

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

**Soutenue publiquement le 19 avril 2018
Par Melle Karima ELATRASSI**

**POINT D'ACTUALITÉ DANS LA STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE
DU DIABÈTE DE TYPE 2**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Thierry DINE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille,
Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin

Directeur, conseiller de thèse :

Madame le Docteur Stéphanie GENAY

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier Contractuel, Faculté
de Pharmacie de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Membre extérieur :

Madame le Docteur Sandrine JOUGLEUX

Pharmacien d'officine, Lille



Faculté de Pharmacie 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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	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
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El 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	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. 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.	WILLAND	Nicolas	Lab. 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.	LANNON	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	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. 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
M.	DHIFLI	Wajdi	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	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
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
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

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	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
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	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie 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

Merci Monsieur Dine de me faire l'honneur de présider cette thèse. Merci pour toutes ces heures de cours très agréables auxquelles j'ai pu assister dès la première année.

Merci Madame Genay de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ma thèse. Merci pour vos conseils, votre soutien, votre disponibilité et votre réactivité. Merci pour la gentillesse et la compréhension dont vous avez fait preuve.

Merci Sandrine Jougleux de m'avoir accueillie au sein de votre officine depuis ma 2^{ème} année. Vous m'avez beaucoup enseigné et m'avez fait aimer le métier de pharmacien d'officine. Votre patience, votre rigueur et votre gentillesse m'ont permis de m'épanouir et d'acquérir de nombreuses compétences qui font de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui. Merci également à Nathalie, Virginie et Marie-Christine d'avoir été présentes tout au long de ma formation. J'ai beaucoup appris à vos côtés, vous m'avez permis de progresser et d'apprécier mes journées passées à la pharmacie.

Merci Monsieur Bensouda et Monsieur Bardyn de m'avoir fait confiance et m'avoir permis de réaliser mes premières expériences professionnelles comme pharmacien.

Merci Monsieur Laurent Fenelon de m'avoir donné l'opportunité de travailler avec vous en tant que jeune pharmacien diplômé. Merci également à toute l'équipe, Christelle, Audrey, Fabien et Marie pour votre accueil, votre gentillesse et votre soutien tout au long de la rédaction de cette thèse.

Un très grand merci à mes parents sans qui tout cela n'aurait pas été possible. Merci de m'avoir poussée à étudier dès mon plus jeune âge et de m'avoir enseigné toutes vos valeurs. J'espère vous rendre fière de moi et ne jamais vous décevoir.

Merci à tous mes frères et sœurs pour votre présence au quotidien. Vous êtes ma force ainsi qu'un modèle pour moi. Merci Abdel pour tes nombreux débats et tes mises en garde éclairées, M'barek pour ton humour et tes bons plans, Malika même si tu es loin, je pense fort à toi, Mérième pour tes nombreuses relectures, pour ta disponibilité, pour la patience dont tu as fait preuve, pour ton écoute au quotidien, et pour tout le reste, Khadija pour ton immense gentillesse, Fatiha pour ta bonne humeur, toi qui me rappelles sans cesse qu'il est temps de manger les petits fours, Mustapha pour ton aide, je sais que je peux toujours compter sur toi, Saïda pour ton amour et ton soutien depuis toujours, tu es et resteras mon alliée à jamais, Noura pour ta joie, tes coups de gueule, ton implication et tout simplement pour ce que tu es. Merci également à mes belles-sœurs et beaux-frères.

Merci à toi Kaja pour avoir rendu mes années de fac inoubliables. Tu es un véritable soutien pour moi depuis toutes ces années et tous les moments passés ensemble resteront mémorables. Tu es la meilleure amie que tout le monde rêve d'avoir. Notre amitié durera au moins toute la vie, c'est sûr !

Merci à toi Rachel pour m'avoir supportée pendant les nombreuses révisions passées ensemble (inoubliables, au passage) et pour tous les autres bons moments. C'est une chance pour moi de t'avoir rencontrée car tu es une personne en or.

Merci à vous les amis Cannelle, Anthony, Matthieu, J-M, P-F, Maxence, Christophe, Samir, Firas, Sigrid, Zouina, Samyra, Donavan, Imane, Soulafa, Benji, Youssef, Sarah, Karim, vous avez égayé mon quotidien et permis de passer ces années de fac à une vitesse folle. Vous êtes géniaux.

Enfin, merci à toi Tarik, mon partenaire au quotidien, toi qui a su me soutenir à chaque moment, toujours présent quand il le fallait, je n'ai pas les mots pour exprimer toute ma reconnaissance et les sentiments que je te porte. Je t'aime.

Remerciements	7
Liste des figures	11
Liste des tableaux.....	13
Liste des abréviations	14
INTRODUCTION	16
Partie 1 : Généralités sur le diabète de type 2.....	17
I. Définition.....	17
II. Épidémiologie en France	17
III. Facteurs de risque.....	19
IV. Physiopathologie.....	20
1. Le pancréas.....	20
a. L'insuline	21
b. Le glucagon.....	25
c. La somatostatine	26
2. Mécanisme physiopathologique du diabète de type 2.....	26
a. Histoire de la maladie	26
b. Altération de l'insulinosécrétion	28
c. Altération de l'insulinosensibilité : insulino-résistance	29
V. Complications	31
Partie 2 : Dernières recommandations en vigueur	33
I. Les mesures hygiéno-diététiques	33
1. L'exercice physique	33
2. L'alimentation	34
3. L'éducation thérapeutique du patient (ETP).....	37
II. Les médicaments disponibles sur le marché en 2013.....	39
III. La stratégie thérapeutique actuelle.....	41
1. Objectifs glycémiques.....	41
2. Les surveillances	43
3. Les dernières recommandations de 2013	44
Partie 3 : Quelques nouveaux traitements.....	52
I. Quoi de neuf depuis 2013 ?.....	52
1. Les biosimilaires	52
a. Définition	52
b. La notion de prescriptions hospitalières exécutées en ville.....	53
c. Les biosimilaires dans le diabète	54
❖ <i>Abasaglar</i> [®] 100 UI/mL	54
❖ <i>Lusduna</i> [®] 100 UI/mL.....	56
2. Toujeo [®] 300 UI/mL	57
3. Les nouveaux analogues de l'insuline rapide.....	60
a. Humalog [®] 200 UI/mL	60
b. Fiasp [®] 100 UI/mL	61
4. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 à action prolongée	62
a. Bydureon [®] (exénatide).....	62
b. Trulicity [®] (dulaglutide).....	63
5. Xultophy [®]	65
II. Autres traitements existants mais non commercialisés en France.....	68
1. Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2.....	68

a.	Mécanisme d'action.....	68
b.	Les spécialités commercialisées.....	72
c.	Indications.....	73
d.	Effets indésirables et contre-indications.....	74
e.	Précautions d'emploi.....	75
f.	Les interactions.....	76
g.	Études comparatives et sécurité cardiovasculaire.....	76
h.	Place des « glifozines » dans la stratégie.....	79
i.	D'autres perspectives.....	80
2.	Le lixisénatide (Lyxumia®).....	81
3.	Le sémaglutide (Ozempic®).....	82
4.	Retour sur la sécurité cardiovasculaire des agonistes des récepteurs du GLP-1 et des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2.....	84
Partie 4 :	Vers de nouvelles stratégies ?	86
I.	ADA / EASD	86
1.	Les objectifs glycémiques.....	86
2.	Stratégie de prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2.....	87
II.	NICE.....	89
1.	Prise en charge globale.....	89
2.	Les objectifs glycémiques.....	89
3.	Stratégie de prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2.....	89
III.	Prise de position de la Société Francophone du Diabète	92
1.	La prise en charge globale du patient.....	92
a.	Les objectifs glycémiques.....	92
b.	Les pré-requis aux traitements.....	93
c.	Les thérapeutiques.....	93
d.	Les risques micro et macro-angiopathiques.....	95
2.	Stratégie de prise en charge de la SFD.....	95
a.	Cas général.....	96
b.	Cas particuliers.....	100
3.	Dimension économique.....	104
Partie 5 :	Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du diabète de type 2.....	105
I.	Rôle de prévention et de dépistage.....	105
II.	Rôle d'accompagnement et d'éducation thérapeutique.....	105
CONCLUSION		109
Annexes		111
Bibliographie		125

Liste des figures

Figure 1 : évolution de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement de 2006 à 2012.....	18
Figure 2 : cellules des îlots de Langerhans.....	21
Figure 3 : schéma des différentes étapes de la synthèse de l'insuline	22
Figure 4 : stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose	23
Figure 5 : évolution de l'insulinosécrétion en fonction de l'avancée du diabète	29
Figure 6 : insulino-résistances hépatique et périphérique.....	30
Figure 7 : constitution d'une assiette équilibrée pour un repas	36
Figure 8 : les différentes étapes de l'éducation thérapeutique du patient	38
Figure 9 : schéma représentatif des différents mécanismes d'action des traitements antidiabétiques.....	41
Figure 10 : stratégie médicamenteuse – cas général	46
Figure 11 : stratégie médicamenteuse – cas général – intolérance ou contre-indications à la metformine	47
Figure 12 : stratégie médicamenteuse – cas général – intolérance ou contre-indications aux sulfamides hypoglycémifiants.....	48
Figure 13 : différences entre un médicament générique et un médicament biosimilaire.....	52
Figure 14 : photographie des stylos Asabaglar® et Lantus® et du Lantus® sous la forme flacon	55
Figure 15 : profil pharmacocinétique / pharmacodynamique de Toujeo®.....	58
Figure 16 : concentration plasmatique d'insuline asparte en fonction du temps ...	61
Figure 17 : excrétion urinaire de glucose chez le sujet sain.....	69
Figure 18 : mécanisme du transport du glucose dans le segment S1 du tubule proximal	69
Figure 19 : excrétion urinaire du glucose chez le sujet diabétique de type 2	70
Figure 20 : excrétion urinaire du glucose chez le sujet diabétique de type 2 traité par un iSGLT2.....	71

Figure 21 : réabsorption rénale du glucose en présence d'inhibition complète du SGLT2.....	72
Figure 22 : facteurs utilisés pour déterminer les cibles d'HbA1C optimales.....	86
Figure 23 : recommandations générales de l'ADA pour la prise en charge médicamenteuse du DT2.....	87
Figure 24 : stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré les modifications du mode de vie et la monothérapie par metformine.....	97
Figure 25 : stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré les modifications du mode de vie et la bithérapie par metformine + iDPP-4.....	98
Figure 26 : stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré les modifications du mode de vie et une insuline basale bien titrée	100
Figure 27 : positionnement des iSGLT2 comme traitement alternatif aux stratégies thérapeutiques reconnues dans la prise de position de la SFD	104

Liste des tableaux

Tableau 1 : population cible du dépistage opportuniste du DT2	19
Tableau 2 : fréquence du DT2 chez les apparentés de diabétiques	28
Tableau 3 : taux d'incidence standardisés des complications liées au diabète en France en 2013.....	32
Tableau 4 : taux d'incidence standardisés des complications liées au diabète selon le sexe en France en 2013.....	32
Tableau 5 : conseils nutritionnels chez le sujet diabétique de type 2.....	35
Tableau 6 : récapitulatif des traitements antidiabétiques commercialisés en 2013	40
Tableau 7 : objectifs glycémiques selon le profil du patient	42
Tableau 8 : stratégie de surveillance des sujets diabétiques de type 2	43
Tableau 9 : résultats des études cliniques chez les patients diabétiques de type 2	58
Tableau 10 : les différents ADO commercialisés en France	93
Tableau 11 : les différentes insulines commercialisées en France	94
Tableau 12 : outil d'aide à la décision pour la prise en charge thérapeutique du DT2	96
Tableau 13 : utilisation des anti-hyperglycémiants selon la fonction rénale (DFG estimé).....	102

Liste des abréviations

ADA : Association Américaine du Diabète
ADO : Antidiabétiques oraux
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARS : Agence Régionale de Santé
ASG : Autosurveillance glycémique
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATP : Adénosine triphosphate
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain
CI : Contre-indication(s) (ou contre-indiqué(s))
CMU : Couverture Maladie Universelle
CV : cardiovasculaire(s)
DCI : Dénomination Commune Internationale
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DPP-4 : dipeptidyl peptidase
DT1 : Diabète de type 1
DT2 : Diabète de type 2
EASD : Association Européenne pour l'Étude du Diabète
EI : Effet(s) indésirable(s)
EMA : Agence Européenne du Médicament
ENTRED : échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques
ETP : Éducation Thérapeutique du Patient
FDA : Food and Drug Administration
GH : hormone de croissance
GIP : Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GLP-1 : Glucagon Like Peptide – 1
GLP1-RA : agoniste(s) des récepteurs du GLP-1
HAS : Haute Autorité de Santé
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HTA : hypertension artérielle
IAG : Inhibiteur(s) de l' α -glucosidase
IC : insuffisance cardiaque
IDM : infarctus du myocarde
iDPP-4 : inhibiteur de la dipeptidyl peptidase

IG : index glycémique
IMC : indice de masse corporelle
INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IR : insuffisance rénale
IRC : insuffisance rénale chronique
iSGLT2 : inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2
LFSS : loi de financement de la sécurité sociale
MACE : Major Adverse Cardiac Events
NICE : National Institute for Health and Care Excellence
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PD : pharmacodynamie
PK : pharmacocinétique
PRAC : Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance
RHD : règles hygiéno-diététiques
SFD : Société Francophone du Diabète
SGLT : co-transporteurs sodium-glucose
SMR : Service Médical Rendu
SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SU : sulfamide(s) hypoglycémiant(s)
TZD : thiazolidinedione
VIP : peptide vasoactif intestinal

INTRODUCTION

Le diabète est une affection chronique insidieuse qui touche plus de 422 millions de personnes dans le monde (1). En France, il concerne plus de trois millions de personnes et dans environ 92% des cas, il s'agit d'un diabète de type 2. Face à une évolution croissante, le diabète de type 2 constitue un véritable problème de santé publique. En effet, on assiste à un vieillissement des populations mais aussi à un changement dans les modes de vie qui laisse place à une alimentation déséquilibrée et à une réduction de l'activité physique. Cela favorise une apparition de l'obésité dès le plus jeune âge. Autant de facteurs de risque qui font du diabète une pathologie complexe et évolutive. Tout ceci entraîne de nombreuses complications et engendre des coûts majeurs, à la fois humains et financiers.

Aujourd'hui, la prise en charge du diabète de type 2 en France repose sur les recommandations émises en 2013 par la Haute Autorité de Santé (HAS). Néanmoins, ces dernières années, de nouveaux traitements antidiabétiques ont vu le jour. C'est le cas notamment des biosimilaires, des insulines superconcentrées, et de certaines spécialités permettant une administration hebdomadaire. De même, des données récentes sur la sécurité cardiovasculaire des antidiabétiques ont permis de montrer un avantage pour certains médicaments déjà commercialisés mais aussi pour une nouvelle classe qu'on espère voir arriver en France. Au regard d'un choix de thérapeutiques vaste et diversifié, un point d'actualité semble nécessaire, d'autant que l'ensemble de ces nouveautés ont amené certaines sociétés savantes étrangères et françaises à actualiser leurs recommandations.

Après avoir rappelé dans une première partie les différentes généralités concernant le diabète de type 2, il est intéressant d'exposer dans une deuxième partie les dernières recommandations en vigueur datant de 2013 émanant de la HAS. Dans une troisième partie, les nouveaux traitements commercialisés en France depuis 2013 seront présentés, ceux encore non disponibles, ainsi que quelques études les concernant. Puis, dans une quatrième partie, seront énoncées les nouvelles stratégies établies en Europe ou sur le continent nord-américain, pour enfin s'attarder sur la prise de position de la Société Francophone du Diabète qui apporte un nouveau regard sur les recommandations existantes. Enfin, dans une dernière partie, sera mis en exergue le rôle du pharmacien dans la prise en charge du diabète de type 2.

Partie 1 : Généralités sur le diabète de type 2

I. Définition

D'après l'organisation mondiale de la santé (OMS), « le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie) » (1).

« Le diabète de type 2 (appelé jadis diabète non insulino-dépendant ou diabète adulte) résulte de l'utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme. Il est souvent la conséquence d'un excès pondéral et de l'inactivité physique ».

Le diabète de type 2 (DT2) peut se définir de plusieurs façons (2) :

- une glycémie supérieure à 1,26 g/L (7,0 mmol/L) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises
- ou la présence de symptômes tels que polyurie, polydipsie, amaigrissement, le tout associé à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L)
- ou encore une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose.

Il s'agit d'une maladie silencieuse qui évolue sur plusieurs années et dont la découverte est souvent fortuite.

II. Épidémiologie en France (3)

Le diabète étant une maladie souvent asymptomatique, les données épidémiologiques sont difficiles à recueillir. De plus, les différents critères et méthodes de diagnostic employés compliquent les comparaisons temporo-spatiales de la prévalence du DT2.

Depuis 2003, le Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) couvre presque toute la population française (à l'exception de Mayotte), et enregistre toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux, y compris les médicaments. Les traitements utilisés dans le diabète (insuline et antidiabétiques oraux) étant spécifiques de la maladie, il est possible de connaître la prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France.

On retrouve ainsi en 2012, une prévalence globale du diabète de 4,6%, soit environ 3 000 000 de diabétiques traités pharmacologiquement en France (4), dont environ 92% des cas correspondent à un DT2. On retrouve dans la figure 1 l'évolution de la prévalence du diabète ces dernières années.

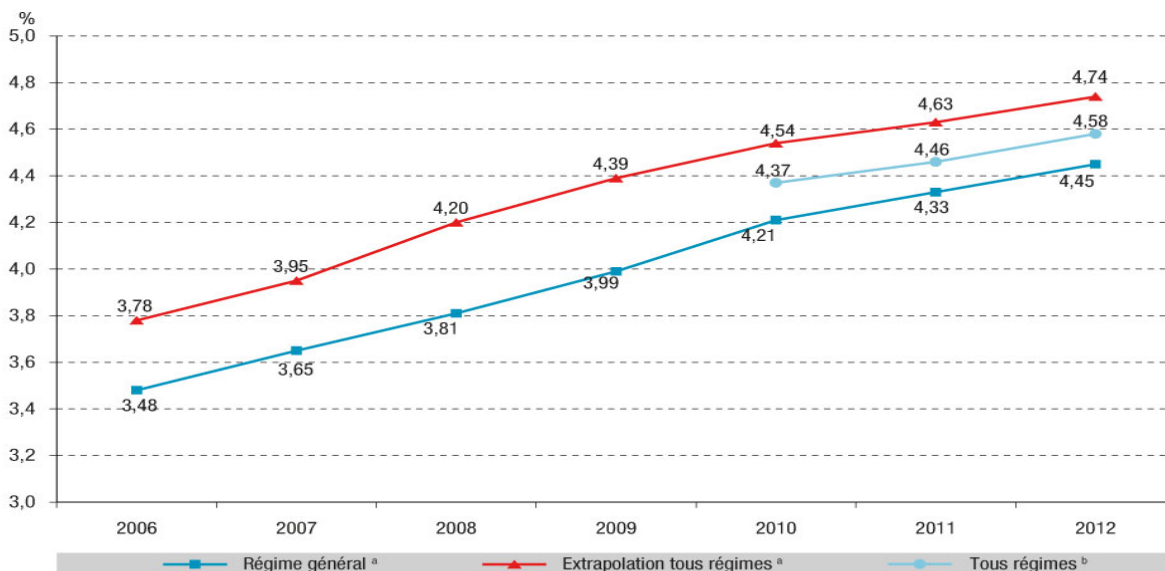


Figure 1 : évolution de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement de 2006 à 2012 (4)

En 2015, ce pourcentage est actualisé à 5,0% soit plus de 3,3 millions de personnes traitées pour un diabète (5).

De plus, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) estime qu'environ 20% des personnes diabétiques âgées de 18 à 74 ans (soit une personne sur cinq) ne sont pas diagnostiquées et souffrent donc d'un diabète sans le savoir (6). Depuis 2000, la prévalence est en augmentation continue même si on observe dernièrement un ralentissement. En effet, le taux de croissance annuel moyen était de 5,4% entre 2006 et 2009, contre 2,3% entre 2009 et 2013 (5). Cette progression est en partie liée au vieillissement des populations et à l'allongement de l'espérance de vie.

La prévalence va varier en fonction de l'âge, du poids, du sexe, de la situation géographique et de la situation socio-économique.

En effet, la prévalence du diabète augmente avec l'âge. On retrouve une prévalence de 0,5% avant l'âge de 45 ans, contre 9,7% pour les 45 ans et plus (4).

L'enquête ObEpi (7) montre que dans la population adulte française, la prévalence de l'obésité est passée de 8,5 % en 1997 à 15% en 2012. Le surpoids ainsi que le tour de taille ont également augmenté. Néanmoins, on observe un ralentissement de cette progression entre 2009 et 2012. De plus, cette enquête révèle qu'en comparaison à un sujet de corpulence normale, on retrouve trois fois plus de personnes qui déclarent un diabète chez les sujets en surpoids et sept fois plus chez les sujets obèses. En effet, 43,1% des patients diabétiques de type 2 sont obèses. Cependant, il existe un écart important selon le sexe car cela représente 39,9% des hommes contre 47% des femmes (8).

D'une manière générale, à âge égal, la prévalence est plus élevée chez l'homme (5,5%) que chez la femme (3,8%). On retrouve une exception pour les départements d'outre-mer où l'inverse se produit.

A noter également que la prévalence est plus élevée dans les régions du Nord-Est telles que les Hauts-de-France ou le Grand Est ; tandis qu'elle est beaucoup plus basse dans les régions de l'Ouest telles que la Bretagne, les Pays-de-La-Loire et la Basse-Normandie.

La prévalence est par ailleurs plus élevée chez les personnes présentant des difficultés financières. Chez les moins de 60 ans, la prévalence du diabète traité est deux fois plus élevée chez les personnes bénéficiant de la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C), mutuelle gratuite destinée aux personnes qui ont de faibles ressources, que chez les autres.

III. Facteurs de risque

Les facteurs de risque du DT2 sont nombreux. Le tableau 1 en propose un résumé.

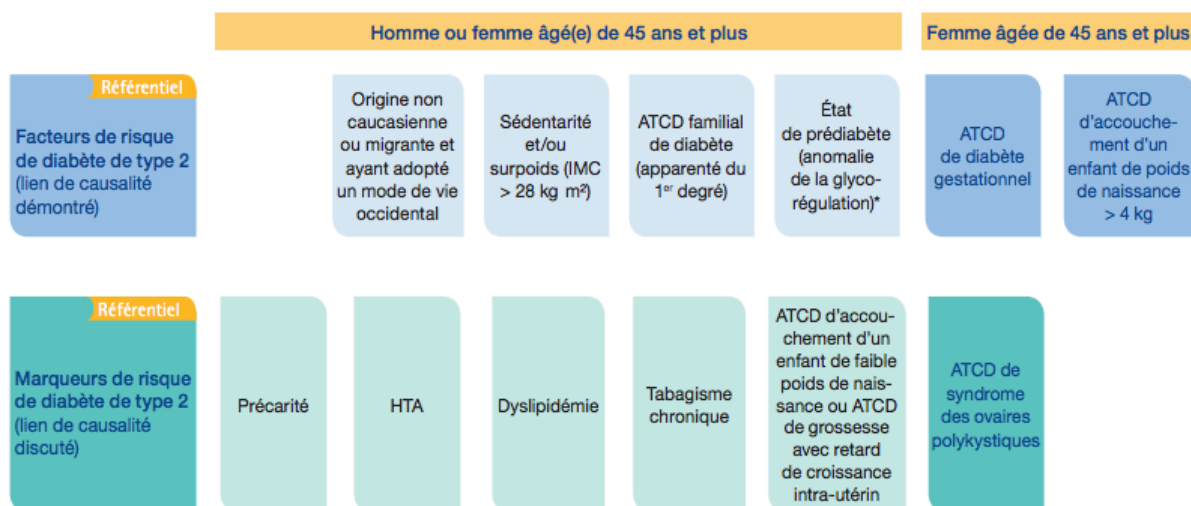


Tableau 1 : population cible du dépistage opportuniste du DT2 (9)

Plusieurs comorbidités viennent aggraver le pronostic vital des patients diabétiques. C'est le cas du syndrome métabolique associant surpoids, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypertension artérielle ; mais aussi du tabagisme chronique, de l'apnée du sommeil et du risque de cancer.

L'incidence du DT2 augmente avec l'âge avec un pic entre 75 et 79 ans (6). Physiologiquement, on observe une augmentation de l'insulinorésistance, une diminution de la masse maigre utilisatrice de glucose, et une légère réduction de l'insulinosécrétion avec l'âge. Le vieillissement favorise donc le développement du DT2. Ceci explique que la prévalence du diabète augmente avec l'âge.

Néanmoins, le DT2 apparaît de plus en plus chez les sujets jeunes. C'est le cas notamment chez les personnes obèses, où les hyperglycémies provoquées par voie orale systématiques conduisent à une intolérance au glucose chez 25% des enfants et à un DT2 chez 4% des adolescents.

Le surpoids, l'obésité et la sédentarité sont majoritairement responsables de la morbidité liée au diabète dans le monde. Ce sont des facteurs modifiables sur lesquels on peut agir.

Une étude a comparé deux groupes d'indiens Pimas (10) :

- un groupe vivant au Mexique avec un mode de vie ancestral,
- l'autre vivant en Arizona avec un mode de vie occidental.

Pour des âges et sexes semblables, l'indice de masse corporelle (IMC), l'apport en lipides et la prévalence du diabète sont beaucoup plus élevés chez ceux vivants en Arizona. Par ailleurs, l'activité physique est presque quatre fois supérieure chez les Pimas mexicains. On comprend donc bien l'importance du mode de vie sur le risque de développer un DT2, ainsi que l'impact de l'alimentation et de l'activité physique.

Néanmoins, les Pimas mexicains ont une prévalence du diabète trois fois plus élevée que la population générale, malgré des apports caloriques et un IMC un peu plus bas. Ceci met en évidence le rôle des facteurs génétiques dans la survenue du DT2.

Des études (11) ont mis en évidence l'effet préventif majeur de l'activité physique et d'un régime adapté sur la survenue du DT2 chez les sujets à risque.

On constate par ailleurs un lien entre l'augmentation de la prévalence du tour de taille, de l'obésité, et les difficultés financières (7).

En 2006, en France, un surpoids était noté chez 18 % des enfants de 3 à 17 ans contre 5 % en 1980.

En prévention, il est donc nécessaire de s'adresser à la jeune population en promouvant l'activité physique et la réduction de consommation de graisses et d'aliments hypercaloriques.

IV. Physiopathologie

1. Le pancréas (12)

Le pancréas est un organe rétropéritonéal, situé en avant du rein gauche. Il s'agit d'une glande endocrine à l'origine de sécrétions hormonales multiples et exocrine à l'origine d'enzymes intervenant dans la digestion. La plupart des hormones sont produites par les îlots de Langerhans (figure 2) et jouent un rôle dans la

glycorégulation. C'est le cas de l'insuline, du glucagon, de la somatostatine et des polypeptides pancréatiques.

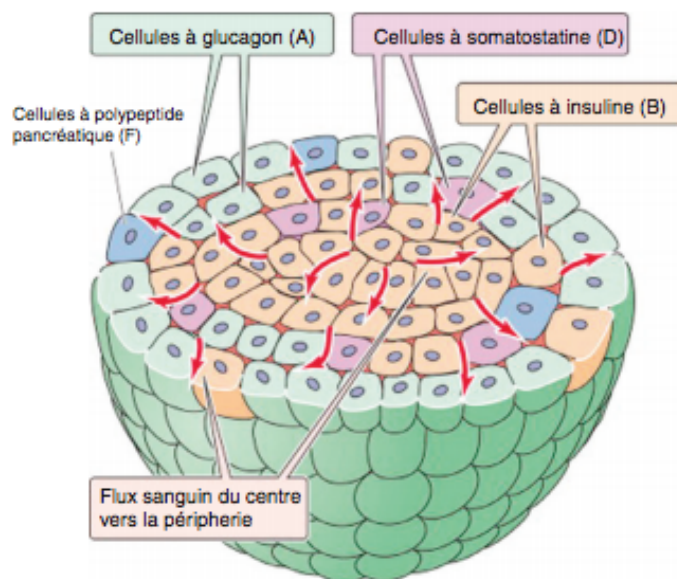


Figure 2 : cellules des îlots de Langerhans (12)

Les cellules des îlots de Langerhans sont de 1 à 10 million(s) mais ne représentent que 1% du poids du pancréas. On retrouve :

- Les cellules β , productrices d'insuline. Elles sont situées au centre et sont les plus nombreuses.
- Les cellules α , productrices du glucagon. Elles sont plutôt en périphérie et le long des axes vasculaires. Ce sont les plus volumineuses.
- Les cellules δ , productrices de somatostatine. Elles possèdent des connexions avec les cellules α et β , et sont les moins nombreuses.
- Les cellules F, productrices de polypeptides pancréatiques. Elles sont plutôt périphériques et rares.

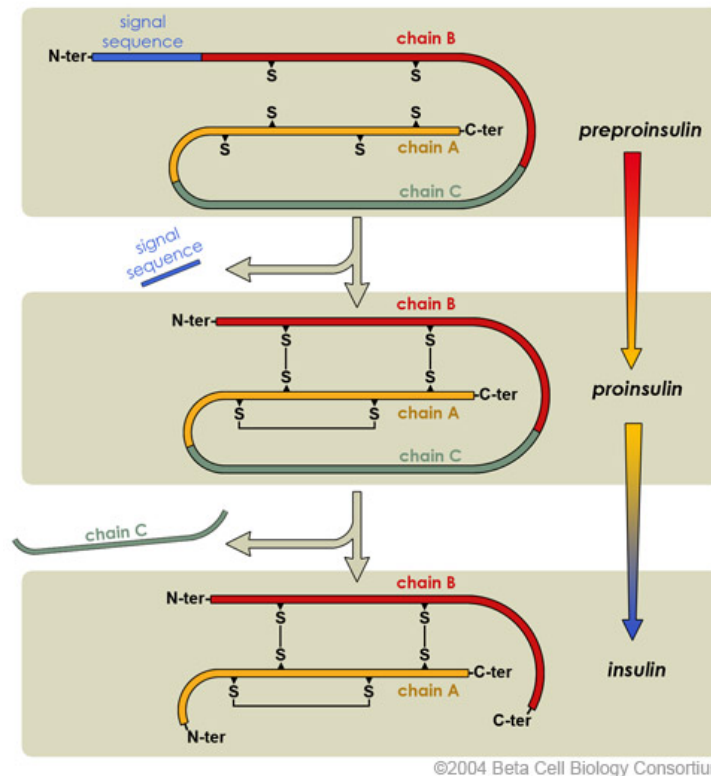
D'autres cellules, dites neuroendocrines, sont annexées aux canicules pancréatiques. Elles sont productrices de peptides tels que la sérotonine, la gastrine, la calcitonine, la substance P, le peptide vasoactif intestinal (VIP), et la cholécystokinine.

a. L'insuline (12,13)

❖ Structure

L'insuline a comme précurseur la prépro-insuline qui sera clivée en pro-insuline. Après clivage du peptide C, cette pro-insuline donne naissance à l'insuline.

L'insuline est donc un hétérodimère composé d'une chaîne A et d'une chaîne B reliées entre elles par des ponts disulfures (figure 3).



©2004 Beta Cell Biology Consortium

Figure 3 : schéma des différentes étapes de la synthèse de l'insuline (14)

L'insuline et le peptide C circulent sous forme libre dans le sang. Presque la moitié de l'insuline est dégradée par le foie, puis captée par le muscle et dégradée par le rein. Sa demi-vie est donc très brève (5 minutes).

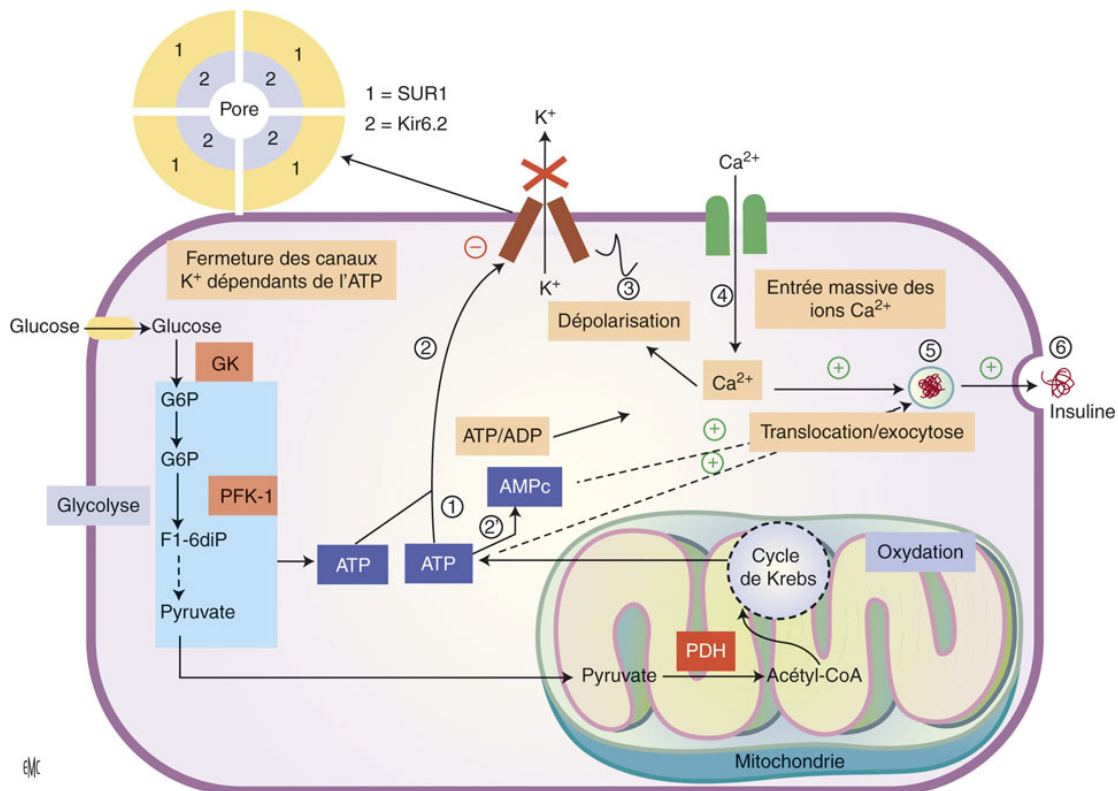
Le peptide C a une demi-vie plus longue (10 à 12 minutes) car il n'est métabolisé que par le rein. C'est donc un très bon reflet de l'insulinosécrétion (mieux que l'insuline elle-même) (12).

A pH neutre et à concentrations physiologiques, l'insuline est sous la forme monomérique. Cela correspond à sa forme active. Elle peut se dimériser spontanément à pH neutre ou acide et à des concentrations supraphysiologiques. A l'aide de deux atomes de zinc, trois dimères peuvent s'associer et former des hexamères. Ces hexamères forment des cristaux et constituent ainsi la forme de stockage majeure de l'insuline dans les granules de sécrétion.

❖ Synthèse de l'insuline

Le glucose est le plus puissant agent de la biosynthèse de l'insuline. Il entre dans la cellule β par l'intermédiaire du transporteur GLUT.

Ce glucose est ensuite phosphorylé en glucose-6-phosphate (G6P) par la glucokinase (glucose sensor = détecteur de glucose). Ce G6P sera principalement utilisé par la voie de la glycolyse et de la respiration oxydative. Cela permet, entre autres, la production d'ATP qui conduit à une dépolarisation membranaire et ainsi à l'augmentation de la concentration cytosolique du calcium aboutissant à l'exocytose des grains de sécrétion d'insuline (figure 4).



ATP : adénosine triphosphate ; GK : glucokinase ; PFK-1 : phosphofructokinase 1 ; PDH : pyruvate déshydrogénase ; SUR1 : récepteur aux sulfonylurées. L'image en cartouche représente une coupe transversale du canal potassique. 1 à 6 : les différentes étapes du couplage stimulus-sécrétion

Figure 4 : stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose (13)

❖ Rôle de l'insuline

L'insuline est une hormone hypoglycémisante qui va :

- Favoriser la glycogénogenèse (stockage du glucose sous forme de glycogène) et la glycolyse
- Inhiber la néoglucogenèse et la glycolyse.
- Favoriser l'action de la lipoprotéine lipase permettant le stockage des lipides, et augmenter la lipogenèse.
- Inhiber la lipolyse et la cétoxydation
- Augmenter la protéosynthèse et diminuer la protéolyse.
- Favoriser l'entrée du potassium et du phosphore dans les cellules
- A forte dose, elle possède un léger effet de rétention hydrosodée.

Elle a donc un rôle anabolique, permettant le stockage de l'énergie. Elle agit sur le foie, le muscle et le tissu adipeux.

❖ Rôle du système nerveux sur l'insuline

Avant l'ingestion des aliments, l'activation du système nerveux parasympathique constitue « la phase céphalique » de la sécrétion d'insuline. Grâce notamment à des neurones sensoriels oropharyngés, cette phase permet d'anticiper l'augmentation de la glycémie post prandiale car elle génère un pic précoce de la sécrétion d'insuline avant même que le glucose n'ait atteint le tube digestif.

L'activation du système nerveux sympathique permet d'inhiber la sécrétion d'insuline au cours du stress. Elle joue un rôle physiologique important, notamment au cours de l'exercice physique.

❖ L'effet des incrétines (15)

Les incrétines sont deux hormones gastro-intestinales :

- Le GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*) qui est produit par les cellules K du duodénum
- Le GLP-1 (*Glucagon Like Peptide – 1*) qui est produit dans les cellules L du jéjunum et de l'iléon

Le glucose, mais aussi les acides aminés et les acides gras libres, déclenchent leur sécrétion. Lorsque la glycémie s'élève, les incrétines se lient à des récepteurs à la surface des cellules β et potentialisent la sécrétion de l'insuline (les lipides sont les plus forts stimulateurs de la sécrétion de GIP et de GLP-1).

Chez un sujet en bonne santé, la contribution de l'effet incrétine à la sécrétion d'insuline en réponse au glucose est estimée à 60 – 70 %.

Ces deux hormones ont une demi-vie très courte (sept minutes pour GIP et deux minutes pour GLP-1) car elles sont rapidement dégradées par la dipeptidyl peptidase (DPP-4).

Le GLP-1 contribue à atténuer l'hyperglycémie post prandiale car il :

- améliore l'utilisation du glucose et l'insulinosensibilité
- inhibe de façon directe et permanente la sécrétion du glucagon. Cela lui donne un effet « anti-hyperglycémiant ». Ce n'est pas le cas du GIP.
- ralentit la vidange gastrique
- augmente la satiété et diminue la prise alimentaire
- a un effet anti apoptotique sur les cellules β .

Le GIP, quant à lui, favorise le stockage des acides gras en stimulant la lipoprotéine lipase et inhibe la lipolyse.

Chez les diabétiques de type 2, la sécrétion du GLP-1 diminue tandis que celle du GIP augmente.

❖ Les éléments stimulant ou inhibant la sécrétion de l'insuline

Les éléments ayant un effet insulino-sécréteur sont :

- Le glucose, les acides gras et les corps cétoniques
- Les amino-acides glucoformateurs tels que le fructose, le ribose et le mannose
- La cholécystokinine

- Le glucagon, le cortisol, l'hormone de croissance (GH), les hormones thyroïdiennes, l'acétylcholine, le VIP et la stimulation du nerf pneumogastrique

Les éléments qui inhibent l'insulino-sécrétion :

- La somatostatine
- La leptine : cytokine synthétisée par le tissu adipeux sous-cutané
- Les catécholamines : elles ont une affinité plus grande pour les récepteurs B que pour les récepteurs A_{2A}, à la surface de la cellule β . Ainsi, à de très faibles concentrations, ils stimulent la sécrétion d'insuline. Mais comme la densité des récepteurs A présents sur la cellule β est beaucoup plus grande que celle des récepteurs B, quand la concentration de noradrénaline s'élève, on obtient une inhibition de la sécrétion d'insuline. Ainsi dans les conditions physiologiques normales et lors d'un stress, l'effet résultant est toujours une atténuation de la sécrétion d'insuline.

La ghréline est un peptide orexigénique produit par les cellules X/A de la muqueuse gastrique et les cellules ε dans l'îlot pancréatique. Elle joue un rôle dans l'homéostasie glucidique. Ce rôle est sujet à controverses car selon les conditions expérimentales, elle induit soit la stimulation, soit l'inhibition de la sécrétion d'insuline.

b. Le glucagon (12,16)

Ayant comme précurseur le proglucagon, le glucagon est composé d'une seule chaîne polypeptidique. Métabolisé par le foie et le rein, sa demi-vie est courte (5 minutes). Les formes circulantes étant très hétérogènes, il est difficile de le doser. Il se fixe sur des récepteurs spécifiques et permet la synthèse intracellulaire d'AMPc.

