

Université de Lille

Année Universitaire 2019/2020

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 30 octobre 2020

Par M. Clovis RABUT

Quelles perspectives d'évolution pour la prise en charge du diabète ?

Membres du jury :

Président et conseiller de thèse : Philippe Gervois, MCU, HDR, Pharmacien,
laboratoire de Biochimie

Assesseur : Thomas Morgenroth, Laboratoire de législation, Assesseur à la Vie de
la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel

Membre extérieur : Robin Brongniart, Medical Science Liaison, Urgo Pharma

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.



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 Adjoints :	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	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	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.	SERGHERAERT	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.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle

M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	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	DUTOUT-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

REMERCIEMENTS

A mon président et directeur de thèse, A M. Philippe Gervois, pour avoir accepté de juger mon travail, pour votre disponibilité et votre expertise qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

M. Thomas Morgenroth pour avoir accepté de participer au Jury de cette thèse et pour m'avoir accompagné sur les projets qui ont orienté mes choix académiques et professionnels.

A Robin, pour avoir accepté de faire partie du jury de l'ultime épreuve avant l'obtention de mon diplôme. Pour tes conseils et commentaires sur ce travail. Et pour ton amitié et tous les moments passés ensemble au cours de nos études et encore aujourd'hui.

A mes parents, qui m'ont toujours poussé dans la bonne direction et sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui. Pour leur soutien sans faille même dans les moments difficiles. Pour tout ce qu'ils m'ont donné.

A ma sœur Joséphine, pour chaque moment passé ensemble qui illumine ma vie.

A Arnaud, qui a toujours été présent et d'un précieux conseil au cours des dix dernières années, et que j'espère continuer à voir et revoir aussi souvent que possible. C'est sans aucune hésitation que je t'appelle aujourd'hui mon meilleur ami.

Aux copains de la mousse, sans qui verres, soirées, vacances ; mais aussi fous rires, chagrin et confidences n'auraient pas aussi sublimement rythmé ma vie.

A Prêt-à-Tout, pour être restés les mêmes, pour ces weekends endiablés et pour toutes les bêtises que l'on a pu faire.

A l'équipe Novo Nordisk France, où j'ai débuté mon expérience dans le diabète et grâce à laquelle j'ai beaucoup appris.

A toute l'équipe Diabète de Sanofi Genève et plus particulièrement à Caroline, avec qui j'ai confirmé mon expérience en diabétologie et au marketing et qui m'ont tant appris.

A Camille, mon amour, ma moitié, ma meilleure amie, celle sur qui j'ai toujours pu compter. Merci pour ta patience sans faille, pour ta douceur en toute situation et pour ta simple présence dans ma vie. Merci de me suivre où que j'aille avec le sourire, abordant chaque changement comme une opportunité d'apprendre et de faire de nouvelles rencontres. Merci pour ton sourire, qui illumine ma vie depuis déjà longtemps et qui j'espère continuera à le faire pendant de longues années.

ABREVIATIONS

AACE : American Association of Clinical Endocrinologists

ACE : American College of Endocrinology Medical

ADA : American Diabetes Association

ADO : Antidiabétiques oraux

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATTD : Advanced Technologies and Treatments for Diabetes

