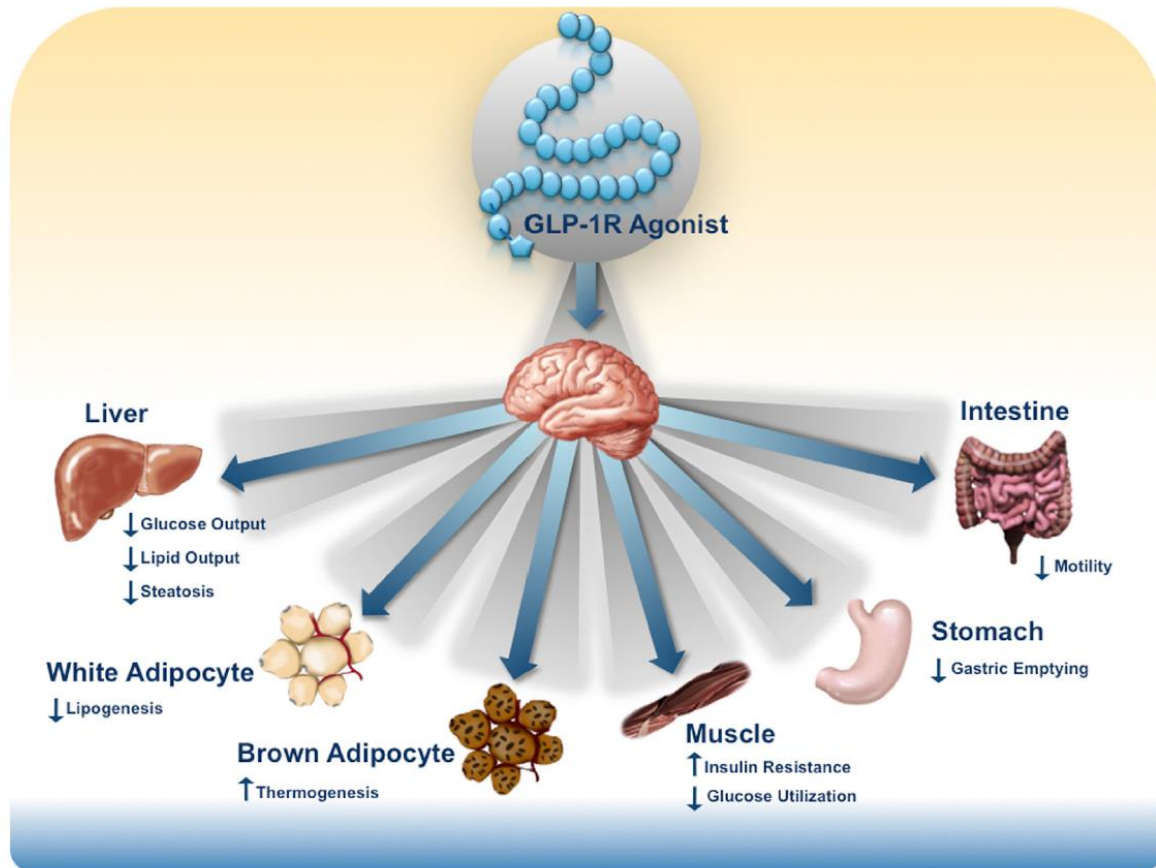


Figure 12 : Action pharmacologique indirecte des agonistes au GLP-1R⁴⁴

4. Mécanisme moléculaire du GLP-1 au niveau pancréatique

Au niveau des cellules β , la fixation du GLP-1 sur son récepteur entraîne une cascade de réponses moléculaires. Cette cascade n'a lieu qu'en présence de glucose³⁷.

Lorsque le glucose entre dans la cellule *via* GLUT2, la concentration en ATP augmente. L'ATP intracellulaire se lie aux canaux potassiques et les inhibe.

La liaison du GLP-1 au GLP-1R active l'adénylate cyclase (AC) qui conduit à la formation d'AMPc. L'AMPc, *via* la PKA augmente la sensibilité des canaux potassiques à l'ATP.

L'inhibition des canaux potassiques renforcée par l'AMPc entraîne une dépolarisation de la membrane cellulaire, l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et l'exocytose d'insuline (Figure 13).

La liaison du GLP-1 à son récepteur favorise la fabrication d'insuline par la cellule β pancréatique. Cette stimulation est due notamment à la stabilisation de l'ARNm de l'insuline^{37,39}.

Le GLP-1 inhibe la sécrétion de glucagon par les cellules α du pancréas. Cette inhibition serait liée soit directement à la fixation du GLP-1 sur son récepteur sur les

cellules α du pancréas, soit indirectement par la sécrétion d'insuline et de somatostatine²⁴.

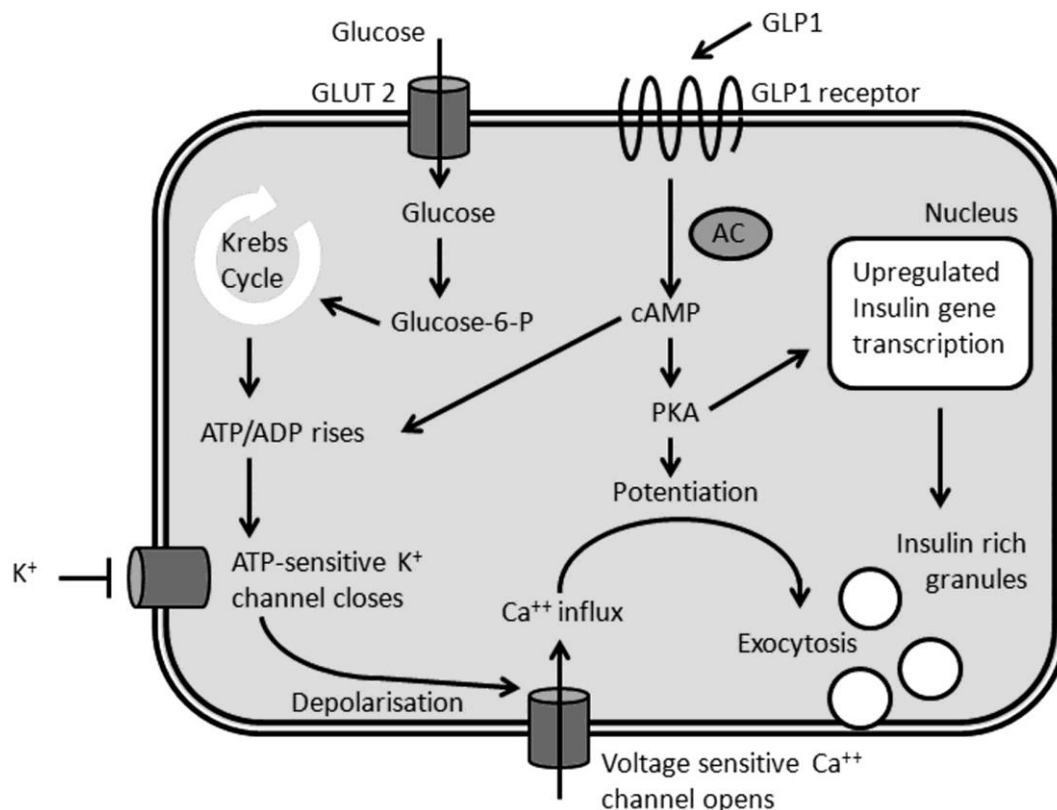


Figure 13 : Mécanisme d'action moléculaire glucose-dépendant du GLP-1 sur la sécrétion d'insuline par la cellule β ⁴⁵

5. Etat des lieux des agonistes du récepteur au GLP-1

Nous avons montré que la voie incrétine GLP-1 est une cible de choix dans la prise en charge du diabète non insulino-dépendant.

Les incrétino-mimétiques agissent sur le récepteur au GLP-1 (GLP-1R) et exercent une action similaire au GLP-1 endogène :

- effets insulino-tropes dépendants du glucose, qui limitent les épisodes hypoglycémiques,
- glucagonémie diminuée
- profil neutre ou favorable sur le poids corporel

En raison de la très faible demi-vie du GLP-1 endogène limitant son potentiel thérapeutique, des mimes de GLP-1 ont été développés et optimisés pour résister au clivage par la DPP4. Ils sont tous administrés par voie sous-cutanée. Chaque agoniste possède ses spécificités³⁴, en terme de construction moléculaire et de durée d'action qui conditionne la posologie (Figure 14).

Plusieurs agonistes du GLP-1 sont déjà présents sur le marché. Pour leur classification, on distingue les agonistes d'action courte des agonistes d'action longue (Tableau 1).

Agonistes à courte durée d'action

L'exendin-4 est un peptide isolé du venin de Gila monster (*Heloderma suspectum*) qui active l'adénylate cyclase et augmente la production d'AMPc. L'exendin-4 présente une homologie de séquence d'environ 53% au GLP-1 endogène humain. L'exendin-4 interagit avec le GLP-1R, stimule la sécrétion d'insuline et résiste à la dégradation par la DPP4³³.

L'exenatide est le premier agoniste du GLP-1R qui a été développé et commercialisé.

Le lixisenatide a été développé sur le même modèle mais il n'est plus commercialisé aujourd'hui.

Les premiers agonistes du GLP-1R sont des molécules à courte durée d'action. Ce sont des molécules analogues au GLP-1 natif qui miment l'action du GLP-1 endogène mais résistent à la DPP4. Ces molécules nécessitent plusieurs administrations par jour.

Agonistes à longue durée d'action

On oppose les agonistes du GLP-1R à courte durée d'action aux agonistes du GLP-1R à longue durée d'action. Ce sont des dérivés du GLP-1 natif, résistants à la DPP4, qui ont été optimisés pour améliorer leurs propriétés pharmacocinétiques.

Ces molécules permettent un meilleur contrôle de la glycémie et une réduction de la concentration plasmatique en HbA1c. Ils exercent leur action avec une durée d'action plus longue bien que très variable de l'une à l'autre des molécules. Ces médicaments ont des demi-vies qui permettent d'envisager une injection par jour à une injection par semaine.

Le liraglutide présente une homologie à 97% de la séquence en GLP-1 endogène. Cet analogue est lié à une chaîne d'acides gras (C16). Le liraglutide se lie de manière non covalente à l'albumine plasmatique et permet une administration quotidienne.

L'exenatide-LAR est constitué de l'exenatide encapsulé dans des microsphères de polymère biodégradable pour obtenir un composé à libération prolongée et une administration hebdomadaire⁴⁶.

L'albiglutide est la fusion de deux analogues du GLP-1 liés de manière covalente à l'albumine humaine. La posologie de ce médicament est hebdomadaire.

Le dulaglutide, qui fait l'objet de ce travail est fusionné à une immunoglobuline²³. Cette construction moléculaire confère certaines propriétés très intéressantes à la molécule. Elle permet une administration hebdomadaire en raison de sa demi-vie longue. Le dulaglutide entraîne une réduction moyenne de 1,35% de l'HbA1c et une réduction du poids corporel de 2,43kg en moyenne par rapport au placebo. Les patients ne développent pas d'anticorps anti dulaglutide (ADAs). Ce sont ces éléments qui expliquent l'intérêt porté au dulaglutide²³.

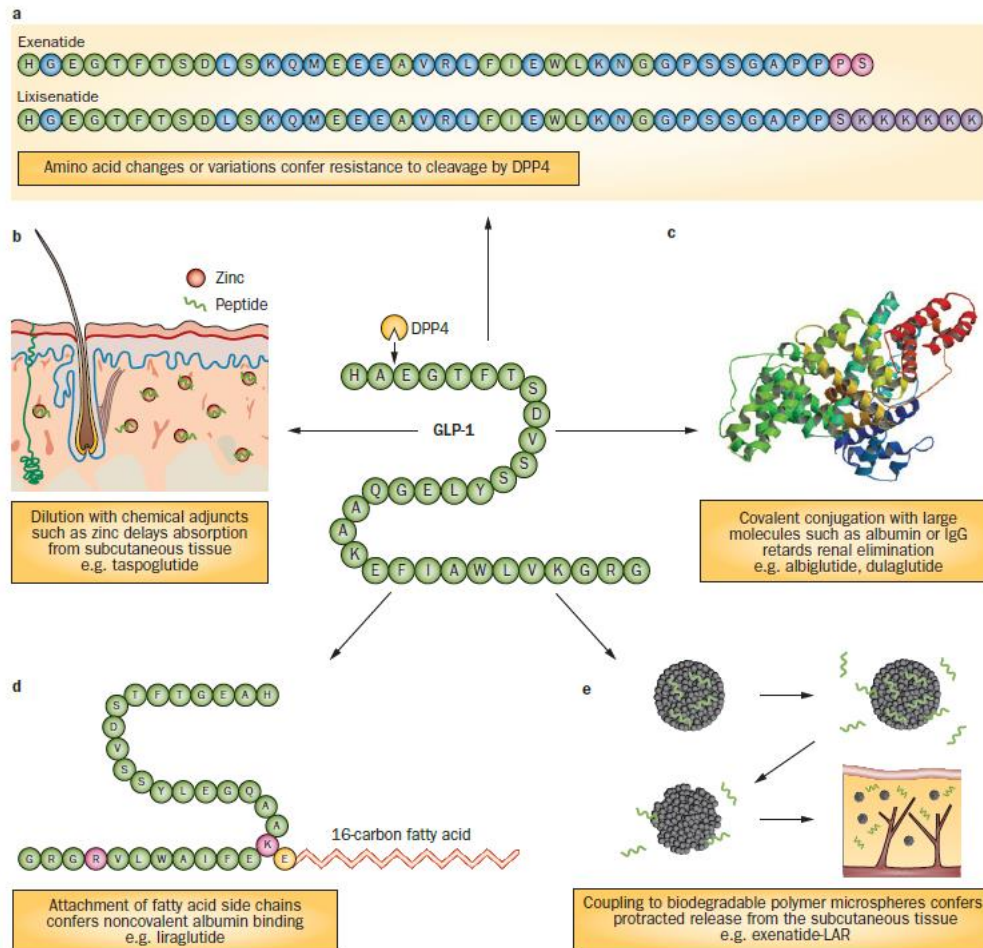


Figure 14 : Construction moléculaire des différents agonistes du GLP-1R disponibles²³

Les effets indésirables des agonistes du GLP-1R sont essentiellement digestifs (notamment des nausées).

Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des médicaments agonistes du GLP-1R disponibles sur le marché.

23,42,47	DCI	Nom de marque	Laboratoire	Posologie	Autorisation	Structure
Courte durée d'action	Exenatide BID	Byetta®	AstraZeneca	2 fois par jour	2005 (USA) 2006 (UE)	Modification chaine d'AA
	Lixisenatide	Lyxumia®	Sanofi	1 fois par jour	Retiré du marché	/
Longue durée d'action	Liraglutide	Victoza®	Novo Nordisk	1 fois par jour	2010 (USA) 2009 (UE)	Couplé à une chaine d'acides gras
	Exenatide LAR (ou QW)	Bydureon®	AstraZeneca	1 fois par semaine	2012 (USA) 2011 (UE)	Encapsulé
	Albiglutide	Eperzan®	GSK	1 fois par semaine	2014 (USA) 2014 (UE)	Couplé à l'albumine
	Dulaglutide	Trulicity®	Lilly	1 fois par semaine	2014 (USA) 2014 (UE)	Couplé à une IgG

Tableau 1 : Agonistes du GLP-1 disponibles sur le marché

Partie 3 : Dulaglutide : du développement à la mise sur le marché

Cette partie a pour objectif de retracer l'histoire du dulaglutide depuis sa mise au point jusqu'à son arrivée sur le marché et les points post-AMM à suivre.

Le dulaglutide (Trulicity®) a été développé par le laboratoire Lilly. C'est un médicament indiqué dans la prise en charge du diabète non insulino-dépendant.

Certains documents font référence au dulaglutide sous le nom LY2189265. Ce numéro correspond au dulaglutide pendant son développement, avant l'obtention de sa Dénomination Commune Internationale (DCI).

Le processus de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été lancé en janvier 2013 et le dulaglutide a été autorisé en septembre 2014 en Europe et aux Etats-Unis^{48,49}.

I. Développement du dulaglutide

1. Découverte et optimisation du LY2189265

a. Conception d'agonistes du GLP-1-R

L'hormone incrétine naturelle GLP-1 a un rôle important dans l'homéostasie du glucose en améliorant la sécrétion d'insuline dépendante du glucose par les cellules β et en diminuant la sécrétion postprandiale élevée de glucagon par les cellules α . De plus, le GLP-1 agit sur le poids corporel : il réduit l'appétit et la prise de nourriture et ralentit la vidange gastrique, ce qui représente un atout dans la gestion du poids^{47,50}. La voie incrétine est donc une cible intéressante dans la prise en charge du DNID.