❖ Rôle du glucagon

Le glucagon est une hormone hyperglycémiant qui va :

- Contribuer à la production endogène de glucose par le foie en stimulant la :
 - Glycogénolyse : libération de résidus glycosylés stockés dans l'hépatocyte sous forme de glycogène, ceci de manière rapide mais transitoire
 - Néoglucogénèse : synthèse du glucose à partir de substrats tels que le lactate, les acides aminés ou le glycérol, ceci de façon plus tardive mais prolongée.
- Inhiber la glycogénogénèse et la glycolyse
- Stimuler la lipase hormonosensible (LHS) ayant ainsi un effet lipolytique et stimuler la cétogénèse
- Augmenter la protéolyse
- Inhiber la sécrétion et la motricité gastrique
- Favoriser la sécrétion de GH et de catécholamines

- Avoir un effet inotrope et chronotrope positif sur le myocarde
- Avoir un léger effet hypocalcémiant.

Il a donc plutôt un rôle catabolique, permettant la libération de l'énergie. Il agit sur le foie.

L'hyperglycémie provoquée par la prise alimentaire inhibe sa sécrétion. En revanche, lors de stress physiologique (jeûne, exercice physique) ou pathologique (infection), sa sécrétion est augmentée sous l'action du système nerveux sympathique.

En général, les concentrations seront inverses à celles de l'insuline.

❖ Les éléments stimulant ou inhibant la sécrétion de glucagon

Les éléments qui augmentent la sécrétion du glucagon :

- L'hypoglycémie
- Les amino-acides (arginine ++), les catécholamines, le VIP, le GIP
- La stimulation du nerf pneumogastrique

Les éléments qui inhibent :

- L'insuline
- Les acides gras libres
- La somatostatine

c. La somatostatine

La somatostatine est un neurotransmetteur libéré par des terminaisons nerveuses sympathiques de l'îlot de Langerhans et une hormone sécrétée par les cellules δ . Elle inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon. Elle inhibe également la motricité et les sécrétions digestives, conduisant à un retard de l'absorption des aliments.

2. Mécanisme physiopathologique du diabète de type 2

a. Histoire de la maladie

D'une manière générale, la maladie se déroule en trois phases (9) :

- **Une phase de prédiabète** marquée par des anomalies de la glycorégulation qui constituent un facteur de risque du diabète. Elle se caractérise par :
 - o Une hyperglycémie modérée à jeun : glycémie à jeun supérieure à 1,10 g/L (normale) mais inférieure à 1,26 g/L (seuil défini pour le DT2)
 - o Et/ou une intolérance au glucose : glycémie sur plasma veineux comprise entre 1,4 et 1,99 g/L, 2 heures après ingestion de 75g de glucose.
- **Une phase asymptomatique** qui peut être plus ou moins longue (environ 10 ans). On retrouve uniquement une glycémie supérieure à la normale.
- **Une phase clinique symptomatique** avec des complications aiguës et chroniques

❖ Généralités

Après un repas copieux, la glycémie augmente, le pancréas libère donc de l'insuline. Cette hormone permet l'entrée du glucose dans les cellules de l'organisme qui en ont besoin pour fonctionner mais permet aussi le stockage du glucose principalement dans le foie et le muscle. Cela inhibe la production endogène de glucose.

Ces mécanismes permettent de s'opposer à la hausse de la glycémie.

Après un jeûne prolongé, le pancréas détecte une baisse de la glycémie dans le sang et sécrète donc le glucagon qui permet la libération du glucose stocké dans les cellules du foie (glycogénolyse) ou la production endogène de glucose (néoglucogenèse). Ce mécanisme empêche l'hypoglycémie.

Il existe donc un équilibre dynamique entre le foie et le pancréas qu'on appelle homéostasie.

Après un repas riche en protéines, les concentrations de glucagon et d'insuline augmentent. L'hyperglucagonémie favorise la captation des acides aminés par le foie et contribue ainsi à leur conversion en glucose.

❖ Deux formes de diabète de type 2

Les formes monogéniques (17)

Elles sont liées à un déficit isolé de l'insulinosécrétion. Elles représentent 5 à 10% des cas de DT2, dont les diabètes de type MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) et les diabètes mitochondriaux dits MIDD (*Maternally Inherited Diabetes and Deafness*). Pour ces formes, les patients présentent un poids normal, voire bas, et le rôle de l'environnement est limité, voire absent.

Les formes communes (17)

Elles sont liées à un déficit de l'insulinosécrétion (insulinopénie) et à une diminution de la sensibilité des tissus cibles à l'insuline (insulinorésistance), touchant principalement le foie, le muscle et le tissu adipeux. Elles représentent 90 à 95% des cas.

Dans ce cas, de multiples facteurs entrent en compte dont les facteurs héréditaires (tableau 2) et des facteurs liés à l'environnement (obésité, sédentarité...)

En effet, plusieurs gènes ayant un rôle dans la synthèse de l'insuline ou dans le développement pancréatique sont incriminés. Plus de 80 loci associés au risque de DT2 ont été mis en évidence. Parmi ces gènes, on peut citer le TCF7L2 présent dans la plupart des populations et connu depuis longtemps.

Population générale française	2 à 4%
Jumeaux vrais	90 à 100%
Deux parents diabétiques	30 à 60%
Un apparenté au premier degré	10 à 30%

Tableau 2 : fréquence du DT2 chez les apparentés de diabétiques (17)

b. Altération de l'insulinosécrétion (18)

❖ Anomalies de la pulsativité de la sécrétion d'insuline

Chez des personnes non diabétiques, l'insuline, à l'état basal, est sécrétée de façon pulsatile avec des pics de périodicité rapide entre 10 et 15 minutes et des oscillations plus lentes de périodicité entre 60 et 120 minutes. Ce caractère oscillatoire limite le risque de surcharge calcique et d'apoptose de la cellule B et, ainsi, la protège.

Lors d'un DT2, on note très précocement une disparition de la sécrétion oscillatoire rapide de l'insuline. Cela est en partie responsable du dysfonctionnement insulinaire.

❖ Anomalies de la cinétique de l'insulinosécrétion

Chez les patients diabétiques de type 2, la phase précoce de l'insulinosécrétion disparaît dès que les glycémies à jeun dépassent 1,15 g/L. Cela apparaît également très tôt au cours de la maladie.

❖ Anomalies quantitatives et qualitatives de l'insulinosécrétion

Quel que soit le poids du sujet, et que ce soit à l'état basal ou après ingestion de glucose, on retrouve une insulino-pénie franche. Il y a également une sécrétion anormale de pro-insuline et de peptides immatures qui représentent 60% des peptides sécrétés par les cellules B. Cette sécrétion excessive de prohormones est également observée très précocement.

❖ Évolution des altérations

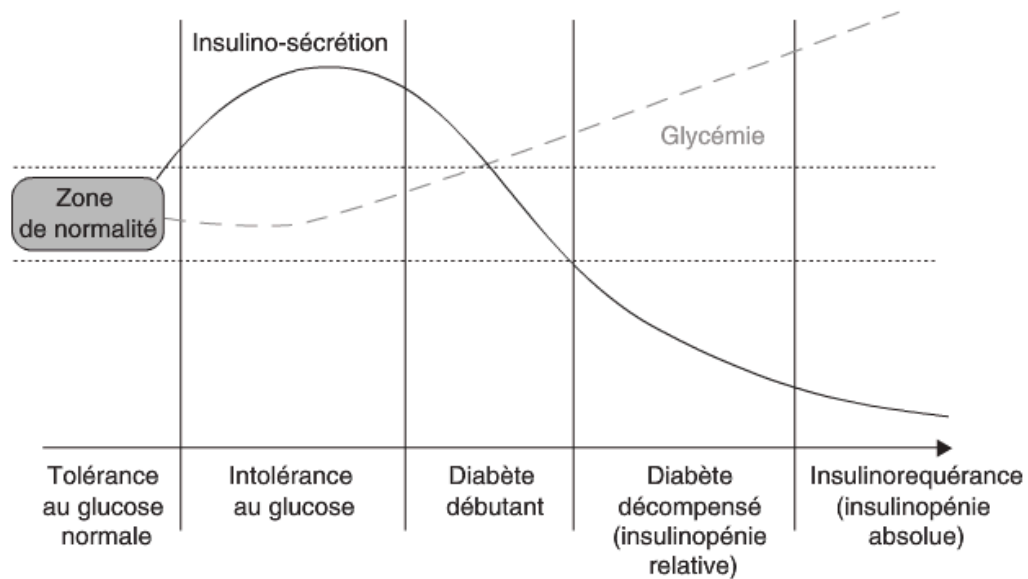


Figure 5 : évolution de l'insulinosécrétion en fonction de l'avancée du diabète (17)

Avec le temps, l'insulinosécrétion se réduit de façon progressive (figure 5). L'exposition chronique des cellules B à l'hyperglycémie (glucotoxicité) et à de fortes concentrations de triglycérides et d'acides gras libres circulants (lipotoxicité) altère de façon progressive et irréversible l'insulinosécrétion. L'agression radicalaire ainsi que la glycation avancée des protéines en sont également responsables.

Chez un patient diabétique de type 2, le nombre de cellules B (qui reflète la quantité d'insuline sécrétée par le pancréas) diminue de 20 à 40%.

Ce trouble évolutif et inéluctable s'aggrave avec l'âge et la durée du diabète, pouvant conduire à terme au diabète insulinorequérant.

c. Altération de l'insulinosensibilité : insulinorésistance (18)

Elle se traduit par l'incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau de ses organes cibles (figure 6) :

- Au niveau du tissu adipeux, on retrouve une augmentation de la lipolyse et donc des acides gras circulants.
- Au niveau du muscle, on assiste à un défaut de captation du glucose lors de la charge en glucose
- Au niveau du foie, il y a une augmentation de la production de glucose, à l'origine de l'hyperglycémie à jeun.

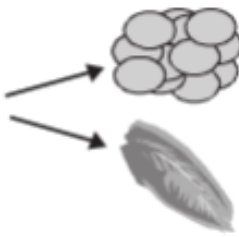

Type d'insulinorésistance	Lieu	Conséquences
Insulinorésistance périphérique		<ul style="list-style-type: none"> - ↗ lipolyse - ↘ captage et utilisation du glucose
		<ul style="list-style-type: none"> - ↘ clairance des TG - ↘ captage et utilisation du glucose
Insulinorésistance hépatique		<ul style="list-style-type: none"> - ↗ production du glucose - ↗ synthèse des VLDL

Figure 6 : insulinorésistances hépatique et périphérique (17)

L'insulinorésistance n'est pas responsable d'un diabète si elle est isolée (sans déficit de l'insulinosécrétion). C'est le cas chez la majorité des sujets obèses. En revanche cette insulinorésistance est révélatrice du diabète ou de l'hyperglycémie dans le DT2.

Chez les patients diabétiques de type 2, il existe également un défaut d'utilisation splanchnique du glucose (foie et intestin) qui contribue à l'hyperglycémie post-prandiale. A l'inverse, chez les sujets obèses, l'utilisation splanchnique paraît accrue, ce qui peut les protéger de l'hyperglycémie post prandiale. Ainsi, le glycogène hépatique est élevé chez le patient obèse non diabétique tandis qu'il sera diminué chez le patient diabétique de type 2. L'activité de la glucokinase est réduite de 50% chez le patient diabétique de type 2 obèse.

La sédentarité et la réduction de l'activité physique entraînent une diminution du captage du glucose par les muscles et une résistance à l'action de l'insuline.

❖ L'obésité

L'obésité est associée dans 80% des cas au DT2. L'accumulation de graisse au niveau abdominal est un facteur de majoration de l'insulinorésistance.

En effet, les acides gras libérés en grande quantité par le tissu adipeux viscéral fournissent au foie l'énergie nécessaire à la néoglucogenèse et favorisent la synthèse hépatique des triglycérides. Les acétyl-CoA issus d'acides gras libérés par le tissu adipeux ou provenant de dépôts locaux peuvent aussi réduire la captation du glucose par les tissus concernés. Au niveau du muscle, on retrouve une compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé. Il y a donc une diminution du stockage et de l'utilisation du glucose au niveau musculaire.

Les acides gras favorisent l'hyperglycémie post prandiale en perturbant l'inhibition de l'insuline sur la production endogène de glucose. Ainsi, diminuer la lipolyse permet de réduire la production endogène de glucose et donc l'hyperglycémie chez les diabétiques de type 2 obèses.

De plus, le tissu adipeux des patients diabétiques de type 2 secrète davantage d'adipocytokines (TNF- α , interleukine 6, résistine) qui inhibent la voie de signalisation de l'insuline. La sécrétion d'adiponectines qui stimulent l'utilisation musculaire du glucose par la voie de l'AMPK est en revanche réduite.

Ainsi, une prise de poids va favoriser la survenue d'un état prédiabétique et son évolution vers un DT2. Une fois le diabète déclaré, un excès pondéral augmente la glycémie.

L'obésité est caractérisée par une insulino-résistance. Pour y faire face, cela entraîne une augmentation de la masse de cellules B et donc une augmentation de la production d'insuline. Si cette compensation est absente ou insuffisante, la glycémie s'élève conduisant tout d'abord à une simple hyperglycémie modérée à jeun ou à une intolérance au glucose, puis à l'apparition d'un DT2 franc.

V. Complications

Après 10 à 20 ans d'évolution, une hyperglycémie prolongée conduit à :

- Des complications microvasculaires : rétinopathie, néphropathie, neuropathie
- Des complications macrovasculaires : athérosclérose, infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC), artérite des membres inférieurs

La neuropathie conduit à une hypoesthésie et favorise les déformations ostéoarticulaires. Cela conduit au niveau du pied, à des points d'appui anormaux ou anormalement sollicités. Des durillons (hyperkératoses) se développent, et par des pressions répétées finissent par se fissurer et creuser la plaie.

L'artériopathie et la neuropathie, seules ou combinées, conduisent donc à l'apparition des plaies podologiques. Cela va du mal perforant plantaire (neuropathie pure), à l'ischémie d'orteil ou du membre (artériopathie pure). L'infection sur l'un ou l'autre de ces processus va constituer un facteur aggravant pouvant conduire à une nécrose du pied du diabétique.

La plaie est presque toujours d'origine mécanique (agression externe, kératose, chaussure). Aujourd'hui, un patient diabétique sur dix risque au moins une amputation d'orteil. Pour prévenir ces amputations, il faut éviter les plaies (17).

Le diabète est aussi un facteur de risque de caries, de gingivites et parodontites, conduisant à une chute précoce des dents.

A l'aide du SNIIRAM et du réseau épidémiologique et information en néphrologie (REIN), des estimations des taux d'incidence des complications ont pu être recensées (tableaux 3 et 4) lors des hospitalisations.

	Population diabétique (/100 000)	Population non diabétique (/100 000)	Indice comparatif d'incidence
Infarctus du myocarde	367	168	2,2
Accident vasculaire cérébral	470	301	1,6
Démarrage d'un traitement de suppléance pour insuffisance rénale chronique terminale^a	91	10	9,2
Amputations d'un membre inférieur	232	33	7,0
Plaies du pied	610	123	5,0

^a Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne 2010 : Eurostat, population EU-27 chez les personnes âgées de plus de 45 ans.

^b Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne 2010 : Eurostat, population EU-27.

Tableau 3 : taux d'incidence standardisés des complications liées au diabète en France en 2013 (19)

	Hommes (/100 000)	Femmes (/100 000)	Indice comparatif d'incidence
Infarctus du myocarde	469	236	2,0
Accident vasculaire cérébral	530	397	1,4
Démarrage d'un traitement de suppléance pour insuffisance rénale chronique terminale^a	104	77	1,4
Amputations d'un membre inférieur	322	125	2,6
Plaies du pied	732	454	1,6

^a Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne 2010 : Eurostat, population EU-27 chez les personnes âgées de plus de 45 ans.

^b Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne 2010 : Eurostat, population EU-27.

Tableau 4 : taux d'incidence standardisés des complications liées au diabète selon le sexe en France en 2013 (19)

On retrouve également des disparités socio-économiques et régionales. En effet, les personnes bénéficiant de la CMU, ainsi que celles résidant dans les communes les plus défavorisées ont des hospitalisations plus fréquentes.

En ce qui concerne les décès notamment ceux liés à une pathologie cardiaque ischémique, une maladie cérébrale vasculaire, une insuffisance rénale (IR) ou hépatique ; la mortalité (à âge égal et toutes causes confondues) est 1,5 à 2 fois plus élevée chez les personnes diabétiques que chez les personnes non diabétiques.

Partie 2 : Dernières recommandations en vigueur

La prise en charge actuelle du DT2 repose sur trois aspects majeurs. Tout d'abord, il est primordial de bien suivre les mesures hygiéno-diététiques à travers une alimentation équilibrée, une activité physique régulière, et la perte de poids. Puis, l'éducation thérapeutique est indispensable afin que le patient comprenne l'importance du traitement et puisse l'adapter au mieux. Enfin, des traitements médicamenteux vont être mis en place.

Cette prise en charge passe également par le traitement des autres facteurs de risques cardiovasculaires (CV) et des complications du diabète.

I. Les mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques constituent la première ligne dans la stratégie de prise en charge du DT2. Elles améliorent la glycémie et agissent sur les facteurs de risques associés au diabète.

Elles sont un préalable essentiel au traitement médicamenteux et elles doivent être poursuivies pendant toute la durée de prise en charge. Les études DPP (*Diabetes Prevention Program*) (20) et DPS (*Finnish Diabetes Prevention Study*) (21) ont révélé l'efficacité des mesures hygiéno-diététiques sur la prévention du diabète. En effet, l'association d'une réduction des graisses alimentaires, d'un régime hypocalorique et d'une activité physique modérée conduit à une diminution de la prévalence du DT2.

1. L'exercice physique

Une activité physique régulière améliore la sensibilité à l'insuline et l'insulinorésistance. Elle permet également un bon équilibre glycémique car elle diminue et stabilise la glycémie. Elle prévient ou retarde l'apparition du diabète chez le sujet prédiabétique et les complications liées au diabète. Elle contribue également à diminuer la masse grasse au profit de la masse maigre et facilite ainsi la perte de poids, ou tout au moins permet sa stabilisation. Elle diminue les taux sériques de LDL-cholestérol et triglycérides et augmente le HDL-cholestérol. Elle améliore la tension artérielle à l'effort et diminue ou stabilise la tension chez le patient hypertendu. Elle diminue ainsi l'incidence du DT2 dans une population à risque.

En dehors des effets bénéfiques sur le diabète, l'activité physique permet un meilleur état de santé global, car elle améliore plusieurs autres facteurs tels que la gestion du stress, l'humeur, la qualité de vie, la confiance en soi et le risque de cancer.

Dans le cadre du DT2, le guide de soin de la HAS (22) recommande de commencer par identifier les besoins, les souhaits et la motivation du patient, puis d'évaluer le niveau d'activité habituel du patient pour ensuite pouvoir prescrire et conseiller une activité sportive adaptée à l'individu. La durée et l'intensité des exercices sont

souvent déterminées après avis médical afin de détecter les éventuelles restrictions d'activité ou les précautions à prendre en fonction des comorbidités. Enfin, il est nécessaire de suivre le maintien de ces activités sur le long terme et estimer ainsi les bénéfices obtenus.

Il faut commencer par lutter contre la sédentarité en diminuant d'une à deux heure(s) les périodes de non-activité. Puis, il faut augmenter l'activité physique dans la vie quotidienne (activités non structurées) et favoriser ainsi les déplacements à pieds ou à vélo plutôt qu'en voiture, monter les escaliers à pieds plutôt que de prendre l'ascenseur, faire le ménage, du jardinage, sortir le chien

Enfin, il faut pratiquer des activités physiques et/ou sportives dites structurées qu'il faut débiter progressivement et de façon personnalisée. Elles vont combiner :

- des exercices d'endurance (effort d'intensité faible à modérée pendant un temps relativement long), c'est à dire faire du vélo, de la course à pied, de la natation. Cela au moins trois jours par semaine, avec pas plus de deux jours consécutifs sans activité, minimum 150 minutes par semaine, par sessions d'au moins dix minutes, réparties dans la semaine.
- des exercices de contre résistance (exercices de force tels que la musculation ou le renforcement musculaire), au moins deux fois par semaine, sur des jours non consécutifs (23).

Pour les sujets de 18 à 65 ans, les recommandations de santé publique correspondent à 150 à 300 minutes par semaine d'activité d'intensité modérée ; ou 75 à 150 minutes par semaine d'activité physique d'intensité plus élevée. Et, en complément, faire deux à trois séances par semaine d'activité contre-résistance, sous la forme de huit à dix exercices répétés 8 à 12 fois chacun.

Pratiquer une activité physique régulière (2,5 heures de marche par semaine) diminue le risque relatif de diabète de 30%, par rapport à l'absence d'activité physique (24).

Pour les patients obèses adultes, les autorités américaines (25) recommandent de pratiquer 45 à 60 minutes d'exercice par jour afin de prévenir le gain de poids ; et 60 à 90 minutes par jour afin de maintenir le poids après amaigrissement.

Afin de favoriser l'observance, il est préférable de diversifier les activités et de leur donner un aspect ludique. Attention à ne pas oublier de surveiller la glycémie et à bien adapter le chaussage des pieds.

2. L'alimentation

Le guide parcours de soin de la HAS (22) recommande de fixer les objectifs avec le patient, notamment en ce qui concerne la perte de poids ; puis réaliser un bilan afin de repérer les éventuelles erreurs d'alimentation et établir un plan diététique personnalisé. Enfin, il faut suivre l'application du plan diététique.

Les sujets diabétiques doivent suivre un régime équilibré, hypocalorique (en cas d'excès pondéral), et sans sucre d'absorption rapide. On retrouve dans le tableau 5 un résumé des mesures diététiques à suivre.

Nutriment	Recommandation	Commentaire
Apports caloriques journaliers	Les apports caloriques journaliers doivent être réduits de 15 % à 30 % par rapport aux apports caloriques journaliers évalués par l'enquête alimentaire.	Les régimes modérément restrictifs entraînent de meilleurs résultats à long terme et induisent moins d'effets secondaires que les restrictions alimentaires sévères.
Glucides simples	Les boissons sucrées (sodas, jus de fruits) sont interdites, sauf en cas d'hypoglycémie. Le saccharose est autorisé à raison de 5 % à 10 % de l'apport calorique quotidien, à condition de le substituer gramme par gramme avec les autres glucides.	L'apport calorique des boissons alcoolisées (toujours prises au cours du repas) doit être pris en compte (ne pas dépasser 2 unités d'alcool par jour). Un ajout supplémentaire de fructose est déconseillé.
Glucides complexes	Les glucides sont une part importante de l'alimentation des sujets diabétiques (moitié de la ration calorique quotidienne, soit un apport minimal de l'ordre de 180 g/jour)	Les glucides à favoriser sont les aliments amyliacés (pain, pâtes, riz, autres féculents). Les glucides pouvant être consommés mais en limitant leur apport sont les fruits et les laitages.
Index glycémiques des aliments	Privilégier les aliments à index glycémique bas (légumes secs, pâtes, riz) pour limiter l'effet hyperglycémiant d'un repas.	Les aliments à index glycémique élevé (pommes de terre, pain) ne doivent pas être supprimés mais être limités et répartis sur l'ensemble des repas.
Édulcorants	De préférence acaloriques (aspartam, saccharine, acesulfame, sucralose).	-
Répartition des apports glucidiques	Fractionnement des apports glucidiques en au moins 3 repas et/ou collations.	Le grignotage entre les repas est déconseillé.
Graisses alimentaires	Diminuer préférentiellement les graisses d'origine animale (viandes grasses, œufs, charcuterie, fromages, beurre, crème fraîche). Diminuer les aliments riches en graisses tels que les fritures, les cacahuètes ou autres fruits oléagineux, les chocolats, les glaces, les pâtisseries et autres viennoiseries, les biscuits apéritifs.	Éviter d'associer plusieurs aliments gras dans un même repas. Augmenter la fréquence de consommation des poissons. Préférer les viandes maigres (filet de porc, volailles sans la peau), les laitages écrémés ou demi-écrémés. Choisir, pour cuisiner, des matières grasses d'origine végétale riches en acides gras monoinsaturés (olive, arachide, colza) ou polyinsaturés (tournesol, pépins de raisin, maïs, etc.) au détriment des acides gras saturés. Favoriser les modes de cuisson sans graisse. Il n'est pas démontré qu'un apport supplémentaire en acides gras polyinsaturés (huiles de poisson) ait un intérêt chez le sujet diabétique de type 2.
Macronutriments	Il n'existe pas d'argument pour modifier les apports protéiques chez le sujet diabétique de type 2 non compliqué.	
Fibres alimentaires	L'alimentation doit être riche en fibres alimentaires de type soluble (pectines, guar, gomme), contenues dans les fruits, les légumes verts et les légumineuses.	Un ajout de fibres alimentaires sous forme de poudre, comprimés, gélules, aliments spéciaux n'est pas recommandé.

Tableau 5 : conseils nutritionnels chez le sujet diabétique de type 2 (9)

La diététique tient compte du poids du sujet, de son âge, de son activité physique, de ses habitudes alimentaires, de ses interdits éventuels, de ses coutumes ethniques, de ses expériences personnelles et de ses contraintes professionnelles (17).

Index glycémique (IG)

L'IG reste une méthode simple pour estimer le pouvoir hyperglycémiant d'un aliment ou d'un repas glucidique par rapport à un aliment de référence (glucose ou pain). Il dépend de nombreux facteurs : la présence de fibres, la teneur en lipides et en protéines de l'aliment, la nature des amidons etc. Il va varier en fonction de l'individu, de l'état physique et chimique de l'amidon, du mode de cuisson et des différentes transformations subies par l'aliment. Il varie également si l'aliment est pris seul ou s'il est inclus dans un repas complexe avec des lipides et des protéines. Ceci amène donc la Société Francophone du Diabète (SFD) à ne pas proposer de classification des aliments selon l'IG afin d'éviter les interdits. De même, les termes de sucres « lents » et « rapides » sont souvent source d'erreurs.

Les fruits et les légumineuses (haricots, lentilles, pois chiches ...) sont souvent riches en fibres et présentent un IG faible.

Après digestion, les fibres sont réduites en acide gras à chaînes courtes qui sont réabsorbés et participent ainsi au métabolisme hépatique. Ils ralentissent la vidange gastrique et le transit intestinal. Ils sont habituellement associés à des aliments pauvres en lipides et réduisent l'IG. Moins le patient va manger de fibres, plus la glycémie va être élevée. De plus, des apports en fibres supérieurs à 25 g par jour permettent de diminuer les maladies cardiovasculaires (en diminuant le LDL-cholestérol) et permettent un meilleur contrôle pondéral.

L'assiette doit être composée de 50% de légumes, 25% de féculents et 25% de viandes ou poissons (figure 7). Il est conseillé d'utiliser des petites assiettes et ne pas se resservir.

D'une manière générale, il est recommandé de ne pas sauter de repas et conserver 3 repas par jour, en évitant le grignotage. Il faut manger assis, lentement, et diversifier les repas afin de manger de tout. Il ne faut pas éliminer les aliments préférés mais en manger modérément.

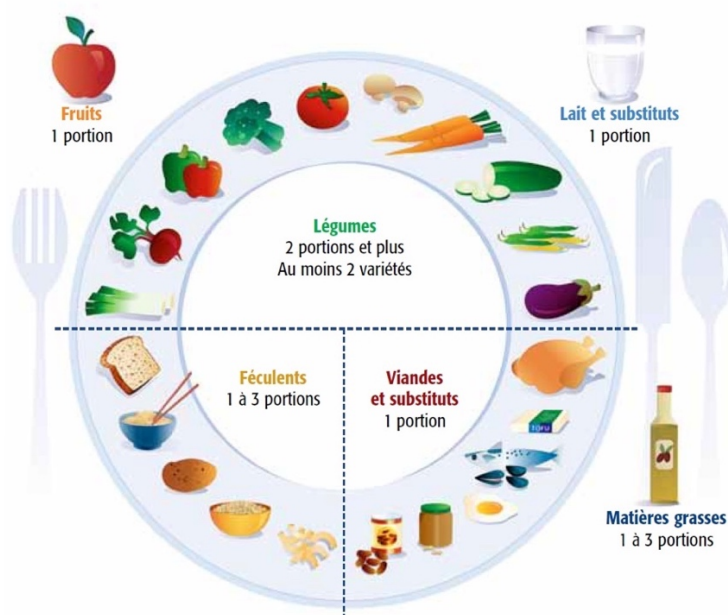


Figure 7 : constitution d'une assiette équilibrée pour un repas (26)

La SFD recommande que la répartition glucidique optimale soit telle que 10 à 20% des apports totaux se fassent au petit déjeuner et 40 à 45% des apports totaux au déjeuner et au dîner. Cette répartition peut varier en fonction des patients et de leurs activités.

Pour l'apport énergétique total, il est représenté par 35 à 40 % de lipides, 50 à 55 % de glucides.

Il est recommandé de réduire l'apport en sel à 6 g par jour pour obtenir un effet favorable sur la tension (chez les patients avec une hypertension artérielle (HTA)) et chez les sujets en surpoids (27).

Une étude sur des femmes (28) a révélé qu'adopter une alimentation riche en aliments acidifiants (protéines animales) augmente le risque de DT2 de 56% par rapport aux femmes qui consomment des aliments alcalinisants (fruits et légumes).

Chez le sujet en surpoids ou obèse

Il est essentiel de combiner activité physique et conseils diététiques.

Si l'IMC est supérieur à 25 kg/m², il est nécessaire de perdre 5 à 10 % du poids, et ce, d'autant plus si le surpoids est de type androïde et/ou s'il est associé à des troubles métaboliques ou cardiovasculaires. Cette perte de poids améliore le contrôle de la glycémie et doit se faire sur le long terme. Il est indispensable de fixer un objectif réaliste, raisonnable et individualisé, et tenir compte des éventuelles résistances à l'amaigrissement dues aux traitements, à la génétique, à la maladie et aux régimes restrictifs successifs.

3. L'éducation thérapeutique du patient (ETP)

D'après l'OMS, « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient » (29).

L'article L1161-1 du code de santé publique stipule que : « l'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie » (30).

Seuls 5 % des médecins généralistes déclarent réaliser des consultations dédiées à l'éducation thérapeutique pour leurs patients diabétiques. Ceci est en général dû à un manque de temps.

L'ETP, centrée sur le patient, est pluridisciplinaire et requiert des compétences relationnelles, pédagogiques, techniques et organisationnelles (31).

Le pharmacien, tout comme les autres professionnels de santé, doit mettre en place une relation de confiance et de bienveillance avec le patient (figure 8).

L'ETP se déroule en 4 étapes :

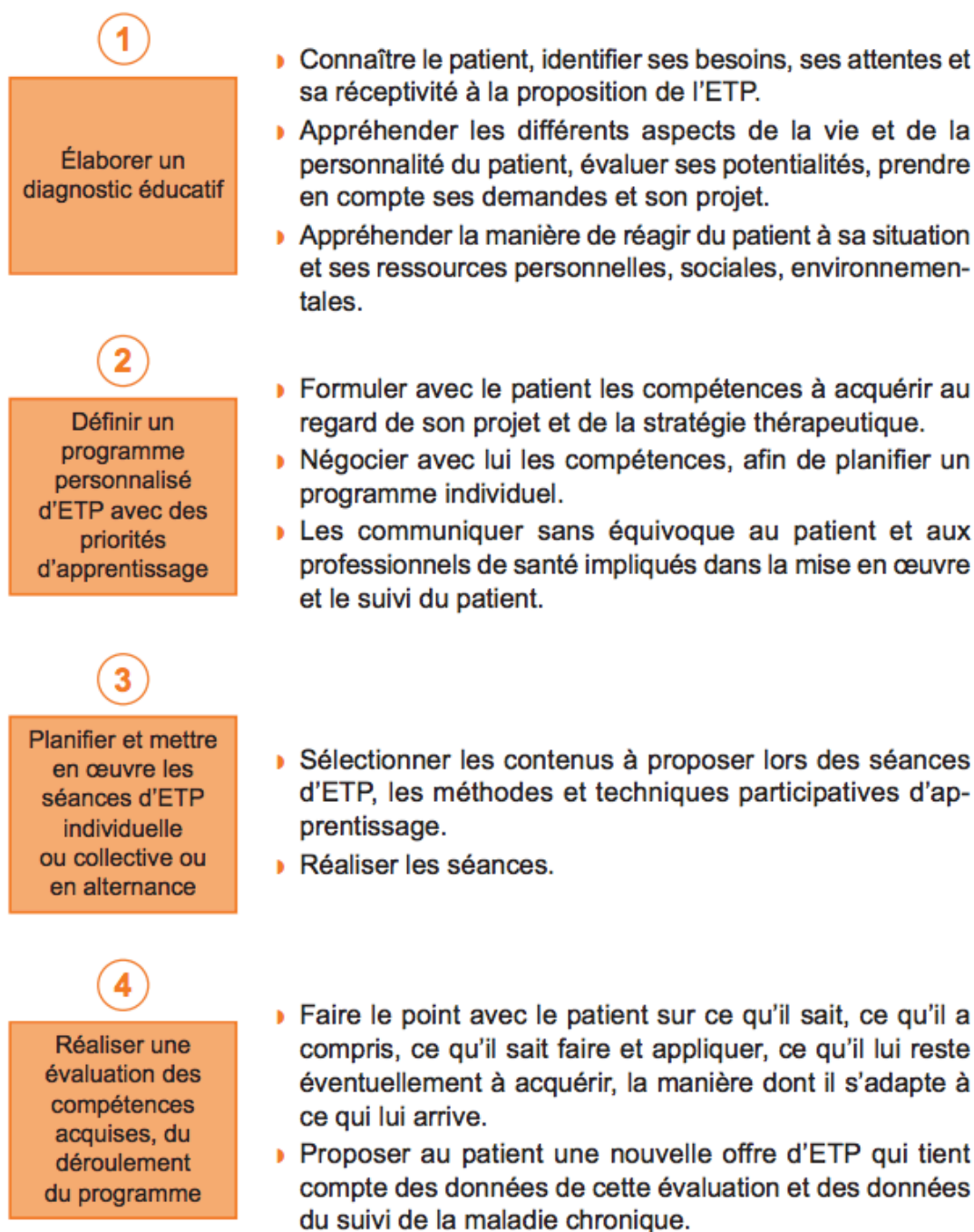


Figure 8 : les différentes étapes de l'éducation thérapeutique du patient (29)

Au cours de l'ETP, plusieurs thèmes peuvent être abordés en ce qui concerne le DT2 (annexe 1). C'est le cas notamment de l'alimentation, de l'activité physique, de l'autosurveillance, des traitements médicamenteux, et de l'intérêt du sevrage tabagique.

II. Les médicaments disponibles sur le marché en 2013

Plusieurs classes de médicaments existent et sont positionnées dans la stratégie de prise en charge médicamenteuse du DT2 selon la HAS en 2013 (tableau 6).

Famille pharmacologique	Commentaire, mécanisme d'action	Nom de molécule	Exemples de nom de spécialité
Médicaments qui améliorent la sensibilité à l'insuline			
Biguanides	<ul style="list-style-type: none"> → Réduction de la libération hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse. → Augmentation de la sensibilité périphérique à l'insuline et de l'utilisation cellulaire du glucose. → Ralentissement de l'absorption intestinale du glucose. 	Metformine	DIABAMYL GLUCOPHAGE METFORMINE STAGID
Glitazones (ou thiazolidinediones)	<ul style="list-style-type: none"> → Les bénéfices de ces antidiabétiques ont été jugés insuffisants par rapport aux risques qu'ils font encourir. → La commercialisation des médicaments contenant de la rosiglitazone (AVANDIA, AVANDAMET) a été suspendue en 2010 en raison de données établissant un risque d'infarctus du myocarde. → En juin 2011, l'Afssaps a également décidé de retirer du marché les médicaments contenant de la pioglitazone (ACTOS ou COMPETACT). En effet, une prise prolongée de pioglitazone pourrait être liée à une augmentation du risque de cancer de la vessie. 		
Médicaments qui stimulent la production d'insuline			
Sulfamides hypoglycémisants	<ul style="list-style-type: none"> → Augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas. → Durée d'action ≥ 24 heures. → Le glipizide a une plus courte durée d'action (entre 18 et 24 heures). 	Glibenclamide	DAONIL HEMI-DAONIL GLIBENCLAMIDE
		Glicazide	DIAMICRON GLICLAZIDE GLYDIUM
		Glimépiride	AMAREL GLIMEPIRIDE
		Glipizide	GLIBENESE GLIPIZIDE MYLAN MINIDIAB OZIDIA
Glinides	<ul style="list-style-type: none"> → Augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas. → Durée d'action plus courte que les sulfamides hypoglycémisants. → Effet maximal sur la glycémie post-prandiale. 	Répaglinide	NOVONORM REPAGLINIDE TEVA
Médicaments qui agissent par le biais des incrétines[†]			
Analogues du <i>glucagon-like peptide</i> ou GLP1	<ul style="list-style-type: none"> → Augmentation glucose-dépendante de la sécrétion d'insuline par le pancréas. → Inhibition de la sécrétion de glucagon. → Ralentissement de la vidange gastrique. → Administration sous forme injectable. 	Exenatide	BYETTA
		Liraglutide	VICTOZA
Gliptines (inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase ou DDP-4)	Blocage de la dégradation de l'hormone GLP-1 (<i>glucagon-like peptide-1</i>) et peptide insulino-tropique glucose-dépendante (GIP) [†] .	Linagliptine	TRAJENTA
		Saxagliptine	ONGLYZA
		Sitagliptine	JANUVIA XELEVIA
		Vildagliptine	GALVUS
Médicaments qui réduisent l'absorption des sucres			
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	<ul style="list-style-type: none"> → Inhibition réversible des alpha-glucosidases intestinales. → Ralentissement de la digestion des hydrates de carbone complexes en monosaccharides absorbables au niveau de l'intestin grêle. 	Acarbose	ACARBOSE GLUCOR
		Miglitol	DIASTABOL

Famille pharmacologique	Commentaire, mécanisme d'action	Nom de molécule	Exemples de nom de spécialité
Associations d'antidiabétiques oraux			
Associations de plusieurs molécules	-	Metformine + Glibenclamide	GLUCOVANCE
		Metformine + Sitagliptine	JANUMET VELMETIA
		Metformine + Vildagliptine	EUCREAS
		Metformine + Saxagliptine	KOMBOGLYZE
Insulines			
Deux types d'insuline sont disponibles : les insulines humaines et les analogues de l'insuline. Les insulines peuvent être d'action rapide, intermédiaire ou lente.			
Insulines humaines	Rapide ou régulière	-	ACTRAPID UMULINE RAPIDE INSUMAN INFUSAT
	Intermédiaire	NPH ou isophanes	UMULINE NPH INSULATARD INSULATARD PENFILL INSULATARD FLEXPEN INSULATARD INNOLET
Analogues de l'insuline	Rapide	Lispro Aspart Glulisine	HUMALOG NOVORAPID APIDRA
	Lent	Glargine Détémir	LANTUS LEVEMIR
Premix	Mélange d'insulines humaines d'action rapide et intermédiaire	-	UMULINE PROFIL MIXTARD
	Mélange d'analogue rapide et d'insuline humaine intermédiaire	-	HUMALOG MIX NOVOMIX

NPH : Neutral protamine Hagedorn

† : Les hormones GLP-1 et GIP régulent les glycémies à jeun et post-prandiales en stimulant la sécrétion de l'insuline et en diminuant la sécrétion du glucagon par les cellules alpha-pancréatiques.

‡ : Les incrétines sont des hormones sécrétées par les cellules endocrines de l'épithélium intestinal lors de l'absorption des nutriments (c'est le repas qui déclenche leur libération). Elles stimulent la sécrétion d'insuline, inhibent la sécrétion de glucagon, ralentissent la vidange gastrique et induisent la sensation de satiété.

Tableau 6 : récapitulatif des traitements antidiabétiques commercialisés en 2013 (9)

On retrouve figure 9 les cibles d'action des différentes classes de traitements utilisées dans le DT2.