BPM : Battements par minute

CDA : Canadian Diabetes Association

CGM : Continuous Glucose Monitoring

DT1 : Diabète de type 1 ou Diabétique de type 1

DT2 : Diabète de type 2 ou Diabétique de type 2

EASD : European Association for the study of Diabetes

EMA : European Medicine Agency

ESC : European Society of Cardiology

FDA : Food and Drug Administration

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

GAJ : Glycémie à jeun

GPP : Glycémie post prandiale

HAS : Haute Autorité de Santé

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

HTA : Hypertension artérielle

IDF : International Diabetes Federation

IG : Index glycémique

ISPAD : International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

MCG : Mesure Continue du Glucose

MPC : Model Predictive Control

NPH : Neutral Protamine Hagedorn

PID : Proportionnel, intégral, dérivé

SFD : Société Francophone du Diabète

TIR : Time in Range

SOMMAIRE

PARTIE 1 : Le diabète	19
1. Généralités	19
1.1. Définition	19
1.2. Classification	19
2. Epidémiologie	20
2.1. Une pathologie mondiale	20
2.1.1. Prévalence	20
2.1.2. Mortalité	21
2.2. Epidémiologie du diabète en France	21
2.2.1. Une prévalence en hausse	21
2.2.2. Des différences géographiques et sociales	22
3. Diagnostic et suivi biologique	23
3.1. Définition biologique du diabète	23
3.2. Diagnostic du diabète	23
3.2.1. Diagnostic par la mesure de la glycémie :	23
3.2.2. Diagnostic par la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA _{1c}) :	25
4. Les différents types de diabètes	26
4.1. Le diabète de type 2	26
4.1.1. Aperçu	26
4.1.2. Les facteurs de risque du diabète de type 2	26
4.1.3. Physiopathologie du diabète de type 2	26
4.1.4. Tableau clinique du diabète de type 2	27
4.2. Le diabète de type 1	28
4.2.1. Aperçu	28
4.2.2. Les facteurs de risque du diabète de type 1	28
4.2.3. Physiopathologie du diabète de type 1	28
4.2.4. Tableau clinique du DT1	30
4.3. Les autres types de diabète	31
4.3.1. Le diabète gestationnel	31
4.3.1.1. Aperçu	31
4.3.1.2. Symptômes	31

4.3.1.3.	Risques et complications.....	31
4.3.1.4.	Dépistage et diagnostic.....	32
4.3.2.	Le prédiabète.....	32
4.3.3.	Les diabètes secondaires.....	33
5.	Les complications du diabète.....	33
5.1.	Les complications aiguës.....	33
5.1.1.	L'hypoglycémie.....	33
5.1.1.2.	Clinique.....	34
5.1.1.3.	Traitement d'une hypoglycémie.....	35
5.1.2.	L'acidose diabétique.....	35
5.1.3.	Le coma hyperosmolaire.....	36
5.1.4.	L'acidose lactique.....	38
5.2.	Les complications chroniques.....	40
5.2.1.	Les microangiopathies.....	40
5.2.2.	Les macroangiopathies.....	41
5.2.3.	Les infections.....	42
PARTIE 2 :	La prise en charge actuelle du diabète.....	44
1.	Les traitements médicamenteux antidiabétiques.....	44
1.1.	Les mesures hygiéno-diététiques.....	44
1.2.	Les antidiabétiques oraux (ADO).....	45
1.2.1.	Généralités.....	45
1.2.2.	Les biguanides.....	46
1.2.3.	Les sulfamides hypoglycémifiants.....	48
1.2.4.	Les glinides.....	50
1.2.5.	Les inhibiteurs de la DPP-4 (iDPP-4).....	51
1.2.6.	Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase.....	54
1.2.7.	Les inhibiteurs des SGLT-2.....	56
1.3.	Les injectables non-insuliniques (GLP-1 RA).....	57
1.4.	L'insulinothérapie.....	59
1.4.1.	Un peu d'histoire.....	59
1.4.2.	Classification des insulines.....	61
1.4.2.1.	Classification selon la durée d'action.....	61
1.4.2.2.	Classification selon la structure.....	61
1.4.3.	L'insulinothérapie chez le diabétique de type 1.....	63
1.4.3.1.	Objectifs.....	63
1.4.3.2.	Le schéma basal bolus.....	63