Cependant le GLP-1 endogène a une demi-vie très courte (1-2 min) car il est très rapidement dégradé par la dipeptidylpeptidase 4 (DPP4) ce qui limite son potentiel thérapeutique³⁹.

Les laboratoires pharmaceutiques ont développé des analogues modifiés du GLP-1 pour utiliser ses propriétés naturelles à des fins thérapeutiques.

Dans ce contexte, il a été décrit que fusionner le GLP-1 ou un analogue à une large entité permet de ralentir sa clairance et ainsi augmenter ses propriétés pharmacocinétiques. Il a par exemple été montré dans des études précliniques que lier le GLP-1 à l'albumine permettait de prolonger très nettement sa demi-vie (10-12h)²³.

Lilly a mis au point un analogue du GLP-1 natif par fusion d'un analogue du GLP-1 au fragment Fc d'une immunoglobuline modifiée⁴⁷. La protéine de fusion obtenue conserve l'activité insulino-trope du peptide natif avec une demi-vie plasmatique très fortement augmentée permettant une administration hebdomadaire.

b. Optimisation et structure finale du dulaglutide

L'activité *in vitro* est mesurée dans un test cellulaire dans des cellules HEK293 exprimant artificiellement le récepteur au GLP-1 et la bêta-lactamase. Le promoteur la bêta-lactamase est un élément de réponse à l'AMPc. L'activité est représentée en pourcentage d'activité par rapport au V8-GLP-1 pris comme standard.

Dans un premier temps, la fusion directe d'un analogue GLP-1 résistant à la DPP4 (V8-GLP-1) à la région charnière (hinge region) d'une immunoglobuline humaine de type G (IgG1) a entraîné une perte drastique d'activité *in vitro* (d'environ 95%) par rapport à celle du V8-GLP-1. (Figure 15).

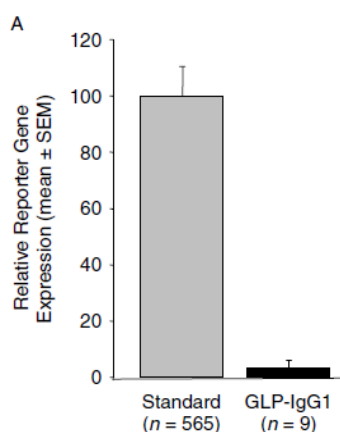


Figure 15 : Activité du GLP-IgG1 sur le GLP1-R comparée à l'activité du V8-GLP-1 (standard, 100%)⁵⁰

Pour restaurer l'activité de la molécule, différents peptides-espaceurs ont été ajoutés entre la position C-terminale de l'analogue au GLP-1 et la position N-terminale de l'IgG. Les activités *in vitro* sur GLP1-R ont été évaluées.

L'introduction d'un peptide-espaceur sur la molécule permet de restaurer son activité sur le GLP-1R (Figure 16). Cet effet est lié très probablement à la conformation de la molécule qui occupe un espace plus important autour du récepteur.

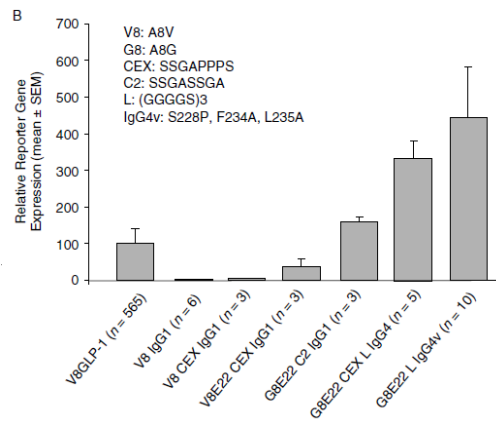


Figure 16 : Activité de plusieurs agonistes GLP-1 sur GLP-1R comparé au V8-GLP-1 (standard, 100%)⁵⁰

L'activité de l'analogue du GLP-1 natif lié à une IgG4 modifiée plutôt qu'une IgG1 est également évaluée. La liaison à L'IgG4 entraîne une activité supérieure de la molécule sur le GLP-1R (Figure 17).

En raison des résultats, l'immunoglobuline IgG1 est remplacée par une IgG4 modifiée conduisant au composé LY2189265.

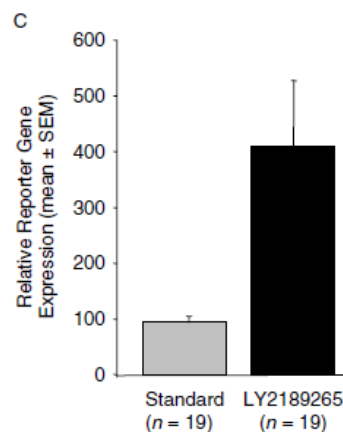


Figure 17 : Activité de LY2189265 sur le récepteur au GLP-1⁵⁰

L'IgG4 est modifiée en positions F234A et L235A. Ces modifications réduisent le risque immunogène : risque de cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) et d'interaction de la molécule avec les récepteurs aux fragments Fc qui active le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) (Figure 18). La modification de la position S228 par une proline permet de supprimer la formation de demi-anticorps. La lysine en position C-terminale de l'immunoglobuline est supprimée. L'ADCC due aux IgG1-Fc est réduite lorsque la molécule est liée à une IgG4 modifiée.

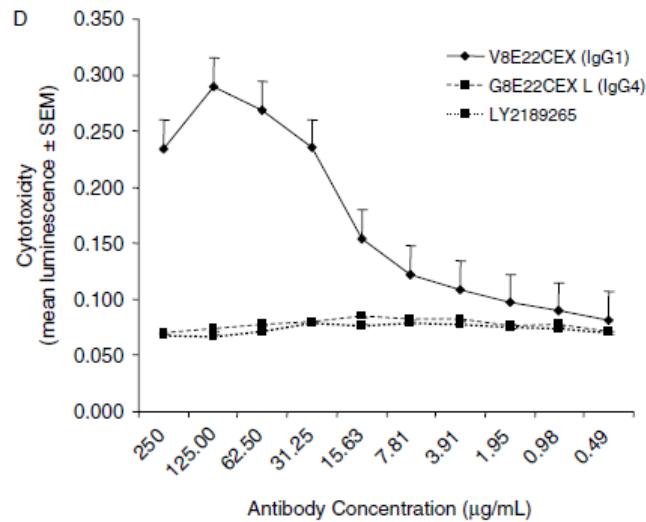


Figure 18 : ADCC entrainée par la liaison de l'agoniste à une IgG1 comparé à une IgG4⁵⁰

L'optimisation de l'analogue du GLP-1R répond aux objectifs attendus :

- Restauration de l'activité de la molécule (Figure 17) : LY2189265 entraîne une activité sur le GLP1-R quatre fois supérieure au GLP-1 natif
- Diminution du risque immunogène lorsque l'agoniste est lié à une IgG4 par rapport à la liaison de l'agoniste à une IgG1 (Figure 18)

Le dulaglutide (LY2189265) est donc composé d'un analogue du GLP-1 dont la structure est présentée ci-dessous (Figure 19). Cet analogue est modifié en trois positions par rapport au GLP-1 natif. La séquence en acides aminés est identique à 90% entre l'analogue du GLP-1 LY2189265 et le GLP-1 natif².

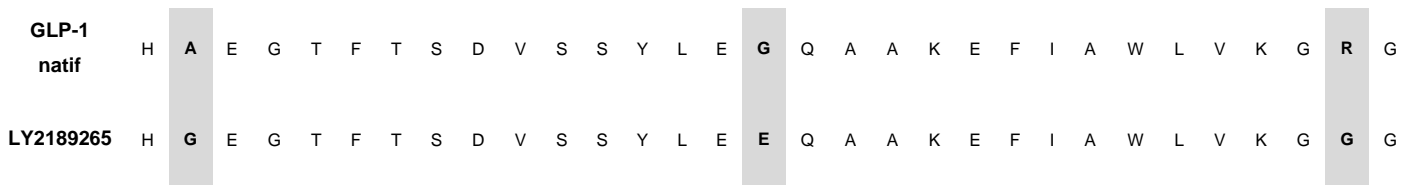


Figure 19 : Comparaison de la séquence du GLP-1 natif et du LY2189265

Deux analogues du GLP-1 identiques sont greffés sur leur partie C-terminale à un peptide-espaceur. Le peptide-espaceur est lui-même relié à une IgG4 modifiée (Figure 20)^{2,51,52}.

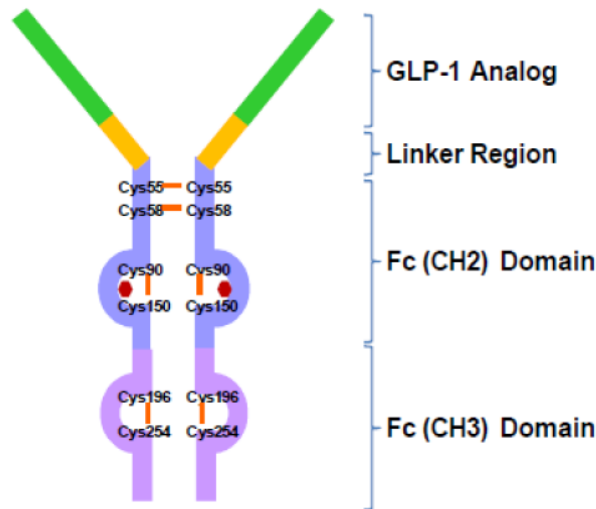


Figure 20 : Représentation schématique du dulaglutide⁵²

Ces modifications apportées au GLP-1 permettent de résister au clivage par la DPP4. De plus, la taille importante de la molécule diminue la clairance rénale.

Ces deux éléments augmentent la demi-vie du dulaglutide et permettent d'envisager une administration hebdomadaire chez le patient.

c. Production du GLP-1-Fc (LY2189265)

Le GLP-1-Fc est synthétisé dans des lignées de cellules HEK293⁵⁰. Les cellules sont incubées dans un milieu enrichi et transfectées avec le gène d'intérêt. Le GLP-1-Fc est ensuite extrait de ces cellules et purifié par chromatographie d'affinité HiTrap™ et colonne Superdrex200. Il est identifié par électrophorèse et spectrométrie de masse avant d'être stocké à -20°C.

2. Etude de l'activité de LY2189265

a. Effet insulinosécrétagogue du LY2189265

L'activité de LY2189265 sur la sécrétion d'insuline a été évaluée *in vitro* sur ilots de rat.

La concentration en insuline est étudiée en fonction de l'ajout de LY2189265 ou de GLP-1 humain non modifié à faible (2,8mM) et à forte (16,8mM) concentration en glucose (Figure 21).

A faible concentration en glucose, LY2189265 n'exerce pas d'action sur la sécrétion d'insuline. En présence de glucose, LY2189265 entraîne une augmentation près de trois fois plus importante de la concentration en insuline par rapport au niveau basal.

Le LY2189265 a un effet insulinosécrétagogue strictement glucose-dépendant.

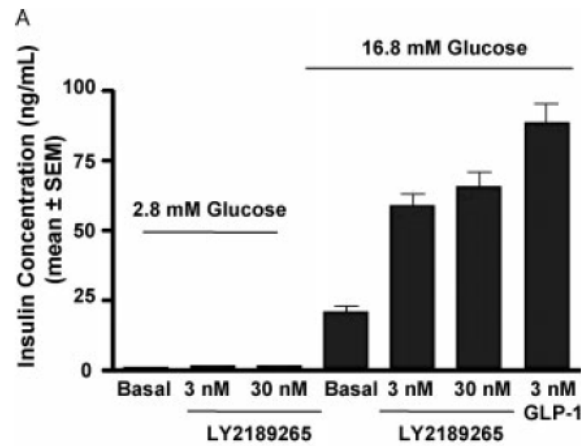


Figure 21 : Effet insulinosécétagogue du LY2189265 et du GLP-1 humain en bas (2.8mM) ou haut (16.8 mM) glucose⁵⁰

L'étude de la libération d'insuline à concentration croissante en LY2189265 montre que l'activité insulinosécétagogue du LY2189265 chez le rat est proportionnelle à la dose administrée (Figure 22).

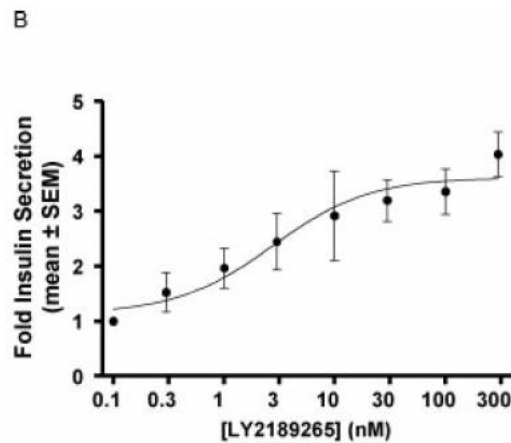


Figure 22 : Sécrétion d'insuline en fonction de la concentration en LY2189265 dans des ilots de rat (EC₅₀ = 2.7 nM)⁵⁰

b. L'activité insulinothrique est GLP-1R-dépendante

Il a ensuite été montré que l'activité du LY2189265 passe par l'activation du GLP-1R. Pour cela, des ilots de rat ont été incubés en présence ou absence d'un antagoniste du GLP-1R (Exendin 9-39) et du LY2189265 (Figure 23).

En présence de l'antagoniste au GLP1-R (Exendin 9-39) et en présence de glucose, le LY2189265 a une activité insulinosécétagogue près de trois fois plus faible.

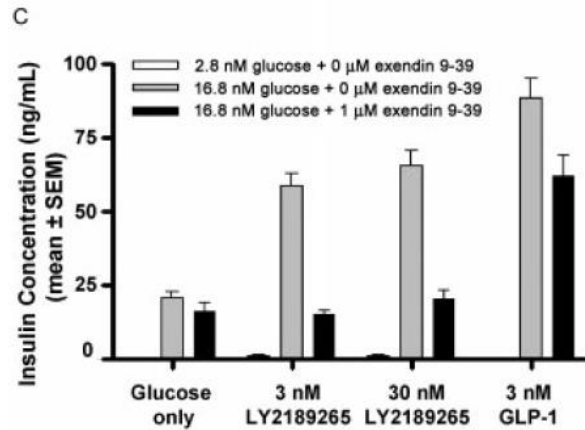


Figure 23 : Activité du LY2189265 *via* le GLP-1R
 Le LY2189265 agit *via* le récepteur au GLP-1 : l'effet du LY2189265 sur la sécrétion d'insuline dans des îlots de rat est aboli par l'addition d'un antagoniste spécifique du récepteur au GLP-1 (Ex(9-39))⁵⁰

Dans une étude menée sur des îlots issus du singe, le LY2189265 augmente également de manière dose-dépendante et glucose-dépendante, la concentration en insuline.

3. Conclusion

Ces études *in vitro* ont montré que le LY2189265, un analogue GLP-1 avec une séquence optimisée, fusionné à une igG4 modifiée, *via* un espaceur de taille optimale, présente une puissance sur le récepteur au GLP-1 4 fois supérieure au V8-GLP-1 utilisé comme composé de référence.

Le LY2189265 présente un effet insulinosécrétagogue dose-dépendant et glucose-dépendant ainsi qu'un potentiel immunogène réduit.

L'ensemble de ces éléments montrent que LY2189265 est un candidat intéressant pour la prise en charge du DNID.

Des études complémentaires seront menées afin de définir ses propriétés pharmacologiques.

II. Etudes pré-cliniques

1. Profil pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique du LY2189265 est un élément essentiel dans le développement de la molécule. En effet, le GLP-1 endogène a une durée de vie très courte en raison de sa dégradation par la DPP4. De plus, les agonistes du GLP-1R étant des médicaments injectables, il est intéressant de réduire la fréquence d'administration du produit au maximum.

Le profil pharmacocinétique a été réalisé, dans un premier temps chez le rat et chez le singe (Tableau 2). Chez le rat, la demi-vie du LY2189265 est d'environ 1,5 jours tandis qu'elle est supérieure à 2 jours chez le singe. D'autre part, on remarque que la clairance plasmatique de LY2189265 est réduite de manière drastique par rapport au peptide non conjugué⁵⁰. Ces deux éléments sont très encourageants pour la suite du développement du LY2189265 dans la prise en charge du DNID chez l'homme.