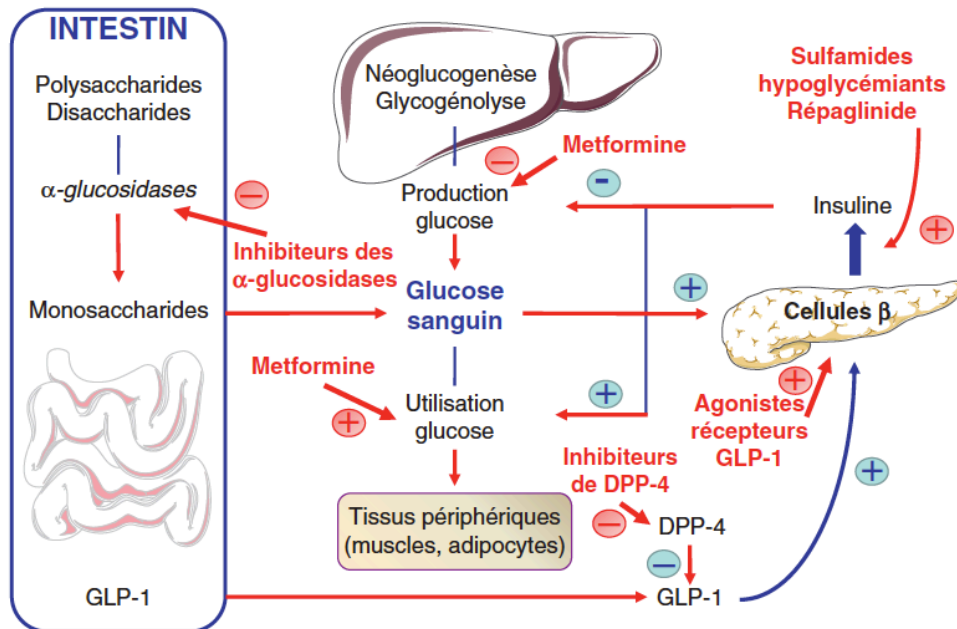


Figure 9 : schéma représentatif des différents mécanismes d'action des traitements antidiabétiques (32)

Par ailleurs, au niveau des effets indésirables (EI) fréquents, on retrouve selon les classes (17) :

- Pour les biguanides : des troubles digestifs (diarrhées) fréquents mais transitoires
- Pour les sulfamides hypoglycémiantes (SU) : un risque d'hypoglycémie élevé surtout en cas de dosage inadapté et d'interactions médicamenteuses, et un risque d'allergie et une prise de poids.
- Pour les glinides : un risque d'hypoglycémie mais moindre qu'avec les SU et d'allergie croisée avec les SU, ainsi qu'une prise de poids.
- Pour les inhibiteurs de la DPP-4 (iDPP-4) : des infections ORL et des allergies
- Pour les agonistes des récepteurs du GLP-1 (GLP1-RA) : des nausées, des vomissements, des diarrhées et un ralentissement du transit.
- Pour les inhibiteurs de l' α -glucosidase (IAG) : des troubles digestifs (flatulences, diarrhées) et nécessitent une augmentation progressive de la posologie.

III. La stratégie thérapeutique actuelle

1. Objectifs glycémiques

L'objectif glycémique est déterminé en fonction du pourcentage d'Hémoglobine glyquée (HbA1c). Le glucose se fixe de façon irréversible sur l'hémoglobine A, qui représente plus de 95% de l'hémoglobine adulte. Il s'accumule petit à petit dans les globules rouges dont la durée de vie est de 120 jours. Plus la glycémie est élevée, plus la quantité de glucose fixée sur l'hémoglobine est importante et donc, plus

l'HbA1c augmente. L'HbA1c permet donc d'estimer l'équilibre glycémique des deux à trois mois précédant le prélèvement. C'est un marqueur du risque de complications du diabète à long terme et elle permet de surveiller l'efficacité du traitement.

Le dosage de l'Hb1c se fera donc tous les trois mois.

Un objectif glycémique personnalisé sera fixé par le médecin en fonction du type de diabète, de l'âge, de la nature du traitement et de l'existence de comorbidités. Il faudra également prendre en compte l'environnement social, familial, professionnel et culturel du patient (tableau 7).

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> • avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) • ou avec des complications macrovasculaires évoluées • ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères 	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses », dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> • infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque • atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) • atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) • artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique • accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) 	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A ² et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

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

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

Tableau 7 : objectifs glycémiques selon le profil du patient (33)

2. Les surveillances

Les consultations de suivi révèlent l'observance et l'implication du patient concernant son traitement médicamenteux mais aussi concernant les règles hygiéno-diététiques (RHD). Elles permettent également de réévaluer le traitement vis à vis du taux d'HbA1c et de la tolérance du patient au traitement. Elles visent aussi à détecter l'apparition de nouveaux facteurs de risque ou complications liées au diabète.

Plusieurs points sont à surveiller, on peut les retrouver dans le tableau 8 qui suit.

	Référentiel Cardiovasculaire	Référentiel Neurologique		Référentiel Ophtalmologique	Référentiel Rénale	Référentiel Dentaire	Référentiel Podologique		
Référentiel Objectif préventif de la surveillance	Risque cardiovasculaire global	Neuropathie périphérique	Neuropathie autonome	Rétinopathie diabétique	Néphropathie diabétique	Parodontopathie, chute des dents	Mal perforant plantaire, ulcérations, amputation	Risque podologique	
Signes fonctionnels	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Angor ▶ Claudication intermittente ▶ AIT ▶ Dyspnée 	Localisé aux membres inférieurs : <ul style="list-style-type: none"> ▶ Paresthésies ▶ Douleurs ▶ Troubles de la sensibilité 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Malaises orthostatiques ▶ Troubles digestifs ▶ Anomalies de la vidange vésicale ▶ Impuissance 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Altération de l'acuité visuelle 		<ul style="list-style-type: none"> ▶ Douleurs dentaires ▶ Hémorragie gingivale 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Douleurs plantaires ▶ Déficit sensoriel 		
Signes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ischémie myocardique silencieuse, IDM ▶ AOMI ▶ AVC ▶ Insuffisance cardiaque 	Localisé aux membres inférieurs : <ul style="list-style-type: none"> ▶ Abolition des réflexes ostéo-tendineux ▶ Troubles sensitifs 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Hypotension orthostatique ▶ AOMI ▶ Allongement du segment QT à l'ECG 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Décollement de rétine ▶ Microanévrismes ▶ Hémorragies rétinienne ▶ Exsudats liquidiens 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Microalbuminurie ▶ Protéinurie persistante ▶ Insuffisance rénale 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Inflammation gingivale 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Cals, callosités, cors ▶ Plaie cutanée ▶ Érythème ▶ Mycose 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Déformation du pied ▶ Neuropathie sensitive ▶ AOMI ▶ Ulcération ▶ Amputation 	
Examens	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ECG de repos ▶ Palpation des pouls périphériques ▶ Auscultation cardiovasculaire et pulmonaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Réflexes ostéo-tendineux ▶ Test au monofilament Nylon 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Tension artérielle ▶ Palpation des pouls ▶ ECG de repos 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Fond d'œil 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ratio albuminurie/créatinurie ▶ Créatininémie ▶ Débit de filtration glomérulaire 		<ul style="list-style-type: none"> ▶ Examen visuel à la recherche d'une lésion cutanée 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Gradation du risque podologique 	
Rythme de répétition	▶ À chaque examen (ECG : 1fois/ans)	▶ Tous les 3-4 mois		▶ Tous les 2 ans (1 fois/an si diabète ou HTA non équilibrés)	▶ 1 fois/an	▶ 1 fois/an	▶ À chaque examen	▶ 1 fois/an	

AIT : Accident ischémique transitoire ; AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; ECG : Électrocardiogramme ; IDM : infarctus du myocarde ; HTA : hypertension artérielle

Tableau 8 : stratégie de surveillance des sujets diabétiques de type 2 (9)

❖ L'autosurveillance glycémique (34)

L'autosurveillance glycémique (ASG) n'est pas réalisée de façon systématique. Chez les patients non insulino-traités, elle n'est nécessaire qu'en cas de changement dans le traitement ou en cas de pathologies susceptibles de déséquilibrer le diabète. L'assurance maladie ne rembourse ainsi que 200 bandelettes par an chez les sujets diabétiques de type 2 non traités par insuline. Le lecteur de glycémie est remboursable tous les quatre ans et l'autopiqueur tous les ans (35).

L'autosurveillance reste néanmoins recommandée chez les patients diabétiques de type 2 avec :

- Une insulinothérapie en cours
- Une insulinothérapie envisagée à court ou moyen terme,
- Un traitement par insulinosécréteurs (SU ou glinides) afin de rechercher ou confirmer une hypoglycémie et adapter la posologie si besoin
- Un traitement n'atteignant pas l'objectif glycémique notamment en cas de maladie ou de traitement intercurrent.
- Une grossesse en cours ou un désir de grossesse.

L'autosurveillance, inscrite dans une démarche d'éducation, permet de montrer au patient l'intérêt de la diététique, de l'activité physique et des traitements, et ainsi le motive à poursuivre ses efforts.

3. Les dernières recommandations de 2013

Les dernières recommandations mises en place par la HAS datent de 2013. Voir résumé récapitulatif (annexe 2).

Elaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire, la stratégie médicamenteuse repose sur plusieurs aspects :

- les données de morbidité et mortalité quand elles existaient
- l'écart par rapport à l'objectif d'HbA1c
- l'efficacité attendue des traitements
- leur tolérance (action sur le poids et risque de survenue d'hypoglycémies)
- leur sécurité (recul sur la sécurité de nouvelles molécules)
- leur coût (coût journalier d'un traitement pharmacologique)

De façon générale, si les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes, la stratégie médicamenteuse de prise en charge du DT2 recommandée en première intention est telle que :

- La metformine est le médicament de première intention en monothérapie
- L'association metformine + SU est la bithérapie à privilégier
- Une trithérapie comprend au moins metformine + SU
- L'insuline est le traitement de choix lorsque les traitements oraux et non insuliniques ne permettent pas d'atteindre l'objectif

Cette stratégie est la moins coûteuse et celle pour laquelle le recul d'utilisation est le plus important.

Dans le cas d'un diabète très déséquilibré ($HbA1c > 10\%$ ou glycémies $> 3g/L$), une bithérapie ou une insulinothérapie peuvent être instaurées de suite. Lors de la réévaluation du traitement, si le diabète est bien contrôlé, on pourra alors passer d'une insulinothérapie à un traitement oral ou encore d'une bithérapie à une monothérapie, voire à l'arrêt du traitement.

Lorsque plusieurs options thérapeutiques sont possibles, c'est le traitement le moins coûteux qui est privilégié.

Selon les recommandations de la HAS, le traitement médicamenteux est instauré ou réévalué si l' $HbA1c$ est supérieure à 7% malgré les mesures hygiéno-diététiques. La réévaluation du traitement et le dosage de l' $HbA1c$ doit se faire tous les trois mois. Si l'objectif est atteint et le traitement n'est pas modifié, il sera réalisé tous les six mois (36).

Les différentes stratégies médicamenteuses de prise en charge du DT2 émises par la HAS sont présentées dans les figures 10, 11 et 12 suivantes.

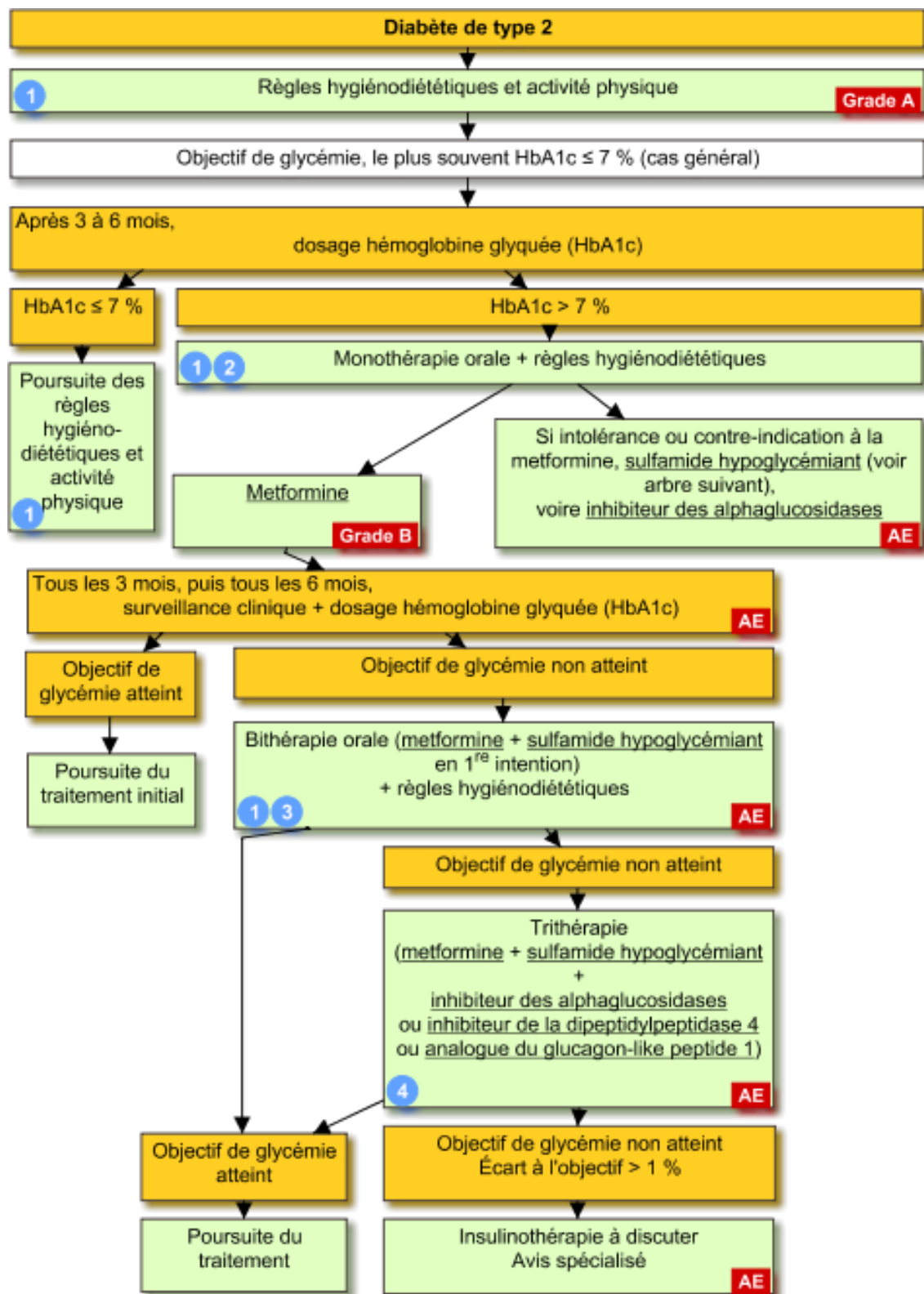


Figure 10 : Stratégie médicamenteuse – cas général (2)

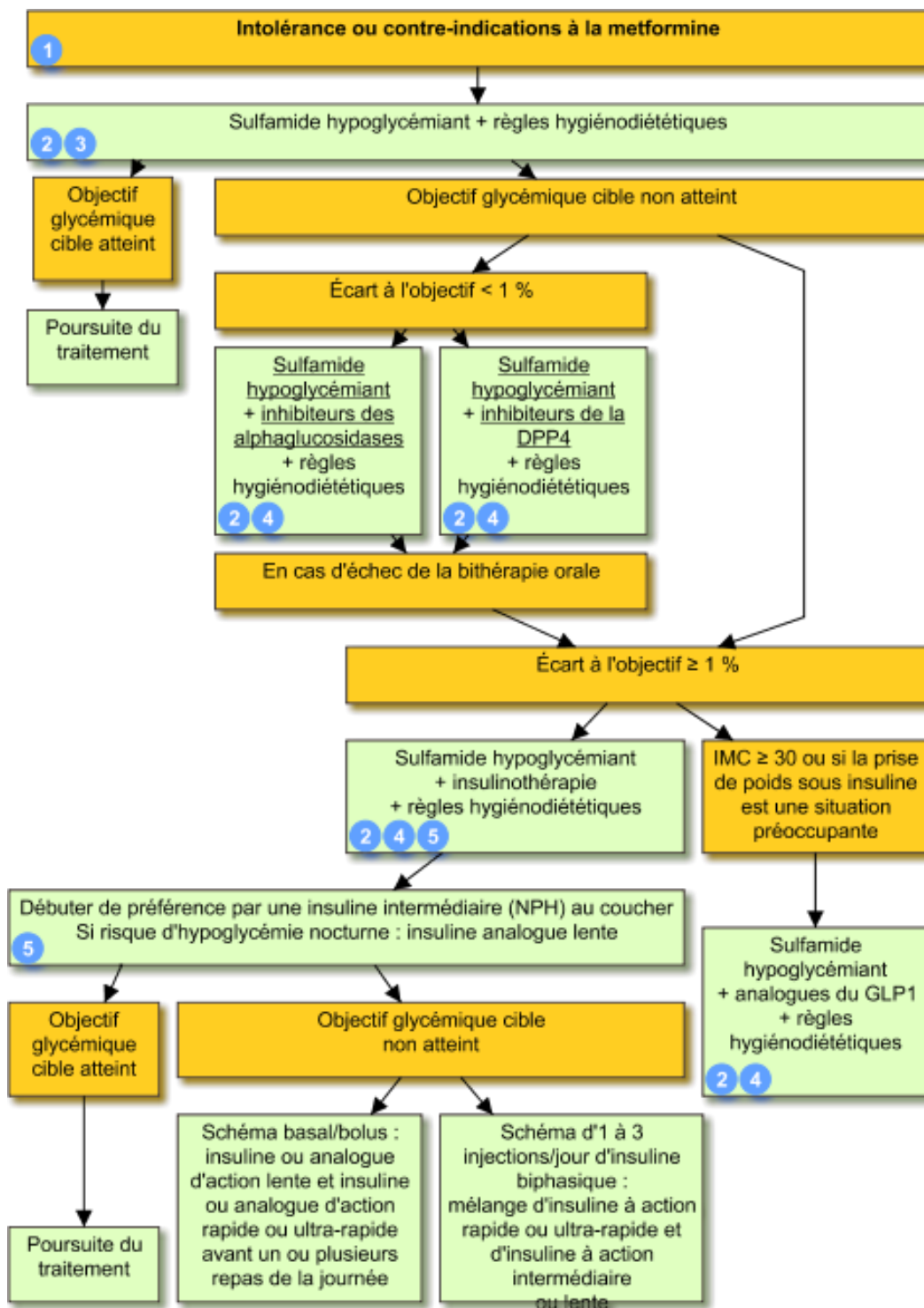


Figure 11 : Stratégie médicamenteuse – cas général – intolérance ou contre-indications à la metformine (2)

Lorsqu'une insulinothérapie est mise en place, les insulines basales utilisées sont : les insulines intermédiaires NPH, ou insuline détémir, ou insuline glargine ou insuline dégludec (à raison d'une injection par jour) ou l'insuline détémir (à raison de deux injections par jour), et en association avec les antidiabétiques oraux (ADO). Lors d'un schéma basal bolus, les insulines basales utilisées sont : les NPH, détémir, glargine ou dégludec, en association avec une insuline ou une analogue rapide ou ultrarapide ; ou alors, sont utilisées les insulines prémix, à raison d'une à trois injection(s) par jour.

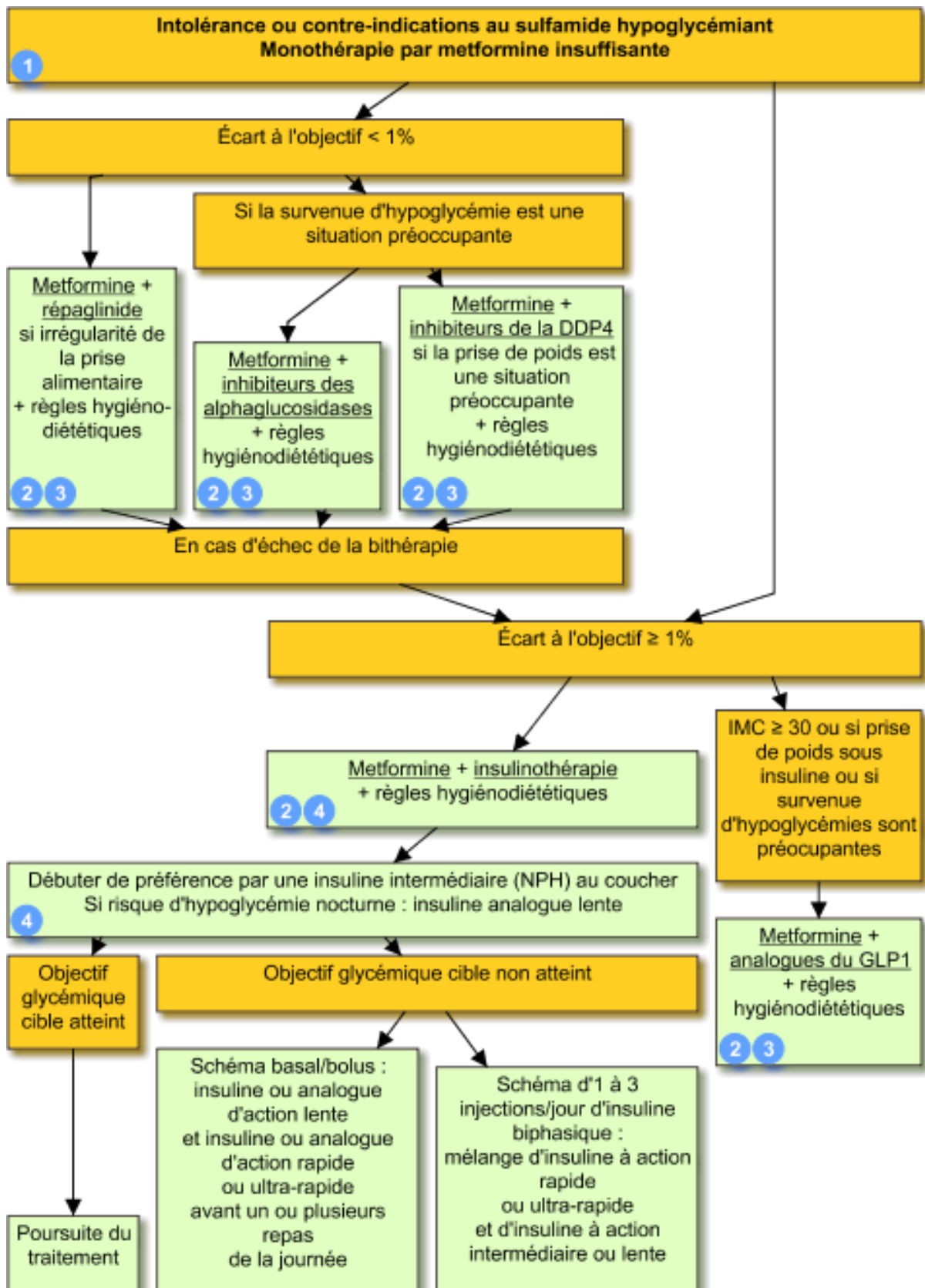


Figure 12 : Stratégie médicamenteuse – cas général – intolérance ou contre-indications aux sulfamides hypoglycémiant (2)

❖ En monothérapie

En cas d'intolérance ou de contre-indication (CI) à la metformine et aux SU, on peut avoir recours :

- Au répaglinide, si la prise alimentaire est irrégulière (demi-vie courte)
- Aux IAG, si les hypoglycémies sont préoccupantes

Néanmoins, le recul sur les effets à long terme des iDDP-4 étant jugé insuffisant, ils ne sont pas remboursés en monothérapie. C'est la raison pour laquelle ils ne sont utilisés en monothérapie que lorsqu'aucun autre traitement oral ne peut être proposé, et cela, après avis d'un diabétologue.

❖ En bithérapie

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine et aux SU, si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par répaglinide, IAG ou iDPP-4, il est recommandé d'introduire l'insuline.

❖ Insulinothérapie

Le fait d'instaurer une insulinothérapie doit être discuté avec le patient et/ou son entourage dans le cadre de l'éducation thérapeutique. L'insulinothérapie requiert :

- La motivation du patient
- Le savoir-faire de l'injection d'insuline
- La réalisation d'une ASG pour prévenir les hypoglycémies et adapter les doses (au moins deux fois/jour lors de l'initiation)
- La définition d'objectifs glycémiques clairs
- La prescription de doses initiales faibles (6 à 10 UI par 24h)
- L'adaptation des doses afin d'atteindre ces objectifs (augmenter ou diminuer de 1 à 2 UI tous les trois jours)
- Savoir prévenir et corriger les hypoglycémies
- La réévaluation du traitement en cas d'hypoglycémies sévères ou fréquentes
- Éventuellement un recours à une infirmière

Lors de l'instauration de l'insulinothérapie, le traitement oral doit être réévalué. En règle générale :

- La metformine est poursuivie
- La posologie du SU ou du répaglinide est adaptée selon le schéma insulinique
- Les iDPP-4 et les IAG sont arrêtés
- L'association insuline + GLP1-RA relève d'un avis spécialisé

La quadrithérapie n'est pas justifiée.

L'étude ENTRED 2007 - 2010 révèle que 43% des patients diabétiques habitant en France métropole étaient traités par une monothérapie antidiabétique orale, dont 62% par un biguanide. 29% étaient traités par une bithérapie orale, 10% par une

trithérapie ou quadrithérapie orales et enfin 7% traités par insuline seule. 12% des patients bénéficiaient de l'association insuline et ADO (37,38).

❖ Patients de plus de 75 ans

Chez les personnes âgées, plusieurs paramètres doivent être pris en compte, notamment le risque de dénutrition, l'altération de la fonction rénale, la polymédication, les troubles cognitifs, les risques et conséquences délétères d'hypoglycémie ...

Ainsi, la stratégie de prise en charge prévoit en premier lieu la metformine et/ou un SU, si le profil du patient le permet (en fonction de la gestion du risque d'hypoglycémie et de la sécurité de la prise médicamenteuse, mais aussi en tenant compte de la fonction rénale).

Si les SU ne peuvent pas être instaurés, les iDPP-4 pourront les remplacer en prenant leur place aux côtés de la metformine. Si, pour diverses raisons, les ADO ne peuvent pas être prescrits au patient, la HAS recommande une insulinothérapie avec éventuellement recours à une infirmière.

Il peut être envisagé de ne pas introduire de traitement médicamenteux lorsque les sujets âgés sont « fragiles » ou « malades » et que l'écart à l'objectif glycémique est faible (moins de 0,5% d'HbA1c). En revanche, une surveillance glycémique sera réalisée.

En 2013, la HAS ne recommande pas les GLP1-RA chez les sujets âgés en raison de l'expérience clinique limitée.

❖ Patients avec un antécédent cardiovasculaire connu

La stratégie de prise en charge reste la même que dans le cas général. En revanche, il est recommandé d'être très vigilant sur le risque hypoglycémique et de respecter les contre-indications de la metformine (notamment insuffisance cardiaque (IC) en décompensation, insuffisance respiratoire, IDM récent, choc).

❖ Patients avec une insuffisance rénale chronique

Lors d'une insuffisance rénale chronique (IRC) modérée (débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 30 et 60 mL/min/1,73m²), les traitements sont adaptés aux précautions d'emploi spécifiques à l'IR car le risque d'EI dont les hypoglycémies, est élevé avec certaines molécules. Il est recommandé d'être vigilant aux interactions médicamenteuses et il faut adapter les posologies, notamment en ce qui concerne la metformine (annexe 3).

Lors d'une IRC sévère (DFG < 30 mL/min/1,73m²), les seuls traitements ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour prendre en charge les patients diabétiques sont : l'insuline, le répaglinide, les IAG (jusqu'à 25 mL/min/1,73m²) et

les iDPP-4 (avec adaptation de posologie). En 2013, aucune spécialité commercialisée et remboursée par l'Assurance Maladie ne permet de prendre une dose réduite d'iDPP-4 car les comprimés sont non sécables.

❖ **Patientes enceintes ou qui envisagent de l'être**

La prise en charge passe par la mise en place, très tôt, d'un schéma insulinique. Cela va permettre d'atteindre et respecter les objectifs glycémiques fixés.

Partie 3 : Quelques nouveaux traitements

I. Quoi de neuf depuis 2013 ?

1. Les biosimilaires

a. Définition

Tout comme le médicament biologique, un médicament biosimilaire est produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou de dérivés de ces derniers par un procédé biotechnologique. Il est équivalent à son médicament biologique de référence en termes de qualité pharmaceutique, sécurité, efficacité et de tolérance (effets indésirables). Des études sont également réalisées chez l'homme et l'animal afin de démontrer la bioéquivalence (même biodisponibilité). Le biosimilaire est donc la copie d'un médicament biologique de référence autorisé en Europe et dont le brevet est tombé dans le domaine public, mais il reste différent du générique (figure 13) (39,40).



	Médicament générique 	Médicament biosimilaire 
Procédé de fabrication	Synthèse chimique	Synthèse biologique
Concept	Bioéquivalence	Similarité en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité
Taille et poids moléculaire	Petite taille, poids faible (exemple : aspirine 21 atomes, 180 Da)	Grande taille, poids élevé (exemple : anticorps monoclonal ≈25 000 atomes, 150 000 Da)
Complexité	Structure simple et bien définie	Structure de haute complexité, hétérogène
Durée de développement	Courte (≈ 1-3 ans)	Longue (≈ 5-6 ans)
Coût de développement	1 à 3 millions d'euros	100 à 300 millions d'euros
Dossier de demande d'AMM	Dossier bibliographique et étude de bioéquivalence	Dossier pré-clinique comportant des études de pharmacodynamie et de toxicologie Dossier clinique comportant des essais cliniques de phase I et de phase III

Figure 13 : différences entre un médicament générique et un médicament biosimilaire (40)

Les biosimilaires permettent d'une part de faciliter l'accès aux soins en augmentant le nombre de médicaments disponibles (limitant ainsi les ruptures de stocks et tensions d'approvisionnements lorsque le switch est possible) ; et d'autre part de diminuer le prix des médicaments biologiques, notamment en stimulant la concurrence.

La prescription d'un médicament biosimilaire est décidée entre le médecin et le patient, et peut désormais se faire à tout moment du traitement (41). Initiée par le prescripteur, l'interchangeabilité consiste à remplacer un médicament biologique par un autre médicament similaire, figurant sur la liste des médicaments biosimilaires. Pour ce faire, la prescription est rédigée en dénomination commune internationale (DCI) et doit faire l'objet d'une information auprès du patient (qui donne son accord), d'une surveillance clinique appropriée au traitement, et d'une traçabilité du produit concerné dans le dossier du patient (42).

L'article 47 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2014 autorise le pharmacien à substituer un médicament biologique par un médicament biologique similaire du même groupe, uniquement lors d'une initiation de traitement, si le prescripteur n'en a pas exclu la possibilité. Le pharmacien doit alors inscrire le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance et informer le prescripteur de cette substitution (43). Le décret d'application est paru en 2016 (44).

b. La notion de prescriptions hospitalières exécutées en ville

Les prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV) sont effectuées par des médecins hospitaliers à la sortie de séjours hospitaliers, dans le cadre des consultations externes et des services d'urgences ; et sont destinées à être délivrées soit en officine de ville, soit par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé dans le cadre de la rétrocession (45). Elles représentent une part importante des médicaments et dispositifs médicaux (inscrits à la liste des produits et prestations) remboursés en ville, et de ce fait, constituent un enjeu financier de plusieurs milliards d'euros. Il existe une progression très rapide de ces dépenses, due notamment aux prescriptions liées aux pathologies lourdes (Virus de l'Immunodéficience Humaine, hépatites, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaque, cancers...) et chroniques (antiagrégants plaquettaires, antidiabétiques...) et à l'essor des prises en charge ambulatoires (chimiothérapies orales).

La LFSS de 2010 a mis en place une régulation des dépenses liées à ces prescriptions pour tous les établissements de santé, publics ou privés. Le taux d'évolution des dépenses est revu chaque année, il était fixé à 4% pour 2017. Si l'évolution des dépenses résultant des prescriptions dépasse le taux fixé, ou si le taux de prescription des médicaments inscrits au répertoire des génériques est inférieur au taux prévisionnel, le directeur de l'Agence Régionale de Santé (ARS) peut proposer à l'établissement de conclure avec la caisse d'assurance maladie et son agence, un contrat d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins (caqos) pour une durée de 3 ans, comportant un objectif de progression du volume

de prescriptions. Passé ce délai, l'établissement peut être contraint par le directeur de l'ARS, à verser une fraction du montant des dépenses (46). Par la suite, l'article 81 de la LFSS pour 2016 a créé le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (Caques), qui regroupe en un seul support l'ensemble des dispositifs contractuels qui existent entre l'ARS, l'assurance maladie et les établissements de santé dont le caquos (47). Appliqué depuis le 1^{er} janvier 2018, ce contrat permet d'harmoniser les procédures existantes et d'améliorer les pratiques en matière de régulation de prescriptions, de pertinence et de sécurité des soins (48).

La maîtrise médicalisée additionne à la fois l'amélioration du service médical rendu et l'efficacité économique permettant de soutenir le système d'Assurance Maladie. Dans le cadre des antidiabétiques, la prescription de la metformine (monothérapie de référence) au lieu de gliptines ou de GLP1-RA en monothérapie, conduit à une économie de respectivement 25 millions et trois millions d'euros (49). De même, une interchangeabilité de 100% de Lantus[®] avec son biosimilaire, Abasaglar[®], permettrait une économie totale de 32 millions d'euros.

25% des prescriptions remboursées par l'ONDAM de ville émanent des médecins hospitaliers. Ces prescriptions peuvent donc orienter les pratiques en ville (49).

En effet, une ordonnance rédigée en DCI permet au pharmacien d'officine de donner systématiquement le générique et ne pose pas de problème à la substitution et à la prescription du renouvellement par le médecin généraliste.

Une étude réalisée par l'OMEDIT (50) révèle que plus de 66% des pharmaciens ne connaissent que peu voire pas du tout les médicaments biosimilaires. De même, la majorité ne se sent pas bien informée sur les biosimilaires (annexe 4).

Des plans d'actions sont demandés aux ARS, aux organismes locaux d'assurance maladie et aux établissements de santé, afin de promouvoir et favoriser le recours aux médicaments biosimilaires, notamment lors d'initiation de traitement (objectif : plus de 70%), mais aussi encourager l'interchangeabilité en cours de traitement et préférer la stratégie la plus efficace d'un point de vue médico-économique si deux stratégies équivalentes sont disponibles (41).

Dans le traitement du diabète, l'insuline glargine, Lantus[®] (médicament biologique de référence), dispose de deux biosimilaires autorisés en Europe par L'EMA (*European Medicines Agency*) (39). Il s'agit de Abasaglar[®] autorisé le 09/09/2014 et de Lusduna[®] autorisé le 04/01/17. Seul Abasaglar[®] est commercialisé en France pour le moment.

c. Les biosimilaires dans le diabète

❖ Abasaglar[®] 100 UI/mL

Abasaglar[®] est une insuline glargine, d'action lente, indiquée dans le traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans, et

commercialisée par le laboratoire Lilly. Elle est administrée une fois par jour, à n'importe quel moment de la journée, mais toujours au même moment. Il s'agit du médicament biosimilaire de la spécialité Lantus®. De ce fait, l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est inexistant (ASMR V), mais son service médical rendu (SMR) est jugé important. Sa place dans la stratégie de prise en charge du DT2 est donc la même que la Lantus®, à savoir un traitement de 2^{ème} intention, en cas de contrôle insuffisant par l'insuline intermédiaire NPH et ou en cas d'hypoglycémies nocturnes préoccupantes (51) selon les recommandations de 2013 de la HAS.

L'indication, le dosage, la posologie et le mode d'administration sont identiques à la Lantus®. Il existe néanmoins quelques différences. En effet, Abasaglar® n'existe pas sous la forme de flacon et les caractéristiques du stylo diffèrent par la longueur, le diamètre et la couleur du bouton d'injection (figure 14). Sont également différents le temps d'injection nécessaire à l'administration d'une dose et la composition en excipients (52).



Figure 14 : photographie des stylos Asabaglar® et Lantus® et du Lantus® sous la forme flacon (53,54)

Le changement de prescription entre une insuline d'action intermédiaire ou prolongée et Abasaglar® peut nécessiter une modification de la dose d'insuline ou un ajustement de posologie du traitement antidiabétique associé (insulines rapides et traitements oraux).

Par ailleurs, plusieurs études sur des volontaires sains ont été réalisées en phase I de développement et ont montré une similarité entre Abasaglar® et Lantus® en ce qui concerne la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (55). C'est le cas de ABEA et ABEI (pour une dose de 0,5 UI/kg) et de ABEM (pour une dose de 0,3 et 0,6 UI/kg) (56).

Lors de la phase III, deux études de non infériorité ont été réalisées par le laboratoire afin de comparer Abasaglar® et Lantus® en termes d'efficacité et de tolérance chez le patient atteint d'un DT1, ELEMENT-1 (57), et d'un DT2, ELEMENT-2 (58), administrés selon un schéma basal bolus, sur une durée de 24 semaines (étendue à 52 semaines pour ELEMENT-1)

Etude ELEMENT-2

L'étude a inclus 756 patients diabétiques de type 2, âgés de 18 ans et plus, présentant un IMC < 45 kg/m², et traités par au moins deux ADO dans les 12 semaines précédant l'étude (à l'inclusion, 39,6% des patients étaient traités par Lantus®). L'HbA1c se situe entre 7 et 11% pour les patients jamais traités par insuline et < 11% pour ceux précédemment traités par Lantus®. L'âge moyen était de 58,8 ans, la durée médiane du diabète de 10,5 ans et l'HbA1c en moyenne de 8,2%. Les patients étaient partagés en deux groupes. Ils recevaient une injection quotidienne, en sous cutanée, à la même heure, soit de Abasaglar®, soit de Lantus®, selon leur groupe d'inclusion. Le critère de jugement principal était le taux d'HbA1c mesuré après 24 semaines de traitement par l'une des deux insulines.

La valeur d'HbA1c a été significativement réduite dans les deux groupes (-1,286% pour Abasaglar® vs -1,338% pour Lantus®). La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative. Cette étude a donc montré la non infériorité de l'Abasaglar® par rapport à la Lantus®. De même, l'apparition d'Anticorps anti-insuline chez les patients et le nombre d'hypoglycémies n'ont pas été significativement différents.

Les principaux EI de Abasaglar® sont ceux de la Lantus®, à savoir un risque de lipodystrophie au niveau du site d'injection, une altération transitoire de la vision et un risque d'hypoglycémie.

Abasaglar® et Lantus® montrent des profils d'efficacité et d'innocuité similaires chez les patients présentant un traitement antérieur par Lantus® (59).

Les prix publics TTC sont différents selon la spécialité : 43,86 € pour Abasaglar® contre 52,66 € pour Lantus®. Il existe donc une différence de 7,43 € par boîte de 5 stylos. Ainsi, si un patient consomme habituellement une boîte de Lantus® par mois, le passage vers la spécialité Abasaglar® permettrait une économie de 89,16 € par an/patient si le patient bénéficie d'une prise en charge à 100% pour affection longue durée (ALD). Autrement, cela permettrait une économie de 57,95 € par an à l'assurance maladie car Abasaglar® et Lantus® sont remboursés hauteur de 65%.

❖ Lusduna® 100 UI/mL

Tout comme Abasaglar®, Lusduna® est une insuline glargine, d'action lente, indiquée dans le traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans, produite par le laboratoire Merck Sharp & Dohme Limited. Elle est administrée une fois par jour, à n'importe quel moment de la journée, mais toujours au même moment. Cette spécialité est également un médicament biosimilaire de la spécialité Lantus® (60).

Plusieurs études en phase I et en phase III de développement, ont démontré que Lusduna® et Lantus® étaient comparables en termes de structure chimique, de

pureté, d'activité biologique (pharmacocinétique et pharmacodynamique), de qualité, de sécurité et d'efficacité (61,62).

Compte tenu de ces informations, en novembre 2016, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) recommande l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. Lusduna[®] obtient son AMM en Europe en janvier 2017 mais n'est pas encore commercialisé en France à ce jour.

2. Toujeo[®] 300 UI/mL

Toujeo[®] est une insuline glargine, analogue d'action lente, indiquée dans le traitement du diabète sucré de l'adulte, et commercialisée par le laboratoire Sanofi-Aventis. Elle est trois fois plus concentrée que les autres insulines glargines mises sur le marché (Lantus[®] et Abasaglar[®]). Il est administré une fois par jour, à n'importe quel moment dans la journée, de préférence au même moment. Il existe une flexibilité de l'horaire d'administration de plus ou moins trois heures. Dans le DT2, Toujeo[®] est initié à la dose de 0,2 UI/kg puis est ajusté de manière individuelle. L'ASMR est inexistant (ASMR V) mais son SMR est jugé important.

Toujeo[®] constitue un traitement de 2^{ème} intention dans le DT2. Il remplace l'insuline intermédiaire NPH en cas d'hypoglycémies nocturnes préoccupantes.