1.4.4.	L'insulinothérapie chez le diabétique de type 2.....	65
1.4.4.1.	Objectifs	65
1.4.4.2.	Le schéma Bedtime	65
1.4.4.3.	L'intensification	66
1.4.5.	Les effets indésirables et contre-indications de l'insuline	68
1.5.	Les combinaisons fixes d'insuline basale et de GLP-1 RA.....	69
2.	Les dispositifs médicaux.....	70
2.1.	Glucomètre.....	70
2.2.	Les stylos d'injection	71
2.3.	Pompes à insuline.....	71
2.4.	La MCG : Mesure Continue du Glucose.....	72
3.	La transplantation pancréatique	74
4.	Recommandations actuelles de la HAS.....	75
4.1.	Diabète de type 1	75
4.1.1.	Education thérapeutique et adaptation du mode de vie.....	75
4.1.2.	Traitements médicamenteux	76
4.2.	Diabète de type 2	76
4.2.1.	Les objectifs glycémiques cibles.....	76
4.2.1.1.	Généralité.....	76
4.2.1.2.	Le cas général	77
4.2.1.3.	Le cas des personnes âgées.....	78
4.2.1.4.	Le cas des patients ayant un antécédent cardiovasculaire connu	79
4.2.1.5.	Le cas des patients insuffisants rénaux.....	79
4.2.1.6.	Le cas des patientes enceintes ou envisageant de l'être	79
4.2.2.	La stratégie médicamenteuse	80
4.2.2.1.	Mesures hygiénodététiques.....	80
4.2.3.	Les lignes thérapeutiques.....	80
PARTIE 3 :	LES PERSPECTIVES D'EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE	82
1.	Evolution des paramètres de suivi du diabète.....	82
1.1.	Les paramètres « classiques »	82
1.1.1.	L'HbA _{1c}	82
1.1.2.	Les hypoglycémies.....	82
1.1.3.	Le poids.....	83
1.1.4.	Dans la pratique.....	83
1.2.	Les paramètres émergents.....	84

1.2.1.	Variabilité glycémique	84
1.2.1.1.	Définition	84
1.2.1.2.	Mesure	84
1.2.1.3.	Intérêt.....	85
1.2.1.4.	Le Time in Range : nouveau paramètre de la variabilité glycémique	86
1.2.2.	La glycémie postprandiale.....	89
1.2.2.1.	Principe.....	89
1.2.2.2.	Incidence des hyperglycémies postprandiales.....	90
1.2.2.3.	HbA _{1c} et glycémie postprandiale	91
1.2.2.4.	Frein à l'utilisation pratique	92
1.2.3.	Sécurité et protection cardiovasculaire	93
1.2.3.1.	Les diabétiques : des patients à risque cardiovasculaire	93
1.2.3.2.	Contrôle glycémique et risques cardiovasculaires.....	94
1.2.3.3.	Sécurité et protection cardiovasculaire des antidiabétiques.....	94
1.2.3.4.	Recommandations et pratique.....	96
2.	Les nouveaux et futurs traitements	98
2.1.	GLP-1 Oral.....	98
2.1.1.	Sémaglutide oral : Rybelsus®	98
2.1.2.	ORMD-0901	99
2.2.	Les inhibiteurs des SGLT2	99
2.2.1.	Les iSGLT-2 en France	99
2.2.2.	Intérêt des iSGLT-2	101
2.2.3.	Inconvénients des iSGLT-2.....	104
2.3.	Insuline One Weekly.....	105
2.4.	Insulines non-injectables	106
2.4.1.	Raisons de leur développement.....	106
2.4.2.	Voie transdermique.....	107
2.4.3.	Voie orale	108
2.4.3.1.	Les différentes stratégies d'administration orale	108
2.4.3.2.	Quelques projets prometteurs.....	110
2.4.4.	Voie pulmonaire	112
2.5.	Glucagon nasal	113
3.	Les pancréas artificiels hybrides.....	115
3.1.	Définition	115
3.2.	Un peu d'histoire	115
3.3.	Différents types d'algorithmes	116

3.3.1.	Medtronic MiniMed 670G.....	116
3.3.2.	DREMED.....	117
3.3.3.	Pancréas artificiels bihormonaux	118
3.3.4.	Le marché du pancréas artificiel	119
3.3.5.	L'avenir du pancréas artificiel	120
4.	La chirurgie	121
4.1.	Greffe d'îlots de Langherans	121
4.2.	Chirurgie Bariatrique	122
4.2.1.	Définition	122
4.2.2.	Concept de chirurgie métabolique.....	122
4.2.3.	Efficacité de la chirurgie bariatrique chez les patients DT2	123

INTRODUCTION

Le diabète est l'une des pathologies chroniques ayant la prévalence la plus élevée sur Terre. Pire, cette prévalence ne fait qu'évoluer au fil des années, à mesure que les modes de vie et de consommation se dégradent.