	Rat	Singe
C_{max} (ng/mL)	179.7 ± 15.3	292.2 ± 21.9
T_{max} (h)	24.0 ± 0.0	16.7 ± 12.7
AUC (ng/h/mL)	10 537 ± 1103	15207 ± 5565
T_{1/2} (h)	38.2 ± 2.0	51.6 ± 3.2
CL/F (mL/h/kg)	9.6 ± 1.0	7.3 ± 3.2
V_{ss}/F (mL/kg)	525.0 ± 46.2	557.5 ± 281.6
Délectabilité du LY2189265 après administration unique	>6 j	>14 j

Tableau 2 : Données pharmacocinétiques du LY2189265 chez le rat et chez le singe
C_{max} représente la concentration maximale observée dans le plasma ; T_{max} représente le temps pour obtenir la concentration plasmatique maximale ; AUC représente l'aire sous la courbe⁵⁰

2. Effet insulinothrope *in vivo* du LY2189265

Cette étude a été menée chez le rat et chez le singe.

a. Chez le rat

On compare la concentration en insuline en fonction de la concentration en glucose à 4 concentrations en LY2189265 (de 0.3 à 30 nmol/kg) (Figure 24).

LY2189265 augmente significativement et de manière dose-dépendant la sécrétion d'insuline chez le rat en réponse à un stimulus hyperglycémique. Une dose unique de LY2189265 ou de véhicule a été administrée en sous-cutanée 24 heures avant une infusion graduelle de glucose.

L'infusion de glucose provoque une augmentation dose-dépendante des taux d'insuline dans tous les groupes par rapport au niveau basal. L'augmentation du taux d'insuline est significative aux doses de 3 nmol/kg et 30 nmol/kg de LY2189265 comparé au véhicule.

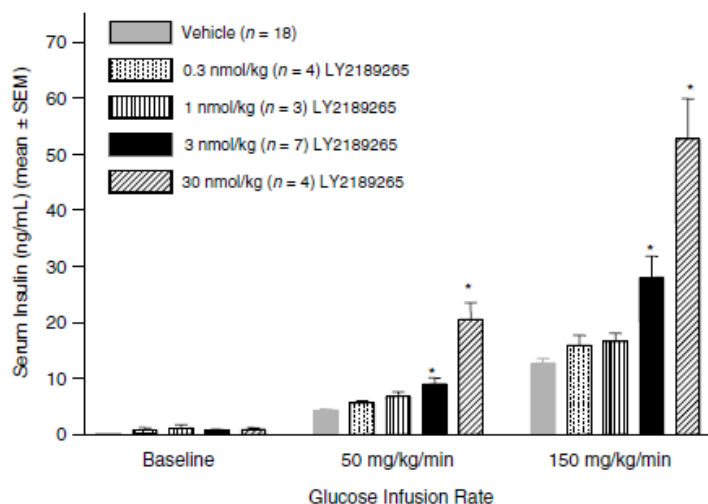


Figure 24 : Concentration en insuline en fonction de la concentration en glucose à concentrations croissantes en LY2189265 chez le rat⁵⁰

Cette expérience montre que la concentration en insuline sécrétée chez le rat est liée à la concentration en glucose ainsi qu'à la concentration en LY2189265. En absence de glucose, LY2189265 n'exerce aucun effet sur la concentration en insuline. En présence de glucose, la concentration la plus forte en LY2189265 (30nmol/kg) entraîne une sécrétion d'insuline près de 4 fois supérieure au véhicule.

b. Chez le singe

On mesure l'effet du LY2189265 sur la concentration en insuline en fonction de la concentration en glucose au cours du temps.

La première expérience représente la concentration en insuline dans le sang pendant 40 minutes après administration de LY2189265 et suite à la prise de glucose sur une semaine à J1, J5 et J7 (Figure 25).

7 jours après administration sous-cutanée de LY2189265, la molécule est toujours active. On observe une augmentation de la concentration en insuline en réponse à l'augmentation de la glycémie supérieure dans le groupe traité par rapport au véhicule.

LY2189265 est toujours présent et détectable dans l'organisme 7 jours après administration.

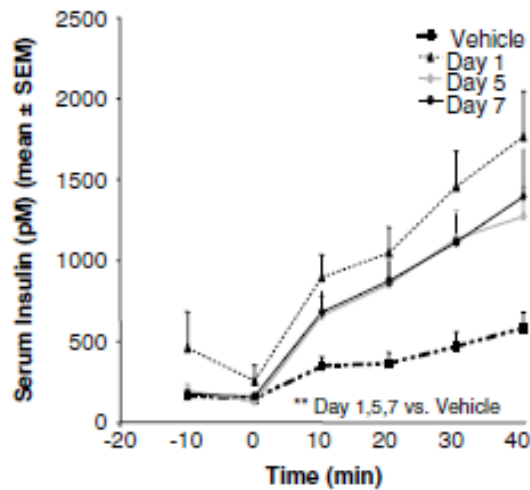


Figure 25 : Concentration en insuline après administration unique de LY2189265 comparée au véhicule aux jours 1, 5 et 7⁵⁰

La seconde expérience montre que le LY2189265 est toujours actif 4 jours après administration. Les singes reçoivent une administration de LY2189265 hebdomadaire pendant 4 semaines. Ils reçoivent 4 jours plus tard une administration de glucose à concentration croissante (Figure 26).

Cette expérience met en évidence que 4 jours après administration de la molécule, celle-ci est toujours active sur la sécrétion d'insuline en réponse à une augmentation de la glycémie.

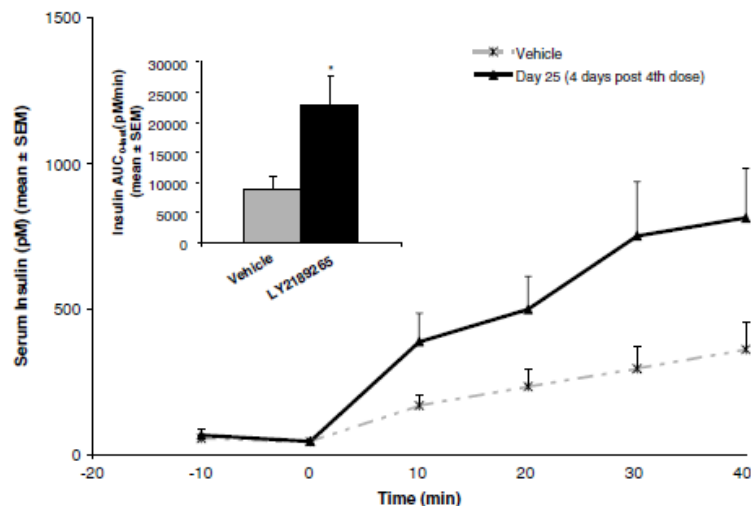


Figure 26 : Insuline en fonction du temps suite à l'administration de glucose chez le singe⁵⁰

3. Effet du LY2189265 sur l'homéostasie glucidique

Cette étude a été menée chez des souris diabétiques (db/db). Les souris reçoivent une administration bihebdomadaire de LY2189265 pendant 4 semaines. La concentration plasmatique de glucose est significativement plus stable sur 4

semaines chez les souris traitées par le LY2189265 que chez les souris recevant le véhicule (Figure 27).

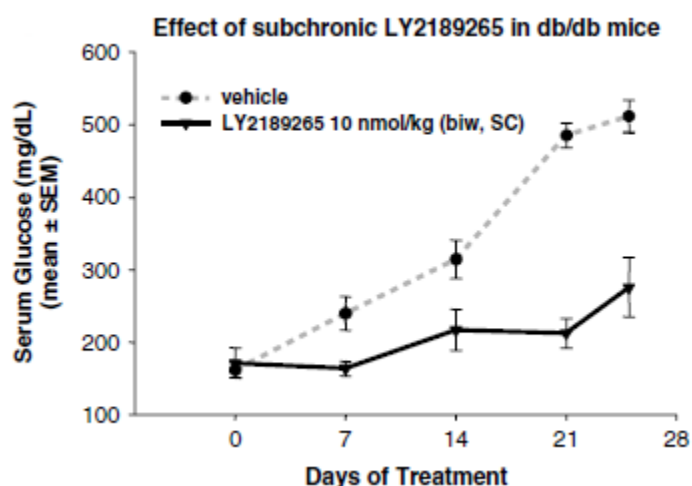


Figure 27 : Glycémie en fonction du temps chez la souris traitée par LY2189265 versus véhicule
La glycémie est significativement plus faible chez les souris traitées deux fois par semaine par LY2189265 10nmol/kg⁵⁰

D'autre part, cette étude a mis en évidence une réduction significative de la masse corporelle des souris traitées par le LY2189265 par rapport au groupe contrôle (Figure 28).

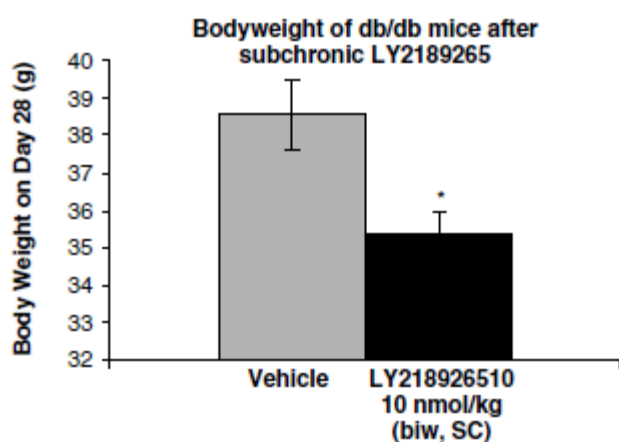


Figure 28 : Masse corporelle chez les souris db/db après 4 semaines de traitement⁵⁰

4. Conclusion

Ces études précliniques *in vivo* ont montré que le LY2189265 exerce une activité sur la sécrétion d'insuline. L'activité insulinothèque du LY2189265 est dose dépendante et dépendante du glucose. L'activité du LY2189265 perdure dans le temps à la fois entre 2 administrations, mais également suite à une administration répétée.

On observe également une réduction significative de la masse corporelle chez les animaux traités.

L'ensemble de ces données confirment l'intérêt de LY2189265 dans la prise en charge du DNID.

En conclusion, la protéine de fusion GLP-1-Fc LY2189265 a une demi-vie plasmatique beaucoup plus longue que le GLP-1 natif, avec des effets insulinothropes et glucorégulateurs encourageants ainsi qu'un potentiel immunogène réduit. La capacité du LY2189265 à exercer une activité insulinothrope significative pendant plusieurs jours après une administration confirme l'intérêt de cet agoniste du récepteur au GLP-1 à longue durée de vie pour la gestion du DNID.

III. Etudes de la toxicité du LY2189265 chez l'animal

1. Effet de la dose répétée

Chez les rongeurs et chez le singe, on observe une réduction de la prise de nourriture et une perte de poids.

Chez le rat, à une dose cinquante fois supérieure à la dose recommandée chez l'homme, aucun effet n'a été détecté sur le pancréas.

Chez le singe, à une dose près de cinq cents fois supérieure à la dose recommandée chez l'homme, aucun effet sur le pancréas ou sur les cellules thyroïdiennes n'a été observé⁵².

2. Etude de carcinogénicité

Chez le rat, le dulaglutide entraîne des tumeurs thyroïdiennes à une dose 7 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD). Cet effet n'est pas retrouvé chez la souris à 4 fois la MRHD⁵³.

Aucun effet n'est observé sur le pancréas ni chez le rat ni chez la souris.

Ces données sont cohérentes avec les données disponibles pour les agonistes du GLP-1 disponibles sur le marché. Même si le lien entre le développement de tumeurs des cellules C thyroïdiennes et la classe des agonistes du GLP-1R demeure incertain, il ne peut pour le moment pas être totalement écarté⁵².

3. Etude de reprotoxicité

Les études de reprotoxicité ont été menées chez le rat et chez le lapin.

Le dulaglutide entraîne sur les nouveaux nés des femelles traitées, un effet sur le développement squelettique, des troubles de la mémoire, une réduction de la prise de nourriture et de la prise de poids^{52,53}.

L'administration de dulaglutide n'est pas recommandée chez la femme enceinte.

4. Effet du dulaglutide sur les cellules thyroïdiennes

Les agonistes du GLP-1 sont connus pour être responsables d'une prolifération des cellules thyroïdiennes produisant la calcitonine chez les rongeurs. Cette prolifération cellulaire n'est pas retrouvée ni chez l'humain ni chez le primate.

L'effet du dulaglutide sur ces cellules a donc été étudié.

L'étude a été menée pendant 9 mois chez le singe cynomolgus. La prolifération cellulaire est étudiée par immunohistochimie et par le marqueur Ki67.

Le dulaglutide entraîne une prolifération des cellules C chez le rat. Mais cette étude montre que l'effet de la molécule sur les cellules thyroïdiennes n'est pas retrouvé chez le singe⁵⁴.

5. Effet du dulaglutide sur le pancréas exocrine

Les essais cliniques et la pharmacovigilance montrent un possible lien entre les pancréatites/cancer du pancréas et l'administration d'agonistes du GLP-1. Il est cependant difficile de définir si ce risque est lié à l'administration du traitement ou au DNID lui-même.

Cet effet est très controversé chez les rongeurs. Très peu d'études ont été menées chez les primates mais elles ne mettent pas en évidence de lien de causalité entre les agonistes du GLP-1 et une altération du pancréas.

Pour le dulaglutide, l'étude a été menée sur 9 mois chez le singe cynomolgus. L'effet de la molécule sur le pancréas est déterminé par mesure des enzymes pancréatiques : amylase et lipase et par analyse histologique du pancréas.

Cette étude montre que le dulaglutide n'induit pas de modification du pancréas exocrine chez le singe⁵¹.

IV. Etudes cliniques

Les essais cliniques font suite aux essais précliniques. L'ensemble des essais ont été approuvés par les autorités compétentes. Ils sont réalisés dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et conformément à la déclaration d'Helsinki. Le consentement écrit des patients a été recueilli pour chacune des études.

1. Généralités sur les essais cliniques

a. Déroulement général des essais cliniques

Un essai clinique est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'homme. Cet essai peut être pratiqué chez le volontaire sain ou chez le volontaire malade⁵⁵.

Pour les médicaments, les essais cliniques ont pour objectif d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et thérapeutiques.

En France, le laboratoire doit obtenir un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) et une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pour lancer son essai⁵⁵.

Les essais cliniques se déroulent généralement en trois phases pour obtenir l'AMM. Une quatrième phase a lieu après l'obtention de l'AMM et se poursuit tant que le médicament est disponible sur le marché.

Les essais de phase 1 sont menés chez un petit nombre de sujets. En général il s'agit de volontaires sains. La molécule est testée afin d'évaluer sa sécurité d'emploi, son seuil de tolérance, et son devenir dans l'organisme.

Les essais de phase 2 sont menés chez un nombre plus important de patients volontaires. Ces essais ont pour objectif de déterminer la posologie optimale de la molécule. La plupart du temps, ces essais comparent l'effet de la molécule par rapport à un placebo.

Les essais de phase 3 sont menés sur un nombre de patients encore plus important. Ils ont pour objectif de comparer l'efficacité thérapeutique de la molécule au traitement de référence s'il existe, ou à un placebo. Ces essais sont le plus souvent multicentriques et réalisés en double aveugle.

Les essais de phase 4 ont lieu après l'obtention de l'AMM. Ils se poursuivent tant que la molécule est présente sur le marché. Ce sont des essais de pharmacovigilance qui ont pour objectif de repérer des effets indésirables plus rares liés au médicament, des interactions médicamenteuses et de préciser d'éventuelles restrictions d'utilisation⁵⁶.

b. Essais cliniques pour l'obtention de l'AMM du dulaglutide.

Dans le cadre du développement du dulaglutide de nombreuses études cliniques ont été menées chez des individus sains et chez des patients diabétiques afin d'évaluer les bénéfices de ce traitement.

Le rapport de l'EMA (European Union Agency) publié en septembre 2014⁵² recense :

- 21 études de phase 1
- 4 études de phase 2
- 5 études de phase 3

De nombreuses autres études ont été menées par la suite ou sont encore en cours.

Dans ce travail, je détaillerai un exemple d'étude par phase. Les conclusions générales pour chacune des phases seront brièvement rapportées.