Toujeo[®] 300 UI/mL et Lantus[®] 100 UI/mL ne sont pas bioéquivalents et de ce fait ne peuvent pas être directement interchangeables. Le passage d'une insuline glargine 100 UI/mL à Toujeo[®] 300 UI/mL peut se faire unité par unité. En général, cela nécessite d'augmenter d'environ 10 à 18% la dose de Toujeo[®]. Le passage de Toujeo[®] vers une insuline glargine 100 UI/mL nécessite souvent une baisse d'environ 20% de la dose afin d'éviter les hypoglycémies. De même, le passage d'insulines basales (action intermédiaire ou lente) vers Toujeo[®] peut nécessiter une adaptation de la posologie à la fois du Toujeo[®] mais aussi du traitement antidiabétique concomitant. Passer d'une insuline basale administrée une fois par jour vers Toujeo[®] peut se faire unité par unité, en commençant par la dose anciennement administrée. Lorsque le patient passe d'un schéma à deux injections par jour d'insuline basale vers Toujeo[®], il est recommandé de commencer à une dose égale à 80% de la dose journalière initiale (63,64).

Une surveillance métabolique accrue est recommandée durant cette période de changement d'insuline ainsi que les semaines suivantes.

Dans les différentes études réalisées, Toujeo[®] est comparé à l'insuline glargine 100 UI/mL car il s'agit du comparateur le plus cliniquement pertinent.

Trois études de pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamie (PD) ont été réalisées par le laboratoire Sanofi-Aventis. Elles ont montré que le profil pharmacocinétique de Toujeo[®] était plus plat et plus prolongé, allant au-delà de 24 heures (jusqu'à 36h) comme représenté dans la figure 15. En effet, aux mêmes doses, l'exposition de l'insuline glargine sur 24h était réduite de 17% avec le Toujeo[®] par rapport à Lantus[®], tandis qu'elle était comparable à 36 heures.

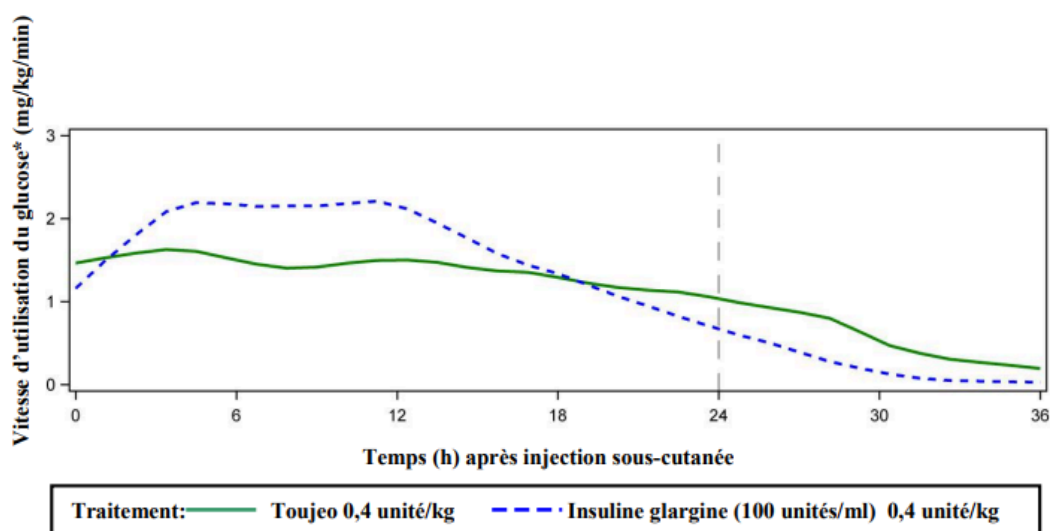


Figure 15 : profil pharmacocinétique / pharmacodynamique de Toujeo® (63)

L'insuline glargine n'est entièrement soluble qu'à pH = 4. Ainsi, lorsqu'elle est injectée en sous-cutané, elle forme des micro-précipités qui libèrent de façon continue des petites quantités d'insuline. La diminution aux 2/3 du volume injecté réduit la surface de contact des micro-précipités et conduit à une libération plus prolongée de l'insuline glargine à partir des micro-précipités de Toujeo® (63). Une quantité supérieure de Toujeo® est donc injectée, avec un volume moindre, afin d'obtenir la même atteinte systémique que Lantus®.

Des études de phase III (EDITION) ont inclus 2 476 patients diabétiques de type 2 sur une durée totale de 26 semaines afin d'évaluer l'efficacité sur le contrôle glycémique et la tolérance de Toujeo® en comparaison à Lantus® (tableau 9). Les patients étaient soit insulino-naïfs et traités uniquement par ADO, soit déjà traités par une insuline basale avec un schéma basal bolus (insuline rapide ± metformine), soit déjà traités par une insuline basale en association avec des ADO (65–67). L'initiation à Toujeo® a été réalisée en deux parties : une période de titration entre la 1^{ère} et 8^{ème} semaine afin d'ajuster les doses selon la glycémie, et une période d'entretien de la 6^{ème} semaine au 6^{ème} mois.

	Patients déjà traités par une insuline basale		Patients déjà traités par une insuline basale		Patients naïfs d'insuline	
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Traitement en association avec	Analogue d'insuline rapide ± metformine		Médicaments antidiabétiques non insuliniques			
Nombre de patients traités ^a	404	400	403	405	432	430
HbA1c						
Moyenne à l'inclusion	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Variation moyenne ajustée depuis l'inclusion	-0,90	-0,87	-0,73	-0,70	-1,42	-1,46
Différence des moyennes ajustées ^b	-0,03 [-0,144 ; 0,083]		-0,03 [-0,168 ; 0,099]		0,04 [-0,090 ; 0,174]	

a : ITT : intention de traitement modifiée

Tableau 9 : résultats des études cliniques chez les patients diabétiques de type 2 (63)

Ces études ont donc montré pour tous les groupes de traitement, la non-infériorité de Toujeo® par rapport à Lantus® en termes de variation de l'HbA1c. De plus, chez les patients diabétiques de type 2, les hypoglycémies étaient moins fréquentes sous Toujeo® qu'avec Lantus®. De plus, Toujeo® réduit de façon significative le risque d'hypoglycémies nocturnes chez des patients diabétiques de type 2 traités par insuline basale, associée à une insuline rapide (-21%) ou à des antidiabétiques non insuliniqes (-18%) à partir de la 9^{ème} semaine. (63)

Les cinq études de phase II et III, ont inclus 1546 patients exposés à Toujeo® comparés à 1550 patients exposés à Lantus® afin d'évaluer la tolérance et les EI de Toujeo®. Elles ont révélé des résultats semblables en ce qui concerne les EI en général (événements hépatiques et CV, réaction au site d'injection et d'hypersensibilité), les EI graves et les décès.

La place de Toujeo® dans la stratégie de prise en charge du DT2 est un traitement de 2^{ème} intention, lors de l'initiation à l'insulinothérapie, en alternative à l'insuline intermédiaire NPH s'il existe un risque d'hypoglycémies nocturnes préoccupant. Ou alors, en tant qu'insuline basale, en association avec une insuline rapide ou ultrarapide lors d'un schéma basal bolus. Le SMR est important mais un ASMR de niveau V.

L'insuline glargine 300 UI/mL est disponible depuis 2015 en Allemagne et en Autriche. Une étude incluant 14 123 patients a été réalisée afin de voir si dans la vraie vie, les patients qui initiaient un traitement par Toujeo® avaient un profil différent des patients inclus dans les études EDITION. Des différences ont été rapportées entre les patients utilisant insuline glargine 100 UI/mL et 300 UI/mL. En effet, les patients diabétiques de type 2 qui utilisaient toujeo étaient plus jeunes, la durée du diabète était plus longue, l'IMC plus élevé et l'HbA1c plus faible, que pour ceux utilisant l'insuline glargine 100 UI/mL (68).

L'étude DELIVER2 (69) a permis de collecter des données sur l'utilisation de Toujeo® dans le monde réel, à partir de 39 réseaux de soins de santé intégrés aux États-Unis entre mars 2014 et novembre 2016. Les patients étaient diabétiques de type 2, bénéficiaient d'au moins une prescription pour une insuline basale dans les 12 mois précédant le changement d'insuline, et étaient suivis six mois après le changement, soit vers l'insuline glargine 300 UI/mL, soit vers une autre insuline basale (insuline gla-100, détémir ou dégludec). Les deux cohortes composées étaient appariées, bien équilibrées et comparables en termes de sexe et d'âge moyen. A l'inclusion, l'insuline basale était l'insuline glargine 100 UI/mL pour respectivement 73% et 71,4% des patients dans la cohorte gla-300 et la cohorte « autres insulines basales », le reste était sous insuline détémir. Le contrôle de l'HbA1c était comparable entre les deux cohortes. En revanche, le passage à l'insuline glargine 300 UI/mL diminuait le risque d'hypoglycémies (-21%) par rapport aux autres insulines basales. Ce changement présente également moins de risque d'hospitalisations liées au diabète et toutes causes confondues, entraînant ainsi moins de risque de nécessiter des services d'urgence et moins d'utilisation des

ressources médicales, et donc des éventuelles économies des coûts associés. De plus la réduction des hypoglycémies peut entraîner une meilleure observance, et donc un meilleur contrôle glycémique au long terme.

Il est quand même bon de garder à l'esprit que la plupart des patients proviennent des régions du Midwest et du sud des États-Unis. Aussi, les résultats ne peuvent pas forcément être extrapolés à d'autres régions. De plus, les patients étaient des utilisateurs précoces de l'insuline 300 UI/mL, ce qui fait que la taille de l'échantillon était limitée.

Une autre étude a évalué les différences de dosages et les résultats cliniques avant et après l'initiation de gla-300 chez des patients diabétiques de type 2 qui débutent ou qui passent à l'insuline glargine 300 UI/mL (70). Les données proviennent de dossiers médicaux obtenus par un médecin. Les patients naïfs d'insuline commençant le traitement par Gla-300 présentaient moins d'événements hypoglycémiques, une réduction équivalente du taux d'HbA1c et aucune différence de dose d'insuline par rapport aux patients commençant le traitement par Gla-100. Les patients qui sont passés d'un traitement avec d'autres insulines basales vers un traitement au Gla-300 présentaient moins d'événements hypoglycémiques, des doses quotidiennes d'insuline basales significativement plus faibles, et une réduction du taux d'HbA1c semblable. Cela montre que Gla-300 offre des avantages en termes de dosage, et un taux d'HbA1c et des taux d'hypoglycémie améliorés.

Le laboratoire a également réalisé une étude comparative directe entre Toujeo® et l'insuline dégludec. Les résultats de cette étude devraient être publiés courant 2018 (71). L'insuline dégludec est un analogue d'insuline lent, commercialisée sous le nom de Tresiba®, dont le contrôle glycémique obtenu est comparable à celui de l'insuline glargine (Lantus®) dans le DT2 (72). Cette insuline n'est en revanche pas commercialisée en France.

3. Les nouveaux analogues de l'insuline rapide

a. Humalog® 200 UI/mL

L'Humalog® 200 UI/mL est un analogue de l'insuline rapide lispro indiqué dans le traitement des adultes atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. Il est aussi indiqué pour la stabilisation initiale du diabète (73).

L'Humalog 200 UI/mL, commercialisé uniquement sous la forme de stylos pré-remplis, est deux fois plus concentré que l'Humalog® 100 UI/mL. Les profils PK et PD de ces deux spécialités sont similaires. L'Humalog® 200 UI/mL permet donc d'injecter la même dose d'insuline mais avec un volume deux fois moindre. Aucune conversion de dose n'est nécessaire en cas de changement de concentration, car 1 unité de Humalog® 100 UI/mL KwickPen = 1 unité de Humalog® 200 UI/mL

KwikPen. Ce dernier sera réservé aux patients qui utilisent plus de 20 unités d'insuline rapide par jour (74).

En février 2017, l'ANSM met en garde les professionnels de santé sur le risque d'erreur et de confusion entre les insulines à fortes concentrations (Toujeo®, Humalog®) et celles à 100 UI/mL (75). Il est conseillé aux médecins de noter clairement la concentration sur l'ordonnance. Elle rappelle aux patients de toujours vérifier le nom et la concentration de l'insuline, de même que le nombre d'unités qui va être injecté (apparaissant dans le compteur de doses du stylo) qui, lui, est indépendant de la concentration. Une lettre destinée aux professionnels de santé, ainsi qu'une note d'information aux patients ont été rédigées par l'ANSM pour l'Humalog® (annexes 5 et 6).

b. Fiasp® 100 UI/mL

Fiasp® est un analogue de l'insuline d'action rapide, l'insuline aspartate, indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte. Il diffère de la Novorapid® par l'ajout de deux excipients, le nicotinamide qui lui attribue un délai d'action plus rapide, et l'arginine qui stabilise la formulation. Fiasp® est ainsi administré en sous-cutané, deux minutes avant le début du repas, et jusqu'à 20 minutes après le début du repas. Les comparateurs cliniquement pertinents sont donc Novorapid® 100 UI/mL, Humalog® 100 et 200 UI/mL et Apidra® 100 UI/mL.

Des études réalisées en phase 1 ont permis d'étudier la PK et PD de Fiasp® par rapport à la Novorapid® chez des patients DT1 (76).

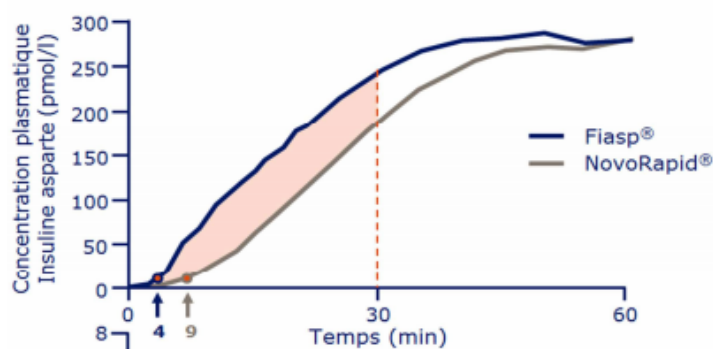


Figure 16 : concentration plasmatique d'insuline aspartate en fonction du temps (77)

On peut voir figure 16 que, après administration, Fiasp® apparaît dans la circulation presque deux fois plus rapidement que NovoRapid® (4 minutes au lieu de 9 minutes). De plus, le délai pour atteindre 50% de la concentration maximale était plus rapide avec Fiasp® (différence de neuf minutes) et l'insuline disponible était quatre fois plus importante pendant les 15 premières minutes et deux fois plus importante pendant les 30 premières minutes, par rapport au NovoRapid®. La concentration maximale et l'exposition totale à l'insuline étaient comparables entre Fiasp® et NovoRapid® (78).

L'étude ONSET 2 (79) a évalué l'efficacité de Fiasp® en administration prandiale par rapport à la Novorapid® chez 682 patients diabétiques de type 2 en association à l'insuline glargine et à la metformine, pendant 26 semaines. Fiasp® a montré sa non infériorité par rapport à la Novorapid® en ce qui concerne la réduction de l'HbA1c. L'évolution de la dose d'insuline était comparable.

L'étude ONSET 3 (80) a comparé Fiasp® en association avec une insuline basale et la metformine par rapport à un traitement par insuline basale et metformine, chez des patients diabétiques de type 2 pendant 18 semaines. Fiasp® a montré sa supériorité en termes de réduction de l'HbA1c par rapport à l'insuline basale.

En ce qui concerne la fréquence des EI et leur gravité, aucune différence notable n'a été relevée entre Fiasp® et Novorapid®.

Le SMR de Fiasp® est donc jugé important, en revanche l'ASMR est de niveau V. Fiasp® a donc sa place dans la stratégie de prise en charge du DT2 lorsqu'un schéma basal/bolus est mis en place pour contrôler la glycémie. Néanmoins, il ne possède l'AMM que chez l'adulte, contrairement à la Novorapid® dont l'indication et la prise en charge viennent d'être élargies à l'enfant de plus de 1 an (81).

4. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 à action prolongée

a. Bydureon® (exénatide) (82,83)

Bydureon® est un agoniste des récepteurs du GLP-1 indiqué dans le traitement du DT2 de l'adulte, en association à la metformine, aux SU, ou à la metformine et aux SU, lorsque ces traitements oraux, à doses maximales tolérées ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat.

Le Bydureon® augmente la sécrétion d'insuline, inhibe la sécrétion de glucagon, ralentit la vidange gastrique et diminue l'absorption du glucose au niveau intestinal.

Une autre spécialité à base d'exénatide, le Byetta® (5 et 10 µg) était déjà disponible auparavant en France et remboursée, nécessitant deux injections par jour.

Dans la spécialité Bydureon®, l'exénatide est encapsulé dans des microsphères de polymères biodégradables, ce qui en fait une formulation à libération prolongée. Bydureon® présente donc un intérêt car il permet une seule injection hebdomadaire par voie sous-cutanée. La dose recommandée est de 2 mg une fois par semaine, le même jour, à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas. En cas de changement de jour d'injection, un intervalle d'au moins 24 heures doit être respecté avant la prochaine injection.

Le passage du Byetta® (deux fois par jour) vers le Bydureon® (une fois par semaine) peut augmenter la glycémie de façon transitoire ; celle-ci est généralement rétablie en deux semaines. En cas d'association avec un traitement oral, la metformine est en général poursuivie à la même posologie tandis que la posologie du SU est

souvent diminuée afin d'éviter les hypoglycémies. Bydureon® seul ne nécessite pas d'ASG ; cette dernière pouvant être nécessaire pour ajuster la dose du SU.

La HAS lui donne une place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du DT2, en bithérapie (avec la metformine ou un SU) ou en trithérapie (avec la metformine et un SU) lorsque l'écart à l'objectif d'HbA1c est supérieur à 1%, l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou les hypoglycémies sont préoccupantes.

Bydureon® n'est pas recommandé chez les patients présentant une IR modérée, sévère ou terminale.

Cinq études de phase III (DURATION) ont comparé le Bydureon® à d'autres antidiabétiques (exénatide en administration quotidienne, sitagliptine, liraglutide, insuline glargine) et ont évalué la tolérance et l'efficacité du Bydureon® dans le DT2 chez des patients traités par RHD seules, par monothérapie ou par bithérapie (selon les études) avec comme critère principal la variation d'HbA1c (84). Les groupes hétérogènes des patients inclus dans ces études et les faiblesses méthodologiques n'ont pas permis à la HAS d'apprécier la tolérance du Bydureon® dans ses trois indications, et elle lui confère donc un ASMR V malgré un SMR jugé important.

Les EI fréquemment rapportés sont de type gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) et des réactions au site d'injection (érythème, prurit, nodules).

La HAS donne tout de même au Bydureon® un avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à l'hôpital pour son indication.

b. Trulicity® (dulaglutide) (85,86)

Trulicity® est un agoniste des récepteurs du GLP-1 indiqué dans le traitement du DT2 de l'adulte, pour améliorer le contrôle glycémique :

- en monothérapie en cas d'intolérance ou de CI à la metformine
- en association avec d'autres hypoglycémifiants, dont l'insuline

lorsque ceux-ci, associés au régime alimentaire et l'activité physique ne suffisent pas à obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Le dulaglutide est une molécule de grande taille, ce qui diminue son absorption et son élimination rénale, et à la différence du GLP-1 natif, résiste à la dégradation par la DPP-4. Ces caractéristiques lui confèrent une demi-vie plus longue, de 4,7 jours, qui permet une seule injection hebdomadaire en sous-cutané. Il est administré à n'importe quel moment de la journée, une fois par semaine, et au moins trois jours avant la prochaine injection en cas d'oubli. La dose recommandée est de 0,75 mg en monothérapie et 1,5 mg en association.

Le dulaglutide augmente la sécrétion d'insuline en cas de glycémie élevée. Il bloque la libération de glucagon, ce qui diminue la synthèse hépatique du glucose et réduit la glycémie à jeun et post prandiale. Il ralentit également la vidange gastrique, ce qui augmente la satiété et diminue l'hyperglycémie post prandiale.

La HAS considère que Trulicity® a sa place dans la stratégie thérapeutique du DT2 comme moyen supplémentaire de prise en charge, dans des situations particulières, lorsque le SMR est important, c'est à dire en bithérapie avec la metformine, et en trithérapie avec la metformine ou un SU. En revanche, il n'a pas sa place lorsque le SMR est insuffisant, à savoir, en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline (figure 10, 11 et 12). La trithérapie comprenant metformine + insuline + trulicity® possède un SMR important mais relève d'un avis spécialisé dans la stratégie de prise en charge émise par la HAS. Des recommandations européennes et américaines proposent également Trulicity® en association avec l'insuline basale, comme une alternative aux injections multiples d'insulines d'action rapide. L'ASMR est jugé inexistant en association.

Trulicity® est comparé aux autres GLP1-RA déjà commercialisés (Bydureon®, Byetta®, Victoza®, et Lyxumia®), et plus particulièrement au Bydureon® (exénatide à libération prolongée) qui nécessite également une seule injection par semaine mais qui n'a pas d'indication en association avec l'insuline.

Les études AWARD, réalisées en phase III, ont comparé Trulicity® versus d'autres antidiabétiques (metformine, sitagliptine, liraglutide, insuline glargine) et ont évalué l'efficacité et la tolérance du dulaglutide, en prenant comme critère principal la variation de l'HbA1c (87–92). Elles ont montré la non infériorité de Trulicity® par rapport aux autres antidiabétiques et n'ont pas mis en évidence d'avantage clinique en termes d'efficacité ou de tolérance. Le nombre de patients ayant présenté au moins un EI était comparable entre les différents groupes. En revanche, les EI gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) étaient plus fréquemment rapportés sous dulaglutide 1,5 mg par rapport au dosage 0,75 mg et par rapport aux autres antidiabétiques, conduisant plus de patients sous dulaglutide 1,5 mg à arrêter le traitement. Ces EI sont généralement transitoires et d'intensité légère à modérée mais doivent être surveillés car peuvent entraîner une déshydratation et détériorer la fonction rénale. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux dosages de Trulicity® commercialisés. Le profil de tolérance était comparable au liraglutide en ce qui concerne les nausées, diarrhées et maux de tête.

Comparé à l'insuline glargine, Trulicity® 1,5 mg a montré sa supériorité en termes de réduction de l'HbA1c (tous deux en association à la metformine et à un SU)

Trulicity® ne nécessite pas d'ASG. En effet, le GLP1-RA stimule la sécrétion d'insuline uniquement en cas d'hyperglycémie (stimulation glucose-dépendante) et cela disparaît en cas d'hypoglycémie. L'association du Trulicity® avec un SU ou une insuline augmente cependant le risque d'hypoglycémie, l'ASG pouvant alors

s'avérer nécessaire. Trulicity® est associé à un risque accru de pancréatite aiguë qui amène à l'arrêt du traitement si le diagnostic est confirmé.

En association avec un SU (le glimépiride), Trulicity® 1,5 mg diminue de façon significative le taux d'HbA1c par rapport au placebo, et l'association présente un rapport bénéfice/risque favorable (93).

En association avec une insuline basale glargine titrée et avec ou sans metformine, Trulicity® 1,5 mg a entraîné une diminution significative de l'HbA1c par rapport au placebo. Cette association constitue donc une option de traitement efficace chez les patients diabétiques de type 2 déjà traités par insuline basale mais ayant une HbA1c élevée par rapport à l'objectif (94).

Une étude dans le monde réel a révélé que les patients diabétiques de type 2 insulino-naïfs, qui ont initié un traitement avec un GLP1-RA à libération prolongée (dulaglutide, exénatide et albiglutide) présentaient une réduction significative de l'HbA1c à six mois. Les patients sous dulaglutide ont présenté une perte de poids plus importante que ceux traités par l'exénatide (95).

Trulicity® ne doit pas être utilisé chez le patient diabétique de type 1, chez la femme enceinte et allaitante et en cas de pancréatite avérée.

5. Xultophy®

Xultophy® est une association d'insuline dégludec et de liraglutide. Prise séparément, l'insuline dégludec est un analogue d'insuline lent retrouvé dans la spécialité Tresiba® (non commercialisée en France), destiné à être administré une fois par jour. Le liraglutide est un analogue du GLP-1, retrouvé dans la spécialité Victoza®, qui a une longue durée d'action et qui permet de diminuer la glycémie pré et post-prandiale. Xultophy® possède l'AMM dans le traitement du DT2 de l'adulte, en association avec des ADO lorsque ceux-ci, seuls ou associés à un GLP1-RA ou à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

Xultophy® est administré une seule fois par jour, à n'importe quel moment de la journée mais de préférence au même moment chaque jour, par voie sous-cutanée. En cas d'oubli, un intervalle de huit heures doit être respecté entre deux prises. La dose est ajustée en fonction des besoins individuels du patient (alimentation, activité physique, maladie concomitante...). Une dose unitaire de Xultophy® contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide.

Lors du passage de l'insuline basale ou d'un GLP1-RA vers le Xultophy®, la dose initiale recommandée à ne pas dépasser est de 16 doses unitaires. Une surveillance accrue de la glycémie sera réalisée durant cette période.

En France, en 2016, la commission de transparence de la HAS avait jugé que Xultophy® présentait un SMR important, ce qui lui donnait sa place dans la stratégie de prise en charge du DT2 uniquement dans le cas où un traitement par metformine

+ insuline basale + liraglutide sous forme d'association libre était optimisé. Dans toute autre situation, il n'avait aucun intérêt par rapport à un schéma insulinique classique basal/bolus avec plusieurs injections (96).

En avril 2017, elle reste sur sa décision, en estimant que le SMR de Xultophy® était insuffisant pour une prise en charge des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ADO et un GLP1-RA. Elle estime que le Xultophy® ne permet pas d'adapter les doses d'insulines afin d'atteindre les objectifs fixés (97).

L'étude DUAL VII, présentée en décembre 2017, a évalué l'efficacité et la tolérance de Xultophy® par rapport au schéma basal bolus, en association avec la metformine chez 506 patients diabétiques de type 2 adultes insuffisamment contrôlés par l'insuline glargine + metformine, pendant 26 semaines.

Cette étude de non infériorité comprenait un groupe sous Xultophy® (instauré à la dose de 16 doses unitaires) + metformine versus un groupe sous insuline glargine + insuline asparte (débutée à 4 UI par repas soit 12 UI/jour) + metformine et avait comme critère principal, la variation du taux d'HbA1c. A l'inclusion, la dose d'insuline glargine était de 34 UI dans le groupe Xultophy® et de 33 UI dans l'autre groupe. La dose moyenne de metformine était de 2070 mg par jour et l'HbA1c en moyenne de 8,22%. Cette étude a démontré la non infériorité du Xultophy® par rapport au schéma basal bolus en ce qui concerne la réduction de l'HbA1c. De plus, le groupe sous Xultophy® a présenté moins d'hypoglycémies confirmées ou sévères (19,8% contre 52,6%), démontrant ainsi la supériorité du Xultophy® pour ce critère secondaire. A l'issue des 26 semaines, le groupe sous Xultophy® avait légèrement perdu du poids (-0,92 kg), tandis qu'un gain de poids (+2,64 kg) a été observé chez les patients de l'autre groupe. De plus, à la fin de l'étude, le groupe Xultophy® recevait une dose de 40 doses unitaires tandis que l'autre groupe recevait 52 UI d'insuline basale et 32 UI d'insuline rapide, soit 84 UI au total, conduisant à une différence de 44,5 UI entre les deux groupes. La réduction de la glycémie à jeun a été plus importante dans le groupe Xultophy® (2,5 mmol/L contre 1,88 mmol/L).

Le groupe traité par Xultophy® a rapporté un taux plus élevé d'EI. Les nausées étaient l'EI le plus fréquemment observé dans le groupe Xultophy®, tandis que les rhinopharyngites étaient plus représentées pour l'autre groupe.

Xultophy® possède comme EI très fréquent un risque d'hypoglycémie et comme EI fréquents, une réaction au site d'injection, une diminution de l'appétit, une lipase et amylase augmentées. Des EI gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, constipation, dyspepsie, gastrite, douleurs abdominale, reflux gastro-oesophagien, distension abdominale) peuvent également survenir, souvent en début de traitement et s'atténuent en général au bout de quelques jours ou quelques semaines (98).

Ainsi, en décembre 2017, la HAS change d'avis et attribue aussi un SMR important et un avis favorable au remboursement pour Xultophy® lorsque la metformine, associée à une insuline basale ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. En revanche, l'ASMR reste toujours inexistant (99).

Xultophy® a donc un intérêt chez les patients diabétiques de type 2 obèses et ou très insulino-résistants.(100) Xultophy® n'est pas recommandé chez les patients présentant une IR sévère et terminale et n'est pas adapté à la prise en charge des patients qui nécessitent des doses d'insulines supérieures à 50 unités. De plus, Xultophy® ne doit pas être utilisé chez le patient diabétique de type 1 et chez les femmes enceintes ou allaitantes. La prescription initiale est réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou médecine interne.

❖ L'étude DEVOTE : insuline dégludec versus insuline glargine (101)

L'étude DEVOTE a évalué la survenue d'évènements CV de l'insuline dégludec versus glargine. Il s'agit d'une étude randomisée incluant 7 637 patients diabétiques de type 2 à haut risque CV qui ont reçu soit l'insuline glargine soit l'insuline dégludec, une fois par jour. Le critère primaire était le délai d'apparition d'un décès d'origine CV, d'un IDM non fatal ou d'un AVC non fatal, correspondant ainsi au MACE (*Major Adverse Cardiac Events*). Le critère secondaire était la survenue d'hypoglycémies sévères.

L'âge moyen était de 65 ans, la durée moyenne du diabète de 16,4 ans et le taux d'HbA1c de 8,4 +/- 1,7%. Parmi les patients, 85,2% présentaient une maladie CV et / ou une IRC et 83,9% recevaient préalablement de l'insuline.

Cette étude a montré la non-infériorité de l'insuline dégludec par rapport à l'insuline glargine en ce qui concerne l'incidence des évènements CV majeurs. De plus, l'insuline dégludec induisait moins d'hypoglycémies sévères.

❖ Étude LEADER : Liraglutide (VICTOZA) (102,103)

L'étude LEADER a été réalisée sur 9340 sujets diabétiques de type 2, qui, pour la majorité (81,3%) étaient âgés de 50 ans et plus, en situation de prévention secondaire CV (atteinte artérielle cérébrale ou périphérique, IC, affection rénale chronique de stade 3, coronaropathie) et d'une minorité de patients âgés de 60 ans et plus présentant au moins un facteur de risque associé (HTA avec hypertrophie ventriculaire gauche, microalbuminurie ou protéinurie, index de pression systolique < 0,9).

Les patients étaient répartis en deux groupes, l'un recevant une dose quotidienne de liraglutide, l'autre un placebo. L'âge moyen des patients était de 64 ans, l'HbA1c initiale de 8,7% et l'ancienneté du diabète de 12,8 ans. La durée médiane de suivi a été de 3,8 ans. Le critère de jugement principal était le MACE.

Les taux de survenue des évènements étaient de 13% dans le groupe liraglutide contre 14,9% dans le groupe placebo, mettant ainsi en évidence que les GLP1-RA réduisaient de 13% le risque d'évènements. Cette étude a donc montré la non-infériorité du liraglutide par rapport au placebo, mais aussi sa supériorité. De plus, elle a révélé une réduction significative de la mortalité CV (-22%) et totale (-15%).

On retrouve, sous liraglutide, une diminution rapide et significativement importante de l'HbA1c à 36 mois (- 0,4 %), tandis que les traitements ont dû être davantage intensifiés dans le groupe placebo. Il a été beaucoup plus fréquemment introduit un glinide ou un SU (9,4% contre 13,7% sous placebo) ou une insuline (28,6% contre 42,%).

Cette étude a également montré de façon significative, une diminution du poids (- 2,3 kg à 36 mois), une réduction des événements sévères rénaux et une réduction de la pression artérielle systolique (- 1,2 mmHg). Néanmoins, la fréquence cardiaque et la pression artérielle diastolique étaient augmentées sous GLP1-RA. Le liraglutide diminue de 20% le taux d'incidence d'hypoglycémies et les hypoglycémies sévères étaient moins fréquentes sous liraglutide.

Les EI graves ont été comparables (32,2% pour liraglutide contre 32,8%), bien que les EI digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) ont été plus présents dans le groupe sous liraglutide poussant 2,9% des patients à arrêter le traitement (contre 0,5% seulement pour le placebo). De plus, le liraglutide majore les lithiases hépatiques (3,1% contre 1,9%).

Bien que les événements pancréatiques soient rares, le groupe sous liraglutide a présenté moins de pancréatites aiguës que le placebo, tandis que les cas de néoplasies pancréatiques étaient augmentés. Il n'y avait pas de sur risque de cancer.

Néanmoins, cette étude ne comprenait que des patients adhérents à l'injection en sous-cutané, ce qui n'est pas le cas de tous les patients diabétiques de type 2. De plus, le niveau d'utilisation des B bloquants était plus élevé de base dans le groupe liraglutide, tandis que l'introduction, au cours de l'étude, de diurétiques et d'antidiabétiques (autres que les GLP1-RA) étaient plus élevés dans le groupe placebo. On ne sait pas si ces différences ont contribué aux résultats. Enfin, la réduction de l'HbA1c et de la mortalité CV n'étaient que modestes (104).

II. Autres traitements existants mais non commercialisés en France

1. Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2

a. Mécanisme d'action

❖ Chez le sujet sain

Au niveau du glomérule rénal, le glucose plasmatique est librement filtré. De façon physiologique, indépendamment de l'insuline, le glucose est réabsorbé en totalité par le rein au niveau du tubule proximal par les co-transporteurs sodium-glucose (SGLT) contre un gradient de concentration. Ainsi, 10% du glucose est réabsorbé par les SGLT1 au niveau du segment S3 du tubule proximal tandis que 90% du glucose est réabsorbé dans le segment S1 du tubule proximal par les SGLT2. La

capacité de filtration va donc dépendre de la quantité de glucose filtré et du DFG. La capacité maximale de réabsorption du glucose est représentée par le T_m , qui est un seuil au-delà duquel le glucose filtré est éliminé dans l'urine.

Ainsi, chez le sujet sain, lorsque le DFG est normal, on ne retrouve pas de glucose dans les urines car une glucosurie n'apparaît que pour une glycémie supérieure à 1,7 g/L (figure 17). Cette dernière peut varier selon les situations. En effet, lorsque le DFG est augmenté (grossesse), la glycosurie se manifeste à des glycémies bien moindres et si le DFG est diminué (IR), la glycosurie peut être inexistante.

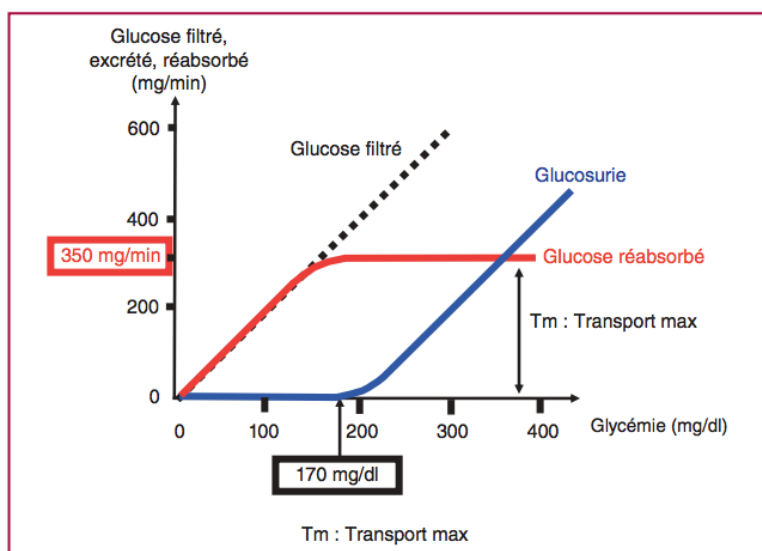


Figure 17 : excrétion urinaire de glucose chez le sujet sain (105)

Comme représenté dans la figure 18, la réabsorption est réalisée par les SGLT présents sur la membrane apicale de la bordure en brosse de l'épithélium, et par les transporteurs de diffusion facilitée GLUT, exprimés sur la membrane basolatérale, qui diffusent le glucose vers le plasma.

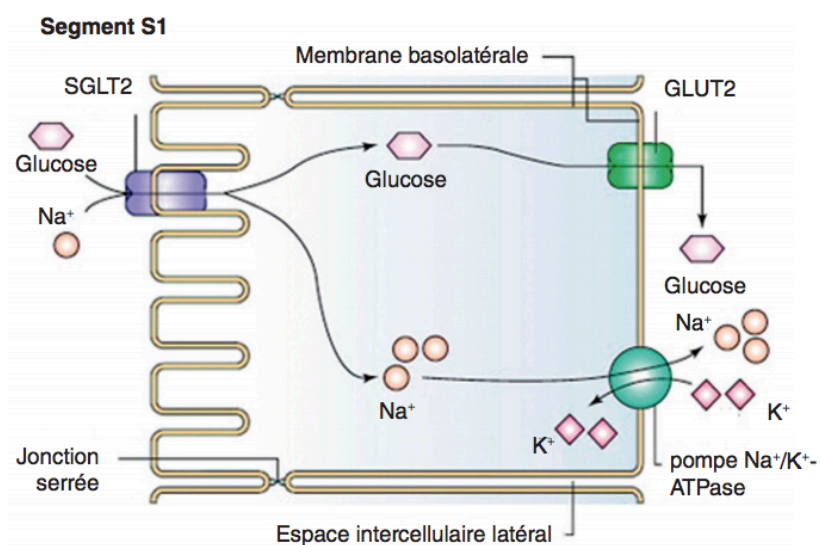


Figure 18 : mécanisme du transport du glucose dans le segment S1 du tubule proximal (105)

❖ Chez le sujet diabétique de type 2

Il existe une augmentation du T_m , ce qui augmente la capacité du rein à réabsorber le glucose et donc aggrave l'hyperglycémie (figure 19). Ceci est lié à une surexpression des SGLT2 et des GLUT 2 dans le tubule proximal rénal.

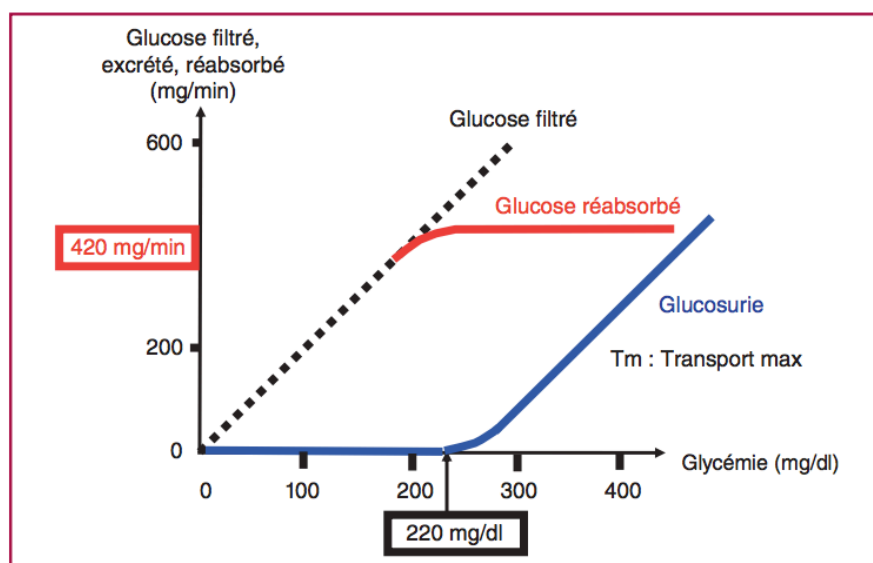


Figure 19 : excrétion urinaire du glucose chez le sujet diabétique de type 2 (105)

❖ La phloridzine (106–108)

L'histoire des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) commence par la découverte en 1835 de la phloridzine par des chimistes belges L-G De Konink et J-S Stas. Extraite de l'écorce des racines de pommier, poirier, cerisier et prunier sauvages, la phloridzine est alors considérée comme un antipyrétique et un anti-infectieux.

En 1886, J. Von Mering met en évidence l'effet glycosurique de la phloridzine. Il constate que l'administration de phloridzine induit chez certaines espèces animales et chez l'homme une glucosurie importante pouvant aller jusqu'à 180 g/L. Dans les années 1950, des études sur le mécanisme pharmacologique ont montré qu'à des concentrations élevées (10^{-4} à 10^{-3} mol/L), la phloridzine inhibe le métabolisme aérobie et augmente la taille des mitochondries ; tandis qu'à de faibles concentrations (10^{-6} à 10^{-4} M), elle inhibe le transport du glucose dans les érythrocytes et inhibe le transport du sucre dans l'intestin et le rein. De plus, on constate que l'administration chronique de phloridzine aux animaux produisait non seulement de la glucosurie mais aussi de la polyurie, une perte de poids et normalise la sensibilité à l'insuline. Dans les années 1980, des tests montrent que la phloridzine normalise la glycémie chez 90% des animaux rendus diabétiques par pancréatectomie.