Il y a encore un siècle, en l'absence de traitements, les patients diabétiques étaient condamnés. Mais de la découverte de l'insuline à nos jours, la prise en charge a su évoluer offrant aujourd'hui un arsenal thérapeutique et technologique permettant de faire face au diabète, quel que soit son type. En effet, le corps médical a aujourd'hui à sa disposition une multitude de classes thérapeutiques de médicaments pouvant agir sur la régulation de la glycémie de manières variées, ainsi que du matériel pour analyser les données de leurs patients et adapter au mieux leur traitement.

Cependant, la prise en charge du diabète est en perpétuel mouvement et a notamment profondément changé au cours de la dernière décennie. En effet, consciente de sa capacité à agir efficacement sur l'HbA_{1c}, la médecine souhaite aller au-delà de ce paramètre et agir sur d'autres terrains, prenant alors la direction d'une prise en charge plus personnalisée.

A mesure que les études cliniques accumulent des données, les sociétés savantes revoient leurs discours, proposant de nouvelles recommandations en matière de traitement mais également de surveillance glycémique. Ainsi, de nouveaux paramètres voient le jour tandis que les lignes thérapeutiques établies se brisent.

Dans le domaine pharmaceutiques, l'industrie joue sur tous les fronts. La bataille ne se joue plus uniquement sur le champ moléculaire mais aussi sur le champs galénique et technologique afin de proposer des solutions toujours plus adaptées visant à simplifier le quotidien des patients tout en maintenant une efficacité adéquate.

Après une série de rappels généraux sur le diabète, nous présenterons la prise en charge actuelle du diabète à travers les différentes classes thérapeutiques, les dispositifs médicaux disponibles et les recommandations de la Haute Autorités de Santé. Enfin, nous nous pencherons sur les perspectives d'évolution de la prise en charge des patients diabétiques en évoquant des projets récents ou en cours d'études qui pourraient avoir un impact considérable sur cette prise en charge. A noter que cette thèse ne traitera que très peu de e-santé, le sujet

ayant déjà été traités dans de nombreux travaux et étant tellement vaste qu'il pourrait faire l'objet d'une thèse à part entière.

PARTIE 1 : Le diabète

1. Généralités

1.1. Définition

Le diabète est une affection métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique liée à une déficience soit de la sécrétion d'insuline (on parle alors d'insulinopénie), soit de l'action de l'insuline (insulinorésistance), soit des deux.

1.2. Classification

Il est possible de classer les différents types de diabète en fonction de leurs causes. Une première cause peut être la destruction progressive des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas, qui en temps normal, synthétisent l'insuline. La raréfaction de ces cellules bêta aboutit à une carence totale en insuline, ou insulinopénie, qui est responsable de la survenue d'une hyperglycémie chronique.

C'est le cas diabète de type 1 (DT1), appelé aussi diabète insulino-dépendant ou diabète maigre, qui est une maladie auto-immune dans 90% des cas et idiopathique dans les 10% restants¹, et qui touche environ 10% des diabétiques.

Une seconde cause peut être une résistance à l'insuline, ou insulino-résistance, à laquelle s'ajoute une carence relative de la sécrétion d'insuline. Cette carence n'est pas due à la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans mais à un « essoufflement » de ces cellules. En effet, si ces cellules sont trop sollicitées, elles finissent par ne plus exercer leur fonction endocrine.

Les degrés de résistance et de carence sont variables mais c'est essentiellement la carence qui va être responsable de l'apparition des signes cliniques du diabète.

C'est le cas ici du diabète de type 2 (DT2), appelé aussi diabète non-insulinodépendant ou diabète gras, qui touche 90% des diabétiques. Il s'agit du type de diabète le plus fréquent. C'est également le cas du diabète gestationnel.