2. Essais de phase 1 pour le dulaglutide

a. Généralités

Dans le cadre de la demande d'AMM, une vingtaine d'essais de phase 1 a été déroulée⁵². Ces essais ont des objectifs différents.

Certains essais ont permis d'obtenir les variables pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et de tolérance chez des individus sains et d'autres chez des individus atteints de DNID.

D'autres essais ont étudié l'interaction médicamenteuse entre le LY2189265 et d'autres médicaments antidiabétiques, antihypertenseurs, contraceptifs, anti-vitamine K ou digitaliques.

Les facteurs intrinsèques aux patients ont également été étudiés (âge, IMC, insuffisance rénale ou hépatique) dans des essais spécifiques.

b. Exemple d'un essai de phase 1 : H9X-MC-GBCD

i. Déroulement de l'essai H9X-MC-GBCD

Cet essai est une étude multicentrique, en double aveugle chez 43 patients atteints de DNID âgés de 30 à 65 ans⁵⁷. Cette étude compare l'efficacité du LY2189265 par rapport à un placebo.

Le critère primaire de cet essai est la sécurité et la tolérance à différents dosages de LY2189265.

Les critères secondaires sont les variables pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (effet sur l'homéostasie glucidique à jeun et après un repas, effet sur l'HbA1c, sur le poids, sur l'insuline, sur le glucagon et sur la vidange gastrique) et la présence ou non d'un effet dose-dépendant.

Les sujets inclus dans l'étude sont des patients diabétiques non insulino-dépendants :

- Diabète contrôlé par des mesures hygiéno-diététiques ou par des traitements antidiabétiques oraux.
- HbA1c comprise entre 6,5% et 10,5%
- Glycémie à jeun comprise entre 1,08 et 2,50g/L
- IMC entre 25 et 40 kg/m²

Sont exclus de l'étude les patients :

- Atteints de diabète insulino-dépendant, d'hypertension non contrôlée ou de neuropathie

- Dont la vidange gastrique ou la motilité intestinale pourrait être altérée

Les patients volontaires traités par metformine ou sulfonylurées conservent leur traitement. Les patients volontaires sous glinides, thiazolidinediones ou inhibiteurs d'α-glucosidase sont passés sous metformine 3 semaines avant le début de l'étude. Les patients sont randomisés en six cohortes et traités par différents dosages de LY2189265 (0,05 ; 0,3 ; 1 ; 3 ; 5 et 8mg) ou par placebo (Tableau 3).

Traitement	Placebo	LY2189265 (mg)					
Dosage	/	0,05	0,3	1	3	5	8
Nombre de sujets	11	3	6	5	3	9	6

Tableau 3 : Nombre de sujets en fonction de la dose de LY2189265 administrée⁵⁷

Sur les 43 sujets inclus dans l'essai, 4 sujets n'ont pas terminé l'étude.

Le traitement est administré par voie sous-cutanée aux jours 1, 8, 15, 22 et 29. Des prélèvements sanguins sont réalisés à dates définies pour évaluer les données pharmacocinétiques (Figure 29).

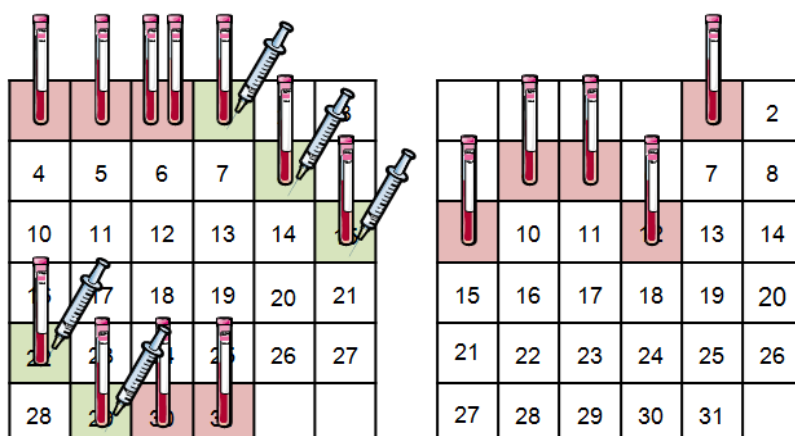


Figure 29 : Planning d'administration du traitement et des prélèvements
Les seringues représentent les dates d'administration du dulaglutide. Les tubes à essais représentent les dates des prélèvements sanguins⁵⁷

Les essais pharmacodynamiques mesurent la concentration plasmatique en glucose et en insuline ainsi que le peptide C. Ces mesures sont effectuées à jeun et suite à un repas standardisé de 400kcal (à J1, J3, J31 et J36) (Figure 30).

J3 et J31 correspondent aux concentrations maximales en LY2189265 suite à son administration à J1 et J29.

J36 correspond à la concentration la plus faible en LY2189265, puisque la mesure a lieu 1 semaine après administration.

La glycémie, la concentration en insuline et le peptide C sont mesurés avant le repas puis 15, 30, 60, 120, 180 et 240 minutes après le repas.

La concentration en glucagon est évaluée 2h après la prise de nourriture à J36.

L'activité de la vidange gastrique est étudiée par l'absorption d'acétaminophène à J1 et J3.

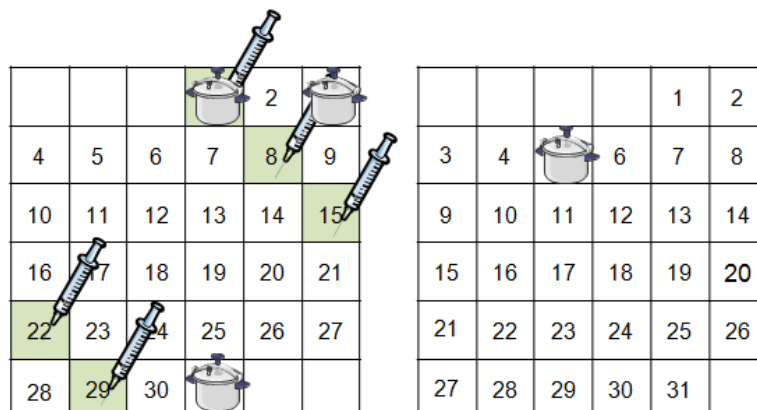


Figure 30 : Planning des repas standardisés
Les seringues représentent les dates d'administration du dulaglutide. Les cocottes représentent les dates des repas standardisés⁵⁷

Les effets indésirables sont également surveillés dans le cadre de cette étude. Les patients sont suivis notamment pour les fonctions vitales et la fonction cardiaque. La concentration plasmatique en anticorps anti-LY2189265 est mesurée avant que les patients intègrent l'étude puis à J31, J57 et J89.

ii. Résultats de l'essai H9X-MC-GBCD

Cette étude a permis de déterminer les données pharmacocinétiques de LY2189265 présentées dans le tableau ci-dessous.

Données pharmacocinétiques	Résultats
Etat d'équilibre	A partir de la seconde semaine de traitement
Concentration maximale	Entre 12 et 72 heures après administration
Demi-vie	Environ 4 jours
Clairance	0,157L/h
Volume de distribution	21,5L

Tableau 4 : Données pharmacocinétiques du LY2189265

Elle a également permis de déterminer les données pharmacodynamiques de LY2189265.

LY2189265 réduit significativement et de manière dose-dépendante la glycémie à jeun chez les patients, à toutes les doses testées (Figure 31).

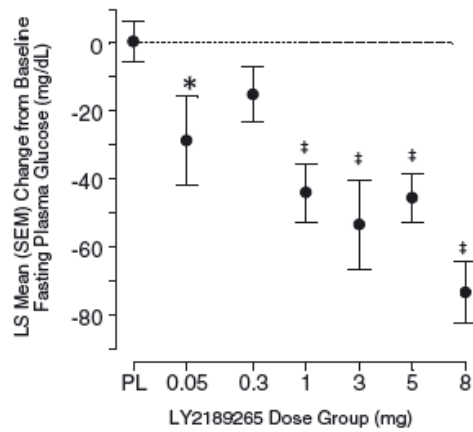


Figure 31 : Variation de la glycémie à jeun chez les patients traités par LY2189265 à différentes concentrations par rapport au placebo⁵⁷

L'effet de la molécule sur la glycémie post-prandiale moyenne est significatif pour les doses de LY2189265 supérieures ou égales à 1mg (Figure 32).

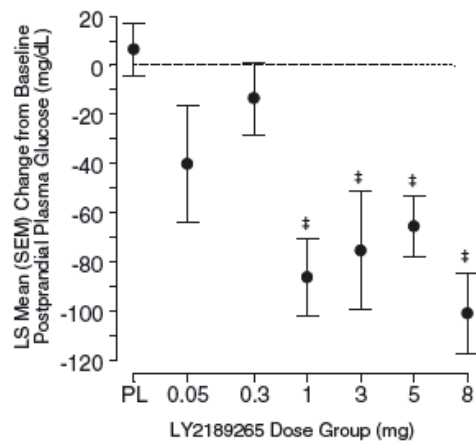


Figure 32 : Variation de la glycémie post-prandiale suite à l'administration de LY2189265 à différentes concentrations versus placebo⁵⁷

Ces effets sur la glycémie à jeun et suite à la prise d'un repas apparaissent dès la première semaine de traitement et persistent après la cinquième semaine.

LY2189265 réduit significativement la concentration en HbA1c d'environ 1% à toutes les doses testées sauf à la dose de 0,3mg (Figure 33(A)).

L'effet sur la perte de poids n'est significatif qu'à 5 et 8mg (Figure 33(B)).

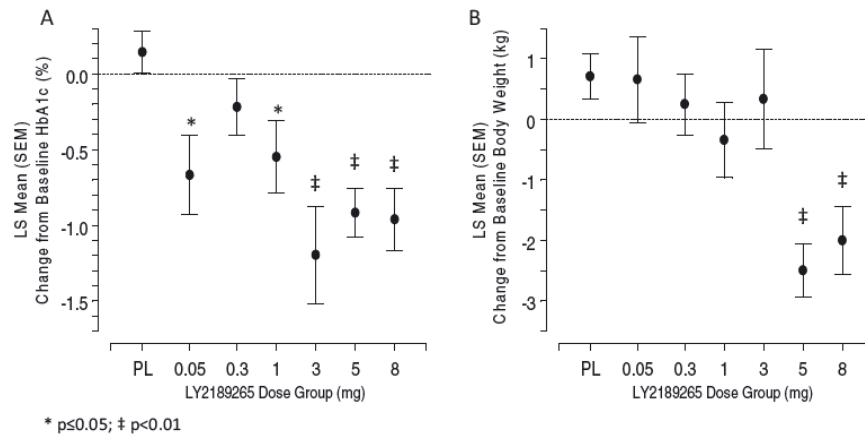


Figure 33 : Variation de la concentration en HbA1c (A) et de la perte de poids (B) en fonction de la dose en LY2189265 chez les patients traités versus placebo⁵⁷

L'effet de LY2189265 sur l'insuline et le peptide C n'a été démontré significativement qu'à certaines doses de traitement.

L'effet de LY2189265 sur le glucagon n'a pas été démontré par cette étude.

L'effet de LY2189265 sur la vidange gastrique est démontré aux doses de 5 et 8mg par dosage d'acétaminophène.

Les effets indésirables survenus au cours du traitement sont également suivis dans le cadre de cet essai. Sur les 43 patients inclus dans l'essai, 4 patients ont arrêté le traitement en raison de la survenue d'effets indésirables. Deux patients ont présenté des nausées et des vomissements liés au traitement tandis que le troisième a arrêté le traitement en raison d'une augmentation des polynucléaires éosinophiles (PNE) et de la créatinine. L'effet sur les PNE chez ce sujet n'est pas lié à l'administration de LY2189265 : en effet, le taux de PNE a diminué après la seconde administration de LY2189265. Enfin un effet indésirable majeur a été observé : un patient a ressenti une douleur à la poitrine 2 jours et demi après administration de LY2189265. Finalement, cette douleur avait une origine gastro-intestinale et non cardiaque.

Les effets indésirables recensés pour le LY2189265 au cours de l'essai sont observés en majorité aux doses de 5 et 8mg. Il s'agit d'effets gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhées), maux de tête ou vertiges. Ces effets indésirables sont évalués à un niveau faible à modéré. LY2189265 n'entraîne pas une prolongation de l'intervalle QT ni de développement d'anticorps anti-LY2189265.

iii. Conclusion de l'essai H9X-MC-GBCD

LY2189265 améliore le contrôle de la glycémie et la perte de poids. L'effet de LY2189265 sur l'insuline et le peptide C a été mis en évidence. En revanche, l'effet de LY2189265 sur le glucagon n'a pas été démontré.

Le profil pharmacocinétique du LY2189265 permet une administration hebdomadaire.

La dose maximale tolérée (DMT) est estimée entre 5 et 8mg. Les effets indésirables du LY2189265 sont semblables aux effets indésirables des autres molécules agonistes du récepteur au GLP-1.

Cet essai est en faveur d'une poursuite des essais pour le développement du LY2189265 dans le cadre son obtention d'AMM⁵⁷.

c. Résultats des essais de phase 1

i. Données pharmacocinétiques des essais de phase 1

LY2189265 est absorbé lentement, la concentration maximale est atteinte environ 48 heures après administration (H9X-MC-GBCA ; H9X-MC-GBCD ; H9X-MC-GBDR). La biodisponibilité de la molécule est d'environ 47%^{58,59}.

Trois sites d'administration sont retenus pour LY2189265 : le bras, la cuisse ou la paroi abdominale (H9X-MC-GBCN)⁵².

Dans la population diabétique, LY2189265 a un volume de distribution de 17,4L (H9X-MC-GBCT ; H9X-JE-GBCL ; H9X-MC-GBDR). L'état d'équilibre est atteint entre 2 et 4 semaines après l'instauration du traitement. La clairance de LY2189265 est de 0,107L/h avec une demi-vie d'environ 4,5 jours (H9X-JE-GBCB ; H9X-MC-GBCT)^{58,59}.

La relation dose dépendante entre l'effet et la concentration du LY2189265 n'a pas été démontrée (H9X-MC-GBCA ; H9X-MC-GBCD).

La variabilité inter et intra sujet n'a pas montré d'incidence sur la réponse au traitement (H9X-MC-GBCA).

L'insuffisance rénale (H9X-MC-GBCM) et hépatique (H9X-EW-GBDO), l'âge (H9X-MC-GBCT), l'origine ethnique, le poids (H9X-MC-GBCN) ou le sexe ne justifient pas une adaptation de traitement.

Au niveau des interactions médicamenteuses, l'influence du LY2189265 est peu probable sur les autres médicaments. Cependant, le LY2189265 ralentit la vidange gastrique, c'est pourquoi les médicaments fréquemment administrés à la population diabétique ont été étudiés. Sur l'ensemble des médicaments testés, aucun ne demande un ajustement de posologie lorsque LY2189265 est prescrit au patient (H9X-MC-GBCH ; H9X-MC-GBCO ; H9X-MC-GBCP ; H9X-MC-GBCQ ; H9X-MC-GBCR ; H9X-MC-GBCS ; H9X-MC-GBDW ; H9X-MC-GBDM).

ii. Données pharmacologiques

Le dulaglutide améliore l'homéostasie glucidique par réduction de la glycémie à jeun et suite à un repas (H9X-JE-GBCB ; H9X-MC-GBCD ; H9X-MC-GBCT ; H9X-EW-GBDM).

Le dulaglutide réduit significativement l'HbA1c (H9X-MC-GBCD ; H9X-JE-GBCL ; H9X-MC-GBCT).

Au cours des études de phase 1, son effet sur les phases 1 et 2 de sécrétion d'insuline (H9X-MC-GBCI) a été montré.

Le dulaglutide améliore significativement l'activité des cellules β du pancréas (H9X-MC-GBCT ; H9X-EW-GBDM).

Comme les agonistes du récepteur au GLP-1 déjà présents sur le marché, le dulaglutide ralentit la vidange gastrique (H9X-MC-GBCH ; H9X-MC-GBCD ; H9X-EW-GBDM).

Le dulaglutide entraîne également une perte de poids chez les sujets traités (H9X-MC-GBCD ; H9X-JE-GBCL ; H9X-MC-GBCT ; H9X-EW-GBDM).

La relation entre une augmentation de l'intervalle QT et l'administration de dulaglutide n'a pas été mise en évidence au cours des études de phase 1 (H9X-MC-GBCC).

iii. Conclusion sur les essais de phase 1

Les tests conduits en phase 1 confirment l'efficacité du LY2189265 sur le contrôle de l'homéostasie glucidique. Le LY2189265 ralentit la vidange gastrique et entraîne une perte de poids chez les patients traités. Le profil pharmacocinétique, avec une demi-vie d'environ 4 jours et demi permet une administration hebdomadaire LY2189265.