On découvre plus tard que la phloridzine est un inhibiteur non spécifique des SGLT1 et SGLT2, ayant une affinité 1 000 à 3 000 fois plus élevée que le glucose. Elle est donc responsable d'une réduction de la glycémie par diminution de l'absorption intestinale du glucose et par une augmentation de son excrétion au niveau rénal. Néanmoins, la phloridzine ne sera pas développée comme antidiabétique pour plusieurs raisons. Tout d'abord, étant non sélective, elle inhibe les SGLT1 au niveau intestinal qui sont responsables de l'absorption du glucose alimentaire. Cela entraîne des EI comme un risque de malabsorption du glucose et du galactose et des diarrhées. Puis, la phloridzine est facilement hydrolysée par la lactase-phloridzine hydrolase en phlorétine, un composé qui bloque le transporteur GLUT1. Cela perturbe l'absorption du glucose dans de nombreux tissus. Enfin, la phloridzine est mal absorbée par le tractus gastro-intestinal et insuffisamment stable pour une utilisation clinique.

❖ Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2

Ils diminuent l'excès de réabsorption rénale du glucose retrouvé chez le sujet diabétique de type 2 en diminuant le seuil rénal de réabsorption du glucose de 2,20 g/L à 0,8 g/L. Ils favorisent l'excrétion urinaire du glucose, ce qui diminue les taux plasmatiques de glucose, en augmentant la glycosurie (figure 20).

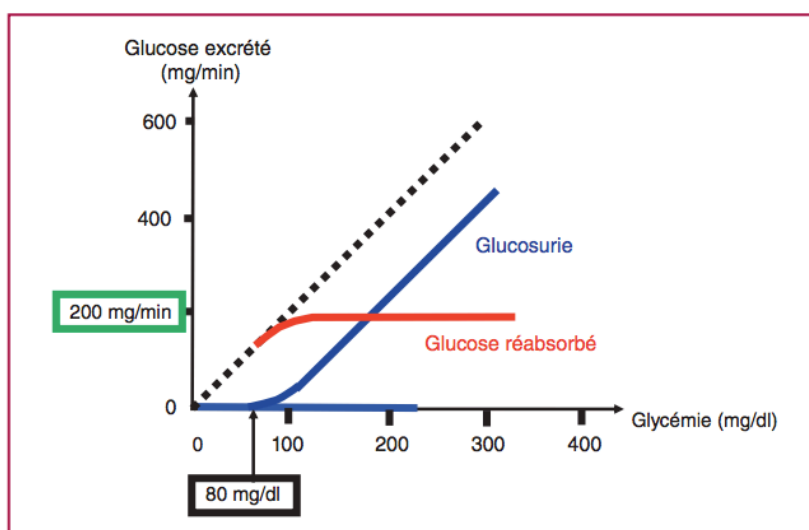


Figure 20 : excrétion urinaire du glucose chez le sujet diabétique de type 2 traité par un iSGLT2 (105)

Le rein filtre 180 g de glucose par jour. Théoriquement, le fait d'inhiber totalement le SGLT2 devrait éliminer 90% du glucose normalement réabsorbé par ces co-transporteurs, soit 160 g de glucose par jour. Or, seuls 60 g /j de glucose sont excrétés dans les urines (figure 21). Ceci est dû à une compensation par les SGLT1 qui viennent réabsorber 120 g/j au lieu de 20 g/j. Ainsi, les iSGLT2 n'inhibent que 30 % de la réabsorption du glucose.

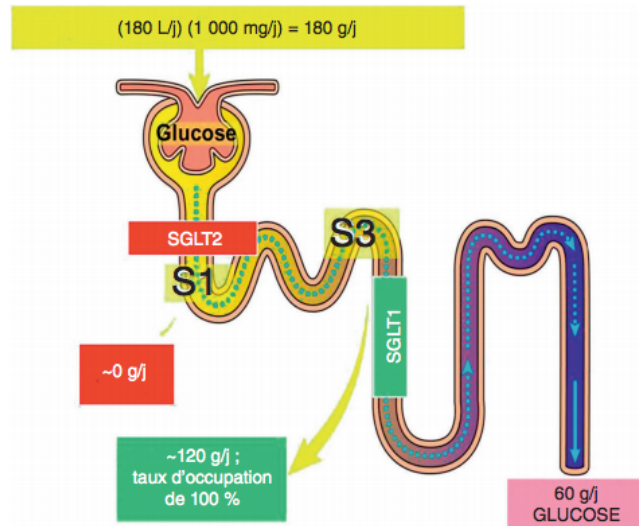


Figure 21 : réabsorption rénale du glucose en présence d'inhibition complète du SGLT2 (105)

En inhibant le SGLT2, les glifozines augmentent la quantité de glucose éliminée par voie urinaire, et diminuent ainsi le taux de glucose dans le sang. Ce mécanisme est donc indépendant de l'action de l'insuline et de la fonction des cellules bêta, et permet d'améliorer la glycémie à jeun et post-prandiale (109).

L'augmentation de l'excrétion urinaire de glucose conduit à une diurèse osmotique qui contribue à diminuer la pression artérielle. La glycosurie se traduit également par une perte de calories associée à une perte de tissu graisseux et donc une diminution du poids corporel des patients diabétiques de type 2 (110–112).

De plus, les glifozines permettent d'améliorer l'homéostasie et la réponse insulino-sécrétoire des cellules bêta.

b. Les spécialités commercialisées

Au sein de l'Union Européenne sont autorisés en monothérapie ou associés à la metformine trois iSGLT2 :

- Canaglifozine (Invokana®) en 100 et 300 mg
 - o Canaglifozine + metformine (Vokanamet®)
- Dapaglifozine (Forxiga®, **Edistride**®) en 5 et 10 mg
 - o Dapaglifozine + metformine (Xigduo® et **Ebymect**®)
- Empaglifozine (Jardiance®) en 10 et 25 mg
 - o Empaglifozine + metformine (Synjardy®)

Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché sont respectivement les laboratoires Janssen-Cilag International NV pour les médicaments contenant la canaglifozine, AstraZeneca AB et Bristol-Myers Squibb pour ceux contenant la dapaglifozine et Boehringer Ingelheim International GmbH pour ceux à base d'empaglifozine (113).

Selon les spécialités, on retrouve donc ces iSGLT2 dans plusieurs pays d'Europe dont la Norvège, la Suède, la Finlande, le Royaume-Uni, l'Autriche, les Pays-Bas, le Danemark, et même dans les pays frontaliers à la France tels que la Belgique, l'Allemagne, l'Italie ou encore l'Espagne. Néanmoins, ils ne sont toujours pas disponibles en France. Deux raisons peuvent être citées (114) : tout d'abord la question de la sécurité de l'emploi (essais cliniques et études insuffisants, pharmacovigilance ...), et s'ajoute à cela la raison économique (coût du traitement élevé). Les nouvelles données présentées ci-dessous vont peut-être faire changer d'avis les autorités françaises.

c. Indications

Canaglifozine, Dapaglifozine et Empaglifozine seules, sont indiquées chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de DT2 :

- **En monothérapie** lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne suffisent pas à assurer un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour qui l'utilisation de la metformine est inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication
- **En association** avec d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ceux-ci, associés à un régime alimentaire et à l'exercice, ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat.

Ce sont des médicaments pris par voie orale, une fois par jour, à n'importe quel moment de la journée (de préférence avant le petit déjeuner pour Canaglifozine).

Les formes combinées à la metformine sont indiquées chez les adultes âgés de 18 ans et plus, atteints de DT2 en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique :

- Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée
- En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, chez les patients contrôlés de manière inadéquate par ces médicaments et par la metformine
- Chez les patients déjà traités par l'association dapaglifozine ou canaglifozine ou empaglifozine et metformine mais administrés sous la forme de comprimés séparés.

Ils sont pris deux fois par jour, au moment des repas, pour diminuer les EI gastro-intestinaux de la metformine.

A noter que ces médicaments ne sont pas recommandés dans le diabète de type 1 (DT1) et ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte et allaitante.

d. Effets indésirables et contre-indications

On ne recense aucune contre-indication aux iSGLT2, si ce n'est une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Les EI sont, en revanche, plus nombreux. On retrouve principalement un risque très fréquent d'hypoglycémies (lorsqu'ils sont en association à l'insuline ou aux SU), des infections des voies urinaires, des candidoses vulvo-vaginales, une hématicrite augmentée et des dyslipidémies. Il y a également un risque de polyurie, de déshydratation, de soif et d'hypotension. Enfin, des troubles gastro-intestinaux (constipation, nausées) ont été relevés.

En 2015, après plusieurs essais cliniques, la FDA (*Food and Drug Administration*) met en garde sur un risque accru de fractures osseuses qui peuvent survenir dans les 12 semaines qui suivent le début du traitement par canaglifozine. La FDA a aussi ajouté dans la notice des nouvelles informations sur la diminution de la densité osseuse. (115) Il est donc nécessaire de prendre en compte le risque de fracture avant l'initiation du traitement.

❖ Risque d'amputation

En mai 2016, l'étude CANVAS sur les effets CV et CANVAS-R sur les effets rénaux, a mis en évidence une incidence deux fois plus élevée d'amputation d'un membre inférieur (principalement l'orteil) chez les patients traités par canaglifozine que ceux traités par placebo. (116) Le mécanisme d'action des glifozines étant similaire, et celui aboutissant à ce risque accru d'amputation étant méconnu, le PRAC (Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance) de l'EMA a estimé qu'il ne pouvait pas exclure l'effet de classe et qu'il faut inclure ce risque dans les informations de tous les produits de la classe. Il pousse également les patients, ainsi que les professionnels de santé à être extrêmement vigilants sur les soins préventifs des pieds. Le PRAC considère tout de même que le rapport bénéfice/risque des iSGLT2 reste positif dès lors que les modifications des informations seront apportées (117).

❖ Risque d'acidocétose diabétique

Une centaine de cas d'acidocétose a été rapportée suite à la commercialisation des glifozines en Europe. (118) L'acidocétose est la conséquence d'une production élevée de corps cétoniques et d'un manque d'insuline. Le risque augmente en cas d'hypovolémie et de diminution de la fonction rénale. L'acidocétose se manifeste par une confusion, des nausées, vomissements, une perte de poids rapide, des douleurs abdominales, des difficultés respiratoires, un goût sucré ou métallique dans la bouche, une fatigue ou une somnolence inhabituelle nécessitant très souvent une hospitalisation urgente. En général, cela se produit avec des glycémies très élevées, ce qui n'est pas le cas sous glifozine, où plusieurs cas sont rapportés avec une glycémie seulement modérément élevée, voire normale. Cette

présentation atypique d'acidocétose peut conduire à un retard de diagnostic et donc de prise en charge.

La FDA incite donc les professionnels de santé à être vigilants et envisager la présence d'acidocétose chez les patients sous glifozine qui présentent ces symptômes, même si la glycémie n'est pas élevée (119).

En Avril 2016, l'EMA recommande de classer l'acidocétose comme EI rare dans les informations sur le produit de tous les iSGLT2 et de l'ajouter comme un risque important identifié au plan de gestion de risque de ces produits. Elle recommande aux professionnels de santé d'arrêter immédiatement le traitement par glifozine en cas d'acidocétose et de ne jamais le reprendre à moins qu'il ne s'agisse d'une autre cause déclenchante qui a été identifiée et résolue. Enfin, l'EMA leur recommande aussi d'être vigilants avec les personnes à risque d'acidocétose avant d'instaurer le traitement et d'arrêter temporairement le traitement en cas d'hospitalisation ou d'intervention chirurgicale importante qui pourraient conduire à une affection aiguë grave (120).

Le PRAC considère que si les modifications des informations sur le produit et le plan de gestion de risque sont appliquées, le rapport bénéfice/risque de ces produits reste favorable (121).

e. Précautions d'emploi

L'efficacité des iSGLT2 dépend de la fonction rénale. L'efficacité diminue en cas d'IR modérée et peut être même absente en cas d'IR sévère.

En cas d'IR modérée (DFG < 60 mL/min), on retrouve :

- Pour **canaglifozine**, une incidence plus élevée d'EI liés à une déplétion volémique (vertiges, hypotension ...), des hyperkaliémies, une augmentation de la créatininémie et urémie. Ainsi, la dose est limitée à 100 mg /j pour un DFG < 60 mL/min et n'est pas utilisée si le DFG est < 45 mL/min
- Pour **dapaglifozine**, des EI tels qu'une élévation de la créatinine, du phosphore et de l'hormone parathyroïdienne, ainsi qu'une hypotension. Elle n'est donc pas recommandée en cas d'IR modérée ou sévère.
- Pour **empaglifozine**, la règle est de ne pas l'instaurer en cas de DGF < 60 mL/min. Chez les patients qui le tolèrent bien et dont le DFG chute, la dose doit être ajustée à 10mg/j et le médicament est arrêté si le DFG est < 45 ml/min.

Il est donc recommandé d'évaluer la fonction rénale avant l'instauration du traitement, puis au moins une fois par an après son instauration ; mais aussi en cas d'instauration concomitante d'un traitement ayant un effet négatif sur la fonction rénale.

L'élimination du glucose par voie urinaire est associée à une diurèse osmotique. Il sera donc nécessaire de veiller au volume des apports hydriques chez les

personnes âgées car il existe un risque d'hypovolémie pouvant générer des EI tels qu'une sensation vertigineuse, une hypotension orthostatique, une hypotension. Par ailleurs, le risque d'hypovolémie conduit à une légère diminution de la pression artérielle qu'il faudra prendre en compte chez les populations concernées (110–112).

f. Les interactions

Les iSGLT2 sont pourvoyeurs d'interactions médicamenteuses :

- Avec les diurétiques car ils majorent leurs effets et augmentent donc le risque de déshydratation et d'hypotension
- Avec l'insuline et les sécrétagogues de l'insuline car ils favorisent l'hypoglycémie

On note également des interactions pharmacocinétiques pour la canaglifozine qui est transportée par la glycoprotéine P (P-gp). Ainsi, les inducteurs enzymatiques tels que le millepertuis, la rifampicine, les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, le ritonavir et l'efavirenz sont susceptibles de diminuer l'exposition à la canaglifozine et donc son efficacité. Un ajustement de posologie pourra donc être envisagé.

De même, une surveillance accrue sera réalisée en cas de prise concomitante avec la digoxine (110–112).

g. Études comparatives et sécurité cardiovasculaire

Comparativement aux placebos, les iSGLT2 pris en monothérapie, bithérapie et trithérapie permettent une diminution du poids corporel, liée majoritairement à une perte de la masse grasse. L'effet natriurétique et l'hypovolémie retrouvés dans cette classe à cause du mécanisme d'action, exercent un effet bénéfique sur le contrôle de la pression artérielle, plus spécifiquement chez les sujets diabétiques de type 2 hypertendus. De plus, ils permettent une diminution de la glycémie à jeun et post prandiale.

Aucune augmentation du risque CV n'a été mise en évidence (110–112).

Une étude a montré une réduction de la microalbuminurie chez des personnes traitées par iSGLT2 comparé au placebo, indépendamment de l'amélioration de l'HbA1c, du poids et de la pression artérielle (122). La correction de l'hyperfiltration retrouvée chez plusieurs diabétiques, ainsi que la réduction de l'albuminurie pourraient conduire à long terme à des effets néphroprotecteurs (123).

❖ Dapaglifozine

L'association dapaglifozine + exénatide à libération prolongée (LP) a été comparée à la dapaglifozine seule et à l'exénatide LP seul chez les patients présentant un mauvais contrôle glycémique sous metformine seule. Tous les groupes montraient une baisse de l'HbA1c mais le groupe avec l'association dapaglifozine + exénatide

a montré une supériorité quant à la réduction de l'HbA1c, de la glycémie post-prandiale et du poids, par rapport à la dapaglifozine seule et à exénatide LP seul (124).

❖ Empaglifozine

Les effets CV restent la principale cause de morbi-mortalité chez les patients atteints d'un DT2. Ainsi, la FDA recommande que tout nouvel antidiabétique montre sa sécurité CV et prouve, au minimum, qu'il ne majore pas ce risque.

Étude EMPA-REG OUTCOME (125–127)

L'étude EMPA-REG OUTCOME est réalisée afin d'évaluer la tolérance CV et en second plan l'efficacité, à long terme de l'empaglifozine chez les sujets diabétiques de type 2 à haut risque CV. Elle a montré qu'il diminue l'HbA1c, la pression artérielle, le poids et la mortalité CV et toutes causes confondues (128).

Il s'agit d'une étude réalisée sur 7 020 sujets diabétiques de type 2, en situation de prévention secondaire CV (coronaropathie ou artériopathie périphérique documentée, antécédent d'angor instable, d'IDM ou d'AVC datant de plus de deux ans).

Les patients étaient répartis en trois groupes, l'un recevant une dose quotidienne d'empaglifozine 10 mg, l'autre à 25 mg, et l'autre un placebo. La durée médiane de suivi était de 3,1 ans. Le critère de jugement primaire était le MACE associé à un critère secondaire, les hospitalisations pour angor instable, correspondant ainsi au MACE+.

Les taux de survenue des évènements CV du critère primaire étaient de 10,5 % chez les sujets traités par empaglifozine contre 12,1% dans le groupe placebo, mettant ainsi en évidence une réduction du risque de 14%. Cette étude a donc montré la non infériorité de l'empaglifozine par rapport au placebo pour les critères primaires et secondaires. Sa supériorité a également été significative pour le critère primaire et avec une tendance favorable (mais non significative) pour le critère secondaire.

De plus, elle a révélé une réduction significative de la mortalité CV (- 38%) et totale (-32%) et du nombre d'hospitalisations pour IC (- 35%). L'effet protecteur de l'empaglifozine concerne principalement les morts subites et les décès liés à l'IC. Néanmoins, il n'y a pas de bénéfice significatif en ce qui concerne la survenue d'IDM et il a été relevé une augmentation (non significative) des IDM non silencieux et des AVC fatals ou non.

On retrouve aussi, sous empaglifozine, une diminution significative de l'apparition ou de l'aggravation d'une néphropathie, avec une réduction du nombre de patients ayant présenté un doublement de la créatininémie (44%) et du nombre de sujets nécessitant une suppléance rénale telle qu'une dialyse ou une greffe (55%).

De plus, les patients traités par empaglifozine ont eu une amélioration plus rapide et plus soutenue de l'équilibre glycémique, tandis que les traitements ont dû être davantage intensifiés dans le groupe placebo (19,5% chez empaglifozine contre 31,5% chez placebo).

Cette étude a également montré une diminution du poids (- 2 kg), une réduction de la pression artérielle systolique sans influence sur la fréquence cardiaque, une diminution de l'uricémie, mais aussi une augmentation des taux LDL et HDL cholestérol.

Les EI graves ont été comparables dans tous les groupes, bien que les infections génitales aient été plus importantes dans le groupe sous empaglifozine. De même, la survenue d'hypoglycémies (y compris les hypoglycémies sévères), les fractures osseuses, les infections urinaires, les épisodes d'IR aigus et l'incidence des évènements liés à l'hypovolémie, étaient comparables entre les groupes.

L'étude EMPA REG (empaglifozine) a poussé la FDA en 2016 à ajouter une nouvelle indication pour l'empaglifozine. Cette dernière est indiquée pour réduire le risque de décès CV chez les patients DT2 qui présentent un haut risque CV.

❖ Canaglifozine

Étude CANVAS et CANVAS-R (129)

Le programme CANVAS a regroupé les données de deux essais CANVAS et CANVAS-R qui évaluent respectivement les sécurités CV et rénales de la canaglifozine. Le programme regroupe un total de 10 142 patients diabétiques de type 2 à haut risque CV avec un DFG > 30 mL/min/1,73 m² à l'inclusion (4330 pour CANVAS et 5812 pour CANVAS-R). Pour chaque essai randomisé, les patients ont reçu soit de la canaglifozine, soit un placebo. Le critère de jugement primaire était le MACE et l'autre critère regroupait la diminution de plus de 40% du DFG, la nécessité d'une suppléance rénale ou le décès lié à la maladie rénale. La durée de l'étude a été d'environ 188,2 semaines. L'âge moyen des patients était de 63,3 ans et l'ancienneté du diabète de 13,5 ans. Parmi ces patients, 65,6% présentaient des antécédents de maladies CV, 22,6% une micro-albuminurie et 7,6% une macro albuminurie.

Les taux de survenue des évènements CV du critère primaire étaient plus faibles avec la canaglifozine qu'avec le placebo (- 14%), de même pour les hospitalisations pour IC (- 33%). Néanmoins, aucune différence significative n'a été démontrée en ce qui concerne la mortalité CV et totale. Le critère rénal, quant à lui, est plus faible sous canaglifozine par rapport au placebo (- 40%), de même que le risque de progression vers la macro-albuminurie, montrant ainsi un effet néphroprotecteur. Les EI étaient comparables à ceux précédemment rapportés avec, en revanche, un risque accru d'amputations (+ 97%) et de fractures (+ 26%).

L'effet de classe reste cependant à démontrer. L'étude DECLARE-TIMI 58, dont les résultats sont attendus en 2019, fournira des informations sur la sécurité CV de la dapaglifozine.

h. Place des « glifozines » dans la stratégie

Les laboratoires ont demandé, en France, l'inscription de ces médicaments sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. La commission de transparence de la HAS a instruit la plupart de ces demandes.

❖ Molécule seule

En France, la HAS considère que le SMR par Invokana® et Jardiance® est :

- Insuffisant en monothérapie et en bithérapie (associé aux SU ou à l'insuline)
- Important en bithérapie (associé à la metformine), et en trithérapie (associé à la metformine et à un SU)
- Modéré en trithérapie (associé à la metformine et à l'insuline)

Pour Forxiga®, le SMR est seulement modéré en bithérapie (avec metformine) et en trithérapie (avec metformine et SU). Il est insuffisant en trithérapie (avec metformine et gliptine).

❖ Les associations avec metformine

Pour Vokanamet® (Canaglifozine + metformine), le SMR est :

- Important chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée, ou associé à un SU
- Modéré chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant avec une dose maximale tolérée de metformine associée à l'insuline
- Important dans le cas de substitution de l'association libre de glifozine et de metformine.

Pour Xigduo® (Dapaglifozine + metformine), le SMR est :

- Modéré chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée, ou associé à un SU, ou associé à l'insuline
- Insuffisant chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant avec une dose maximale tolérée de metformine associée à la sitagliptine.
- Modéré dans le cas de substitution de l'association libre de glifozine et de metformine.

En revanche, même si dans certains cas, le SMR est modéré ou important, la HAS juge qu'ils n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu et les classe en ASMR V (inexistante).

Ainsi, selon la HAS, les iSGLT2 n'ont pas leur place dans la stratégie thérapeutique en tant que monothérapie. En revanche, elle les intègre dans la stratégie dès lors qu'ils sont :

- En bithérapie en association à la metformine, parmi les ADO disponibles, en cas d'intolérance ou CI aux SU
- En trithérapie en association à la metformine et aux SU, parmi les ADO disponibles.

Invokana® et Jardiance® auront également leur place dans la stratégie, en trithérapie, en association à la metformine et à l'insuline (130,131).

Vokanamet® aura sa place chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée, ou en trithérapie associé à un SU ou à l'insuline (132).

La HAS recommande pour ces produits une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Le renouvellement, en revanche, ne sera pas restreint.

Quelle que soit la spécialité, la commission de la transparence de la HAS rend tout de même un avis favorable au remboursement de ces médicaments en pharmacie de ville et à l'hôpital pour les indications où le SMR est suffisant (130,131,133,134).

i. D'autres perspectives

Certains laboratoires cherchent à développer des inhibiteurs mixtes SGLT1 et 2 ; le but étant de ralentir l'absorption du glucose au niveau intestinal et de différer cela sur des segments distaux de l'intestin où les cellules L permettraient d'augmenter la sécrétion du GLP-1. Néanmoins, une exposition trop prolongée à ces médicaments peut conduire à des diarrhées dues à la fermentation causée par la quantité excessive de glucose différée au gros intestin. Cela pourrait aussi conduire à une inhibition trop importante de la réabsorption du glucose au niveau rénal et donc à une glucosurie trop importante (109).

La sotaglifozine (LX4211) est un inhibiteur mixte en cours de développement. Elle bloque ainsi la réabsorption du glucose au niveau du rein et de l'intestin en inhibant les SGLT1 et 2. Malgré un effet plus faible sur l'excrétion rénale du glucose, la sotaglifozine est aussi efficace que les iSGLT2 sur la réduction de l'HbA1c avec un profil d'innocuité similaire dans les études à court terme (135).

L'association de la sotaglifozine et d'un iDDP-4 (sitagliptine) a été testée dans des études précliniques et cliniques. Cette association se révèle prometteuse quant à la tolérance et à la réduction des taux de glucose tout au long de la journée. Elle conduit également à une augmentation du GLP-1 avec une absence d'EI gastro-intestinal rapporté.

Plusieurs essais ont, par ailleurs, montré une réduction significative de l'HbA1c, de la glycémie à jeun, du poids corporel, de la pression artérielle systolique, et de la concentration de triglycérides des patients sous sotaglifozine par rapport au placebo (107).

Alors que la sotaglifozine a été évaluée initialement dans le DT2, elle est maintenant en phase III de développement comme traitement adjuvant chez les patients atteints d'un DT1. (135) Néanmoins, des études sont en cours afin de déterminer l'efficacité et l'innocuité de la sotaglifozine par rapport au placebo chez les sujets atteints de DT2 qui présentent un contrôle glycémique insuffisant sous insuline seule ou avec d'autres ADO (136).

2. Le lixisénatide (Lyxumia®)

Le lixisénatide est un analogue du GLP-1, administré une fois par jour, indiqué dans le traitement du DT2 de l'adulte afin d'obtenir un contrôle glycémique en association avec des ADO et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat.

En juin 2016, la commission de transparence de la HAS émet un avis sur l'effet modeste du Lyxumia® sur le contrôle glycémique d'autant que d'autres médicaments de la classe des GLP1-RA ont, eux, une efficacité établie. De plus, le Lyxumia® n'a pas montré de supériorité sur le placebo en ce qui concerne la réduction des évènements CV.

L'étude ELIXA (137) a évalué la sécurité CV du Lyxumia® versus un placebo en incluant 6 060 patients diabétiques de type 2 à haut risque CV à la suite d'un IDM ou d'une hospitalisation pour angor instable, parvenus dans les 180 jours précédents. Les groupes recevaient en plus du Lyxumia® ou du placebo, leur traitement usuel antidiabétique et leur traitement usuel CV. L'âge moyen était de 60 ans, l'HbA1c d'environ 7,7% et l'ancienneté du diabète légèrement supérieure à 9 ans. La durée médiane de suivi a été de 25,8 mois.

Le critère principal d'évaluation était le MACE+. Le taux d'évènements entre les deux groupes a été comparable (13,4% pour Lixésénatide contre 13,2% pour le placebo), ce qui a mis en évidence la non infériorité du Lyxumia® par rapport au placebo, mais pas sa supériorité en termes de réduction des évènements CV. Le taux de mortalité globale était également équivalent (7,0% contre 7,4%). La majorité des patients (72,1 %) ont présenté un syndrome coronarien aigu dans un délai inférieur à 90 jours.

Cette étude a également montré que les patients sous Lyxumia présentaient un taux d'HbA1c significativement inférieur, une diminution du poids, une réduction modeste de la pression artérielle systolique et une discrète accélération du rythme cardiaque par rapport au groupe sous placebo.

Les EI graves ont été comparables (20,6% pour Lyxumia® contre 22,1%), bien que les EI digestifs ont été plus présents dans le groupe sous lixisénatide poussant 4,9% des patients à arrêter le traitement (contre 1,2% seulement pour le placebo).

Le nombre d'hypoglycémies (16,6% contre 15,2%) était plus élevé mais moins d'hypoglycémies sévères sont apparues sous lixisénatide.

Il n'y a pas de sur-risque de cancer ou de pancréatite.

Tout ceci incite la HAS à ne pas recommander le Lyxumia® dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients diabétiques de type 2 et à lui octroyer un SMR insuffisant ainsi qu'un avis défavorable au remboursement en pharmacie en ville et à la prise en charge à l'hôpital (138).

Dans d'autres pays d'Europe, dont la Belgique, ce médicament est pris en charge à 100 % dans certaines indications.

3. Le sémaglutide (Ozempic®)

Le sémaglutide est un agoniste des récepteurs du GLP-1, destiné à être utilisé une fois par semaine, en sous cutané, en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique :

- En monothérapie lorsque le patient présente une intolérance ou CI à la metformine
- En association avec d'autres médicaments antidiabétiques

Ce médicament a été approuvé par la FDA aux États-Unis en mai 2017 (139). En décembre 2017, le CHMP a adopté un avis favorable, recommandant ainsi l'octroi d'une AMM pour le sémaglutide en Europe. En effet, il présente des effets cliniquement pertinents sur le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques de type 2 lorsqu'il est utilisé seul ou en association avec d'autres hypoglycémifiants. Il a également un effet bénéfique sur le poids. On retrouve tout de même des EI fréquents tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées, de la constipation et des hypoglycémies (avec l'utilisation concomitante d'insuline ou de sécrétagogues d'insuline) (140).

Des EI graves ont été relevés tels qu'un risque de tumeurs thyroïdiennes à cellules C, un risque de pancréatite, des complications de la rétinopathie diabétique, des lésions rénales aiguës et une hypersensibilité. Ozempic® est donc contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde, chez les patients avec une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 ou en cas d'hypersensibilité connue au sémaglutide (141).

Étude SUSTAIN-6 (142)

Cette étude est réalisée sur 3 297 sujets diabétiques de type 2 qui ont les mêmes critères que ceux pour l'étude LEADER, à savoir : âgés de 50 ans et plus en situation de prévention secondaire CV (83%) ou âgés de 60 ans et plus avec au

moins un facteur de risque associé (17%). Les patients étaient répartis en 4 groupes, les uns recevant une dose quotidienne de sémaglutide de 0,5 mg ou 1 mg, et les 2 autres, respectivement les placebos. L'âge moyen des patients était de 65 ans, l'HbA1c initiale de 8,7% et l'ancienneté du diabète de 14 ans. La durée médiane de suivi a été de 2,1 ans. Le critère de jugement principal était le MACE. Les patients étaient également pris en charge pour leurs facteurs de risque CV associés (76,3% sous antithrombotiques, 76,5% sous hypoglycémifiants et 93,5% sous antihypertenseurs).

Les taux de survenue des événements du MACE étaient de 6,6% dans le groupe sémaglutide contre 8,9% dans le groupe placebo, mettant ainsi en évidence que cet GLP1-RA réduisait de 26% le risque d'évènements. Cette étude a donc démontré la non infériorité du sémaglutide par rapport au placebo, mais aussi sa supériorité. La réduction de l'incidence du critère MACE a été similaire avec les deux doses de sémaglutide. Cette réduction est liée principalement à une diminution des IDM non fatals (- 26%) et des AVC non fatals (- 39%). Il a également été observé une nette diminution des gestes de revascularisation (- 35%).

On retrouve, par ailleurs, une diminution importante de l'HbA1c sous sémaglutide 0,5 mg (- 0,7%) et 1 mg (- 1,0%) par rapport au placebo, tandis que les traitements ont dû être davantage intensifiés dans le groupe placebo (initiation d'une insulinothérapie deux fois plus fréquente).

Cette étude a également montré de façon significative, une diminution du poids sous sémaglutide 0,5 et 1 mg (- 2,9 kg et - 4,3 kg), une réduction des événements rénaux (- 36%) et une réduction de la pression artérielle systolique (- 1,3 et - 2,6 mmHg). Néanmoins, la fréquence cardiaque était augmentée (+2,0 et +2,5 battements/minute) et la survenue d'évènements associés à une rétinopathie sévère (photocoagulation rétinienne, hémorragies du vitré) a été beaucoup plus fréquente sous sémaglutide (+ 76%). Les causes de cette dégradation rétinienne sont encore inconnues, mais elles pourraient être liées à une amélioration trop rapide des taux de glycémie chez des patients présentant initialement des lésions avancées.

Le taux d'incidence des hypoglycémies et le nombre de personnes ayant présenté une hypoglycémie sévère étaient identiques dans les quatre groupes.

Les EI digestifs ont été plus présents dans les groupes sous sémaglutide, conduisant plus souvent les patients à arrêter le traitement. Il n'y a pas eu de différence en ce qui concerne l'incidence des lithiases biliaires, pancréatites et cancers.

4. Retour sur la sécurité cardiovasculaire des agonistes des récepteurs du GLP-1 et des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2

En 2008, une thiazolidinedione (TZD), la rosiglitazone, avait révélé une augmentation du risque cardiovasculaire, principalement la survenue d'IDM et d'AVC. À la suite de cette affaire, la FDA a imposé aux industries développant tout nouveau traitement du diabète, d'évaluer la sécurité CV conditionnant ainsi leur enregistrement et leur mise sur le marché. Ainsi, tous les événements CV survenus au cours des études de phase II et III doivent être rapportés afin de réaliser des méta-analyses des événements enregistrés et de s'assurer de l'innocuité CV de ces nouvelles molécules. De plus, il est fréquemment recommandé de réaliser une étude randomisée et contrôlée afin de montrer l'absence de sur-risque d'événements CV associé au nouveau traitement. L'EMA a aussi exigé de telles études dès 2010.

Ainsi, plusieurs essais de sécurité CV ont été initiés par les laboratoires.

A l'heure actuelle, sept essais de sécurité CV répondant aux exigences de la FDA ont été publiés. Des études versus placebo ont été menées chez des diabétiques de type 2 en situation de prévention CV secondaire ou de haut risque CV. Parmi elles, on retrouve :

- SAVOR-TIMI pour la saxagliptine (143)
- EXAMINE pour l'alogliptine (144)
- TECOS pour sitagliptine (145)

qui ont démontré la non-infériorité en termes de survenue d'événements CV chez les sujets diabétiques de type 2 en prévention secondaire ou à haut risque CV. En revanche, un sur-risque d'hospitalisation pour IC a été révélé dans les études SAVOR-TIMI (significatif) et EXAMINE (non significatif) présentées dans l'annexe 7.

❖ En résumé

Les études LEADER, ELIXA et SUSTAIN-6 ont permis de montrer la sécurité CV du liraglutide, lixisénatide, sémaglutide et des GLP1-RA en général.

L'étude LEADER a montré que le liraglutide permettait de réduire significativement la mortalité CV (- 22%) et totale (- 15%) après 12 à 18 mois de suivi.

L'étude EMPA-REG a révélé que l'empaglifozine était associée à une réduction significative des événements CV majeurs, mais également la mortalité CV (- 38%) et totale (- 32%) et des hospitalisations pour IC (- 35%), et ce, dès les trois à six premiers mois de traitement. Elle exerce une protection vis à vis des événements liés à l'IC non retrouvés chez le liraglutide. De plus, les iSGLT2 ont tendance à réduire l'espace QT, ce qui est favorable pour la prévention des troubles du rythme ventriculaire (146).

Ainsi, empaglifozine, liraglutide et sémaglutide sont associés à une réduction significative de l'incidence des événements CV majeurs chez des sujets diabétiques de type 2 à haut risque CV. On a une supériorité de ces molécules en termes de prévention CV. Elles permettent également une réduction de l'incidence des événements rénaux.

Les mécanismes de protection CV restent à élucider, et l'effet de classe reste à prouver, mais ces molécules apportent des arguments en faveur de leur utilisation pour la prise en charge du DT2 chez les sujets en situation de prévention CV secondaire ou de haut risque CV. Leur positionnement dans la stratégie de prise en charge du DT2 devrait donc être considéré.

D'autres études chez des sujets diabétiques de type 2 en situation de prévention secondaire ou à haut risque CV sont en cours pour évaluer les antidiabétiques : EXSCEL (147) pour l'exénatide hebdomadaire, FREEDOM-CVO pour l'exénatide en dispositif implantable sous-cutané, REWIND (148) pour le dulaglutide, HARMONY (149) pour albiglutide, DECLARE pour dapaglifozine, CAROLINA et CARMELINA pour linagliptine, dont les résultats devraient arriver en 2018 ou 2019.

Le liraglutide et le sémaglutide devraient être considérés comme les leaders parmi les GLP1-RA pour traiter les patients diabétiques de type 2 à risque CV élevé. Tant que les résultats des autres études CV ne sont pas établis, les autres GLP1-RA restent du second choix (104).

Partie 4 : Vers de nouvelles stratégies ?

L'arrivée de nouvelles molécules ainsi que les données récentes apportées par les grandes études ont poussé les sociétés savantes (nationales et internationales) à actualiser leurs recommandations ces dernières années concernant la prise en charge du patient diabétique de type 2.

I. ADA / EASD

Depuis 2012, l'ADA et l'EASD (Association Américaine du Diabète – Association Européenne pour l'Étude du Diabète) recommandent une prise en charge du DT2 centrée sur le patient. Elles souhaitent que les décisions thérapeutiques soient prises selon les caractéristiques individuelles du patient et d'un commun accord entre le médecin et le patient. L'objectif du traitement est également de réduire le risque CV de ces patients (150,151).

1. Les objectifs glycémiques

Afin de déterminer les cibles d'HbA1c à atteindre, l'ADA prend en compte plusieurs facteurs décrits dans la figure 22 ci-dessous. Les objectifs glycémiques recommandés pour beaucoup de patients diabétiques de type 2 (hors femmes enceintes) sont :

- Une HbA1c < 7% (53 mmol/mol)
- Une glycémie pré-prandiale entre 80 et 130 mg/dL (4,4 – 7,2 mmol/L)
- Un pic post-prandial de glucose plasmatique capillaire < 180 mg/dL (10,0 mmol/L)

Des objectifs glycémiques plus ou moins rigoureux seront applicables en fonction des patients pris individuellement (figure 22). Les objectifs ne sont pas appliqués de manière rigide, ils permettent juste de guider la décision clinique (152).

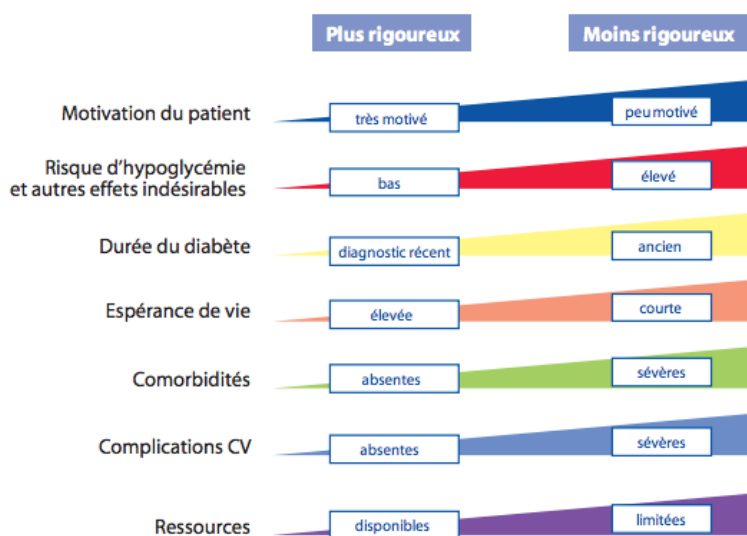


Figure 22 : facteurs utilisés pour déterminer les cibles d'HbA1C optimales (150)

Les dernières recommandations ont modifié la « motivation du patient » (figure 22) avec « l'attitude du patient et les efforts de traitements attendus ». L'objectif va ainsi d'un patient très motivé, adhérent avec d'excellentes capacités de soins personnels vers un patient moins motivé, non adhérent avec une capacité d'auto-soins médiocre.

L'attitude du patient et les ressources sont potentiellement modifiables, tandis que les autres caractéristiques ne sont habituellement pas modifiables.

2. Stratégie de prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2 (153)

La metformine reste le traitement de 1^{ère} intention (annexe 8). En cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, une autre classe (présentée dans les bithérapies figure 23) est utilisée. Une bithérapie est envisagée d'emblée si l'HbA_{1c} est supérieure ou égale à 9% lors du diagnostic. Par ailleurs, un traitement injectable combiné est envisagé si l'HbA_{1c} est supérieure ou égale à 10%, la glycémie supérieure ou égale à 300 mg/dL ou si le patient manifeste des symptômes d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids ...).