¹ Atlas du Diabète de l'IDF, 8^e édition

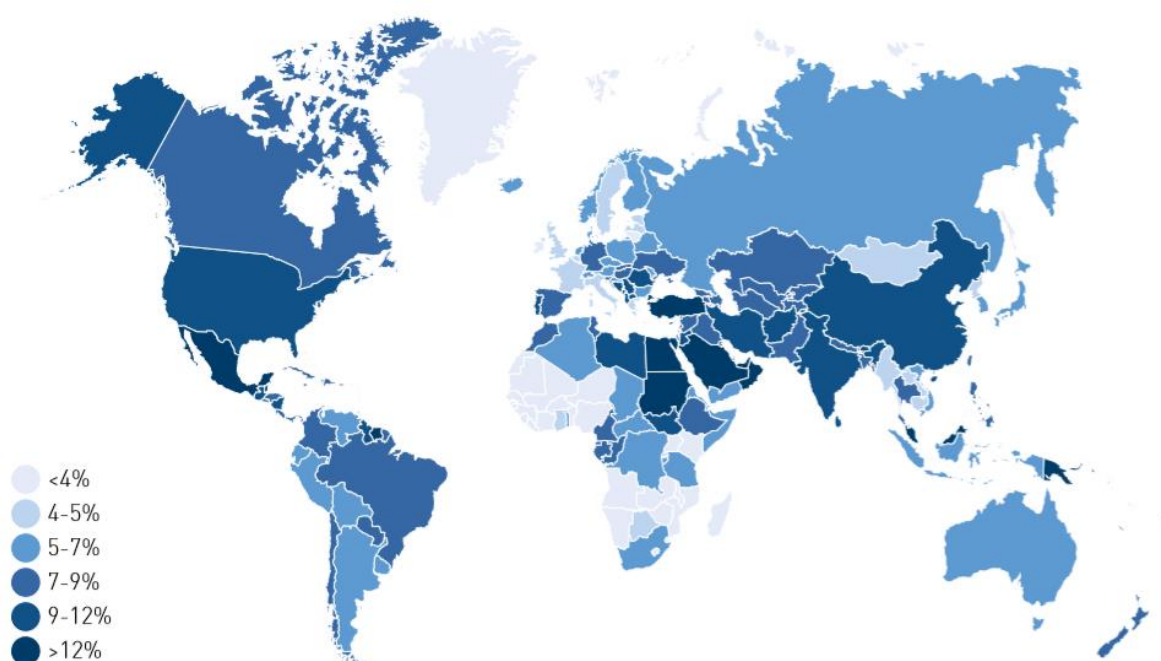
2. Epidémiologie

2.1. Une pathologie mondiale

2.1.1. Prévalence

Le diabète est l'une des pathologies non contagieuses les plus répandues de notre époque, et ce au niveau mondial. L'International Diabetes Federation (IDF) estime que 425 millions de personnes seraient diabétiques dans le monde en 2017 (tous types de diabète confondus) soit près de 8,8% de la population mondiale².

Figure 1 : Prévalence estimée du diabète chez les adultes de 20 à 79 ans en 2017



Les modifications du mode de vie telles que la sédentarité et par conséquent le surpoids et l'obésité sont principalement à l'origine de l'expansion de cette pathologie à tous les pays du monde. Les caractéristiques démographiques des diabétiques ne sont toutefois pas les mêmes partout. Dans les pays industrialisés, la majorité des

² Atlas du Diabète de l'IDF, 8^e édition

diabétiques a dépassé l'âge de la retraite, alors que dans les pays en voie de développement, la pathologie affecte aussi beaucoup les personnes de 35 à 64 ans. Ce sont dans ces pays que le diabète est le plus mortel, car 80% des décès dus au diabète ont lieu dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

2.1.2. Mortalité

Le nombre de personnes âgées entre 20 et 79 ans morts du diabète en 2017 est estimé entre 3,2 et 5,0 millions, ce qui équivaut à un décès toutes les huit secondes. Le diabète représente 10,7 % de la mortalité mondiale toutes causes confondues pour ce groupe d'âge. Le nombre de décès qui lui sont imputables est plus élevé chez les femmes (1,7 à 2,7 millions) que chez les hommes (1,5 à 2,3 millions).³

2.2. Epidémiologie du diabète en France

2.2.1. Une prévalence en hausse

L'INSERM fait état de 3,7 millions de diabétiques en France, avec environ 250 000 DT1 et 3,5 millions DT2.

Cette prévalence ne cesse d'augmenter en France, particulièrement chez les hommes, les jeunes de moins de 20 ans et les plus de 80 ans.