La dose maximale tolérée de LY2189265 est estimée entre 5 et 8mg. Au cours de la phase 1, il n'a pas été détecté d'effets indésirables sur la fonction cardiaque.

L'ensemble de ces éléments sont favorables à la poursuite des essais pour le LY2189265 dans l'objectif d'obtenir son AMM.

3. Généralités

a. Essais de phase 2

Au cours du développement du dulaglutide, plusieurs études de phase 2 ont été menées chez des patients volontaires atteints de DNID. Ces essais avaient des objectifs différents. Quatre essais étaient terminés lors du dépôt du dossier de demande d'AMM⁵². Ce travail s'intéresse à une étude : NCT00791479. Une conclusion générale sera formulée pour l'ensemble de ces quatre études. Aujourd'hui, d'autres études de phase 2 sont encore en cours⁶⁰.

b. Exemple d'un essai de phase 2 : NCT00791479

i. Déroulement de l'essai NCT00791479

L'étude présentée est une étude multicentrique de phase 2 menée en double aveugle chez 167 patients diabétiques non insulino-dépendants. Cette étude compare l'efficacité du dulaglutide contre placebo à quatre doses : 0,1 ; 0,5 ; 1,0 et 1,5mg. Elle est enregistrée sous le numéro de référence : NCT00791479⁶⁰.

Les critères d'inclusion des patients sont les suivants :

- Patients non traités ou traités par metformine
- Age des patients compris entre 18 et 75 ans
- IMC compris entre 23 kg/m² et 40 kg/m² et poids stable depuis au moins trois mois
- HbA1c comprise entre 6,0% et 9,0%

Les critères d'exclusion des patients de l'étude sont les suivants :

- Patients traités par antidiabétiques oraux autre que la metformine dans les trois mois précédant l'étude ou par un autre agoniste du récepteur au GLP-1 dans les six mois précédant l'étude.
- Patients présentant des troubles cardiaques, hépatiques ou rénaux (créatinémie \geq 1,4mg/dL)

L'étude est divisée en quatre périodes : évaluation des volontaires pour déterminer leur inclusion dans l'étude, arrêt du traitement par metformine le cas échéant et attente de la stabilisation de la concentration moyenne en HbA1c, administration du dulaglutide puis suivi des patients (Figure 34).

Les patients sont randomisés en cinq groupes : placebo, dulaglutide 0,1mg, 0,5mg, 1,0mg et 1,5mg (Tableau 5).

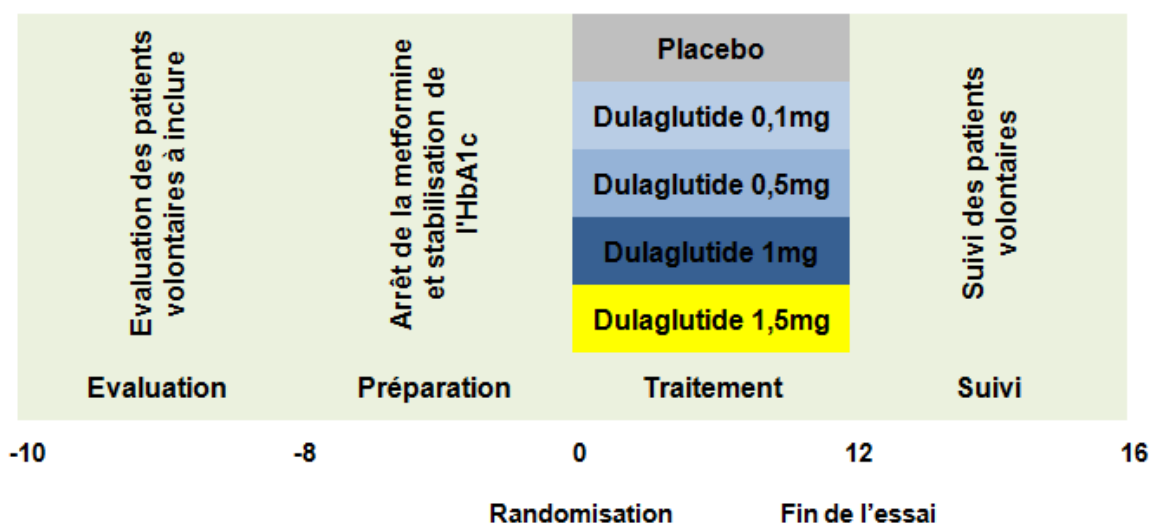


Figure 34 : Design de l'étude NCT00791479⁶¹

Le dulaglutide est administré par voie sous-cutanée une fois par semaine. En cas de nécessité pour le patient, l'ajout d'un traitement antidiabétique oral est autorisé. Le patient concerné reçoit cependant l'administration de dulaglutide une fois par semaine jusqu'à la fin de l'étude.

Le critère primaire de l'étude est une variation de la concentration moyenne initiale en HbA1c. La variation est calculée par la différence entre la concentration moyenne en HbA1c du patient à la fin de l'étude et de la concentration moyenne en HbA1c du patient à son inclusion dans l'étude.

Des critères secondaires ont été définis : glycémie à jeun, automesures glycémiques, perte de poids et proportion de patients atteignant une concentration en HbA1c inférieure à 6,5% ou inférieure à 7,0%.

Les effets indésirables sont également étudiés : surveillance de la fonction cardiaque, des épisodes d'hypoglycémie^a, de la fonction pancréatique et de la présence d'anticorps anti-dulaglutide.

Traitement	Placebo	dulaglutide (mg)				
Dosage	/	0,1	0,5	1,0	1,5	3 ^b
Nombre de sujets	32	35	34	34	29	3

Tableau 5: Nombre de sujets en fonction de la dose de LY2189265 administrée - NCT00791479⁶¹

^a L'hypoglycémie est définie par une glycémie plasmatique $\leq 3,9$ mmol/L (soit 0,7g/L) et/ou l'apparition de symptômes. Un épisode d'hypoglycémie est considéré comme sévère si le patient a besoin de l'aide d'une tierce personne pour administrer le traitement

^b Suite aux résultats d'une autre étude, la dose de dulaglutide 3mg a finalement été supprimée. Aucun patient n'est arrivé à la fin de l'étude pour ce dosage.

ii. Résultats de l'essai NCT00791479

Sur les 167 patients inclus dans l'étude, 153 patients sont parvenus à son terme, 4 patients ont arrêté l'étude en raison des effets indésirables du traitement. La concentration moyenne en HbA1c est significativement réduite (p-value inférieure à 0,001) pour chacun des dosages testés en dulaglutide tandis qu'aucun changement significatif n'est observé sous placebo (Figure 35).

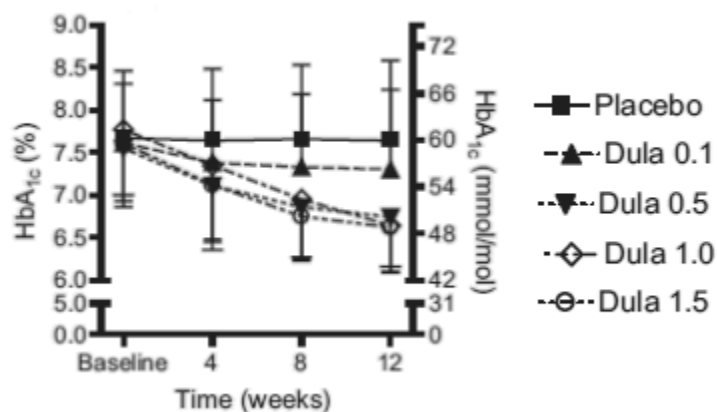


Figure 35 : Pourcentage de concentration moyenne en HbA1c à J0, semaine 4, semaine 8 et semaine 12 chez les patients diabétiques non insulino-dépendants après administration de placebo ou de dulaglutide 0,1mg; 0,5mg; 1mg ou 1,5mg⁶¹

Pour la variation du pourcentage de la concentration moyenne en HbA1C, la réduction de ce pourcentage est significative avec une p-value inférieure à 0,001 pour les concentrations 0,5mg ; 1mg et 1,5mg en dulaglutide par rapport au placebo (Figure 36).

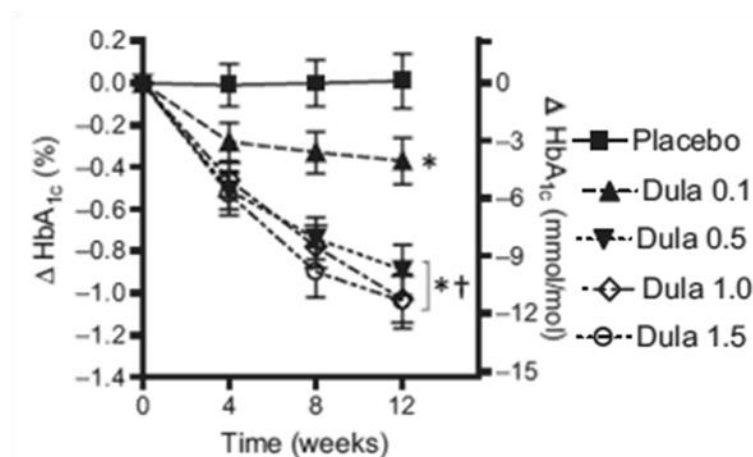


Figure 36 : Variation du pourcentage de la concentration moyenne en HbA1c à J0, semaine 4, semaine 8 et semaine 12 chez les patients diabétiques non insulino-dépendants après administration de placebo ou de dulaglutide 0,1mg; 0,5mg; 1mg ou 1,5mg⁶¹

Cette étude a également mis en évidence la relation dose-dépendante de la réduction de la concentration plasmatique moyenne en glucose en fonction de la

concentration en dulaglutide. Cette diminution de la glycémie est significative avec une p-value inférieure à 0,001 pour l'ensemble des doses testées de dulaglutide par rapport au placebo (Figure 37).

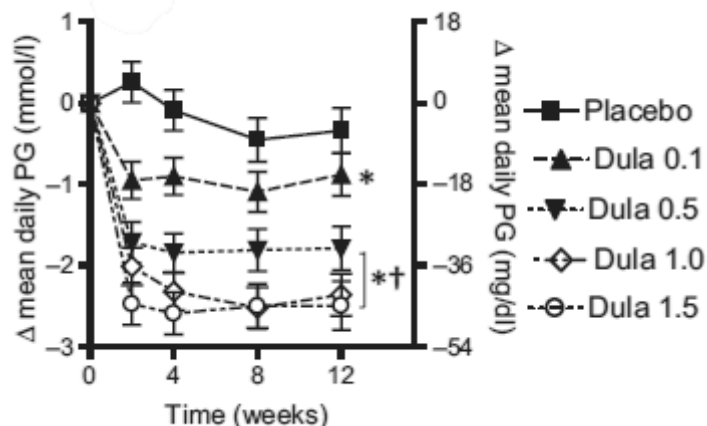


Figure 37 : Concentration plasmatique moyenne en glucose à J0, semaine 4, semaine 8 et semaine 12 chez les patients diabétiques non insulino-dépendants après administration de placebo ou de dulaglutide 0,1mg; 0,5mg; 1mg ou 1,5mg⁶¹

La concentration plasmatique moyenne en glucose à jeun est significativement réduite pour chacune des concentrations testées en dulaglutide par rapport au placebo. Cette diminution est significative avec une p-value inférieure à 0,05 pour 0,1mg et inférieure à 0,01 pour les concentrations 0,5mg, 1mg et 1,5mg en dulaglutide (Figure 38).

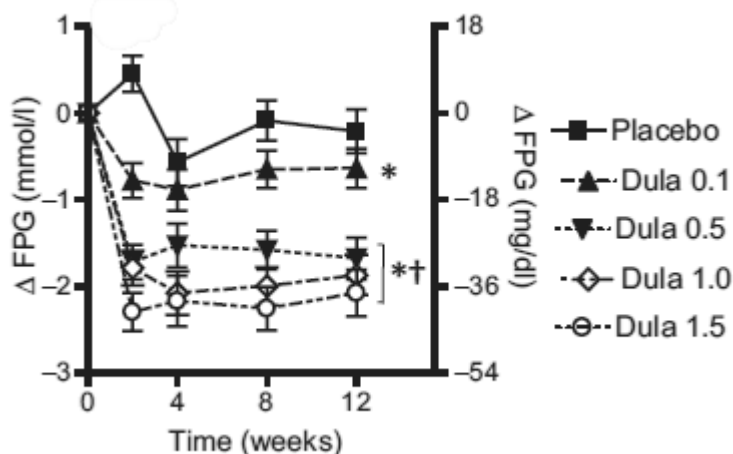


Figure 38 : Concentration plasmatique moyenne en glucose à jeun à J0, semaine 4, semaine 8 et semaine 12 chez les patients diabétiques non insulino-dépendants après administration de placebo ou de dulaglutide 0,1mg; 0,5mg; 1mg ou 1,5mg⁶¹

L'auto-mesure glycémique avant et après les repas montre une réduction significative de la glycémie moyenne chez les patients avec une p-value inférieure à 0,003 pour les doses 0,5mg, 1mg et 1,5mg. Cette réduction est significativement supérieure à celle sous placebo.

Suite à l'administration de dulaglutide, on observe qu'au moins deux fois plus de patients atteignent un pourcentage de concentration moyenne en HbA1c inférieure à 7,0% par rapport aux patients sous placebo. La même tendance est observée pour une concentration moyenne en HbA1c inférieure à 6,5%. Cet effet est significatif avec une p-value inférieure à 0,001 pour chacun des seuils (Figure 39).

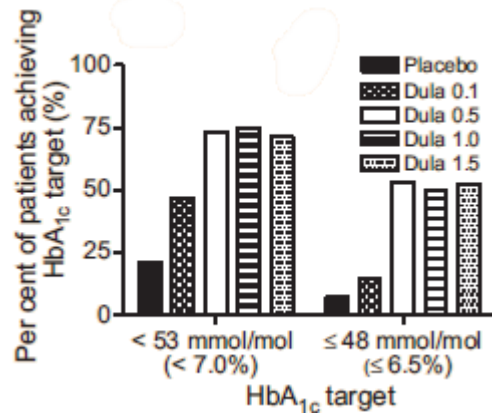


Figure 39 : Pourcentage de patients qui atteignent une concentration moyenne en HbA1c inférieure à 7,0% et inférieure à 6,5% en fonction de la dose de dulaglutide administrée : 0,1mg; 0,5mg; 1mg ou 1,5mg⁶¹

L'effet sur les cellules β du pancréas est étudié par HOMA2-%B (homeostasis model assessment 2), l'effet sur la sensibilité à l'insuline est étudié par HOMA2-%S. HOMA est un modèle mathématique qui permet d'estimer l'hyperglycémie à jeun chez les patients à partir l'insulinorésistance et de l'activité des cellules β en les comparant à un modèle prédictif⁶².

L'effet sur les cellules β du pancréas est significativement supérieur pour les doses de 0,5mg ; 1mg et 1,5mg par rapport au placebo avec une p-value inférieure à 0,001 (Figure 40).

En revanche, on n'observe pas de changement significatif pour la sensibilité à l'insuline.

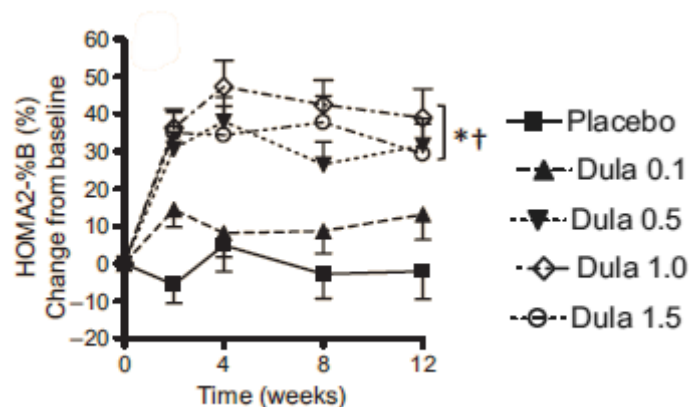


Figure 40 : Effet du dulaglutide sur les cellules β en fonction de la dose administrée : 0,1mg; 0,5mg; 1mg ou 1,5mg à J0, semaine 4, semaine 8 et semaine 12⁶¹

L'effet du dulaglutide sur la perte de poids chez les patients est observé. Cet effet est lié à la dose de dulaglutide administrée. En revanche il n'est pas significatif sous dulaglutide par rapport au placebo dans cette étude.