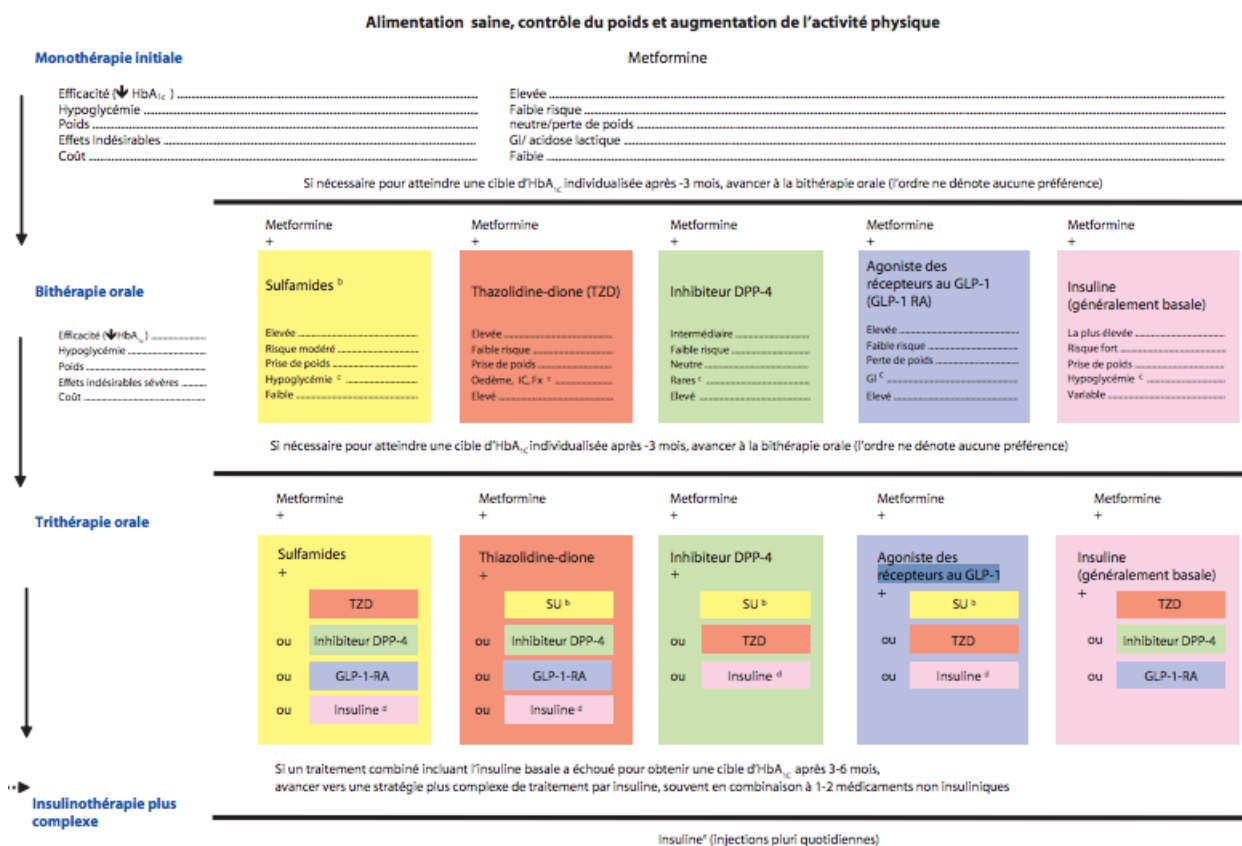


Figure 23 : recommandations générales de l'ADA pour la prise en charge médicamenteuse du DT2

A cette figure 23 seront ajoutés les iSGLT2 qui ont leur place en bithérapie avec la metformine. Ils présentent cependant, selon l'ADA, une efficacité intermédiaire, un risque faible d'hypoglycémie, une perte de poids, un coût élevé et des EI génito-urinaires, un risque de déshydratation et de fractures. Ils ont également leur place en trithérapie, associés à la metformine et à l'ensemble des classes présentées dans les tableaux de la figure 23 (SU, TZD, iDPP-4, GLP1-RA, insuline).

Si la cible de l'HbA1C n'est pas atteinte après environ trois mois de monothérapie, l'ADA recommande de passer à la bithérapie (l'ordre ne doit pas désigner une préférence spécifique et le choix dépend du patient et des facteurs). Dans les mêmes conditions, il est recommandé de passer de la bithérapie vers la trithérapie. Lorsque la cible d'HbA1c n'est pas atteinte après environ trois mois de trithérapie, si le patient bénéficiait :

- d'une combinaison de traitements oraux, passer à l'insuline basale ou GLP1-RA
- d'une trithérapie comprenant un GLP1-RA, ajouter de l'insuline basale
- d'une insuline basale optimisée, ajouter un GLP1-RA ou une insuline au moment des repas.

Le traitement par la metformine doit toujours être maintenu, tandis que d'autres agents oraux peuvent être arrêtés sur une base individuelle, afin d'éviter des schémas inutilement complexes ou coûteux.

La mise en place de l'insulinothérapie ne doit pas être présentée au patient comme un échec ou une punition. L'insulinothérapie est initiée avec une insuline basale associée à la metformine et parfois un autre agent non insulinique. Bien qu'il y ait des preuves de réduction d'hypoglycémie avec les nouveaux analogues d'insuline d'action lente, les patients diabétiques de type 2 sans antécédent d'hypoglycémie peuvent utiliser l'insuline NPH en toute sécurité d'autant que son prix est moindre. A noter que la mise à disposition de l'Abasaglar® permet néanmoins d'utiliser l'insuline glargine 100 UI/mL à moindre coût.

Les GLP1-RA ne sont en général pas interrompus lors de l'initiation de l'insuline. Ils permettent de diminuer les hypoglycémies et permettent une perte de poids mais ont un coût élevé. Les traitements combinés pourront ainsi être utilisés. C'est le cas du Soliqua® (insuline glargine + lixisénatide) et du Xultophy® (insuline dégludec + liraglutide) mais le premier n'est pas encore commercialisé en France.

Les SU, les iDPP-4 et les GLP1-RA sont en général arrêtés lorsque des schémas plus complexes d'insulinothérapie sont mis en place. En effet, une injection d'insuline rapide avant le repas le plus important peut être ajoutée à l'insuline basale + metformine, et, en cas d'échec, ce schéma peut se transformer en l'ajout de deux injections ou plus d'insuline rapide avant les repas (schéma basal-bolus).

L'insuline basale peut également être remplacée par une insuline premix injectée deux fois par jour (avant le petit déjeuner et avant le dîner). En cas d'échec, un schéma avec trois injections d'analogues d'insuline premix peut être proposé.

Si un schéma insulinique n'est pas efficace, il convient d'envisager d'abord l'autre alternative avant d'intensifier les injections (annexe 9).

Aux États-Unis, plusieurs insulines super-concentrées sont disponibles. On retrouve l'insuline à 500 UI/mL, qui est cinq fois plus concentrée que l'insuline à 100 UI/mL. Elle présente une durée d'action plus longue, ce qui lui confère des propriétés basales et prandiales. Les insulines glargine à 300 UI/mL et dégludec à 200 UI/mL sont respectivement trois et deux fois plus concentrées que leur formulation à 100 UI/mL, ce qui permet d'administrer des doses plus élevées par rapport au volume utilisé.

II. NICE

1. Prise en charge globale

Au Royaume-Unis, depuis décembre 2015, le NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) recommande également des soins centrés sur le patient qui prennent en compte les besoins et les préférences individuelles. La décision du traitement se fait par le professionnel de santé en partenariat avec le patient qui donne son consentement (154).

La prise en charge du diabète passe par l'éducation du patient, les conseils diététiques (alimentation et activité physique), la gestion de la pression artérielle (pour être inférieure à 140/80 mmHg) et de la glycémie, ainsi que le traitement médical.

2. Les objectifs glycémiques

Les objectifs glycémiques sont une HbA1c à :

- 6,5% pour les adultes diabétiques de type 2 traités soit par les RHD, soit par les RHD associées à un seul médicament qui n'entraîne pas d'hypoglycémie
- 7,0% pour les adultes traités par un médicament qui entraîne des hypoglycémies.

Si l'HbA1c est insuffisamment contrôlée par une monothérapie et s'élève à 7,5% ou plus, il convient de renforcer les RHD et l'observance, aider la personne à atteindre un taux de 7,0% et intensifier le traitement.

Ces valeurs seront assouplies chez les personnes âgées ainsi que les personnes fragiles (qui présentent des comorbidités significatives, un risque élevé de conséquences liées aux hypoglycémies, qui ont une espérance de vie réduite, ...)

3. Stratégie de prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2

Le choix du traitement médicamenteux repose sur son efficacité, sa sécurité, les circonstances cliniques et préférences individuelles du patient, les spécialités disponibles ayant l'AMM et le coût (si deux médicaments sont appropriés, il convient de privilégier le traitement le moins cher).

❖ Monothérapie

Si le patient présente une hyperglycémie symptomatique, il sera envisagé d'introduire l'insuline ou un SU ; le traitement sera réévalué lorsque la glycémie sera maîtrisée.

Le cas échéant, le traitement de 1^{ère} intention est une monothérapie avec de la metformine. Une adaptation de dose est nécessaire si le DFG est $< 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ et la metformine sera arrêtée si le DFG $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$. En cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, il est conseillé d'utiliser un iDPP-4, la pioglitazone avec précaution (mais retirée du marché en France) ou un SU. Les iSGLT2 peuvent également être prescrits en monothérapie chez certains patients à la place de l'iDPP-4 si le SU ou la pioglitazone ne sont pas appropriés.

❖ 1^{ère} intensification

En cas d'échec de la monothérapie, une première intensification du traitement sera réalisée afin de présenter une bithérapie qui associe deux anti-hypoglycémiant non insuliniqes : metformine + iDPP-4 ou metformine + pioglitazone ou metformine + SU.

En cas de CI ou d'intolérance à la metformine, les bithérapies envisagées sont : iDPP-4 + pioglitazone ou iDPP-4 + SU ou pioglitazone + SU.

Les iSGLT2 associés à la metformine sont également une option en bithérapie seulement si un SU est CI ou non toléré ou en cas de risque important d'hypoglycémie.

❖ 2^{ème} intensification

Si, malgré la bithérapie, l'objectif glycémique n'est pas atteint, une trithérapie est envisagée avec : metformine + iDPP-4 + SU ou metformine + pioglitazone + SU ou l'insulinothérapie est mise en place.

Si la trithérapie orale est CI, non tolérée ou inefficace, un traitement associant metformine + SU + GLP1-RA sera envisagé chez les patients diabétiques de type 2 :

- Avec un IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$
- Avec un IMC $< 35 \text{ kg/m}^2$ mais pour qui l'insulinothérapie serait trop contraignante ou pour qui la perte de poids serait bénéfique à d'autres comorbidités liées à l'obésité.

Le GLP1-RA n'est poursuivi que s'il a permis une diminution de l'HbA1c d'au moins 1% et une perte de poids d'au moins 3% en six mois.

Si la metformine est CI ou non tolérée et si, malgré la bithérapie, l'objectif glycémique n'est pas atteint, il est envisagé de mettre en place un traitement insulinique.

Les iGLT2 sont également une option en trithérapie associés à la metformine et un SU (canaglifozine, dapaglifozine, empaglifozine) ou à la metformine et une TZD (canaglifozine et empaglifozine).

❖ Insulinothérapie

Lors de l'initiation de l'insulinothérapie, la metformine est maintenue. En revanche, le besoin des autres traitements est réévalué. Plusieurs types d'insulines ainsi que plusieurs régimes peuvent être proposés.

Il est recommandé de débiter avec une insuline NPH une ou deux fois par jour selon les besoins. Si l'HbA1c est supérieure à 9%, il est recommandé de commencer par une insuline NPH associée à une insuline d'action rapide, prises soit séparément, soit sous forme d'insuline prémix humaine.

Les insulines glargine ou détémir peuvent remplacer l'insuline NPH si le patient nécessite de l'aide pour les injections, permettant ainsi de passer d'un schéma à deux injections/jour vers un schéma à une injection/jour. Les insulines glargine et détémir sont également une alternative lorsque des épisodes hypoglycémiques symptomatiques sont récurrents ou si la NPH est nécessaire deux fois par jour en association avec des ADO.

Les analogues d'insuline prémix sont privilégiés par rapport aux insulines humaines prémix si le patient préfère effectuer son injection immédiatement avant le repas, si les hypoglycémies sont préoccupantes ou si la glycémie post-prandiale augmente.

Les patients sous insuline NPH, glargine ou détémir seront surveillés afin d'ajouter une insuline d'action rapide avant les repas ou prémix si besoin. Il en est de même pour les patients sous insuline prémix, afin d'ajouter si nécessaire une insuline rapide avant le repas, ou de changer pour une insuline NPH, glargine ou détémir si le contrôle glycémique est insuffisant.

La canaglifozine, la dapaglifozine et l'empaglifozine sont également recommandées en association avec l'insuline avec ou sans autre antidiabétique.

❖ Mise en place des règles d'arrêt : « stopping rules »

En 2009, le NICE met en place les « *stopping rules* » qui sont les règles d'arrêt de traitement. Un arrêt et/ou un changement de traitement dans le diabète sera généralement motivé par un contrôle inadéquat de la glycémie (augmentation du taux d'HbA1c) ou des EI intolérables.

Ainsi, le NICE recommande d'arrêter un GLP1-RA s'il n'a pas permis une diminution de l'HbA1c d'au moins 1% et une perte de poids d'au moins 3%, six mois après son initiation. De même, un iDPP4 ne sera pas poursuivi s'il n'a pas permis une diminution de l'HbA1c d'au moins 0,5% six mois après son initiation.

En revanche, le NICE manque de preuves en ce qui concerne les effets de cette pratique pour contrôler la glycémie. En effet, il y a une compréhension limitée des effets à court et à long terme de cette pratique concernant le contrôle de l'HbA1c, le risque d'hypoglycémies, de prise de poids, de morbidité et de mortalité CV. De plus, il y a aussi une compréhension limitée de la rapidité avec laquelle on devrait envisager l'arrêt et/ou le changement de traitement et si c'est le cas, quel est le séquençage optimal des traitements. Des essais contrôlés randomisés de stratégies permettraient d'améliorer la prise en charge.

III. Prise de position de la Société Francophone du Diabète

Plusieurs sociétés internationales, dont l'ADA/EASD et le NICE, ont renouvelé leurs recommandations, poussant la SFD, fin 2017, à prendre position en France (155) car les dernières recommandations émises par la HAS datent de 2013. A noter que sur la base de cette prise de position, la SFD a proposé à la HAS de travailler ensemble, afin d'élaborer les nouvelles recommandations prévues par la HAS pour 2018.

Le but étant de personnaliser la démarche thérapeutique en prenant en compte la situation clinique du patient et le rapport bénéfice/risque, mais aussi les aspects pharmaco-économiques, la SFD s'est engagée à réactualiser sa prise de position tous les deux ans. L'objectif principal est de quitter la stratégie d'empilement retrouvée trop souvent dans les recommandations de la HAS et apprendre à déprescrire.

Ainsi, même si de nombreux points des recommandations de 2013 ont été conservés, néanmoins plusieurs différences sont à évoquer.

1. La prise en charge globale du patient

a. Les objectifs glycémiques

Les objectifs glycémiques restent principalement les mêmes que ceux présentés par la HAS en 2013 (tableau 7). Seuls les moyens d'y parvenir changent.

Une différence va s'appliquer pour les patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans et sans antécédents CV, pour lesquels l'objectif glycémique reste une HbA1c inférieure ou égale à 6,5%, mais cette fois, sous réserve d'être atteinte par la mise en œuvre ou le renforcement des modifications thérapeutiques du mode de vie puis, en cas d'échec, par un ou plusieurs traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie.

Une deuxième différence s'applique aux sujets âgés : le terme « vigoureux » est remplacé par « en bonne santé » (bien intégrés socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel ; dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante). Le terme « malade » est remplacé par « dépendant et/ou à la santé très altérée ». De même, il est ajouté que « d'une manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère. Ce risque existe sous SU, répaglinide et insuline, et il est plus important lorsque l'HbA1c < 7% ».

b. Les pré-requis aux traitements

L'ensemble des mesures hygiéno-diététiques (alimentation, activité physique ...) recommandées par la HAS et la SFD elle-même en 2013, sont toujours d'actualité aujourd'hui. La modification du mode de vie reste essentielle à la prise en charge du DT2. L'idéal serait d'intégrer tous les patients diabétiques de type 2 dans un programme d'ETP et de privilégier des programmes validés.

Pour obtenir une bonne adhésion thérapeutique du patient et favoriser son observance, la prescription doit résulter d'une « décision médicale partagée » entre le médecin et le patient. Cette dernière implique un échange d'informations et une délibération en vue d'une prise de décision partagée et acceptée d'un commun accord. (156) La prise en charge doit donc être personnalisée, centrée sur le patient, en fonction de son profil, des données scientifiques établies et de l'expertise du clinicien.

c. Les thérapeutiques

Les tableaux 10 et 11 récapitulent l'ensemble des traitements antidiabétiques commercialisés en France en 2017

Classes médicamenteuses	Dénomination Commune Internationale : DCI	Noms commerciaux
Biguanides	Metformine	Stagid [®] , Glucophage [®] , génériques
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Acarbose, Miglitol	Glucor [®] , Diastabol [®] , génériques
Sulfamides	Glipizide, Gliclazide, Glimépiride, Glibenclamide	Glibénèse [®] , Minidiab [®] , Diamicron [®] , Amarel [®] , Daonil [®] , génériques
Glinides	Répaglinide	Novonorm [®] , génériques
Inhibiteurs des DPP4 ou Gliptines	Sitagliptine, Vildagliptine, Saxagliptine	Januvia [®] , Xelevia [®] , Galvus [®] , Onglyza [®]
Associations metformine-inhibiteur des DPP4	Sitagliptine, Vildagliptine, Saxagliptine en association à la metformine	Janumet [®] , Velmetia [®] , Eucréas [®] , Komboglyze [®]
Formes quotidiennes des agonistes des récepteurs du GLP-1	Exénatide, Liraglutide	Byetta [®] , Victoza [®]
Formes hebdomadaires des agonistes des récepteurs du GLP-1	Exénatide à libération prolongée, Dulaglutide	Byduréon [®] , Trulicity [®]
Association insuline basale + agoniste des récepteurs du GLP-1	Dégludec + Liraglutide	Xultophy [®]

Tableau 10 : les différents ADO commercialisés en France (155)

Insulines	Nom commercial (DCI)	Début d'action	Durée d'action
Insulines humaines rapides	Umuline rapide [°] Insuman rapide [°] Actrapid [°]	15 à 30 mn	5 à 7 h
Insulines humaines semi-lentes	Umuline NPH [°] Insuman basal [°] Insulatard [°]	1 h	10 à 12 h
Analogues lents	Lantus [°] (glargine 100 U/ml) Levemir [°] (détémir) Abasaglar [°] (biosimilaire de Lantus [°])	1 à 2 h	20 à 24 h 14 à 20 h 20 à 24 h
Analogues très lents	Toujeo [°] (glargine 300 U/ml)	1 à 2 h	30 h
Analogues rapides	Humalog [°] (lispro) Novorapid [°] (aspart) Apidra [°] (glulisine)	5 à 10 mn	2 à 5 h
Insulines Prémix humaines	Umuline Profil 30 [°]	20 mn	10 à 12 h
Insulines Prémix analogues	Humalog Mix 25 et 50 [°] Novomix 30, 50 et 70 [°]	5 à 10 mn	10 à 12 h

Tableau 11 : les différentes insulines commercialisées en France (155)

❖ **Rappel**

Les SU sont efficaces sur le contrôle glycémique, ils ont un recul important et ne coûtent pas très cher. En revanche, ils sont susceptibles d'entraîner un risque élevé d'hypoglycémie et une prise de poids chez le patient. Il y a également un risque d'échappement thérapeutique avec ces molécules, et la sécurité CV n'est pas établie.

Les glinides sont peu onéreux et témoignent d'une bonne efficacité sur la diminution de l'HbA1c. Ils sont orientés sur la glycémie post-prandiale. Il y a également un risque hypoglycémique et de prise de poids, et la sécurité CV n'est pas établie non plus.

Les iDPP-4 réduisent les glycémies à jeun et post prandiales avec une bonne efficacité concernant la diminution de l'HbA1c et une bonne tolérance. Leur posologie est à ajuster en cas d'altération de la fonction rénale mais ils n'entraînent pas de prise de poids ni d'hypoglycémie (sauf associés à un SU ou à l'insuline). De plus, ils ont montré une neutralité sur le plan CV. Ils représentent donc une bonne alternative chez les patients âgés ou fragiles.

❖ Réévaluation du traitement

La SFD recommande d'arrêter les SU, glinides, iDPP-4 et les GLP1-RA si l'HbA1c diminue de moins de 0,5% (et que l'HbA1c reste supérieure à l'objectif) trois à six mois après leur initiation, sous réserve que la titration ait été adéquate, que l'adhésion au traitement soit suffisante et en l'absence de facteur identifié de déséquilibre glycémique. Les SU et les glinides seront arrêtés en cas d'hypoglycémies répétées ou sévères.

La réévaluation de la réponse thérapeutique et les « *stopping rules* » vont éviter l'escalade thérapeutique et éviter les dépenses pour des traitements qui, parfois, ne présentent pas de réel bénéfice pour le patient. Un large choix de médicaments est aujourd'hui disponible, permettant ainsi de passer vers une autre thérapeutique qui sera plus bénéfique pour le patient.

d. Les risques micro et macro-angiopathiques

On sait aujourd'hui que l'hyperglycémie chronique, estimée de façon fiable par l'HbA1c, cause la micro-angiopathie (rétinopathie, néphropathie, neuropathie). L'HbA1c est ainsi considérée comme un critère de substitution pour la survenue des complications micro-angiopathiques, c'est à dire qu'elle permet de prédire des événements corrélés : 1 point d'HbA1c en plus ou en moins équivaut à 25 ou 30% de complications micro-angiopathiques en plus ou en moins sur 5 à 10 ans. Ainsi, il a été démontré qu'un bon équilibre glycémique permet la réduction des complications micro-angiopathiques.

En revanche, en ce qui concerne le risque macro-angiopathique, il est plus compliqué de statuer. D'autres paramètres comme l'hypertension artérielle, le tabagisme, le vieillissement, viennent jouer un rôle beaucoup plus important que l'hyperglycémie. L'HbA1c ne peut donc pas être considérée comme critère de substitution dans ce cas-là. Un bon équilibre glycémique peut néanmoins conduire à un bénéfice CV après plusieurs années.

Il faut donc orienter aujourd'hui la prise en charge sur des profils patients et protéger du risque angiopathique.

2. Stratégie de prise en charge de la SFD

L'ensemble des mesures hygiéno-diététiques et l'adhésion du patient au traitement seront réévalués avant tout changement et/ou toute intensification thérapeutique. Ces derniers seront co-décidés entre le médecin et le patient et seront associés à un accompagnement du patient ainsi qu'à une éducation thérapeutique. Des outils d'aide à la décision comme le tableau 12 sont mis à disposition des professionnels de santé.









	 Efficacité sur la baisse de la glycémie	 Effet sur le poids	 Risque d'hypoglycémie	 Modalité d'administration	 Auto-surveillance glycémique	 Effets secondaires	 Bénéfices cardio-vasculaires (CV) mortalité patients en prévention CV secondaire	 Recul
Metformine	★★	↔ (ou ↓ modeste)	Non	2 à 3 prises/jour	Pas indispensable	Digestifs	Sécurité démontrée	50 ans
Sulfamides et glinides	★★	↑	Oui +	1 à 4 prises/jour	Pour dépister les hypoglycémies	Hypoglycémies, prise de poids	Sécurité non démontrée (absence d'études)	20 à 50 ans
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	★	↔	Non	3 à 4 prises/jour	Pas indispensable	Digestifs	Étude en cours	+ 20 ans
Gliptines Inhibiteurs de DPP-4	★★	↔	Non	1 à 2 prises/jour	Pas indispensable	-	Sécurité démontrée (particulièrement pour la sitagliptine)	+ 10 ans
Agonistes du récepteur du GLP1	★★★	↓↓	Non	1/jour à 1/semaine	Pas indispensable	Digestifs	Bénéfices démontrés pour le liraglutide	3 à 10 ans
Analogues lents de l'insuline	★★★★	↑↑	Oui ++	1/jour	1 à 2/jour	Hypoglycémies, prise de poids	Sécurité démontrée pour la glargine	4 à 17 ans

Tableau 12 : outil d'aide à la décision pour la prise en charge thérapeutique du DT2 (155)

a. Cas général

Le cas général concerne des patients diabétiques de type 2, âgés de moins de 75 ans, avec un IMC < 35 kg/m², sans IC ni IR, en prévention CV primaire. Il n'inclut pas les patientes enceintes ou qui envisagent de l'être.

Lors de la découverte du diabète, une bithérapie peut être instaurée de suite en cas de déséquilibre glycémique important : HbA1c > 9% ou 75 mmol/mol (au lieu de 10%).

Une insulinothérapie peut être instaurée de suite en cas d'HbA1c > 10%, particulièrement en cas de syndrome polyurodyspique et/ou une perte de poids involontaire. Elle sera indispensable en présence de corps cétoniques ou d'hyperglycémie majeure avec hyperosmolarité. L'utilisation de l'insuline peut être transitoire et un relais sera réalisé secondairement avec d'autres antidiabétiques.

❖ Monothérapie

La metformine reste le médicament de référence à prescrire en monothérapie. En revanche, en cas de contre-indication ou d'intolérance à cette molécule, la SFD recommande un iDPP-4 ou un IAG car ils n'entraînent ni prise de poids, ni risque d'hypoglycémie. Ces EI sont retrouvés chez les SU et les glinides qui peuvent toujours être proposés dans ce cas mais à faibles doses. Toutefois, actuellement l'iDD4 n'est pas remboursé en monothérapie.

❖ Bithérapie

Si, malgré la prise de metformine à dose maximale tolérée, l'HbA1c reste supérieure à l'objectif fixé, une bithérapie peut être proposée (figure 24) :

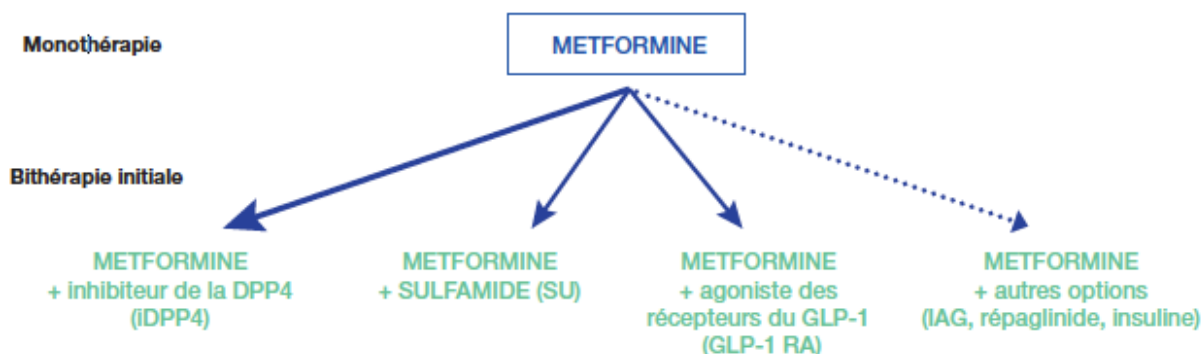


Figure 24 : stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré les modifications du mode de vie et la monothérapie par metformine (155)

Cette fois, la bithérapie à privilégier est metformine + iDPP-4 qui présente une sécurité CV (notamment la sitagliptine), et n'entraîne ni hypoglycémie, ni prise de poids. De plus, la diminution de l'HbA1c est comparable entre les iDPP-4 et les SU, lorsqu'ils sont associés à la metformine. En outre, la mise à disposition de formes combinées (iDPP-4 et metformine) et la bonne tolérance favorisent l'adhésion au traitement. Enfin l'association avec les iDPP-4 ne nécessite pas d'ASG, ce qui est souvent le cas avec les SU.

Ainsi, les iDPP-4 sont plus chers par rapport aux SU, mais leurs nombreux avantages (CV, ASG, bonne tolérance) font que cette stratégie, vue en globalité, peut à terme être plus avantageuse d'un point de vue économique qu'avec les SU. La bithérapie incluant metformine + SU est toujours proposée dans les situations de moindre risque, et les gliclazide et glimépiride (une prise/jour) sont préférés au glibenclamide (deux ou trois prises/jour avec un risque d'hypoglycémie plus élevé). La bithérapie metformine + GLP1-RA est intéressante chez les patients avec un IMC > 30 kg/m². De même, en situation de prévention CV secondaire, en référence à l'étude LEADER, le liraglutide sera choisi en 1^{ère} intention (sinon, c'est le GLP1-RA le moins cher qui est privilégié).

Ces différentes stratégies coûtent plus cher que l'association metformine + SU. Elles seront donc régulièrement réévaluées afin de s'assurer de leur efficacité.

En cas d'intolérance ou de CI à la metformine, les bithérapies proposées (après échec de la monothérapie) sont composées d'un SU, associé soit à un iDPP-4, soit à un IAG, soit à un GLP1-RA, ou soit à une insuline basale. Si l'objectif d'HbA1c n'est toujours pas atteint, le patient sera orienté vers une insulinothérapie seule.

❖ Trithérapie ?

Si l'objectif n'est toujours pas atteint malgré la bithérapie metformine + iDPP-4, d'autres stratégies sont envisageables (figure 25) :

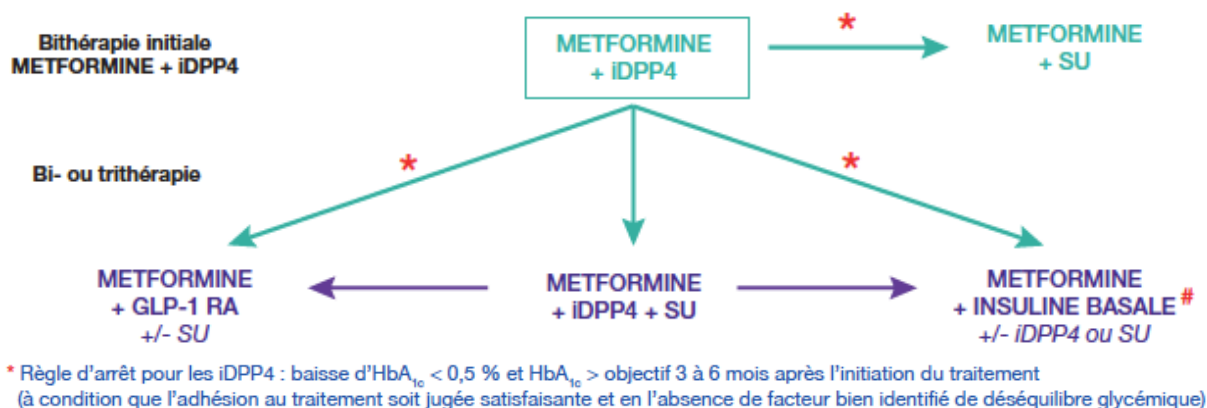


Figure 25 : stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré les modifications du mode de vie et la bithérapie par metformine + iDPP-4 (155)

Dans les recommandations de la HAS, l'échec d'une bithérapie conduisait majoritairement vers une trithérapie. La SFD dénonce cette stratégie d'empilement, et propose en cas d'échec d'une bithérapie, de tester l'efficacité d'une autre bithérapie afin de diminuer cette escalade thérapeutique. La trithérapie est toutefois proposée dans certains cas, ce qui permet de différer la mise en place d'un traitement injectable (voir annexe 10 pour les autres stratégies proposées).

Lorsque l'objectif fixé n'est pas atteint avec la trithérapie metformine + iDPP-4 + SU, la SFD recommande d'arrêter l'iDPP-4 et de se diriger vers une bithérapie metformine + GLP1-RA, en réintroduisant secondairement un SU si besoin ; ou d'instaurer une insulinothérapie basale en maintenant la metformine.

❖ Insulinothérapie

La SFD conserve les grandes règles énoncées par la HAS en 2013 en ce qui concerne l'instauration d'une insulinothérapie (préparation du patient, éducation thérapeutique, suivi, ASG, ...). L'initiation se fera principalement en ambulatoire, et une hospitalisation ne sera proposée que dans des situations très particulières.

Pour rappel, la HAS choisit la NPH comme insuline basale de 1^{ère} intention, et en cas d'hypoglycémie nocturne, elle préconise un analogue lent. Ce choix était majoritairement guidé par le prix.

La SFD fait le choix de préconiser un analogue lent en 1^{ère} intention, avec une injection par jour. L'insuline glargine 100 UI/mL est la plus adaptée au plus grand

nombre de patients. Par rapport à l'insuline NPH, l'insuline glargine 100 UI/mL entraîne moins de risques d'hypoglycémies sévères et nocturnes grâce à son action plus prolongée et sa moindre variabilité intra et inter-individuelle. De plus, l'étude ORIGIN (157) a montré sa neutralité CV. L'arrivée du biosimilaire Abasaglar® permet une utilisation de l'insuline glargine à moindre coût ; son utilisation sera donc privilégiée.

L'insuline détémir présente une efficacité et une tolérance similaires à l'insuline glargine mais elle possède une durée d'action plus courte, ce qui nécessite souvent deux injections par jour avec des doses plus importantes. De plus, les EI au point d'injection sont plus fréquents. Il s'agit de l'analogue d'insuline lente le plus coûteux. L'insuline détémir provoque toutefois une prise de poids moins importante qu'avec l'insuline glargine.

Elle sera donc utilisée lorsque le patient nécessite une durée d'action de l'insuline plus courte que l'insuline glargine 100 UI/mL, notamment en cas d'hyperglycémie importante dans la journée, mais pas ou peu durant la nuit.

L'insuline glargine 300 UI/mL (Toujeo®) sera initiée chez les patients qui présentent un risque d'hypoglycémie nocturne préoccupant, si le patient possède des facteurs de risque hypoglycémique, ou chez des patients fragiles pour qui les conséquences cliniques d'une hypoglycémie veulent être évitées.

Dans les dernières recommandations de la HAS, l'insulinothérapie arrive trop tardivement dans la stratégie médicamenteuse. Elle est introduite sur une trithérapie qui, souvent, n'est pas remise en cause. Cette superposition est très délétère par rapport au risque d'hypoglycémie. De plus, l'association d'une insuline avec un SU augmente considérablement le risque d'hypoglycémie et de prise de poids. Aussi, cette association est dorénavant déconseillée.

Ainsi, lors de la mise en place d'une insulinothérapie, la SFD recommande d'instaurer une insuline basale associée uniquement à la metformine, et d'arrêter tout autre traitement (SU, répaglinide, iDPP-4) immédiatement ou après titration de l'insuline. Ces ADO pourront éventuellement être réintroduits secondairement si le profil glycémique du patient le nécessite. L'association de la metformine à l'insuline permet de diminuer la prise de poids sans augmenter le risque d'hypoglycémie, et permet d'obtenir une meilleure HbA1c.

Une exception va s'appliquer lors d'une bithérapie metformine + GLP1-RA ou d'une trithérapie metformine + GLP1-RA + SU. En cas d'échec, le GLP1-RA pourra être maintenu (en association à l'insuline et à la metformine) s'il avait permis une perte de poids significative après son introduction (> 5% du poids initial), ou si le patient est en situation de prévention CV secondaire (en particulier le liraglutide).

C'est donc à ce moment-là que le Xultophy® (insuline dégludec + liraglutide) peut trouver sa place dans la stratégie médicamenteuse.

Si l'HbA1c est toujours supérieure à l'objectif fixé malgré la mise en place d'une insulinothérapie basale bien titrée, il faut alors généralement agir sur la réduction

des excursions glycémiques post-prandiales. Ainsi, il est ajouté à l'insuline basale (en plus de la metformine), soit un traitement oral (la meilleure option étant un iDPP-4), soit un traitement injectable (figure 26). Ce dernier présentera une meilleure efficacité sur la diminution d'HbA1c, une simplicité d'utilisation et une meilleure tolérance.

En France, les GLP1-RA qui bénéficient d'une AMM en association avec l'insuline sont le liraglutide (Victoza®), l'exénatide (Byetta®) et le dulaglutide (Trulicity®).

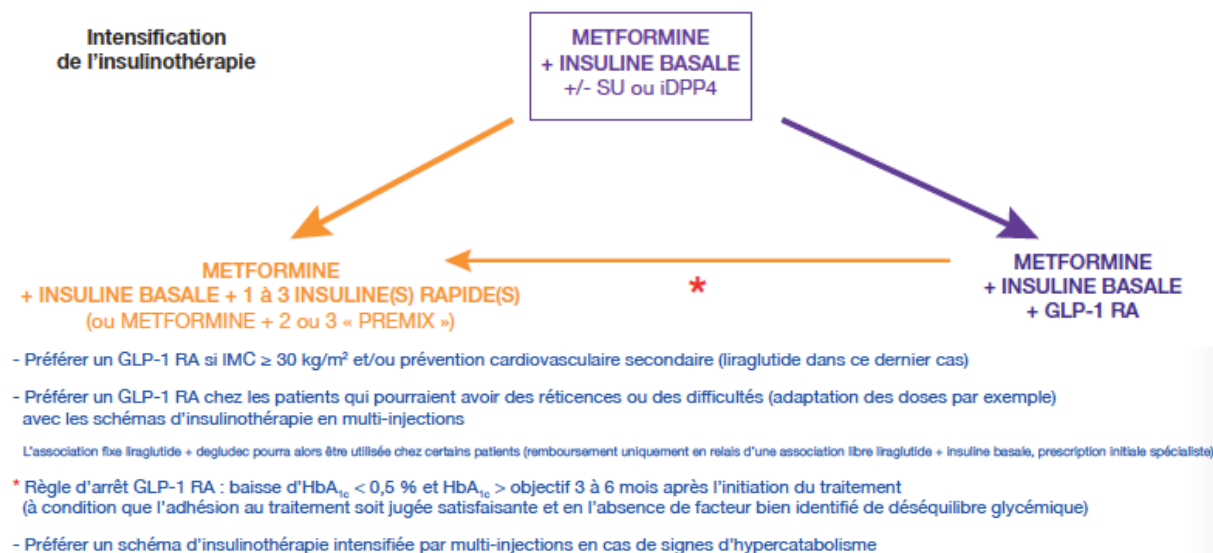


Figure 26 : stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré les modifications du mode de vie et une insuline basale bien titrée (155)

Lors de l'intensification de l'insulinothérapie, il peut être proposé d'ajouter à l'insuline basale, une injection d'insuline rapide, selon un schéma « basal-plus », qui sera réalisée avant le repas considéré comme le plus hyperglycémiant ; ou trois injections d'insuline rapide, selon un schéma « basal-bolus », réalisées avant chaque repas.

Le schéma avec les insulines premix permet moins de flexibilité au patient et est plus à risque d'hypoglycémie et de prise de poids.

En cas d'échec du schéma basal-bolus bien conduit, il sera proposé à certains patients une pompe à insuline. Cette option représente un coût très élevé et relève d'un avis spécialisé.

b. Cas particuliers

❖ Patients de plus de 75 ans

Si l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint malgré une monothérapie par metformine (utilisée dans le respect des CI et surveillance accrue des EI), une bithérapie avec un iDPP-4 sera préférée chez ces personnes.

Si l'objectif n'est toujours pas atteint malgré cette bithérapie, une insuline basale sera préférentiellement introduite (figure 25).

Étant à risque d'hypoglycémie, les SU et le répaglinide, ne pourront être envisagés que chez quelques sujets âgés « en bonne santé » ; de même pour les GLP1-RA qui, eux, entraînent une perte de poids, qui n'est pas forcément une priorité à cet âge. L'utilisation des GLP1-RA se fera idéalement après un avis spécialisé (endocrinologue-diabétologue).

❖ Patients obèses avec un IMC > 35 kg/m²

Le but de la SFD est de privilégier les antidiabétiques qui font perdre du poids (GLP1-RA) ou tout au moins ceux qui sont neutres sur le plan pondéral (metformine, IAG, iDPP-4). Il faut éviter ceux qui font prendre du poids (SU, glinides, insulines).

La SFD propose également la chirurgie « métabolique », représentée majoritairement par la *sleeve* gastrectomie ou le *by-pass* gastrique, chez les patients de moins de 65 ans, avec un IMC > 35 kg/m² en cas de déséquilibre glycémique malgré un traitement antidiabétique bien conduit, ou avec un IMC > 40 kg/m² quelle que soit la qualité du contrôle glycémique. Tout de suite après l'opération, le traitement antidiabétique est souvent diminué voire supprimé afin d'éviter les hypoglycémies. Il pourra être repris secondairement si besoin.

La chirurgie bariatrique proposée par la SFD reste une bonne alternative car elle permet un taux de rémission du DT2 de presque 80% (bien que beaucoup de personnes rechutent, souvent à cause d'une reprise de poids). L'amélioration de la glycémie est due non seulement à la perte de poids, mais aussi à une modification des sécrétions hormonales intestinales ou à des changements de la flore intestinale qui peuvent jouer un rôle métabolique favorable. De plus, la chirurgie contribue à améliorer des facteurs de risques associés à l'obésité tels que l'apnée du sommeil ou l'HTA. Moins le diabète est sévère et moins il a été de longue durée, plus le taux de rémission sera élevé.