Cependant, cette progression enregistre un ralentissement depuis 2009 : le taux de croissance annuel moyen était de 5,4 % sur la période 2006-2009 contre seulement 2,8 % sur la période 2014-2015.

Parmi les causes de l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2, on peut citer le vieillissement de la population, le dépistage précoce et l'amélioration de l'espérance de vie des personnes traitées, qui augmentent mécaniquement les chiffres. Mais ce sont surtout des facteurs sociaux et environnementaux (liés à nos modes de vie) qui expliquent cet accroissement constant : surpoids, obésité, manque d'activité physique, sédentarité constituent les principales causes du diabète de type 2 en France.

En 2019, l'incidence du diabète de type 1 est d'environ 15 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans, en France. Depuis 20 ans, le nombre de personnes diabétiques de type 1 progresse de 3 à 4% par an et apparaît de plus en plus précocement,

³ Atlas du Diabète de l'IDF, 8^e édition

notamment chez les enfants de moins de 5 ans. Les causes de cette progression restent encore inexpliquées mais des facteurs environnementaux associés à des facteurs génétiques et nutritionnels sont identifiés ou incriminés.⁴

2.2.2. Des différences géographiques et sociales

Face au diabète, il existe des disparités sur le territoire français. Les taux de prévalence les plus élevés en France sont toujours dans les départements et régions d'outre-mer et dans le nord de la France où la prévalence peut par exemple atteindre 6,23% dans les Hauts-de-France, 9,12% en Guadeloupe et atteint même 10,21% sur l'île de la Réunion.

A contrario, les régions de l'ouest de la France métropolitaine ont les taux de prévalence les plus faibles : Bretagne (3,33%), Pays-de-la-Loire (4,08%) et Nouvelle Aquitaine (4,49%).⁵

Cette disparité géographique se traduit tout d'abord par des différences sociales. Plus on est pauvre, plus on est touché par le diabète. Quelques exemples en chiffres le démontrent :

- Chez les hommes résidant dans les communes métropolitaines les plus défavorisées, la prévalence du diabète était 1,3 fois plus élevée que chez les hommes vivant dans les communes les plus favorisées. Pour les femmes, ce ratio est de 1,7.
- La prévalence du diabète traité chez les moins de 60 ans était deux fois plus élevée chez les bénéficiaires de la CMU-C (3,6% vs 1,7%), et donc vivant avec de faibles revenus.⁶

Les inégalités territoriales et socioéconomiques affectent également l'efficacité des soins et de la prise en charge, défavorisant d'autant plus les régions les plus pauvres.

⁴ <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france>

⁵ Santé Publique France, 27-28, novembre 2017

⁶ Source : BEH, Santé Publique France, 27-28, novembre 2017

3. Diagnostic et suivi biologique

3.1. Définition biologique du diabète

La définition biologique du diabète est la même pour le DT1 et pour le DT2 et comporte 4 possibilités listées ci-dessous :

- Une glycémie à jeun (GAJ) supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L) à deux reprises
- Une glycémie supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L) à n'importe quel moment de la journée
- Une glycémie à jeun entre 1,1 et 1,26 g/L et une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) avec une valeur supérieure ou égale à 2 g à 2h
- Une HbA_{1c} supérieure ou égale à 6,5%

3.2. Diagnostic du diabète

3.2.1. Diagnostic par la mesure de la glycémie :

Le diagnostic du diabète se fait en pratique courante par le dosage de la glycémie à jeun à 2 reprises à au moins une semaine d'intervalle.

3 cas peuvent alors se présenter :

Cas 1 : On définit un état diabétique si la glycémie à jeun sur plasma veineux est supérieure ou égale à 7 mmol/l (soit 1,26 g/l).

Cas 2 : Si on a une glycémie à jeun entre 1,1 et 1,26 g/l il faudra faire un test appelé HGPO pour hyperglycémie provoquée par voie orale qui confirmera ou pas l'intolérance au glucose.

Cas 3 : Si on a une glycémie à jeun strictement inférieure à 1,1 g/l, le sujet est considéré normal.