Les effets indésirables ont été également suivis pendant cette étude. Près de 52% des patients ont présenté des effets indésirables. Les effets les plus fréquents sont des nausées, diarrhées ou rhinopharyngites. 4 effets indésirables graves ont été relevés dans le cadre de l'étude, seuls 2 avaient un lien potentiel avec le traitement : pancréatite hémorragique (sous placebo) et douleurs abdominales (sous dulaglutide 1,0mg).

Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté, l'incidence de ces événements est similaire entre les patients sous placebo et sous dulaglutide.

De même, aucune différence n'a été mise en évidence sur la tension artérielle ou la fonction pancréatique chez les volontaires traités par placebo ou par dulaglutide.

Un patient a développé des anticorps anti-dulaglutide et un patient a présenté une réaction cutanée.

iii. Conclusions de l'essai NCT00791479

Cette étude de phase 2 est une étude de dose-réponse. Elle a permis de mettre en évidence une relation entre l'administration de dulaglutide et la variation du pourcentage de la concentration moyenne en HbA1c à 12 semaines.

L'effet sur l'HbA1c a été démontré pour la dose de 1,5mg en dulaglutide.

L'amélioration de la fonction pancréatique a également été démontrée, mais elle est à relativiser en raison de sa probable atténuation au cours du temps.

Dans le cadre de cette étude, l'effet du dulaglutide sur la perte de poids n'a pas pu être démontré significativement par rapport au placebo.

Les effets indésirables apparus au cours de cette étude ne montrent pas une incidence différente chez les patients traités par placebo ou par dulaglutide. Les effets sur la fonction cardiaque observés avec d'autres agonistes du récepteur au GLP-1 présents sur le marché ne sont pas retrouvés avec le dulaglutide lorsqu'il est comparé au placebo.

Le dulaglutide a démontré son efficacité et présente un profil de sécurité acceptable. L'ensemble de ces données est favorable à la poursuite des essais.

c. Résultats des essais de phase 2

i. Données pharmacologiques

Au total, quatre études de phase 2 ont été menées en vue de l'obtention de l'AMM pour le dulaglutide. Deux études ont approfondi la connaissance pharmacologique du dulaglutide^{61,63}. Une étude a été réalisée spécifiquement chez la population japonaise⁶⁴. Un essai a étudié l'effet du dulaglutide sur la fonction cardiaque⁶⁵.

Chez les patients traités par dulaglutide, la pression artérielle est diminuée par rapport aux patients sous placebo (environ 3 mmHg). La fréquence cardiaque des patients traités par dulaglutide est quant à elle légèrement augmentée (2 à 4 bpm) par rapport aux patients sous placebo (H9X-MC-GBDN)⁶⁵.

Le lien entre le développement d'anticorps anti-dulaglutide (ADAs) et l'administration du traitement n'a pas été démontré.

Le dulaglutide diminue la glycémie à jeun et la concentration en HbA1c. La perte de poids est corrélée à l'augmentation de la concentration en dulaglutide.

Aucun lien n'a été mis en évidence entre un effet sur la calcitonine et le dulaglutide.

ii. Conclusion sur les essais de phase 2

Les essais de phase 2 ont confirmé les données de phase 1.

De plus, le dulaglutide permet d'assurer l'homéostasie glucidique en agissant sur la concentration moyenne en HbA1c, sur la glycémie à jeun et après un repas. Le dulaglutide stimule les cellules β pancréatiques. Il ralentit également la vidange gastrique et entraîne une perte de poids chez les patients traités.

Les effets indésirables liés à l'administration de dulaglutide sont essentiellement des effets gastro-intestinaux transitoires retrouvés chez l'ensemble des médicaments agonistes du GLP1-R. Le dulaglutide n'entraîne pas de réaction immunitaire avec le développement d'anticorps anti-dulaglutide ni d'effet sur la fonction cardiaque.

Ces éléments sont favorables à la poursuite des essais cliniques pour le dulaglutide.

4. Les essais de phase 3

a. Généralités

i. Objectif de la phase 3

Les études de phase 3 ont pour objectif de montrer l'efficacité et la sécurité du dulaglutide chez les patients diabétiques en monothérapie ou en association avec d'autres traitements.

D'après les résultats obtenus en phases 1 et 2, les doses testées de dulaglutide pour les études de phase 3 sont 0,75mg et 1,5mg.

Au moment du dépôt de dossier de demande d'AMM, 5 études de phase 3 étaient terminées. 4 de ces études appartiennent au programme AWARD (Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes).

ii. Le programme AWARD

Le programme AWARD regroupe plusieurs études de phase de phase 3 pour le dulaglutide. A l'heure actuelle 10 études ont été réalisées dans le cadre de ce programme.

L'étude AWARD-1 sera détaillée dans cet exposé et les conclusions de la phase 3 seront données à partir des résultats des études AWARD-1 à AWARD-6.

b. Exemple d'un essai de phase 3 : AWARD-1

i. Déroulement de l'essai AWARD-1

L'essai AWARD-1 est une étude multicentrique de phase 3 menée en double aveugle chez 976 patients atteints de DNID. L'objectif de AWARD-1 est de montrer la supériorité du dulaglutide associé à la metformine et au pioglitazone par rapport au placebo à la dose de 1,5mg.

L'efficacité et la sécurité du dulaglutide sont évaluées aux doses de 0,75mg et 1,5mg en association aux doses maximales de metformine et de pioglitazone et comparées au placebo et à l'administration d'exenatide deux fois par jour.

Les critères d'inclusion pour cette étude sont :

- Patients âgés de plus de 18 ans
- IMC compris entre 23kg/m² et 45kg/m²
- HbA1c comprise entre 7,0% et 11,0%

Sont exclus de l'étude :

- Patients traités par un agoniste du récepteur au GLP-1 dans les trois mois précédant l'étude
- Patients traités depuis longtemps par insulinothérapie

L'étude présente le même format que les études de phase 2. Il y a d'abord une période de préparation à l'étude de douze semaines (Figure 41). Les traitements antidiabétiques oraux à l'exception de la metformine et du pioglitazone sont arrêtés. Les patients sont traités par bithérapie metformine et pioglitazone.

Une fois que les patients sont stabilisés, ils peuvent intégrer l'étude si la concentration en HbA1c est supérieure à 6,5%.

Les patients sont randomisés en quatre groupes : dulaglutide 1,5mg ; dulaglutide 0,75mg ; exenatide et placebo (Tableau 6).

Traitement	Placebo	Exenatide	dulaglutide (mg)	
Dosage	/		0,75	1,5
Nombre de sujets	141	276	280	279

Tableau 6 : Nombre de sujets en fonction de la dose de LY2189265 administrée – AWARD-1⁶⁶

Les patients sous placebo sont passés à la 26^{ème} semaine de l'étude sous dulaglutide 0,75mg ou 1,5mg à l'aveugle (Figure 41).

Un traitement de secours est prévu pour les patients dont l'hyperglycémie persiste au cours de l'étude. Les patients qui ont arrêté l'étude en raison des effets indésirables sont suivis jusqu'à la fin de l'étude.

L'étude est menée pendant 52 semaines après randomisation et le suivi des patients est effectué se poursuit pendant 4 semaines.

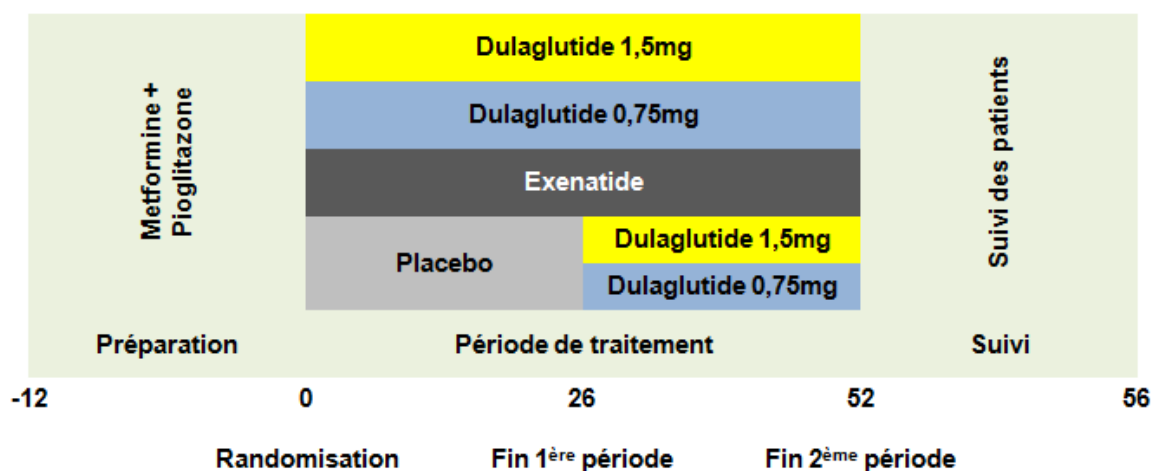


Figure 41 : Design de l'étude AWARD-1⁶⁶

Le critère primaire de l'étude est une variation de la concentration moyenne en HbA1c à 26 semaines chez les patients traités par dulaglutide par rapport au traitement par l'exenatide ou au placebo.

Les critères secondaires sont : une variation de la concentration moyenne en HbA1c à 52 semaines, une amélioration de la glycémie à jeun, l'autocontrôle glycémique, la perte de poids et une amélioration de la fonction pancréatique et de la sensibilité à l'insuline chez les patients traités par dulaglutide.

Les effets indésirables étudiés sont tous les événements indésirables survenus suite à l'administration du traitement, les épisodes hypoglycémiques, les fonctions vitales, les réactions au site d'injection et l'apparition d'anticorps anti-dulaglutide (ADAs).

ii. Méthodes statistiques de l'essai AWARD-1

L'étude est planifiée afin de démontrer la supériorité du dulaglutide contre le placebo avec une puissance de 90% et la non infériorité du dulaglutide par rapport à l'exenatide avec une puissance de 93%. Les tests statistiques sont réalisés avec un risque de 5% bilatéral sur la population en intention de traiter (ITT)^c. Elle s'intéresse à une variation moyenne de l'HbA1c, c'est-à-dire que l'on recherche à trouver une valeur qui soit la plus négative possible.

Les données sont analysées par ANCOVA^d pour la variation moyenne en HbA1c et pour l'étude du poids des sujets. Lorsqu'il manque une observation, la méthode LOCF^e (Last Observation Carried Forward) est utilisée.

Les analyses des variables continues des autres critères secondaires sont réalisées par MMRM^f (Mixed-effects, Repeated Measures). Les résultats présentés sont les moyennes des variables d'intérêt estimées par le modèle Least Squares means (LS means).

Le pourcentage de patients atteignant la cible d'HbA1c est étudié par régression logistique^g. La survenue des essais indésirables est rapportée en pourcentage et étudiée par test du χ^2 .

^c ITT : les patients ont reçu au moins une dose de traitement

^d ANCOVA : analyse de covariance, qui explique un critère continu par un ensemble de variables (dont le traitement) permettant ainsi une meilleure estimation de l'effet du dulaglutide par rapport à l'effet du comparateur.

^e LOCF : méthode statistique qui remplace une observation manquante par la dernière donnée disponible

^f MMRM : méthodologie pour les mesures répétées qui prend en compte toutes les observations disponibles pour un sujet. Les observations sont liées entre elles, et les MMRM intègrent cette corrélation dans l'analyse.

^g Régression logistique : méthode statistique pour expliquer une variable binaire par d'autres variables.

iii. Résultats de l'essai AWARD-1

La population en ITT de l'étude représente 976 patients. Sur les 976 patients randomisés, 77 patients ont arrêté l'étude en raison des effets indésirables ou par choix.

Pour la variation moyenne de l'HbA1c, le dulaglutide est supérieur au placebo et à l'exénatide aux doses 0,75mg et 1,5mg (Figure 42) à 26 et 52 semaines.

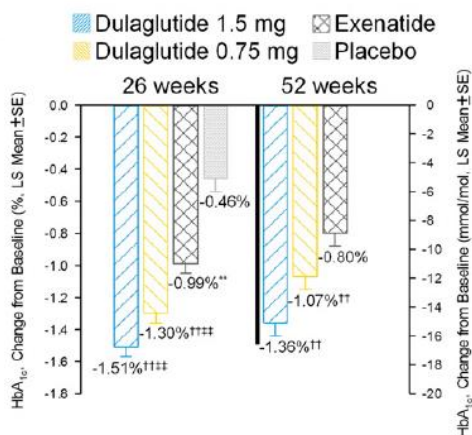


Figure 42 : Variation de l'HbA1c pour le dulaglutide 0,75mg et 1,5mg par rapport au placebo et à l'exénatide à 26 et 52 semaines⁶⁶

La diminution moyenne de l'HbA1c est plus importante entre 0 et 52 semaines lorsque les patients sont traités par dulaglutide que par exénatide ou par placebo. La supériorité du dulaglutide est démontrée avec une p-value inférieure à 0,001 (Figure 43).

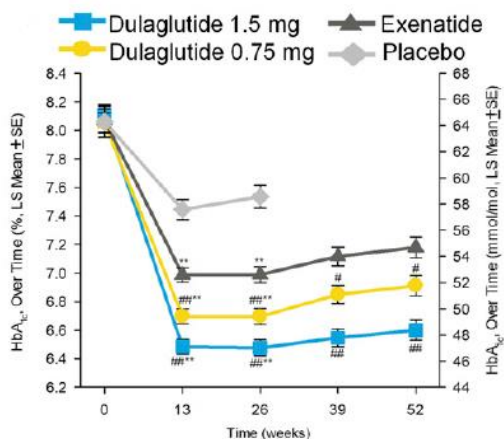


Figure 43 : Variation l'HbA1c pour le dulaglutide 0,75mg et 1,5mg par rapport au placebo et à l'exénatide au cours du temps⁶⁶

Le pourcentage de patients atteignant la cible de 7,0% et 6,5% d'HbA1c est significativement supérieur pour les patients traités par dulaglutide 0,75mg et 1,5mg par rapport à l'exénatide ou au placebo avec une p-value inférieure à 0,001 (Figure 44).

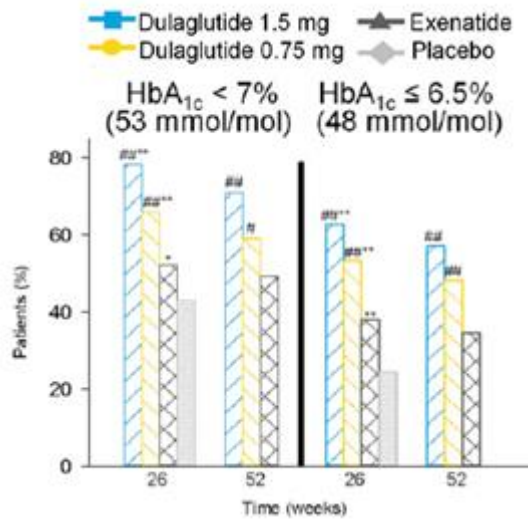


Figure 44 : Atteinte de la cible de 7,0% et 6,5% d'HbA_{1c} pour le dulaglutide 0,75mg et 1,5mg par rapport au placebo et à l'exenatide à 26 et 52 semaines⁶⁶

L'effet du traitement sur la réduction de la moyenne de la glycémie à jeun est visible dès 2 semaines de traitement. L'exenatide et le dulaglutide 0,75 et 1,5 sont supérieurs au placebo à 26 semaines avec une p-value inférieure à 0,001. A 52 semaines, le dulaglutide 0,75 et 1,5mg sont supérieurs par rapport au placebo et à l'exenatide avec une p-value de 0,005 (Figure 45).