Cette méthode est décidée de manière pluridisciplinaire et présente en revanche un risque de morbi-mortalité péri et post-opératoire, ainsi qu'un risque de carences nutritionnelles à long terme.

❖ Patients présentant une insuffisance rénale chronique

Pour ces patients, les recommandations restent semblables à celles émises par la HAS à quelques précisions près.

Lors d'une IRC modérée, les antidiabétiques devront toujours être utilisés avec précaution du fait d'un risque d'EI, notamment les hypoglycémies retrouvées avec les SU et l'insuline. Il y aura donc une adaptation de ces posologies, de même que pour la metformine (dose maximale à 1500mg/j) et la vildagliptine et sitagliptine (doses maximales à 50 mg/j).

Lors d'une IRC sévère, les traitements pouvant être utilisés sont l'insuline et le répaglinide (qui présentent un risque d'hypoglycémie), ainsi que la vidagliptine (dose maximale à 50 mg/j) et le liraglutide (pour un DFG > 15 mL/min/1,73m²).

Le tableau 13 récapitule l'ensemble des antidiabétiques prescrits chez un patient IR.

DFG (mL/min/1,73 m ²)	IRC légère > 59 à ≤ 89	IRC modérée ≥ 30 à ≤ 59	IRC sévère < 30	IRC terminale Dialyse
Insuline				
Exenatide				
Exenatide retard				
Dulaglutide				
Liraglutide				
Vildagliptine				
Sitagliptine				
Saxagliptine				
Metformine				
Acarbose				
Répaglinide				
Glimépiride				
Gliclazide				

Pas de changement de dose
 Réduction de la dose
 Non indiqué

Tableau 13 : utilisation des anti-hyperglycémifiants selon la fonction rénale (DFG estimé) (155)

Il est utile de rappeler que des études récentes ont permis de révéler un effet néphroprotecteur de certains antidiabétiques dans certaines populations. C'est le cas par exemple de LEADER, SUSTAIN-6 et EMPA REG OUTCOME en ce qui concerne le liraglutide, le sémaglutide et l'empaglifozine (les deux derniers n'étant pas encore commercialisés en France).

❖ **Patients en prévention CV secondaire**

L'HbA1c n'est pas un marqueur de substitution pour le risque macro-angiopathique. On sait aujourd'hui, grâce à plusieurs études récentes, que certains médicaments antidiabétiques présentent des propriétés de protection CV. Il est donc important d'individualiser la prise en charge thérapeutique.

Les recommandations restent les mêmes que celles de la HAS mais la SFD vient ajouter quelques suggestions. En effet, elle met en avant l'utilisation du liraglutide, qui doit être privilégié car il a montré son bénéfice CV dans l'étude LEADER pour ces patients. Le Liraglutide sera conservé en cas de mise en place d'une insulinothérapie basale.

Dans le cas où le patient ne peut pas se voir prescrire le liraglutide, ou en cas de traitement de deuxième ligne, la SFD recommande de privilégier les médicaments

qui ont au moins montré leur neutralité sur le plan CV ; comme la sitagliptine dans l'étude TECOS. L'insuline glargine a aussi montré sa neutralité sur le plan CV dans l'étude ORIGIN (157).

❖ Patients présentant une insuffisance cardiaque

Le diabète est un facteur de risque majeur d'IC, d'hospitalisation pour ce motif et de mortalité chez ces patients. Cette pathologie est insuffisamment diagnostiquée dans le DT2. L'hyperglycémie représente un marqueur de risque d'IC chez les sujets diabétiques de type 2 mais aucune preuve n'a montré que l'amélioration de l'équilibre glycémique a un impact positif sur sa diminution.

Si le patient présente une IC stable sans IRC sévère associée, le traitement de 1^{ère} intention est la metformine. Cette dernière sera évitée en cas d'IC instable et/ou nécessitant une hospitalisation.

Les iGLT2, en particulier l'empaglifozine, ont montré leur bénéfice sur les évènements liés à l'IC. En ce qui concerne les iDPP-4, la sitagliptine a démontré sa sécurité quant au risque de mortalité et/ou d'hospitalisation liées à l'IC (étude TECOS), elle pourra donc être utilisée. En revanche, l'étude SAVOR-TMI a montré que la sitagliptine augmente le risque d'hospitalisation pour IC, elle sera donc évitée.

Toutes les autres classes d'anti-hyperglycémiantes disponibles peuvent être utilisées même si aucune n'a montré de bénéfice particulier en ce qui concerne l'IC.

La SFD ne privilégie pas les SU et le répaglinide compte tenu du risque hypoglycémique. Les GLP1-RA seront évités en cas d'IC à fraction d'éjection diminuée car il a été observé avec le liraglutide, une accélération du rythme cardiaque et un signal défavorable chez ces patients.

Les iSGLT2

Les iSGLT2 ne sont pas encore commercialisés en France. Pourtant, ils présentent un réel bénéfice sur le plan CV et rénal. Leur place devrait être privilégiée chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque CV ou à risque d'IC. Leur place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du DT2 proposée par la SFD a été déterminée (figure 27).

PREMIER CHOIX ACTUEL	ALTERNATIVE QUAND iSGLT2 DISPONIBLE	AVANTAGES
Metformine	iSGLT2	<i>Tolérance digestive</i>
Metformine + iDPP-4	Metformine + iSGLT2	<i>Protection CV</i>
Metformine + iDPP-4 + SU	Metformine + iDPP-4 + iSGLT2	<i>Moins d'hypos Protection CV</i>
Metformine + Insuline basale + iDPP-4 ou SU	Metformine + Insuline basale + iSGLT2	<i>Moins d'hypos Protection CV</i>
Metformine + Insuline basale + AR GLP-1	Metformine + Insuline basale + iSGLT2	<i>Administration orale Moindre coût</i>

Figure 27 : positionnement des iSGLT2 comme traitement alternatif aux stratégies thérapeutiques reconnues dans la prise de position de la SFD (158)

❖ Patientes enceintes ou qui envisagent de l'être

La SFD reprend les recommandations de la HAS.

3. Dimension économique

L'évolution de la prévalence du diabète en France impose la règle du « juste soin pour le patient au moindre coût pour la collectivité ». La SFD prend en compte cet aspect économique et recommande l'utilisation des médicaments génériques ainsi que des biosimilaires qui sont moins chers. En revanche, en ce qui concerne le choix du traitement, on ne privilégiera le moins cher que lorsque le rapport bénéfice/risque est au moins équivalent à celui du traitement de comparaison. En outre, elle pousse à prendre en compte l'efficacité et le coût global induit par le traitement (hospitalisation, hypoglycémies, ASG, infirmière à domicile ...) et non le prix de la molécule seule. Aujourd'hui, il n'existe pas d'étude comparative sur les coûts de stratégies thérapeutiques mais la SFD incite vivement à cela.

Partie 5 : Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du diabète de type 2

Le pharmacien est le professionnel de santé de proximité que l'on vient consulter gratuitement, qui souvent connaît ses patients, et qui peut toucher une large population. Il est donc au premier plan pour tenir un rôle d'information, de prévention, de dépistage mais aussi d'éducation thérapeutique (159).

I. Rôle de prévention et de dépistage

Les pharmacies peuvent, chaque année, participer à la semaine nationale de prévention du diabète organisée par la Fédération Française des Diabétiques (FFD). Elle a pour rôle de sensibiliser les patients sur les risques de diabète et mettre à disposition des brochures pédagogiques pour prévenir le diabète. Plusieurs brochures sont ainsi disponibles sur le site du Cespharm afin de mettre en place cette campagne. Les ARS ainsi que les unions régionales des professionnels de santé (URPS) mettent également en place des campagnes de prévention et de dépistage du diabète.

A l'occasion de ces campagnes, le pharmacien peut jouer un rôle de dépistage précoce en proposant le test FINDRISC (*Finnish Diabetes Risk Score*). Il s'agit d'un test international qui a été approuvé par les instances françaises et qui permet d'estimer le risque de développer un DT2 dans les dix années à venir. Il se présente sous la forme de huit questions (annexe 11). Le pharmacien d'officine peut également réaliser un test capillaire d'évaluation de la glycémie, seulement afin de repérer une glycémie anormale dans le cadre d'une campagne de prévention du diabète (160).

Selon les résultats obtenus, le pharmacien pourra mettre à profit son rôle de conseil (notamment en ce qui concerne les RHD) et orienter si besoin le patient vers le médecin afin de confirmer le diagnostic.

II. Rôle d'accompagnement et d'éducation thérapeutique

Lorsque le diabète est diagnostiqué, le pharmacien d'officine pourra accompagner le patient tout au long de sa prise en charge. En effet, le code de santé publique stipule que le pharmacien doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Le pharmacien contribue également aux soins de premier recours, participe à la coopération entre les professionnels de santé, et participe à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients (161,162).

L'ETP aide le patient à acquérir ou à maintenir les compétences dont il a besoin pour gérer au mieux sa vie avec sa maladie. Elle est réalisée par une équipe mutli-

professionnelle et interdisciplinaire qui travaille en réseau. Le pharmacien peut être un acteur dans l'ETP au même titre que l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient diabétique. Il peut suivre une formation de 40 heures minimum d'enseignements théoriques et pratiques afin de pouvoir dispenser ou coordonner une ETP adaptée au patient (163).

Le pharmacien pourra ainsi aider à la compréhension des mécanismes de la maladie et surtout des traitements, mais aussi à la compréhension du rôle et de l'intérêt du traitement, des bénéfices attendus et de l'importance d'une bonne observance.

Il aura aussi un rôle éducatif en ce qui concerne la gestion de la glycémie (techniques d'ASG et interprétation des résultats), l'adaptation des doses, les modalités de prise des traitements pour un bon usage (techniques d'injections, plan de prise), ainsi que les signes évocateurs et la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie.

Le pharmacien proposera également des conseils hygiéno-diététiques adaptés au patient et l'incitera à les poursuivre tout au long du traitement. De même, il pourra rappeler au patient qu'un suivi biologique et médical régulier est important.

Tout cela va permettre de favoriser l'adhésion du patient et l'observance au traitement.

Par ailleurs, le pharmacien sera vigilant vis-à-vis de l'observance. Le dossier pharmaceutique, qui reprend l'ensemble des délivrances réalisées au cours des quatre derniers mois, peut être un outil afin de repérer un problème à ce niveau (164). Dans ce cas, le pharmacien recherchera les causes de la non observance (craintes, EI, oublis, difficultés...) et proposera des solutions.

Le pharmacien d'officine peut également se renseigner auprès de l'ARS de sa région afin d'orienter son patient diabétique vers une structure d'ETP si besoin.

Le pharmacien a également un rôle de soutien et d'écoute. Il va établir une relation de confiance avec le patient afin qu'il puisse exprimer ses interrogations, ses craintes, ses difficultés... Il va ainsi faire preuve d'empathie et porter de l'intérêt au patient, valoriser ses efforts même s'ils sont minimes afin de l'encourager à les poursuivre.

Le pharmacien a aussi pour rôle de sensibiliser le patient à la gestion des déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI) en mettant à sa disposition des collecteurs pour aiguilles qui seront ensuite rapportés à la pharmacie. Dans la même optique, le pharmacien mettra à disposition du patient des carnets de suivi pour la surveillance glycémique.

Par ailleurs, plusieurs points de l'éducation thérapeutique se retrouvent dans l'exercice quotidien du pharmacien au comptoir et elle peut ainsi être conçue comme extension du service offert au patient.

Les entretiens pharmaceutiques permettent un suivi personnalisé et optimisé des patients atteints d'une maladie chronique. A l'heure actuelle, le DT2, seul, ne fait pas partie des pathologies reconnues par l'Assurance Maladie pour les entretiens pharmaceutiques réalisés à l'officine (comme pour l'asthme, les patients sous Anti-vitamine K et sous anticoagulants d'action directe) mais cela pourrait s'avérer bénéfique pour les patients diabétiques de type 2. On peut prendre l'exemple de l'étude DiabpharmObserv, réalisée dans la région des Hauts-de-France, qui a évalué l'intérêt d'un entretien individuel avec des patients diabétiques de type 2 sur la pratique et l'observance de l'ASG. Les pharmaciens qui avaient préalablement été formés ont proposé à 55 patients un entretien en officine. Cette étude a montré de très bons résultats : plus de la moitié des patients ont souhaité un deuxième entretien avec leur pharmacien. De plus, un mois plus tard, 60% des patients évoquaient un aspect positif sur leurs pratiques (meilleur suivi glycémique, changement du comportement alimentaire et mise en œuvre d'une activité physique). En outre, six mois plus tard, les efforts se sont poursuivis car 71% des patients ont rapporté une diminution de leur HbA1c (165).

A noter que le 15 septembre 2017, l'avenant n°11 (du 20 juillet 2017) à la convention pharmaceutique a été signé par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM), par l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO) et par l'Union Nationale des Organismes d'Assurance Maladie Complémentaire (UNOCAM). Paru le 16 décembre 2017 au Journal Officiel, cet avenant vient compléter les missions d'accompagnement du pharmacien (166).

Ainsi, à partir de 2018, un bilan partagé de médication peut être réalisé par le pharmacien pour les patients âgés polymédiqués, afin de lutter contre l'iatrogénie et améliorer la prise en charge médicamenteuse. Il concerne les patients âgés de plus de 65 ans avec au moins une affection longue durée, et les patients de plus de 75 ans qui ont au moins cinq médicaments prescrits, pour une durée consécutive d'au moins six mois (167). C'est notamment le cas de plusieurs patients atteints de diabète de type 2. Aussi, l'avenant n°12 qui décrit les modalités de mise en œuvre a été signé par l'USPO et UNCAM en novembre 2017 et est en cours d'approbation ministérielle (168).

C'est aussi l'occasion de renforcer la coopération entre les pharmaciens et les médecins à travers la mise en place du dossier médical partagé.

Ce bilan requiert la mise en place d'entretiens avec le patient. Des supports d'accompagnements (guide et fiches de suivi) validés par la HAS ont été mis en place par les différents partenaires conventionnels (169).

Ainsi, la première année, le pharmacien commence par un entretien de recueil d'informations à l'issue duquel il va réaliser une analyse des données obtenues et

émettre des conclusions et recommandations qu'il communiquera au médecin traitant pour avoir son avis. Puis, il mettra en place un second entretien de « conseil » avec le patient, au cours duquel il lui expliquera les conclusions émises précédemment, les avis du médecin traitant, et un échange se fera sur la prise au quotidien des traitements et l'éventuelle adaptation de posologie quand elle est possible et validée par le médecin. Enfin, le pharmacien veillera à l'observance du traitement (170).

L'année suivante, si le traitement a été modifié, toutes les étapes seront renouvelées. En cas de maintien du traitement, seuls deux suivis de l'observance seront recommandés.

Dans le cadre de cette nouvelle mission, le pharmacien pourra être rémunéré à hauteur de 60 € par patient la première année, 30 € en cas de nouveaux traitements et 20 € en cas de continuité de traitement (170).

CONCLUSION

Bien qu'un ralentissement soit observé ces dernières années, la prévalence du diabète de type 2 reste en perpétuelle augmentation. Cette pathologie engendre de nombreuses complications notamment micro et macro-angiopathiques et induit des dépenses considérables pour l'Assurance Maladie.

Dans ses recommandations de 2013, la HAS propose une prise en charge à la fois comportementale, au travers des mesures hygiéno-diététiques, mais aussi médicamenteuse. Elles restent néanmoins inscrites dans une maîtrise globale des budgets.

L'apparition des biosimilaires sur le marché constitue une innovation dans le traitement du diabète de type 2, permettant une substitution du produit quand cela est possible et ainsi une diminution des coûts de traitements. L'arrivée des agonistes du récepteur GLP1 à libération prolongée permet une injection hebdomadaire, ce qui contribue à améliorer la qualité de vie du patient.

Les nombreuses études portant sur la sécurité CV publiées dernièrement ont permis de mettre en évidence la neutralité de la sitagliptine et une supériorité du liraglutide et de l'empaglifozine en termes de prévention CV et de mortalité CV et totale. Les inhibiteurs SGLT2 représentent également un avantage au niveau rénal mais ces derniers ne sont toujours pas disponibles en France.

Tout ceci incite la SFD à apporter un regard nouveau sur les recommandations de la HAS. Tout en gardant à l'esprit un aspect pharmaco-économique, la SFD, par sa prise de position, tend à promouvoir une prise en charge centrée sur le patient en fonction de sa situation clinique et du rapport bénéfice/risque, notamment en ce qui concerne les patients à haut risque CV. Par ailleurs, elle invite à sortir de la stratégie d'empilement actuelle en apprenant à déprescrire, en réévaluant le traitement de façon régulière et en proposant de nouvelles stratégies de prise en charge. Même si ces stratégies représentent un coût plus élevé que celles recommandées par la HAS, il est nécessaire de s'y intéresser afin de ne pas risquer de perte de chance pour le patient, d'autant qu'à long terme, elles pourraient se révéler plus avantageuses (moins d'hospitalisations, moins d'hypoglycémies, pas d'ASG...). Des études sur les stratégies de prise en charge devraient être menées afin d'estimer la réalité de ce bénéfice.

Enfin, il est important de mettre en lumière le rôle du pharmacien qui fait partie intégrante de la prise en charge du patient diabétique de type 2. Bien souvent une relation de confiance est établie avec le patient. Outre son rôle de prévention et de dépistage, il a également un rôle d'accompagnement et d'éducation du patient diabétique. Il veille à l'adhésion du patient et à son observance au traitement.

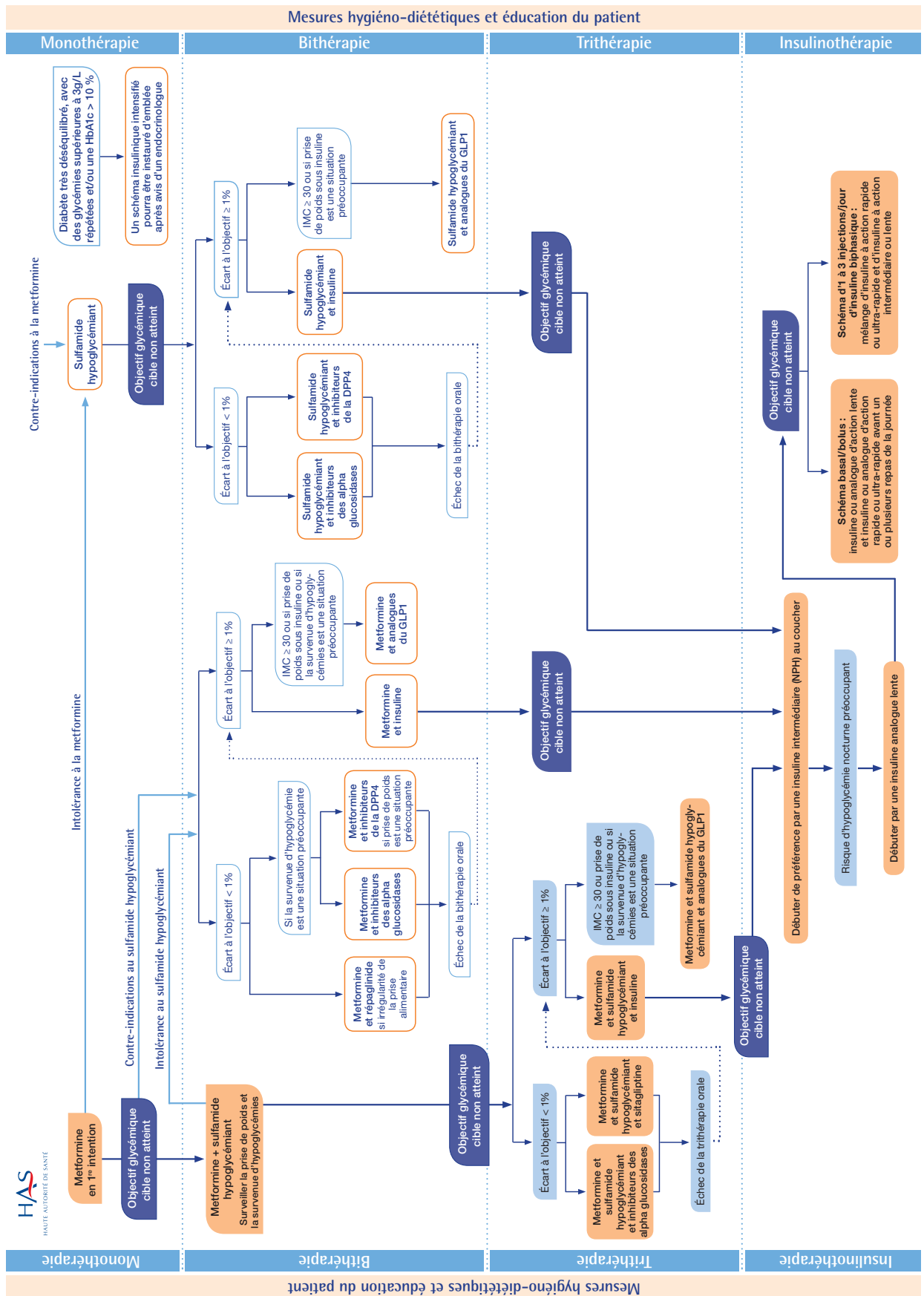
Reste à savoir si les nouvelles recommandations annoncées par la HAS pour 2018 reprendront les grandes lignes des stratégies thérapeutiques préconisées par la SFD et si elles intégreront de nouveaux traitements encore non disponibles en France. Une chose est certaine : les progrès accomplis ces dernières années méritent d'être pris en considération dans la prise en charge globale du DT2.

Annexes

Thèmes	Contenus pédagogiques	Objectifs éducatifs (au terme de la séance d'éducation) « sera capable de ... »
MALADIE Signes, symptômes du diabète, de ses complications, des comorbidités associées Hypoglycémie, hyperglycémie	Signes et symptômes de la maladie, de ses complications, (aiguës et de long terme) Signes et symptômes, facteurs ou situations favorisant hypo/hyper Suivi clinique et paraclinique	Citer et expliquer les signes et symptômes de la maladie indiquer la planification des examens de suivi recommandé indiquer l'objectif de contrôle glycémique Repérer les signes d'hypoglycémie, d'hyperglycémie, Prévenir et faire face aux hypoglycémies Prévenir la personne ressource dans le cas de complications aiguës (hyperglycémie, hypoglycémie) Indiquer les mesures préventives d'aggravation
ACTIVITE PHYSIQUE	Rôle bénéfique de l'activité physique (sur la glycémie, le risque cardio-vasculaire) Risques de la sédentarité	Exprimer son ressenti par rapport aux bénéfices de l'exercice physique Avoir une activité physique régulière, Se fixer des objectifs atteignables Mettre en œuvre et maintenir des modifications à son mode de vie
ALIMENTATION	Conseils diététiques : équilibre alimentaire, apports énergétiques le surpoids, l'obésité	Savoir en quoi consiste une alimentation équilibrée adaptée à ses besoins nutritionnels Mettre en œuvre les modifications nécessaires pour y parvenir Mettre en œuvre et maintenir des modifications de son mode de vie (équilibre nutritionnel)
AUTOSURVEILLANCE Gestes techniques Prise médicamenteuse Hygiène, confort	Automesure de la pression artérielle (si HTA), surveillance du poids Autosurveillance glycémique Modalités d'autosurveillance glycémique Autosurveillance des	Réaliser l'automesure de la glycémie capillaire (dextro) Tenir à jour son carnet de suivi Interpréter les résultats de glycémie capillaire (dextro) Adapter ses traitements, son alimentation, son activité aux résultats Solliciter pharmacien/infirmière (information, transmission de documents, vérification de la bonne réalisation des mesures) Préparer la « trousse » cas de déplacement
	pieds, mesures d'hygiène	Mettre en place les mesures d'hygiène et de surveillance des pieds, de chaussage Repérer les lésions

<p>TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX</p> <p>MATÉRIEL (dispositif de soins)</p>	<p>Traitements médicamenteux, effets indésirables, modalités de suivi</p> <p>Techniques de soins, lecteur glycémie</p>	<p>Indiquer les modalités de conservation de l'insuline, les traitements, les effets indésirables possibles, les modalités de suivi</p> <p>Maîtriser la technique des injections</p> <p>Adapter les doses d'insuline</p> <p>Anticiper le renouvellement des ordo</p> <p>Expliquer les techniques de soins, le fonctionnement du matériel</p>
<p>SEVRAGE TABAGIQUE</p>	<p>Risques liés au tabac</p> <p>Micro et macroangiopathie</p>	<p>Expliquer l'intérêt de l'arrêt du tabac</p> <p>Mettre en place des actions pour arrêter le tabac</p>

Annexe 1 : thèmes indicatifs pour l'ETP diabétique et / ou son entourage (22)



Annexe 2 : synthèse de la prise en charge du diabète de type 2 (9)



Concernant l'utilisation de la metformine chez ces patients, la pratique de nombreux experts montre, malgré l'absence d'étude rigoureuse, que l'utilisation de la metformine à dose réduite ($\leq 1\ 500$ mg/j) est, le plus souvent, suffisante en termes de contrôle glycémique. Il est donc recommandé de ne pas dépasser 1 500 mg de metformine par jour chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 60 ml/min/1,73 m².

Néanmoins, la principale situation associée au développement d'une acidose lactique est l'insuffisance rénale aiguë dont la survenue peut être favorisée dans les situations d'hypoxie tissulaire, ainsi que par les événements induisant une altération de la fonction rénale, notamment en cas de déshydratation ou d'introduction d'un AINS.

Compte tenu du risque élevé de mortalité associé à la survenue d'une acidose lactique, l'utilisation de la metformine chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² impose un renforcement de la surveillance de la fonction rénale, au moins tous les 3 mois mais aussi en cas de survenue d'événements susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Ces mesures de prudence sont encore plus nécessaires chez les patients susceptibles de présenter des variations rapides de leur débit de filtration glomérulaire, notamment chez les sujets âgés et en cas de traitement diurétique ou par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou par un antagoniste de l'angiotensine II.

La possibilité d'une acidose lactique doit être systématiquement envisagée face à des signes non spécifiques tels que des troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, vomissements...), une dyspnée, des crampes musculaires, une asthénie sévère ou une anorexie.

Si de tels signes apparaissent au cours d'un traitement par metformine jusque-là bien toléré, l'arrêt du traitement est recommandé, au moins de façon temporaire, afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une acidose lactique. L'éventuelle reprise du traitement doit être extrêmement prudente et ne doit être entreprise qu'après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale et de l'absence de persistance d'un facteur favorisant la survenue d'une acidose lactique.

Annexe 3 : les règles de prescription de la metformine chez le patient IRC (171)

Perceptions et attitudes des pharmaciens hospitaliers et pharmaciens d'officine vis-à-vis des médicaments biosimilaires

M. Beck^a, B. Michel^b, M-C. Rybarczyk-Vigouret^a, D. Levêque^b, C. Sordet^c, J. Sibilia^c, M. Velten^d

^a OMEDIT Alsace, Agence Régionale de Santé d'Alsace, Strasbourg, France; ^b Service de Pharmacie-Stérilisation, C.H.R.U. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; ^c Service de Rhumatologie, C.H.R.U. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; ^d Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique – EA3430, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

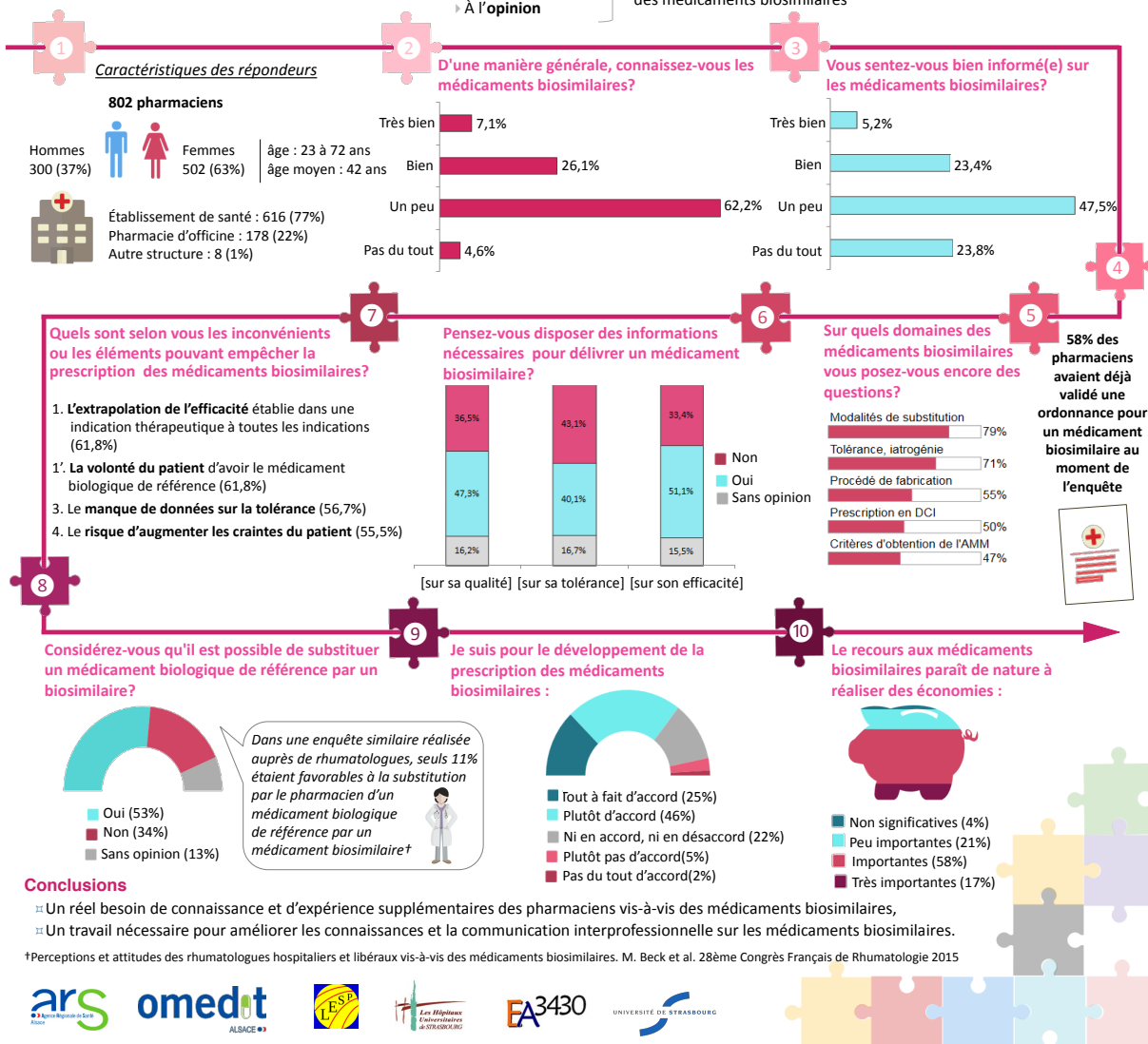
Pourquoi une enquête?

- Pour évaluer les **connaissances** et l'**expérience** des pharmaciens vis-à-vis des médicaments biosimilaires,
- Pour faire un état des lieux de l'**opinion** des pharmaciens vis-à-vis des médicaments biosimilaires,
- Pour identifier les **attentes**, les **freins** et les **leviers** à l'utilisation des médicaments biosimilaires.

Enquête nationale par questionnaires auto-administrés

- Pharmaciens hospitaliers et pharmaciens d'officine,
- Questionnaire diffusé en ligne pendant 8 semaines du 08 juin au 02 août 2015,
- Recueil de données relatives :
 - Aux caractéristiques des répondeurs
 - Aux **connaissances**
 - À l'**expérience**
 - À l'**opinion**

Une diffusion par email à près de 3 000 pharmaciens hospitaliers, et relayée à plus de 6 500 pharmacies d'officine par les Conseils Régionaux de l'Ordre des Pharmaciens de 11 régions



Annexe 4 : poster d'après une étude réalisée par l'OMEDIT sur les biosimilaires (172)



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Mars 2017

Humalog® (insuline lispro), solution injectable en stylo prérempli : mise à disposition d'une nouvelle concentration à 200 unités/mL – Attention aux risques d'erreurs

Information destinée aux diabétologues, endocrinologues, médecins généralistes, pharmaciens hospitaliers, pharmaciens de ville et aux infirmiers d'éducation en diabétologie.

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Agence européenne des médicaments (EMA), les laboratoires Lilly souhaitent vous informer des risques d'erreurs médicamenteuses avec les spécialités Humalog® à l'occasion de la mise sur le marché de la nouvelle concentration à 200 unités/mL d'Humalog® KwikPen™ (insuline lispro), solution injectable en stylo prérempli, depuis le 15 juin 2015. Afin de minimiser les risques d'erreurs, l'attention des professionnels de santé doit être attirée sur les informations importantes suivantes :

Résumé

Humalog® KwikPen™ (insuline lispro), solution injectable en stylo pré-rempli, est disponible depuis le 15 juin 2015 en 2 concentrations : 100 unités/mL et 200 unités/mL.

Afin de minimiser les risques d'erreurs et de confusion, les professionnels de santé sont invités à préciser aux patients, lors de toute prescription ou délivrance d'Humalog® 200 unités/mL KwikPen™ que :

- AUCUNE CONVERSION de dose ne doit être effectuée en cas de changement de concentration d'Humalog® 100 unités/mL vers Humalog® 200 unités/mL et inversement car 1 unité d'Humalog 200 unités/mL est égale à 1 unité d'Humalog 100 unités/mL. Convertir la dose inutilement expose à un risque de sous ou sur-dosage en insuline avec, comme conséquence, une hyper ou une hypoglycémie.
- Le compteur de dose des 2 stylos préremplis affiche le nombre d'unités d'insuline lispro devant être injectées.
- Il est nécessaire d'administrer la solution d'insuline lispro 200 unités/mL contenue dans le stylo prérempli Humalog® 200 unités/mL KwikPen™ en utilisant UNIQUEMENT ce stylo prérempli.
- EN AUCUN CAS, la solution injectable d'insuline lispro du stylo prérempli d'Humalog® 200 unités/mL KwikPen™ ne devra être transférée dans un autre dispositif d'administration (seringue ou pompe à insuline). La conséquence d'un tel transfert pourrait être un surdosage (hypoglycémie grave).

Les prescripteurs sont invités à :

- Indiquer clairement sur l'ordonnance la concentration lors de la prescription d'Humalog®, stylo prérempli KwikPen™.
- Remettre à tous les patients la note d'information jointe à ce courrier qui leur est destinée, lors de leur première prescription d'Humalog® 200 unités/mL KwikPen™. Cette note d'information au patient est aussi disponible sur le site www.lilly.fr.

Information complémentaire





Humalog® 200 unités/mL KwikPen™ est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. Il doit être réservé au traitement des patients nécessitant des doses quotidiennes supérieures à 20 unités d'insuline d'action rapide.

Chaque stylo Humalog® 200 unités/mL KwikPen™ :

- Contient 600 unités d'insuline lispro dans une solution injectable de 3 mL, soit le double de la concentration de l'insuline standard prandiale à 100 unités/mL.
- Délivre 60 unités maximum par injection.

Afin d'éviter toute confusion entre les deux concentrations disponibles sur le marché et tout risque d'erreur pouvant avoir des conséquences graves pour les patients, des distinctions ont été apportées aux conditionnements (voir tableau ci-après).

Tableau comparatif des stylos préremplis KwikPen™ de 100 unités/mL et 200 unités/mL

	Humalog® 100 unités/mL, stylo prérempli KwikPen™	Nouvelle concentration Humalog® 200 unités/mL, stylo prérempli KwikPen™
Conditionnement extérieur d'Humalog®, solution injectable en stylo prérempli (KwikPen™)	 <ul style="list-style-type: none"> - La couleur de fond est blanche 	 <ul style="list-style-type: none"> - Un cadre jaune contenant l'avertissement : « A utiliser uniquement dans ce stylo, sinon un surdosage grave peut survenir ». - La concentration de « 200 unités/mL » est inscrite dans un cadre jaune. - La couleur de fond est gris foncé
Stylo prérempli KwikPen™ d'Humalog®, solution injectable	 <ul style="list-style-type: none"> - La couleur du stylo est bleue - Le bouton d'injection est bordeaux - L'étiquette du stylo est blanche 	 <ul style="list-style-type: none"> - La couleur du stylo est gris foncé. - Le bouton d'injection est gris foncé avec un anneau bordeaux - L'étiquette du stylo est bordeaux et contient une zone en damier. - La concentration de 200 unités/mL est écrite en noir sur fond jaune.
	Le compteur de doses des 2 stylos préremplis KwikPen™ affiche le nombre d'unités d'insuline lispro devant être injectées	
Concentration en insuline lispro	100 unités/mL	200 unités/mL
Quantité totale – volume (par stylo prérempli)	300 unités – 3 mL	600 unités – 3 mL

Nous vous invitons à vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour une description complète des risques, accessible sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Par ailleurs, les erreurs médicamenteuses n'ayant pas entraîné d'effet indésirable peuvent être déclarées directement à l'ANSM. Pour plus d'informations, consulter la rubrique « [Déclarer un effet indésirable](#) » sur le site internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Information médicale

Pour toute question relative aux informations contenues dans cette lettre ou pour toute demande d'information complémentaire sur l'utilisation d'Humalog® 200 unités/mL Kwikpen, nous vous invitons à contacter le département d'Information médicale et Pharmacovigilance au 01 55 49 32 51 ou 0 800 00 36 36 (n° vert).

Nous vous prions de croire, Cher Confrère, à l'expression de notre considération distinguée.

Docteur Elena Perrin
Directeur Médical
Lilly France

Marie-Line Salama-Biard
Pharmacien Responsable
Lilly France

Annexe 5 : lettre aux professionnels de santé concernant l'Humalog® (173)

Note d'information destinée au patient

Humalog® 200 unités/mL KwikPen™ (insuline lispro), solution injectable en stylo prérempli : information importante de sécurité

Votre médecin vous a prescrit de l'Humalog® 200 unités/mL KwikPen.

Ce document vous a été remis par votre médecin. Il contient des informations importantes relatives au bon usage de votre nouveau stylo prérempli Humalog® 200 unités/mL KwikPen. Lisez attentivement ce document, la notice et le manuel d'utilisation du stylo avant d'utiliser ce médicament.

Qu'est-ce qu'Humalog®?





- Humalog® est une insuline d'action rapide (administrée au moment du repas) utilisé dans le traitement du diabète. Il agit en diminuant votre taux de sucre dans le sang.
- Humalog® solution injectable en stylo prérempli KwikPen est disponible désormais en 2 concentrations.
 - Humalog® 100 unités/mL solution injectable : disponible en flacons, cartouches et stylo prérempli KwikPen.
 - Humalog® 200 unités/mL (nouvelle concentration) solution injectable : disponible UNIQUEMENT en stylo prérempli (Humalog® 200 unités/mL KwikPen). Ce stylo permet l'administration d'Humalog® par injection sous-cutanée (injection sous la peau).

Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Humalog® 200 unités/mL KwikPen ?

- Vérifiez toujours le nom, le type d'insuline et la dose figurant sur la boîte du médicament et sur l'étiquette du stylo prérempli.
- Assurez-vous que vous avez le stylo d'Humalog® 200 unités/mL KwikPen que vous a prescrit votre médecin.
- Aucune conversion de dose ne doit être effectuée si vous passez d'Humalog® 100 unités/mL à Humalog® 200 unités/mL, et inversement car 1 unité d'Humalog® 200 unités/mL est égale à 1 unité d'Humalog® 100 unités/mL. Convertir inutilement peut conduire à un sous dosage ou un surdosage résultant en une augmentation ou une diminution du sucre dans le sang.
- Utilisez toujours l'indicateur de doses du stylo prérempli d'Humalog® 200 unités/mL KwikPen pour sélectionner la dose à administrer. Le stylo prérempli d'Humalog® 200 unités/mL KwikPen délivrera la dose exacte qui apparaît dans la fenêtre de lecture.
- Vérifiez le nombre d'unités qui apparaît dans la fenêtre de lecture du stylo prérempli d'Humalog® 200 unités/mL KwikPen avant d'injecter la dose.
- La solution injectable contenue dans votre stylo prérempli Humalog® 200 unités/mL KwikPen doit être injectée UNIQUEMENT avec ce stylo prérempli.
- Ne transférez pas l'insuline d'Humalog® 200 unités/mL KwikPen dans une seringue à insuline ou une pompe à insuline. Les graduations sur la seringue ou la pompe n'indiqueront pas correctement votre dose. Cela peut conduire à un surdosage entraînant une importante diminution du sucre dans le sang et mettre votre vie en danger.

Si vous avez des questions au sujet d'Humalog® 200 unités/mL KwikPen, nous vous invitons à contacter votre médecin, votre pharmacien ou le département d'Information médicale et Pharmacovigilance des laboratoires Lilly au 01 55 49 32 51 ou 0 800 00 36 36 (n° vert).