Tableau 1 : Valeurs glycémiques seuils pour le diagnostic du diabète

	Glycémie à jeun (GAJ)	
	g/L	mmol/L
Diabète	≥ 1,26 g/L	≥ 7 mmol/L
Intolérance au glucose (prédiabète)	≥ 1,1 g/L et < 1,26 g/L Faire un test HGPO pour confirmer le résultat	≥ 6,1 mmol/L et < 7 mmol/L
Normal	< 1,1 g/L	< 6,1 mmol/L

Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) :

Il s'agit d'une méthode standardisée qui étudie l'évolution de la glycémie après l'absorption, en moins de 5 minutes, de 75 grammes de glucose, dissous dans 200 à 300 ml d'eau. La glycémie veineuse est mesurée à jeun, puis deux heures après la charge en glucose.

Pour permettre une interprétation fiable des résultats, les conditions de réalisation de cette épreuve sont strictes : le test doit être réalisé après 12 heures de jeûne nocturne, repos strict pendant l'épreuve, pas de tabac. De plus, durant les trois jours qui précèdent le test, l'apport glucidique doit être au minimum de 200 grammes par jour, l'activité physique ne doit pas être réduite.

En cas d'anomalie, un deuxième test doit être théoriquement pratiqué dans les jours suivants pour confirmer l'anomalie glycémique.

Ces conditions font de l'HGPO un test peu reproductible, onéreux et contraignant pour les patients. En pratique, l'utilisation de ce test est donc réservée à des situations

particulières, en particulier pour le dépistage des troubles de glycorégulation durant la grossesse, avec une dose de glucose adaptée.

Si la glycémie après HGPO est supérieure ou égale à 2 g/l on diagnostique un diabète et entre 1,4 g/l et 2 g/l c'est une intolérance au glucose. Pour finir jusqu'à 1,4 g/l (non compris), le sujet est normal.

L'HGPO n'est pas une épreuve fréquente pour faire le diagnostic de diabète sucré. Elle peut cependant être utile dans les cas où le diagnostic n'est pas possible sur la seule glycémie à jeun (< 1,26 g/l et > 1,10 g/l) ou lors d'un dépistage chez certains sujets à risque (diabète gestationnel).

3.2.2. Diagnostic par la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) :

L'hémoglobine glyquée ou glycosylée est une valeur biologique permettant de déterminer la glycémie sur 3 mois. Elle constitue le paramètre de référence dans la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques⁷.

La réaction de glycation de l'hémoglobine est une réaction irréversible, qui se produit tout au long de la vie du globule rouge (3 mois). L'HbA_{1c} est donc un marqueur rétrospectif des variations cumulées de la glycémie des 3 derniers mois. Le dosage de l'HbA_{1c} est réalisé chez les diabétiques de type 1 et de type 2. Les objectifs d'HbA_{1c} doivent être individualisés en fonction de l'âge du patient, du type de diabète, des comorbidités et du contexte psychosocial.

Le taux d'HbA_{1c} est aussi un outil diagnostique du diabète (selon l'OMS depuis 2011) s'il est supérieur à 6,5%.

L'HbA_{1c} a donc 3 rôles :

- Diagnostique
- Surveillance
- Critère principal d'efficacité dans les études cliniques évaluant un médicament

⁷ https://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9moglobine_glyqu%C3%A9e

4. Les différents types de diabètes

4.1. Le diabète de type 2

4.1.1. Aperçu

Le DT2 provient d'une insulino-résistance c'est-à-dire d'une diminution de la sensibilité des récepteurs à l'insuline. Il existe des facteurs génétiques prédisposant. Un mode de vie sédentaire ainsi qu'une mauvaise alimentation peuvent être responsables d'un DT2. Ce type de diabète est principalement développé chez des adultes de plus de 40 ans présentant un excès pondéral.

4.1.2. Les facteurs de risque du diabète de type 2

L'excédent de poids (la graisse abdominale en particulier) augmente les besoins en insuline et aggrave le problème de résistance à l'insuline. L'augmentation préoccupante de la prévalence du diabète de type 2 est donc le reflet de la hausse du nombre de personnes obèses et en surpoids.