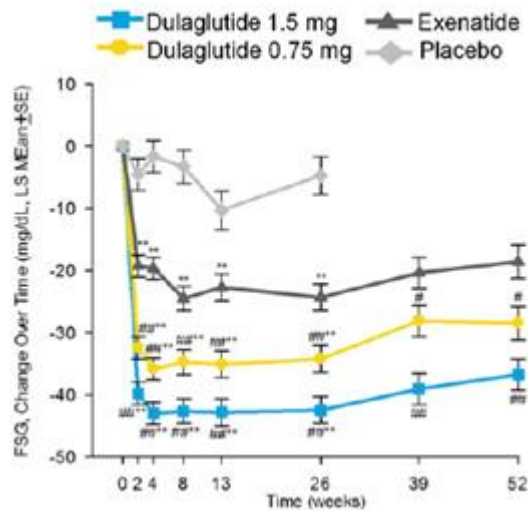


Figure 45 : Variation de la glycémie à jeun chez les patients traités par dulaglutide 0,75mg et 1,5mg par rapport au placebo et à l'exenatide pendant l'étude AWARD-1⁶⁶

La moyenne des auto-mesures glycémiques à 26 semaines chez les patients traités par dulaglutide à 0,75mg et à 1,5mg est supérieure avant et après le repas par rapport au placebo et à l'exenatide avec une p-value inférieure à 0,05 (Figure 46).

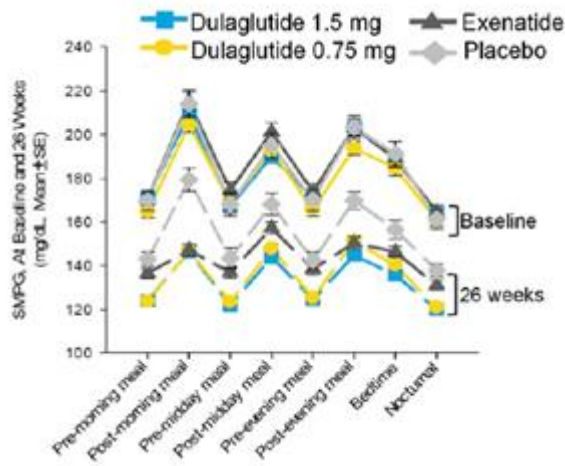


Figure 46 : Moyennes des auto-mesures glycémiques chez les patients traités par dulaglutide 0,75mg et 1,5mg par rapport au placebo et à l'exenatide pendant l'étude AWARD-1⁶⁶

Cette étude s'intéresse également à la perte de poids chez le sujet diabétique suite à l'administration du dulaglutide. La variation moyenne de poids est significativement différente entre les patients traités par dulaglutide 0,75mg ou 1,5mg ou exenatide comparé au placebo. La perte de poids ne présente pas de différence significative entre l'exenatide et le dulaglutide 1,5mg. En revanche, la perte de poids est significativement supérieure chez les patients traités par exenatide par rapport au dulaglutide 0,75mg. L'effet observé à 26 semaines est similaire à celui observé à 52 semaines (Figure 47).

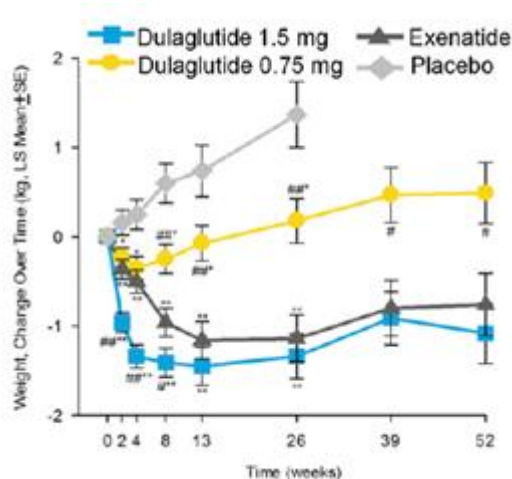


Figure 47 : Variation de poids chez les patients traités par dulaglutide 0,75mg et 1,5mg par rapport au placebo et à l'exenatide pendant l'étude AWARD-1⁶⁶

La fonction pancréatique (HOMA2-%B) est significativement meilleure chez les patients traités par dulaglutide 1,5mg par rapport aux patients traités par exenatide et placebo avec une p-value inférieure à 0,001. En revanche, aucune différence n'est observée sur la sensibilité de l'insuline (HOMA2-%S).

Les patients traités par dulaglutide montrent une réduction moyenne significative du LDL cholestérol par rapport au placebo et des triglycérides par rapport au placebo et à l'exénatide. Aucune différence n'est observée pour le HDL cholestérol.

Etude des effets indésirables :

L'incidence des effets indésirables est similaire dans l'ensemble des groupes traités. On observe des effets gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhées) chez les patients traités. Ces effets sont significativement plus importants dans le groupe traité par dulaglutide 0,75mg et 1,5mg et par exénatide par rapport au placebo. Ces effets indésirables ont une gravité faible à modérée et s'atténuent au cours du temps à partir de la deuxième semaine de traitement (Figure 48).

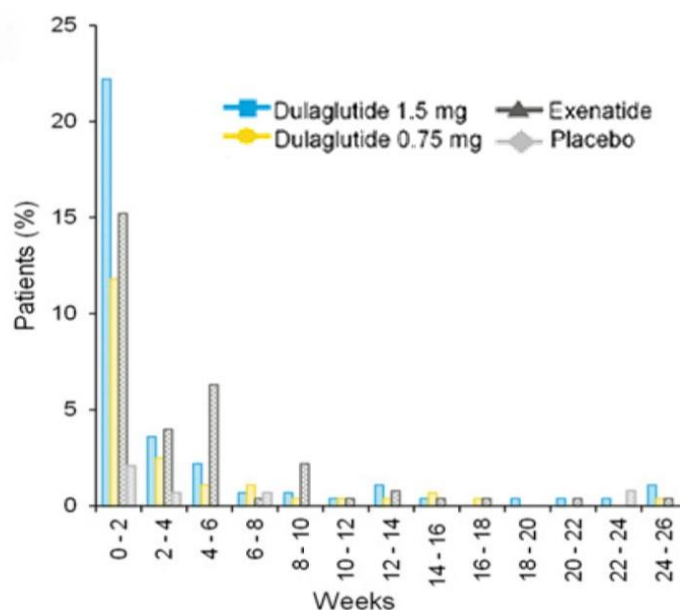


Figure 48 : Survenue de nausées chez les patients traités par dulaglutide 0,75mg et 1,5mg par rapport au placebo et à l'exénatide pendant l'étude AWARD-1⁶⁶

L'arrêt de l'étude par les patients était la plupart du temps lié aux nausées provoquées par le traitement. Un patient a développé une pancréatite chronique 7 mois après son entrée dans l'étude, il est resté dans l'étude mais l'administration de dulaglutide a été arrêtée.

108 patients ont présenté un épisode hypoglycémique au cours de l'étude. Cette incidence est significativement moins importante chez les patients traités par dulaglutide 1,5mg par rapport à l'exénatide à 26 et à 52 semaines. Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'est survenu chez les patients traités par dulaglutide contre deux chez les patients sous exénatide.

Les enzymes digestives ont subi une légère hausse significative chez les patients traités par dulaglutide et exénatide par rapport au placebo. L'effet du dulaglutide sur les enzymes pancréatiques est supérieur pour le dulaglutide 1,5mg que pour

l'exenatide à 26 semaines et 52 semaines. Les valeurs des enzymes pancréatiques présentent pas de différence significative dans les groupes sous placebo, dulaglutide 0,75mg et 1,5mg et exenatide à 26 et 52 semaines.

La valeur de calcitonine est stable pour l'ensemble des groupes de patients.

Le dulaglutide entraîne une augmentation du rythme cardiaque par rapport à l'exenatide et au placebo à 26 semaines. A 52 semaines, l'effet du dulaglutide sur la fonction cardiaque ne présente pas de différence significative par rapport à l'effet de l'exenatide.

13 patients traités par dulaglutide ont développé des anticorps anti-dulaglutide (ADAS). Dans le groupe traité par exenatide, 48% des patients ont présenté des anticorps anti-exenatide.

Aucun patient de l'étude n'a présenté de réaction d'hypersensibilité.

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des résultats obtenus au cours de l'étude AWARD-1 en fonction des différents critères étudiés (Tableau 7).

	<u>Placebo</u>	<u>Dulaglutide</u> <u>1.5mg</u>	<u>Dulaglutide</u> <u>0.75mg</u>	<u>Exenatide</u>
Variation de la concentration en HbA1c à 26 semaines (%)	-0,46 ± 0,08	-1,51 ± 0,06	-1 ,30 ± 0,06	-0,99 ±0,06
Variation de la concentration en HbA1c à 52 semaines (%)	/	-1,36 ± 0,08	-1,07 ± 0,08	-0,80 ± 0,08
Pourcentage de patients atteignant la valeur cible de concentration en HbA1c < 6,5% à 26 semaines (%)	24	63	53	38
Pourcentage de patients atteignant la valeur cible de concentration en HbA1c < 6,5% à 52 semaines (%)	/	57	48	35
Variation de la glycémie à jeun à 26 semaines (mg/dL)	-5 ± 3	-43 ± 2	-34 ± 2	-24 ± 2
Variation du poids des sujets à 26 semaines (kg)	1,24 ± 0,37	-1,30 ± 0,29	0,20 ± 0,29	-1,07 ± 0,29

Tableau 7 : Représentation synthétique des résultats obtenus suite à l'étude AWARD-1⁶⁶

iv. Conclusion de l'essai AWARD-1

L'étude AWARD-1 a été réalisée chez des patients diabétiques non insulino-dépendants, avec administration hebdomadaire de dulaglutide en association avec une bithérapie. Cette étude a montré la supériorité du dulaglutide pour la diminution de la concentration en HbA1c et pour l'atteinte des valeurs cibles en HbA1c (78% des patients ont atteint la cible de 7,0% d'HbA1c).

Le dulaglutide entraîne également une perte de poids significativement supérieure chez les patients traités par dulaglutide par rapport au placebo. La perte de poids est similaire entre le dulaglutide et l'exenatide.

Le risque d'hypoglycémie est moins important sous dulaglutide.

La glycémie à jeun des patients est améliorée chez les patients sous dulaglutide par rapport à l'exenatide.

L'amélioration de glycémie par autocontrôle avant et après les repas est supérieure avec l'exenatide et avec le dulaglutide par rapport au placebo.

Les effets indésirables sous dulaglutide sont similaires aux effets indésirables connus des agonistes du GLP-1 : effets gastro-intestinaux et augmentation de la fréquence cardiaque. Les patients sous dulaglutide présentent peu d'épisodes hypoglycémiques.

Aucun effet sur la thyroïde ni sur les paramètres pancréatiques n'a été observé. L'immunogénicité liée au dulaglutide est faible comparée à l'exenatide.

Le dulaglutide a montré son efficacité et sa sécurité pour les patients lorsqu'il est utilisé en combinaison avec une bithérapie antidiabétique par voie orale. Ce produit présente un profil intéressant pour la prise en charge des patients diabétiques non insulino-dépendants.

c. Principaux résultats du programme AWARD (études 1 à 6)

i. Déroulement du programme AWARD

Le programme AWARD a été réalisé chez une population diabétique non insulino-dépendante dans le but de démontrer l'efficacité et la sécurité du dulaglutide. 6 essais ont été réalisés avec le dulaglutide en monothérapie ou en association avec d'autres traitements antidiabétiques. Les études ont duré entre 6 et 24 mois⁵⁹ (Tableau 8).

<u>Etude</u>	<u>Durée</u>	<u>Comparateur</u>	<u>Traitement associé</u>
AWARD-1 ⁶⁶	12 mois	Placebo Exenatide	Metformine + Pioglitazone
AWARD-2 ⁶⁷	24 mois	Insuline glargine	Metformine + Glimepiride
AWARD-3 ⁶⁸	12 mois	Metformine	Monothérapie
AWARD-4 ⁶⁹	12 mois	Insuline glargine	Insuline lispro
AWARD-5 ⁷⁰	12 mois	Sitagliptine	Metformine
AWARD-6 ⁷¹	6 mois	Liraglutide	Metformine

Tableau 8 : Etudes du programme AWARD⁵⁹

Les critères d'inclusion pour ces études sont les suivants :

- Patients âgés de plus de 18 ans
- Patients diabétiques non insulino-dépendants
- HbA1c comprise entre 6,5% et 11,0%
- IMC inférieur ou égal à 45 kg/m²

Sont exclus de l'étude :

- Patients précédemment traités par un agoniste du GLP-1R dans une période proche de l'étude (dans les 6 mois précédant l'étude)
- Patients qui présentent une concentration en calcitonine supérieure à la normale
- Antécédents de pancréatite ou antécédents cardiovasculaires

Les critères évalués dans le cadre de ces études sont la supériorité du dulaglutide aux doses 0,75mg et 1,5mg par rapport au placebo. Lorsque le dulaglutide est comparé à une molécule active, la non infériorité du dulaglutide par rapport au comparateur est recherchée.

ii. Effet sur l'HbA1c

Le dulaglutide a montré sa supériorité pour la réduction de l'HbA1c moyenne dans la population par rapport au traitement placebo. Le dulaglutide a montré au minimum sa non infériorité, voire sa supériorité lorsqu'il est comparé à d'autres antidiabétiques. La supériorité du dulaglutide par rapport au placebo et au minimum la non infériorité du dulaglutide par rapport à un traitement antidiabétique sont également démontrées concernant le pourcentage de patients atteignant la cible de 6,5% ou 7,0% d'HbA1c.

iii. Effet sur la glycémie

Le dulaglutide a montré sa supériorité pour la réduction de la glycémie à jeun (FBG) moyenne par rapport à la metformine et la sitagliptine. La réduction de la glycémie post-prandiale (PPG) moyenne n'est pas différente chez les patients traités par dulaglutide ou par metformine.

La réduction de la glycémie à jeun est supérieure pour l'insuline glargine par rapport au dulaglutide. D'après les résultats des auto-mesures glycémiques, la supériorité du dulaglutide ou de l'insuline glargine varie en fonction du repas concerné par la mesure.

La réduction de la glycémie à jeun moyenne est supérieure pour le dulaglutide comparé au placebo. La réduction de la glycémie lors des autocontrôles est supérieure suite à l'administration de dulaglutide par rapport à l'exenatide. La glycémie mesurée par auto-contrôle est similaire entre le dulaglutide et le liraglutide.

iv. Effet sur la perte de poids

Le dulaglutide entraîne chez les patients une perte de poids moyenne similaire à la metformine.

Comparé à l'insuline glargine, le dulaglutide entraîne une perte de poids significativement supérieure.

Le dulaglutide entraîne une perte de poids similaire à l'exenatide, mais inférieure à celle entraînée par le liraglutide.

v. Etudes de sécurité

Les effets indésirables observés suite à l'administration de dulaglutide sont semblables aux effets indésirables dus aux agonistes du GLP-1R. La plupart des effets indésirables recensés sont des effets gastro-intestinaux faibles à modérés qui s'estompent après 15 jours de traitement. Peu de patients ont arrêté l'étude en raison des effets indésirables, la plupart du temps leur retrait de l'étude est dû à l'apparition de nausées.

La survenue d'hypoglycémie est faible chez les patients traités par dulaglutide par rapport aux comparateurs.

Dans le cadre du programme AWARD, 7 pancréatites ont été recensées.

Les patients traités par dulaglutide ont une augmentation des enzymes pancréatiques de 14 à 20% contre 3% chez les patients sous placebo. Cette augmentation est également présente lors de l'administration de traitements antidiabétiques oraux ou d'autres agonistes du GLP-1R. L'augmentation de

l'amylase est supérieure pour le dulaglutide comparé à l'exenatide et similaire entre le dulaglutide et le liraglutide. L'augmentation de la lipase est similaire entre le dulaglutide et l'exenatide mais est moins importante pour le dulaglutide que pour le liraglutide.

La moyenne des valeurs de calcitonine chez les patients traités n'est pas impactée par le dulaglutide dans aucune étude du programme AWARD.

Les études du programme AWARD ont démontré l'absence de risque cardiovasculaire lié à la prise de dulaglutide.

La relation entre l'administration de dulaglutide et le développement d'anticorps anti-dulaglutide n'a pas été mise en évidence au cours de ces études.

vi. Conclusion sur les essais de phase 3

Les études de phase 3 ont montré que le dulaglutide permet un contrôle glucidique non inférieur ou supérieur aux autres traitements antidiabétiques disponibles. La réponse au traitement est stable dans le temps et entraîne peu d'hypoglycémies.

Le dulaglutide améliore la fonction des cellules β pancréatique (mesuré par le test HOMA-2%B). A la dose de 1,5mg, le dulaglutide entraîne une perte de poids dans les six études AWARD.

Les effets indésirables liés au dulaglutide sont des effets gastro-intestinaux, effets indésirables retrouvés pour l'ensemble des traitements agonistes du GLP1-R.