Quelles sont les différences entre les présentations d'Humalog® 100 unités/mL KwikPen et Humalog® 200 unités/mL KwikPen, stylo prérempli?

	Humalog® 100 unités/mL, stylo prérempli KwikPen™	Nouvelle concentration Humalog® 200 unités/mL, stylo prérempli KwikPen™
<u>Conditionnement extérieur d'Humalog®, solution injectable en stylo prérempli (KwikPen™)</u>	 <p>- La couleur de fond est blanche</p>	 <p>- Un cadre jaune contenant l'avertissement : « A utiliser uniquement dans ce stylo, sinon un surdosage grave peut survenir ». - La concentration de « 200 unités/mL » est inscrite dans un cadre jaune. - La couleur de fond est gris foncé</p>
<u>Stylo prérempli KwikPen™ d'Humalog®, solution injectable</u>	 <p>- La couleur du stylo est bleue - Le bouton d'injection est bordeaux - L'étiquette du stylo est blanche</p>	 <p>- La couleur du stylo est gris foncé. - Le bouton d'injection est gris foncé avec un anneau bordeaux - L'étiquette du stylo est bordeaux et contient une zone en damier. - La concentration de 200 unités/mL est écrite en noir sur fond jaune.</p>
	Le compteur de doses des 2 stylos préremplis KwikPen™ affiche le nombre d'unités d'insuline lispro devant être injectées	
Concentration en insuline lispro	100 unités/mL	200 unités/mL
Quantité totale – volume (par stylo prérempli)	300 unités – 3 mL	600 unités – 3 mL

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, veuillez en informer immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information.

L'ANSM rappelle que les patients et les associations agréées de patients peuvent signaler tout effet indésirable à leur Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Pour plus d'information, consulter la rubrique « déclarer un effet indésirable » sur le site internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez davantage à fournir d'informations sur la sécurité du médicament.

Annexe 6 : note d'information destinée au patient concernant l'Humalog® (173)

Caractéristiques	SAVOR-TIMI 53 [5]	EXAMINE [6]	TECOS [7]
Molécule testée	Saxagliptine	Alogliptine	Sitagliptine
Comparateur	Placebo	Placebo	Placebo
Patients (molécule/placebo)	8 280/8 212	2 701/2 679	7 257/7 266
Traitement antidiabétique de base	Tout, sauf incrétine	Tout, sauf incrétine	Tout, sauf incrétine
Taux initial d'HbA _{1c} (%)	8,0 ± 1,4	8,0 ± 1,1	7,2 ± 0,5
Population DT2	Antécédents CV ou facteurs de risque CV multiples	Post-IDM ou post-angor instable**	Maladie CV établie
Critère d'évaluation primaire composite*	MACE : décès CV, IDM et AVC ischémique non fatals	MACE : décès CV, IDM et AVC ischémique non fatals	MACE : décès CV, IDM et AVC non fatals, hospitalisation pour angor instable
Durée de suivi (médiane, en années)	2,1	1,5	3,0
Différence moyenne d'HbA _{1c} entre groupes (%)	-0,30	-0,36 [IC 95 % : -0,43 à -0,28]	-0,29 [IC 95 % : -0,32 à -0,27]

Tableau A : données de base des études de sécurité CV des 3 études.

Incrétines	Réf	Critère composite primaire	Infarctus du myocarde	Accident vasculaire cérébral ischémique	Mortalité CV	Mortalité totale
Saxagliptine (SAVOR-TIMI 53)	5	1,00 [0,89-1,12]	0,95 [0,80-1,12]	1,11 [0,88-1,39]	1,03 [0,87-1,22]	1,11 [0,96-1,27]
Alogliptine (EXAMINE)	6	0,96 (≤1,16)** [0,88-1,33]	1,08 [≤1,14]	0,95 [0,66-1,10]	0,85 [0,71-1,09]	0,88
Sitagliptine (TECOS)	7	0,98 [0,89-1,12]	0,95 [0,80-1,11]	0,97 [0,79-1,19]	1,03 [0,89-1,19]	1,01 [0,90-1,14]

Tableau B : résultats des études de sécurité CV des 3 études

Incrétines	Réf	Nombre de patients (molécule testée versus placebo)	Nombre d'événements : hospitalisations pour insuffisance cardiaque	Hazard ratio [intervalle de confiance à 95 %]	Valeur du p
Saxagliptine (SAVOR-TIMI 53)	5	8 280/8 212	289 (3,5 %) vs 228 (2,8 %)	1,27 [1,07-1,51]	0,007
Alogliptine (EXAMINE)	6	2 701/2 679	85 (3,1 %) vs 79 (2,9 %)	1,07 [0,79-1,46]	ND
Sitagliptine (TECOS)	7	7 257/7 266	228 (3,1 %) vs 229 (3,1 %)	1,00 [0,83-1,20]	0,98

ND : non déterminé

Tableau C : données concernant le risque d'hospitalisations pour IC dans les 3 études.

Annexe 7 : tableaux résumant les études SAVOR-TIMI, EXAMINE et TECOS (174).

Start with Monotherapy unless:

A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy.**

A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy

Metformin

Lifestyle Management

EFFICACY*	high
HYPO RISK	low risk
WEIGHT	neutral/loss
SIDE EFFECTS	GI/lactic acidosis
COSTS*	low

If A1C target not achieved after approximately 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Dual Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Triple Therapy

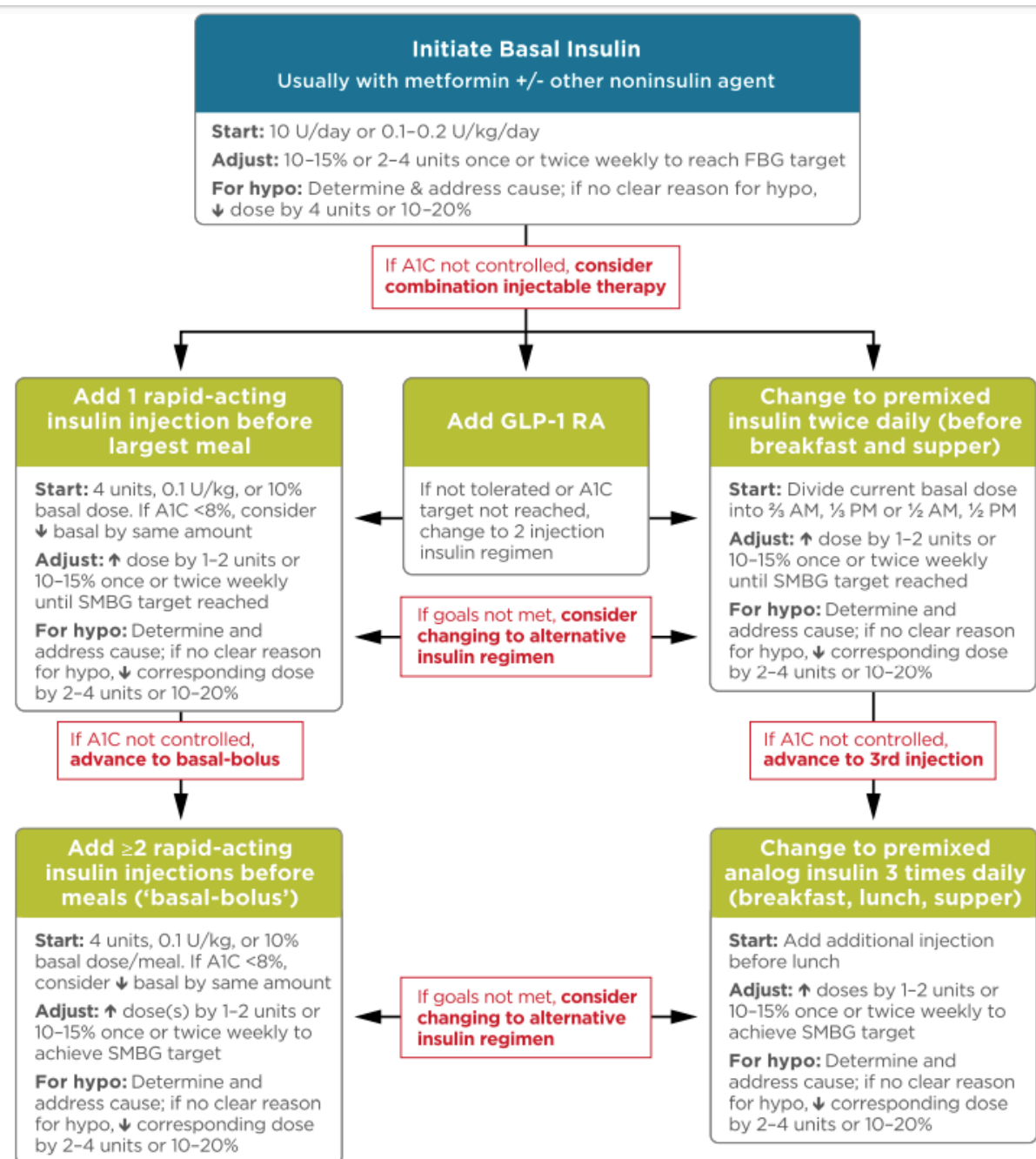
Metformin +

Lifestyle Management

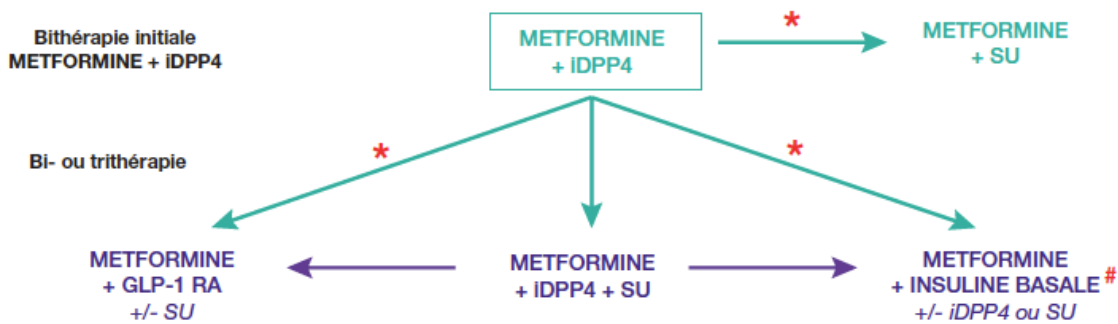
Sulfonylurea +		Thiazolidinedione +		DPP-4 inhibitor +		SGLT2 inhibitor +		GLP-1 receptor agonist +		Insulin (basal) +	
	TZD		SU		SU		SU		SU		TZD
or	DPP-4-i	or	DPP-4-i	or	TZD	or	TZD	or	TZD	or	DPP-4-i
or	SGLT2-i	or	SGLT2-i	or	SGLT2-i	or	DPP-4-i	or	SGLT2-i	or	SGLT2-i
or	GLP-1-RA	or	GLP-1-RA	or	Insulin*	or	GLP-1-RA	or	Insulin*	or	GLP-1-RA
or	Insulin*	or	Insulin*			or	Insulin*				

If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while other oral agents may be discontinued on an individual basis to avoid unnecessarily complex or costly regimens (i.e., adding a fourth antihyperglycemic agent).

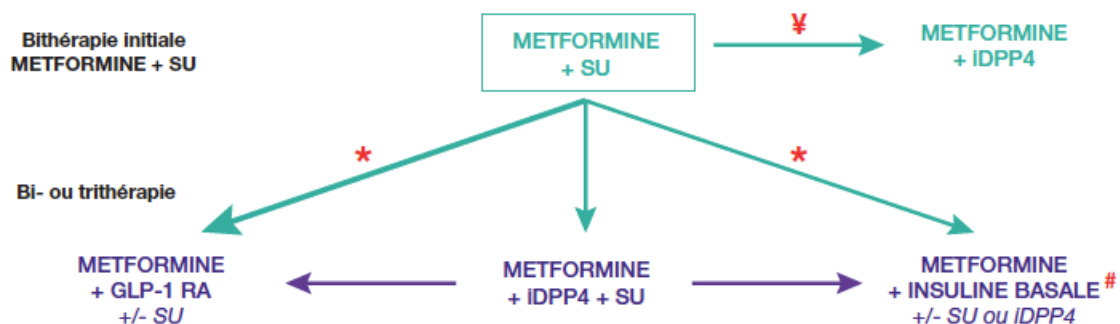
Annexe 8 : stratégie de prise en charge médicamenteuse du patient diabétique de type 2 recommandée par l'ADA (153)



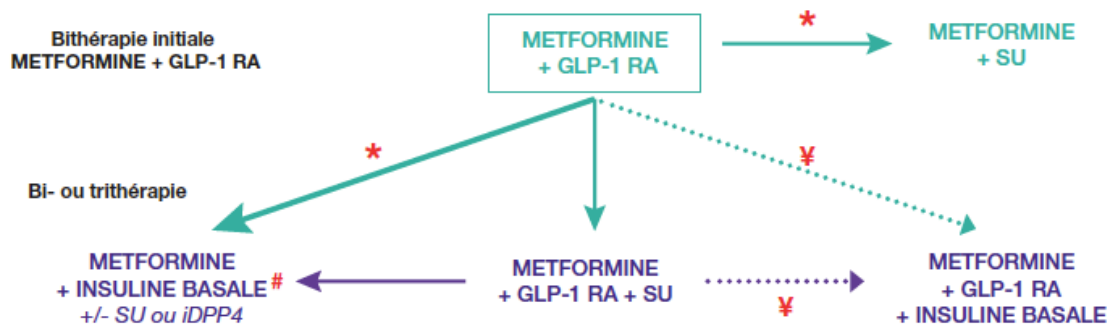
Annexe 9 : insulinothérapie du patient diabétique de type 2 recommandée par l'ADA (153)



- Réévaluer les modifications thérapeutiques du mode de vie, l'adhésion et la participation thérapeutique du patient avant toute intensification thérapeutique
- Toute intensification thérapeutique doit être co-décidée avec le patient, et couplée à une éducation thérapeutique et à un accompagnement
- * Règle d'arrêt pour les iDPP4 : baisse d'HbA_{1c} < 0,5 % et HbA_{1c} > objectif 3 à 6 mois après l'initiation du traitement (à condition que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur bien identifié de déséquilibre glycémique)
- # En cas d'initiation d'une insulinothérapie basale, préférer un analogue basal de l'insuline (voir Avis n°16)
Se référer au chapitre spécifique pour la gestion des autres anti-hyperglycémiantes après initiation de l'insulinothérapie basale (Avis n°17)
- Préférer un GLP-1 RA si IMC ≥ 30 kg/m² et/ou prévention cardiovasculaire secondaire (liraglutide dans ce dernier cas)



- Réévaluer les modifications thérapeutiques du mode de vie, l'adhésion et la participation thérapeutique du patient avant toute intensification thérapeutique
- Toute intensification thérapeutique doit être co-décidée avec le patient, et couplée à une éducation thérapeutique et à un accompagnement
- * Règle d'arrêt pour les sulfamides : baisse d'HbA_{1c} < 0,5 % et HbA_{1c} > objectif 3 à 6 mois après l'initiation du traitement (à condition que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur bien identifié de déséquilibre glycémique) OU hypoglycémies répétées ou sévères
- # Alternative possible en cas d'hypoglycémies répétées ou sévères sous sulfamides
- # En cas d'initiation d'une insulinothérapie basale, préférer un analogue basal de l'insuline (voir Avis n°16)
Se référer au chapitre spécifique pour la gestion des autres anti-hyperglycémiantes après initiation de l'insulinothérapie basale (Avis n°17)
- Préférer un GLP-1 RA si IMC ≥ 30 kg/m² et/ou prévention cardiovasculaire secondaire (liraglutide dans ce dernier cas)



- Réévaluer les modifications thérapeutiques du mode de vie, l'adhésion et la participation thérapeutique du patient avant toute intensification thérapeutique
- Toute intensification thérapeutique doit être co-décidée avec le patient, et couplée à une éducation thérapeutique et à un accompagnement
- * Règle d'arrêt pour les GLP-1 RA : baisse d'HbA_{1c} < 0,5 % et HbA_{1c} > objectif 3 à 6 mois après l'initiation du traitement (à condition que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur bien identifié de déséquilibre glycémique)
- # En cas d'initiation d'une insulinothérapie basale, préférer un analogue basal de l'insuline (voir Avis n°16)
Se référer au chapitre spécifique pour la gestion des autres anti-hyperglycémiantes après initiation de l'insulinothérapie basale (Avis n°17)
- * Conserver le GLP-1 RA en association à l'insuline uniquement s'il a permis de maintenir une perte de poids cliniquement significative (≥ 5 % du poids initial) et/ou chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire (liraglutide dans ce dernier cas)
- Préférer un GLP-1 RA si IMC ≥ 30 kg/m² et/ou prévention cardiovasculaire secondaire (liraglutide dans ce dernier cas)
- L'association fixe liraglutide + degludec pourra alors être utilisée chez certains patients (remboursement uniquement en relais d'une association libre liraglutide + insuline basale, prescription initiale spécialisée)

Annexe 10 : différentes stratégies de prises en charge énoncées par la SFD (155)

Quel âge avez-vous ?

- moins de 35 ans
- entre 35 et 44 ans
- entre 45 et 54 ans
- entre 55 et 64 ans
- plus de 65 ans

Un membre de votre famille est-il atteint de diabète ?

- non
- oui, un membre de la famille plus éloignée : un grand-parent, une tante, un oncle, un(e) cousin(e)
- oui, un membre de la famille proche : un père, une mère, un enfant, un frère, une sœur...

Quel est votre tour de taille au niveau du nombril ?

HOMMES

- moins de 94 cm
- 94 - 102 cm
- plus de 102 cm

FEMMES

- moins de 80 cm
- 80 - 88 cm
- plus de 88 cm

Pratiquez-vous au moins 30 minutes d'activité physique par jour ?

- Oui
- Non

Combien de fois mangez-vous des légumes et des fruits ?

- Tous les jours
- Pas tous les jours

Vous a-t-on déjà prescrit des médicaments contre l'hypertension ?

- Oui
- Non

Vous a-t-on déjà découvert un taux de sucre sanguin élevé ?

- Oui
- Non

Découvrez votre Indice de Masse Corporelle (IMC)

Taille en cm

Poids en kg

Annexe 11 : questions du test FINRISC proposé par la FFD (175)

Bibliographie

1. OMS | Diabète [Internet]. WHO. [cité 1 janv 2018]. Disponible sur : http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/
2. eVIDAL [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur : <http://www.evidal.fr/showReco.html?recold=1440>
3. Simon D. Épidémiologie du diabète. EMC - Endocrinologie-Nutrition. 2016
4. Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012. 2014;(30-31).
5. Prévalence et incidence du diabète / Données épidémiologiques / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 18 déc 2017]. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete>
6. Diabète de type 2 [Internet]. [cité 19 déc 2017]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>
7. Enquête ObEpi-Roche 2012 : la progression de l'obésité ralentit en France [Internet]. 2012 [cité 19 mars 2018]. Disponible sur : http://www.roche.fr/medias/actualites/enquete_ObEpi-Roche_2012_la_progression_de_l_obesite_ralentit_en_france.html
8. INSERM, Kantar Health, Roche. ObEpi - Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. 2012
9. HAS. Actualisation du référentiel de l'examen périodique de santé. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. 2014 oct
10. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, Kidd JR, Kidd KK, Esparza J, et al. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1866-71.
11. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50.
12. Wémeau J-L. Chapitre 8 - Pancréas endocrine. *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien*. Elsevier Masson. 2014. p. 157-64.
13. Karaca M, Magnan C. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. 2013
14. Resource Catalog - Beta Cell Biology Consortium - Beta Cell Biology Consortium [Internet]. Disponible sur : http://www.betacell.org/images/CMS/insulin-maturation_01_w500.jpg
15. Guilliot D. Les incrétines : entre insulinosécrétion et insulino-résistance. *Diabète et obésité*. 2011;6(53).
16. Tappy L. *Annales d'Endocrinologie*. Masson. Vol. 65. 2004. 77-79 p.

17. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. Elsevier Masson; 2016.
18. Physiopathologie du diabète de type 2 [Internet]. 2008 [cité 3 janv 2018]. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/80569>
19. Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L, Regnault N. Le poids des complications liées au diabète en France en 2013. Synthèses et perspectives. 2015
20. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50.
21. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3230-6.
22. HAS. Guide parcours de soins - Diabète de type 2 de l'adulte. 2014 mars
23. Duclos M, Oppert J-M, Vergès B. Activité physique et diabète de type 2 de la Société francophone du diabète. 2012;6(1).
24. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, Dam RM van. Physical Activity of Moderate Intensity and Risk of Type 2 Diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*. 2007;30(3):744-52.
25. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report [Internet]. 2008 [cité 16 janv 2018]. Disponible sur : <https://health.gov/paguidelines/report/pdf/CommitteeReport.pdf>
26. Coup d'oeil sur l'alimentation de la personne diabétique. Diabète Quebec [Internet]. 2014 [cité 16 janv 2018]; Disponible sur : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2014/14-215-01F.pdf>
27. SFD, AFDN. Référentiel de bonnes pratiques. Nutrition et Diététique. Diabète de type 2 de l'adulte. *Médecine des maladies métaboliques*. 2014;8:1-75.
28. Fagherazzi G, Vilier A, Bonnet F, Lajous M, Balkau B, Boutron-Rualt M-C, et al. Dietary acid load and risk of type 2 diabetes: the E3N-EPIC cohort study. *Diabetologia*. 2014;57(2):313-20.
29. HAS. Éducation thérapeutique du patient - Définition, finalités et organisation. 2007 juin.
30. Code de la santé publique - Article L1161-1.
31. Décret n° 2013-449 du 31 mai 2013 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient. 2013-449 mai 31, 2013.
32. Barau C, Pons S, Ghaleh B. Chapitre 22 - Médicaments antidiabétiques. *Pharmacologie cardio-vasculaire et respiratoire*. Elsevier Masson. 2016. p. 179-86.
33. HAS. Fiche mémo. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013 janv.
34. HAS. Bon usage des technologies de santé - L'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 : une utilisation très ciblée. 2011 avr.

35. Bandelettes d'autosurveillance glycémique : indications et remboursements [Internet]. [cité 7 mars 2018]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/bandelettes-autosurveillance-glycemique>
36. HAS. Actes et prestations affection longue durée - Diabète de type 1 et diabète de type 2. 2014 mars
37. Etude Entred 2007-2010 / Etudes Entred / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 26 mars 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Etudes-Entred/Etude-Entred-2007-2010>
38. Robert J, Roudier C, Poutignat N, Fagot-Campagna A. Prise en charge des personnes diabétiques de type 2 en France en 2007 et tendances par rapport à 2001. 2009;(42-43):455-60.
39. Les médicaments biosimilaires [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset))
40. Médicaments Biosimilaires [Internet]. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur : <http://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/index.php/medicaments-biosimilaires>
41. INSTRUCTION N° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/244 du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires ou « biosimilaires », et à l'interchangeabilité en cours des traitements. [Internet]. août 3, 2017. Disponible sur : http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2017/10/cir_42638.pdf
42. ANSM. État des lieux sur les médicaments biosimilaires. 2016 mai.
43. LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 - Article 47. 2013-1203 déc 23, 2013.
44. Décret n° 2016-960 du 12 juillet 2016 relatif à l'inscription des médicaments biologiques similaires sur la liste de référence des groupes biologiques similaires. 2016-960 juill 12, 2016.
45. Les prescriptions hospitalières de médicaments exécutées ou délivrées en ville - ICARS [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur : <http://www.icarsante-paca.fr/arkotheque/client/icars/fiches/detail.php?ref=536>
46. Décret n°2015-309 du 18 mars 2015 relatif à la régulation des dépenses de médicaments inscrits au répertoire des groupes génériques résultant de prescriptions médicales établies par des professionnels de santé exerçant dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe de soins de ville [Internet]. mars 20, 2015. Disponible sur : <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/files/00/00/82/00008250-4918bea6c075e131bfddee91044082da/decret-18032015-regularisation-depenses-generiques.pdf>
47. CPAM. INSTRUCTION INTERMINISTERIELLE N° DSS/A1/CNAMTS/2017/234 du 26 juillet 2017 relative à la mise en œuvre du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins [Internet]. Disponible sur : <https://www.paca.ars.sante.fr/system/files/2017-10/Instruction%20CAQES%20juillet%202017.pdf>

48. Le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (Caqes) [Internet]. Disponible sur : <http://www.paca.ars.sante.fr/le-contrat-damelioration-de-la-qualite-et-de-lefficiency-des-soins-caqes>
49. CNAM. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018. 2017 juill
50. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret M-C, Levêque D, Sordet C, Sibilia J, et al. Knowledge, behaviors and practices of community and hospital pharmacists towards biosimilar medicines: Results of a French web-based survey. *mAbs*. 2016;9(2):384-91.
51. HAS. Avis de la Commission de la Transparence - Abasaglar 100 unités/ml, solution injectable. 2015 sept.
52. Gantz D, Evrard J, Beau M, Lassiaz C, Diakhate C. Les biosimilaires en diabétologie. *Pharm Hosp Clin*. 2017;52(1):e29-30.
53. Diabétologie - Abasaglar, premier biosimilaire de l'insuline glargine en France [Internet]. [cité 12 mars 2018]. Disponible sur : https://www.legeneraliste.fr/actualites/article/2016/03/25/abasaglar-premier-biosimilaire-de-linsuline-glargine-en-france_291636
54. HOME [Internet]. home. Disponible sur : <https://www.lantus.com/lantus-prescription/long-acting-insulin>
55. Linnebjerg H, Lam ECQ, Seger ME, Coutant D, Chua L, Chong CL, et al. Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2963016 Insulin Glargine and EU- and US-Approved Versions of Lantus Insulin Glargine in Healthy Subjects: Three Randomized Euglycemic Clamp Studies. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2226-33.
56. Zhang X, Lam ECQ, Seger ME, Coutant D, Chua L, Tan LH, et al. LY2963016 Insulin Glargine and Insulin Glargine (Lantus) Produce Comparable Pharmacokinetics and Pharmacodynamics at Two Dose Levels. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017
57. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS, et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(8):726-33.
58. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, Ilag LL, Pollom RK, Zielonka JS, et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(8):734-41.
59. Hadjiyianni I, Dahl D, Lacaya LB, Pollom RK, Chang CL, Ilag LL. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously treated with insulin glargine. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):425-9.
60. EMA. Lusduna : EPAR - Product Information. 2017 janv
61. Davies M, Dahl D, Heise T, Kiljanski J, Mathieu C. Introduction of biosimilar insulins in Europe. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2017;34(10):1340-53.
62. EMA. Lusduna : EPAR - Public assessment report [Internet]. 2016 nov
63. EMA. Toujeo : EPAR - Product Information. 2015 juill

64. HAS. Avis de la Commission de la Transparence - Toujeo 300 UI/ml. 2015 oct.
65. Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 1). *Diabetes Care*. 2014;37(10):2755-62.
66. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Oral Agents and Basal Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 2). *Diabetes Care*. 2014;37(12):3235-43.
67. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemer M, Sestakauskas K, Goyeau H, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(4):386-94.
68. Bohn B, Bramlage P, Wagner C, Kaltheuner M, Welp R, Sziegoleit S, et al. [Which patients from routine care use the new insulin analogue glargine U300 compared to patients with glargine U100 : A multicenter analysis of 14,123 patients with insulin glargine from the diabetes registries DPV and DIVE]. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2017
69. Zhou FL, Ye F, Berhanu P, Gupta VE, Gupta RA, Sung J, et al. Real-world evidence concerning clinical and economic outcomes of switching to insulin glargine 300 units/mL vs other basal insulins in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2017.
70. Gupta S, Wang H, Skolnik N, Tong L, Liebert RM, Lee LK, et al. Treatment Dosing Patterns and Clinical Outcomes for Patients with Type 2 Diabetes Starting or Switching to Treatment with Insulin Glargine (300 Units per Milliliter) in a Real-World Setting: A Retrospective Observational Study. *Adv Ther*. 2018;35(1):43-55.
71. L'insuline glargine Toujeo® de Sanofi atteint l'objectif principal d'une étude comparative directe avec l'insuline dégludec | Sanofi [Internet]. 2017 [cité 6 févr 2018]. Disponible sur : <http://mediaroom.sanofi.com/linsuline-glargine-toujeo-de-sanofi-atteint-lobjectif-principal-dune-etude-comparative-directe-avec-linsuline-degludec/>
72. Haute Autorité de Santé - TRESIBA (insuline degludec), analogue lent de l'insuline [Internet]. [cité 6 févr 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1738609/fr/tresiba-insuline-degludec-analogue-lent-de-l-insuline
73. HAS. Avis de la Commission de la transparence - Humalog 200 UI/ml. 2015 févr.
74. EMA. Humalog : EPAR - Product Information. 2017 nov
75. ANSM. Vigilances - Bulletin de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. févr 2017;(72):33.
76. Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(5):551-9.
77. HAS. Avis de la Commission de la Transparence - Fiasp 100 U/mL. 2017 juill.
78. EMA. Fiasp : EPAR - Product Information. 2017 févr

79. Bowering K, Case C, Harvey J, Reeves M, Sampson M, Strzinek R, et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(7):951-7.
80. Rodbard HW, Tripathy D, Vidrio Velázquez M, Demissie M, Tamer SC, Piletič M. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(10):1389-96.
81. HAS. Avis de la Commission de la Transparence - Novorapid 100 U/mL. 2017 mai.
82. HAS. Avis de la Commission de la transparence - Bydureon 2mg. 2014 déc.
83. HAS. Avis de la Commission de la transparence - Bydureon 2mg. 2014 oct.
84. Grimm M, Han J, Weaver C, Griffin P, Schulteis CT, Dong H, et al. Efficacy, safety, and tolerability of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes mellitus: an integrated analysis of the DURATION trials. *Postgrad Med*. 2013;125(3):47-57.
85. HAS. Avis de la Commission de la transparence - Trulicity 0,75 mg et 1,5 mg; 2015 avr.
86. EMA. Trulicity : EPAR - Product Information. 2017 juill
87. 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(12):2241-9.
88. Umpierrez G, Povedano ST, Manghi FP, 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(8):2168-76.
89. 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(9982):2057-66.
90. 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(8):2149-58.
91. 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. *Diabetes Care*. 2015;38(3):538-538.
92. 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(9951):1349-57.
93. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, Pintilei E, Fahrback JL, Jiang HH, et al. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(5):475-82.

94. Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, Davies MJ, Ivanyi T, Jiang H, et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(7):1024-31.
95. Unni S, Wittbrodt E, Ma J, Schauerhamer M, Hurd J, Ruiz-Negrón N, et al. Comparative effectiveness of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists with regard to 6-month glycaemic control and weight outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):468-73.
96. HAS. Avis de la Commission de la transparence - Xultophy 100 U/mL + 3,6 mg/mL. 2016 janv.
97. HAS. Avis de la Commission de la transparence - Xultophy 100 U/mL + 3,6 mg/mL. 2017 avr.
98. EMA. Xultophy : EPAR - Product Information. 2017 nov
99. HAS. Avis de la Commission de la transparence - Xultophy 100 U/mL + 3,6 mg/mL. 2017 déc.
100. Darmon P. Insuline basale et agoniste des récepteurs du GLP-1 : pour quels bénéfices ? *Médecine et santé publique.* 2017;(9550):10.
101. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(8):723-32.
102. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.
103. Gourdy P. Sécurité cardiovasculaire des agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 et des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 : focus sur les résultats des grands essais d'intervention. *Médecine Mal Métaboliques.* 2017;11:2S27-36.
104. Doggrell SA. Liraglutide, a GLP-1 receptor agonist, prevents cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *BMJ Evid-Based Med.* 2017;22(1):28-28.
105. Girard J. Mécanisme d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodiumglucose de type 2 (SGLT2). *Médecine Mal Métaboliques.* 2015;9(1, Supplement 1):S10-6.
106. Blicklé J-F. La découverte des propriétés glycosuriques de la phloridzine. *Médecine Mal Métaboliques.* 2014;8(5):544-9.
107. Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104(3):297-322.
108. Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Ronald Kahn C, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(1):31-8.
109. Monnier L, Colette C. Impact des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sur la glycémie post-prandiale. *Médecine Mal Métaboliques.* 2015;9(1, Supplement 1):S17-25.
110. EMA. Invokana : EPAR - Product Information. 2017 oct.
111. EMA. Jardiance : EPAR - Product Information. 2018 janv.

112. EMA. Forxiga : EPAR - Product Information. 2017 déc
113. European Medicines Agency - [Internet]. [cité 30 janv 2018]. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp>
114. Benhamou P-Y, Charpentier G, Guerci B. Accès à l'innovation thérapeutique : télémédecine et nouveaux médicaments en diabétologie. *Médecine Mal Métaboliques*. 2017;11:11S28-37.
115. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density [Internet]. [cité 25 janv 2018]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>
116. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR) [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm>
117. EMA. Invokana : EPAR - Scientific Conclusion. 2017 juill.
118. Bon à savoir [Internet]. CBIP. [cité 25 janv 2018]. Disponible sur : <http://www.cbip.be/fr/gows/query?number=717&CATEGORY=GOW>
119. Commissioner O of the. Safety Alerts for Human Medical Products - SGLT2 inhibitors: Drug Safety Communication - FDA Warns Medicines May Result in a Serious Condition of Too Much Acid in the Blood [Internet]. [cité 25 janv 2018]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm446994.htm>
120. EMA. SGLT2 inhibitors - Article 20 - EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes. 2016 mai
121. EMA. SGLT2 inhibitors - Article 20 - procedure - Annex IV - Scientific Conclusions. 2016 mai
122. Yale J-F, Bakris G, Cariou B, Nieto J, David-Neto E, Yue D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(10):1016-27.
123. Halimi J-M. Inhibiteurs du SGLT2 : mécanisme d'action, effets rénaux et effets sur la pression artérielle. *Médecine Mal Métaboliques*. 2015;9(1, Supplement 1):S26-9.
124. EMA. Forxiga : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation. 2107 déc
125. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
126. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes | NEJM [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur : <http://www.nejm.org/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/full/10.1056/NEJMoa1515920>
127. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34.

128. A F. Nouveaux mécanismes d'action des inhibiteurs de SGLT-2. *Médecine Mal Métaboliques*. 2016;10(6):583.
129. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
130. HAS. Avis de la Commission de la transparence - Invokana 100 mg et 300 mg. 2014 nov.
131. HAS. Avis de la Commission de la transparence - Jardiance 10 mg et 25mg. 2016 oct.
132. HAS. Synthèse d'avis de la commission de la transparence - Invokana - Vokanamet. 2014 nov.
133. HAS. Avis de la Commission de la transparence - Xigduo 5mg/1000mg. 2015 oct.
134. HAS. Avis de la Commission de la transparence - Forxiga 10 mg. 2015 oct.
135. Cariou B, Charbonnel B. Sotagliflozin as a potential treatment for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(12):1647-56.
136. Efficacy and Safety of Sotagliflozin Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control While Taking Insulin Alone or With Other Oral Antidiabetic Agents - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 31 janv 2018]. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03285594>
137. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57.
138. HAS. Avis de la Commission de la transparence - Lyxumia 10 µg et 20 µg. 2016 juin.
139. Ozempic (semaglutide) Injection [Internet]. [cité 28 mars 2018]. Disponible sur : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209637Orig1s000TOC.cfm
140. European Medicines Agency - Human medicines - Ozempic [Internet]. [cité 30 janv 2018]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004174/smops/Positive/human_smop_001235.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
141. FDA. Full prescribing information - Ozempic (semaglutide) injection , for subcutaneous use [Internet]. 2017 déc p. 44. Disponible sur : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209637lbl.pdf
142. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
143. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013;369(14):1317-26.
144. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35.

145. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42.
146. Effets cardiovasculaires des inhibiteurs de SGLT-2. *Médecine Mal Métaboliques*. 2017;11(7):648.
147. Holman RR, Bethel MA, George J, Sourij H, Doran Z, Keenan J, et al. Rationale and design of the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) trial. *Am Heart J*. 2016;174:103-10.
148. Ferdinand KC, Botros FT, Atisso CM, Sager PT. Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol*. 24 févr 2016
149. Fisher M, Petrie MC, Ambery PD, Donaldson J, McMurray JJV, Ye J. Cardiovascular safety of albiglutide in the Harmony programme: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(9):697-703.
150. SFD. Position des experts ADA-EASD sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : une stratégie centrée sur le patient - Version en langue française réalisée par la SFD. *Revue de formation médicale continue*. juin 2012 [
151. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-9.
152. Association AD. 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care*. 1 janv 2017;40(Supplement 1):S48-56.
153. Association AD. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 1 janv 2017;40(Supplement 1):S64-74.
154. NICE guideline (NG28). Type 2 diabetes in adults: management. 2015. Last updated: may 2017
155. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine Mal Métaboliques*. 2017;11(6):577-93.
156. HAS. Synthèse de l'état des lieux - Patients et professionnels de santé : décider ensemble. 2013 oct
157. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-28.
158. Scheen A-J. Place des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du patient diabétique de type 2. *Médecine Mal Métaboliques*. 2018;12(1):22-30.
159. Ordre National des pharmaciens. Dossier - Diabète : quel rôle pour le pharmacien. *Tous pharmaciens*. 2017;(3):20-5.

160. Arrêté du 1er août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques.
161. Code de la santé publique - Article R. 4235-2.
162. Code de la santé publique - Article L5125-1-1 A.
163. Programmes d'éducation thérapeutique [Internet]. Disponible sur : <http://www.urps-pharmaciens-hdf.fr/nos-actions/participation-aux-projets-regionaux/programmes-education-therapeutique>
164. Ordre National des Pharmaciens. Le Dossier Pharmaceutique - Qu'est-ce que le DP ? [Internet]. [cité 12 mars 2018]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/index.php/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
165. Diabète de type 2 : les bienfaits d'un entretien individuel - 12/04/2017 - Actu [Internet]. [cité 27 févr 2018]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/170412-diabete-de-type-2-resultats-de-l-etude-diabpharmobserv-1/>
166. Arrêté du 14 décembre 2017 portant approbation de l'avenant 11 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
167. USPO. Avenant n°12 à la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. 2017 nov.
168. Avenants [Internet]. [cité 12 mars 2018]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/avenants>
169. UPSO. Annexe II.7 de l'avenant n°12 à la convention nationale pharmaceutique - guide d'accompagnement des patients - le bilan partagé de médication chez le patient âgé polymédiqué. 2017 nov.
170. « Le bilan de médication, centré sur le patient, coordonne les professionnels dans la durée » [Internet]. [cité 12 mars 2018]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/pharmacien/actualites/le-bilan-de-medication-centre-sur-le-patient-coordonne-les-professionnels-dans-la-duree>
171. ANSM. Recommandation de bonne pratique - Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013 janv
172. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret M-C, Levêque D, Sordet C, Sibilia J, et al. Perceptions et attitudes des pharmaciens hospitaliers et pharmaciens d'officine vis-à-vis des médicaments biosimilaires. 2016 févr.
173. Humalog® 200 UI/mL (insuline lispro) | LillyMedical France [Internet]. [cité 12 mars 2018]. Disponible sur : <https://www.lillymedical.com/fr/fr/diabete/humalog200/index.aspx>
174. Halimi S. Sécurité cardiovasculaire des incrétines et des inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Revue. Médecine Mal Métaboliques. 2015;9(8):768-75.
175. Diabète, évaluez vos risques et faites le test ! [Internet]. Contre le Diabète. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://contrelediabete.federationdesdiabetiques.org/le-test/>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : ELATRASSI
Prénom : Karima

Titre de la thèse : Point d'actualité dans la stratégie de prise en charge du diabète de type 2.

Mots-clés :

Diabète de type 2, prise en charge thérapeutique, recommandations de bonne pratique, insulinothérapie, médicaments antidiabétiques

Résumé :

Le diabète de type 2 est une maladie chronique qui concerne plus de 400 millions de personnes dans le monde et dont la prévalence ne cesse d'augmenter. Il est responsable à terme de nombreuses complications. Ces dernières années, plusieurs données et traitements ont vu le jour en France et à l'étranger, permettant ainsi une meilleure prise en charge des patients. Néanmoins, les dernières recommandations françaises en vigueur ne tiennent pas compte de cette évolution, contrairement à l'étranger où une réactualisation a été apportée. En France, une prise de position récente a permis d'apporter un regard nouveau sur les stratégies de prise en charge des patients diabétiques de type 2 centrées sur le patient tout en prenant en considération l'aspect pharmaco-économique. Le pharmacien reste un acteur fondamental dans cette prise en charge de par ses nombreuses missions.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Thierry DINE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille, Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Stéphanie GENAY

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier Contractuel, Faculté de Pharmacie de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Membre extérieur : Madame le Docteur Sandrine JOUGLEUX

Pharmacien d'officine, Lille