Le dulaglutide a prouvé son efficacité sur le contrôle glycémique et sur la perte de poids avec un profil de sécurité acceptable comparable aux autres traitements agonistes du GLP-1R. Ces résultats des études cliniques de phase 3 font du dulaglutide une molécule prometteuse pour la prise en charge du DNID⁵⁹.

V. Post AMM

Le dossier d'AMM a été soumis aux autorités avec les études suivantes :

- 21 de phase 1
- 4 études de phase 2
- 5 études de phase 3

Les autorités ont rendu un avis favorable à la commercialisation du dulaglutide mais a demandé des études complémentaires. Les études de phase 3 ont été menées sur près de 4500 patients pour comparer l'efficacité du dulaglutide contre placebo ou contre un traitement antidiabétique de référence par voie orale.

Un plan de gestion des risques ou *Risk Management Plan* (RMP) a été créé pour réaliser des études complémentaires. De nombreuses études sont encore en cours dans le cadre d'un plan de développement post-autorisation.

Le risque encouru par les patients sous dulaglutide est considéré comme acceptable en raison de l'existence d'un résumé des caractéristiques produits pour minimiser le risque⁷².

Conclusion

Le diabète non insulino-dépendant est une pathologie métabolique chronique caractérisée par une hyperglycémie et associée à de nombreuses complications notamment cardiovasculaire.

La prise en charge médicamenteuse de cette maladie repose en première intention sur une monothérapie par metformine. Mais au fil des années, la pathologie s'intensifie et d'autres médicaments doivent compléter la prise en charge initiale. Il existe pour cela, un grand nombre de possibilités : sulfonylurées, thiazolidinediones, insuline, inhibiteurs de SGLT2, inhibiteurs de DPP4 et agonistes du récepteur au GLP-1.

Les agonistes du GLP-1R activent le GLP-1R de manière glucose-dépendante et augmentent ainsi la sécrétion d'insuline, inhibent la sécrétion de glucagon et ralentissent la vidange gastrique⁷³. Ils permettent d'assurer l'homéostasie glucidique, de diminuer le poids des patients tout en limitant le risque d'hypoglycémie.

Le dulaglutide appartient à cette classe thérapeutique. Il a été développé par le laboratoire Lilly sous le nom de LY2189265 au départ. Cette molécule est optimisée sur la base d'un analogue au GLP-1, greffé à une IgG4 modifiée *via* un peptide-espacer. Cette molécule a fait l'objet de nombreuses études cliniques afin de déterminer son efficacité et sa sécurité. Au terme de ces études il a été conclu par les autorités que le dulaglutide est une molécule pertinente pour la prise en charge du diabète non insulino-dépendant. Ce médicament, avec une administration hebdomadaire, permet d'assurer l'homéostasie glucidique et de réduire le poids des patients tout en réduisant le risque d'hypoglycémie. Les effets indésirables qu'il entraîne sont similaires aux effets indésirables des autres agonistes du GLP-1R⁵⁹. La molécule a été autorisée à la mise sur le marché en 2014 en bithérapie ou en monothérapie lorsque la metformine est contre-indiquée chez les patients. Des études supplémentaires ont été demandées dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR) notamment pour étudier l'effet de la molécule sur les adolescents ou encore son effet chez les patients insuffisants rénaux, cardiaques ou hépatiques.

D'un point de vue commercial, le dulaglutide est un véritable succès pour le laboratoire Lilly. Le dulaglutide représente son meilleur produit. Actuellement, le dulaglutide représente 32% des parts de marché des agonistes du GLP-1R⁷⁴.

Bibliographie

- 1 Benkimoun P. Diabète : l'épidémie mondiale pourrait être mieux prise en charge. Le Monde.fr. 2016.http://www.lemonde.fr/sante/article/2016/04/05/diabete-l-epidemie-mondiale_4896516_1651302.html (accessed 10 Sep2017).
- 2 Thompson AM, Trujillo JM. Advances in the treatment of type 2 diabetes: impact of dulaglutide. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2016; **9**: 125–136.
- 3 Lindamood CA, Taylor JR. Emerging new therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Clin Ther* 2015; **37**: 483–493.
- 4 Thompson AM, Trujillo JM. Dulaglutide: the newest GLP-1 receptor agonist for the management of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2015; **49**: 351–359.
- 5 Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J* 2016; **92**: 63–69.
- 6 IDF diabetes atlas - Home. <http://www.diabetesatlas.org/#sthash.xVDfIJms.dpbs> (accessed 26 Jun2017).
- 7 Jaacks LM, Siegel KR, Gujral UP, Narayan KMV. Type 2 diabetes: A 21st century epidemic. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; **30**: 331–343.
- 8 OMS | Diabète. Organ. Mond. Santé. 2016.<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/> (accessed 29 Dec2016).
- 9 OMS | Rapport mondial sur le diabète. <http://www.who.int/diabetes/global-report/fr/> (accessed 26 Jun2017).
- 10 Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf (accessed 26 Jun2017).
- 11 FMPMC-PS - Endocrinologie - Niveau DCEM1 - Examen National Classant. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.23.1.2.html> (accessed 14 Sep2017).
- 12 eVIDAL. <http://www.evidal.fr/showReco.html?recold=1440> (accessed 9 Sep2017).
- 13 Les médicaments du diabète de type 2 | Fédération Française des Diabétiques. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/traitement-diabete/medicaments-type-2> (accessed 27 Jun2017).
- 14 [se_reperer_dans_les_traitements_du_diabete.pdf](https://www.federationdesdiabetiques.org/sites/default/files/field/documents/se_reperer_dans_les_traitements_du_diabete.pdf). https://www.federationdesdiabetiques.org/sites/default/files/field/documents/se_reperer_dans_les_traitements_du_diabete.pdf (accessed 27 Jun2017).

- 15 Gupta P, Bala M, Gupta S, Dua A, Dabur R, Injeti E *et al.* Efficacy and risk profile of anti-diabetic therapies: Conventional vs traditional drugs-A mechanistic revisit to understand their mode of action. *Pharmacol Res* 2016; **113**: 636–674.
- 16 Bianchi V., El Anbassi S. *Médicaments. de boeck.* 2012.
- 17 Ruscica M, Baldessin L, Boccia D, Racagni G, Mitro N. Non-insulin anti-diabetic drugs: An update on pharmacological interactions. *Pharmacol Res* 2016; **115**: 14–24.
- 18 Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet Lond Engl* 2011; **378**: 182–197.
- 19 Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JHB. Metformin and the intestine. *Diabetologia* 2008; **51**: 1552–1553.
- 20 Inhibiteurs de SGLT2 : les promesses d'une nouvelle classe thérapeutique | Société Francophone du Diabète. <http://www.sfdiabete.org/mediatheque/kiosque/articles-qdm/inhibiteurs-de-sgl2-les-promesses-dune-nouvelle-classe> (accessed 19 Sep2017).
- 21 Madsbad S. Treatment of type 2 diabetes with incretin-based therapies. *The Lancet* 2009; **373**: 438–439.
- 22 Zenari L, Marangoni A. What are the preferred strategies for control of glycaemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Obes Metab* 2013; **15**: 17–25.
- 23 Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012; **8**: 728–742.
- 24 Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; **3**: 153–165.
- 25 L'insuline. Cent. Eur. D'Etude Diabète. <http://www.ceed-diabete.org/fr/le-diabete/traitements/insuline/> (accessed 4 Jul2017).
- 26 Handbook of Diabetes, 4th Edition, Excerpt #4: Normal Physiology of Insulin Secretion and Action. <http://www.diabetesincontrol.com/handbook-of-diabetes-4th-edition-excerpt-4-normal-physiology-of-insulin-secretion-and-action/> (accessed 29 Jun2017).
- 27 Insulin Biosynthesis, Secretion, and Action. <http://www.namrata.co/insulin-biosynthesis-secretion-and-action/> (accessed 29 Jun2017).
- 28 Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2013; **9**: 25.
- 29 Insulin Synthesis and Secretion. <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/pancreas/insulin.html> (accessed 3 Jul2017).
- 30 Thorens B. GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. *Diabetologia* 2015; **58**: 221–232.

- 31 Glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic β -cells. ResearchGate. https://www.researchgate.net/figure/233888660_fig1_Glucose-stimulated-insulin-secretion-in-pancreatic-b-cells-Left-When-plasma-glucose-is (accessed 9 Sep2017).
- 32 Rajeev SP, Wilding J. GLP-1 as a target for therapeutic intervention. *Curr Opin Pharmacol* 2016; **31**: 44–49.
- 33 Furman BL. The development of Byetta (exenatide) from the venom of the Gila monster as an anti-diabetic agent. *Toxicon* 2012; **59**: 464–471.
- 34 Ross SA, Ekoé J-M. Incretin agents in type 2 diabetes. *Can Fam Physician Med Fam Can* 2010; **56**: 639–648.
- 35 Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2009; **5**: 262–269.
- 36 Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; **91**: 301–307.
- 37 Pabreja K, Mohd MA, Koole C, Wootten D, Furness SGB. Molecular mechanisms underlying physiological and receptor pleiotropic effects mediated by GLP-1R activation. *Br J Pharmacol* 2014; **171**: 1114–1128.
- 38 Green BD, Flatt PR. Incretin hormone mimetics and analogues in diabetes therapeutics. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; **21**: 497–516.
- 39 Verspohl EJ. Novel therapeutics for type 2 diabetes: Incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacol Ther* 2009; **124**: 113–138.
- 40 Sheikh A. Direct cardiovascular effects of glucagon like peptide-1. *Diabetol Metab Syndr* 2013; **5**: 47.
- 41 Bodnaruc AM, Prud'homme D, Blanchet R, Giroux I. Nutritional modulation of endogenous glucagon-like peptide-1 secretion: a review. *Nutr Metab* 2016; **13**: 92.
- 42 Lorenz M, Evers A, Wagner M. Recent progress and future options in the development of GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; **23**: 4011–4018.
- 43 Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. *Br J Pharmacol* 2012; **166**: 27–41.
- 44 Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 2013; **17**: 819–837.
- 45 Vangoitsenhoven R, Mathieu C, Van der Schueren B. GLP1 and cancer: friend or foe? *Endocr Relat Cancer* 2012; **19**: F77-88.
- 46 Incretin-Based Therapies in Type 2 Diabetes: In the Clinic, in the Pipeline. Medscape. <http://www.medscape.org/viewarticle/547774> (accessed 9 Sep2017).

- 47 Kalra S, Baruah MP, Sahay RK, Unnikrishnan AG, Uppal S, Adetunji O. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future. *Indian J Endocrinol Metab* 2016; **20**: 254–267.
- 48 Trulicity (dulaglutide).pdf. Food Drug Adm. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2014/125469Orig1s000ltr.pdf (accessed 5 Aug2017).
- 49 Find medicine - Trulicity. Eur. Med. Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002825/human_med_001821.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (accessed 5 Aug2017).
- 50 Glaesner W, Vick AM, Millican R, Ellis B, Tschang S-H, Tian Y *et al.* Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; **26**: 287–296.
- 51 Vahle JL, Byrd RA, Blackbourne JL, Martin JA, Sorden SD, Ryan T *et al.* Effects of the GLP-1 Receptor Agonist Dulaglutide on the Structure of the Exocrine Pancreas of Cynomolgus Monkeys. *Toxicol Pathol* 2015; **43**: 1004–1014.
- 52 CHMP. Assessment report : Trulicity. 2014.
- 53 eVIDAL. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=149847#gross> (accessed 18 Sep2017).
- 54 Vahle JL, Byrd RA, Blackbourne JL, Martin JA, Sorden SD, Ryan T *et al.* Effects of Dulaglutide on Thyroid C Cells and Serum Calcitonin in Male Monkeys. *Endocrinology* 2015; **156**: 2409–2416.
- 55 Qu'est ce qu'un essai clinique? ANSM. [http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/1) (accessed 25 Jul2017).
- 56 Essais cliniques : les phases. Sanofi. <http://www.sanofi.com/innovation/essais-cliniques-et-resultats/phases/phases.aspx> (accessed 25 Jul2017).
- 57 Barrington P, Chien JY, Showalter HDH, Schneck K, Cui S, Tibaldi F *et al.* A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; **13**: 426–433.
- 58 Trulicity-uspi.pdf. Lilly.com. <http://pi.lilly.com/us/trulicity-uspi.pdf> (accessed 27 Jul2017).
- 59 Jendle J, Grunberger G, Blevins T, Giorgino F, Hietpas RT, Botros FT. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; **32**: 776–790.
- 60 Dulaglutide | Phase 2. ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Dulaglutide&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=1&Search=Apply (accessed 10 Jul2017).
- 61 Grunberger G, Chang A, Garcia Soria G, Botros FT, Bsharat R, Milicevic Z. Monotherapy with the once-weekly GLP-1 analogue dulaglutide for 12 weeks in

- patients with Type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2012; **29**: 1260–1267.
- 62 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; **28**: 412–419.
- 63 Umpierrez GE, Blevins T, Rosenstock J, Cheng C, Anderson JH, Bastyr EJ *et al.* The effects of LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in a randomized, placebo-controlled, double-blind study of overweight/obese patients with type 2 diabetes: the EGO study. *Diabetes Obes Metab* 2011; **13**: 418–425.
- 64 Terauchi Y, Satoi Y, Takeuchi M, Imaoka T. Monotherapy with the once weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide for 12 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Endocr J* 2014; **61**: 949–959.
- 65 Ferdinand KC, White WB, Calhoun DA, Lonn EM, Sager PT, Brunelle R *et al.* Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2014; **64**: 731–737.
- 66 Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C *et al.* Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014; **37**: 2159–2167.
- 67 Giorgino F, Benroubi M, Sun J-H, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care* 2015; **38**: 2241–2249.
- 68 Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014; **37**: 2168–2176.
- 69 Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrback JL *et al.* Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Lond Engl* 2015; **385**: 2057–2066.
- 70 Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care* 2014; **37**: 2149–2158.
- 71 Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JGG, Atisso C, Sealls W *et al.* Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* 2014; **384**: 1349–1357.

- 72 European Medicines Agency. Summary of the risk management plan (RMP) for Trulicity (dulaglutide). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002825/WC500173520.pdf.
- 73 Courtney H, Nayar R, Rajeswaran C, Jandhyala R. Long-term management of type 2 diabetes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2017; **10**: 79–87.
- 74 Judy Packer-Tursman. Lilly thriving in beaten-down diabetes market. Biopharmadive. 2017. <http://www.biopharmadive.com/news/lilly-thriving-in-beaten-down-diabetes-market/435240/>.
- 75 Summary of the risk management plan (RMP) for Trulicity. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002825/WC500173520.pdf (accessed 10 Sep2017).

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : de Labbey
Prénom : Agathe

Titre de la thèse : Dulaglutide (Trulicity®): développement d'un nouvel agoniste du GLP-1 dans la prise en charge du diabète non insulino-dépendant.

Mots-clés : Diabète de type 2, diabète non insulino-dépendant, agoniste du GLP-1, LY2189265, Dulaglutide, Trulicity, AWARD

Résumé :

Le diabète non insulino-dépendant est une maladie chronique caractérisée par une hyperglycémie. Cette maladie entraîne de nombreuses complications macrovasculaires et microvasculaires. Elle touche plus de 400 millions de personnes dans le monde et sa prévalence est en constante augmentation.

Le GLP-1 est une hormone incrétine qui intervient dans la régulation de la glycémie. Cette hormone représente un intérêt dans la prise en charge du DNID puisqu'elle participe à l'homéostasie glucidique et énergétique. Cependant, sa forme endogène a une demi-vie très courte en raison du clivage par la DPP4. Les agonistes du GLP-1R ont été développés pour mimer l'action du GLP-1 endogène sur son récepteur tout en augmentant sa durée de vie.

Le laboratoire Lilly s'est intéressé à cette classe thérapeutique et a mis au point le dulaglutide. Le dulaglutide est un analogue du GLP-1 greffé au fragment Fc d'une immunoglobuline. Le dulaglutide a prouvé son efficacité sur la régulation de la glycémie et sur le poids des patients. Son profil pharmacocinétique permet une administration hebdomadaire chez les patients.

Membres du jury :

Président :

Monsieur GERVOIS Philippe, Maître de conférences, Université Lille 2

Directeur, conseiller de thèse :

Madame CHARTON Julie, Maître de conférences, Université Lille 2

Assesseur(s) :

Monsieur SERGHERAERT Eric, Professeur des Universités, Université Lille 2

Madame PINCON Claire, Maître de conférences, Université Lille 2

Madame ANNE Valérie, Docteur en pharmacie à Roubaix