La mondialisation et l'urbanisation modifient le style de vie avec, pour conséquence, une réduction de l'activité physique et une alimentation plus riche en calories.⁸

Des recherches ont montré que certains groupes ethniques présentaient plus de risques que d'autres. Les communautés d'Indiens asiatiques et d'origine africaine, par exemple, affichent des taux de diabète de type 2 supérieurs et semblent souffrir davantage des complications du diabète (insuffisance rénale, par exemple) que les populations caucasiennes.

Autre exemple déjà évoqué et qui concerne plus particulièrement la France, on trouve deux fois plus de diabétiques de type 2 dans les DOM-POM (supérieur à 7%) qu'en métropole (3,5%).⁹

4.1.3. Physiopathologie du diabète de type 2

Il y a 2 phénomènes contemporains :

⁸ Fagot-Campagna, A. (2000). Emergence of type 2 diabetes in children: epidemiological evidence. J Pediatr Endocrinol Metab. 1395-1402.

⁹ Atlas du Diabète de l'IDF, 8^e édition.

- Un déficit insulinosécrétoire : En d'autres termes, il s'agit d'un déficit de la synthèse d'insuline. Le surpoids et l'excès d'adipocytes va augmenter spontanément la glycémie par rapport à la normale. Pour contrer cela, le pancréas va sécréter en permanence davantage d'insuline provoquant alors un hyperinsulinisme qui va épuiser le pancréas et provoquer une accélération de son « vieillissement » ce qui entrainera à terme une carence en insuline par destruction des cellules bêta au bout de plusieurs années. A l'hyperinsulinisme s'ajoute les phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité : l'hyperglycémie et l'excès de lipides vont accélérer la destruction des cellules bêta de Langherans.
- Une résistance à l'insuline qui existe pendant toute la durée du diabète. Celle-ci est favorisée par l'excès de poids.

L'insulinorésistance se caractérise par :

- Une incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau de ses organes cibles
- Une diminution de l'entrée du glucose dans les muscles
- Un accroissement de la production hépatique de glucose, à l'origine de l'hyperglycémie à jeun.

Il existe également une insulinorésistance adipocytaire (cellules graisseuses).

Pour lutter contre l'insulinorésistance, le pancréas va là encore essayer de fabriquer plus d'insuline. Au fur et à mesure, cet effort va épuiser le pancréas et la sécrétion d'insuline va diminuer puis s'arrêter complètement : cela est dû à la destruction progressive des cellules bêta des îlots de Langherans.

4.1.4. Tableau clinique du diabète de type 2

Les symptômes du diabète de type 2 sont nombreux et sont à l'origine de nombreuses complications s'ils ne sont pas surveillés.

On retrouvera principalement les signes suivants :

- Une soif excessive et la bouche sèche (xérostomie)
- Des urines abondantes et fréquentes
- Un manque d'énergie et des états de fatigue
- Des fourmillements ou engourdissements des mains et des pieds
- Des infections fongiques cutanées à répétition
- Une cicatrisation des plaies beaucoup plus lente
- Des troubles de la vision

4.2. Le diabète de type 1

4.2.1. Aperçu

Le diabète de type 1 est provoqué par une réaction auto-immune au cours de laquelle le système immunitaire de l'organisme attaque les cellules du pancréas qui produisent l'insuline. L'organisme devient alors incapable de produire l'insuline dont il a besoin, ou alors en quantité très faible, avec pour conséquence une déficience partielle ou totale en insuline.

Il se présente principalement chez des sujets jeunes et minces.

4.2.2. Les facteurs de risque du diabète de type 1

Les causes exactes de l'apparition du diabète de type 1 demeurent inconnues. On ne sait pas ce qui déclenche cette attaque. Il existe une prédisposition génétique (familiale) mais les autres causes sont mal connues. Certains facteurs auto-immuns ou encore liés à l'environnement auraient également un rôle.

4.2.3. Physiopathologie du diabète de type 1

Le diabète de type 1 est dû à une destruction progressive et drastique des cellules insulino-sécrétrices par une réaction auto-immune. Les cellules bêta sont détruites par des auto-anticorps (anticorps dirigés contre l'organisme, en l'occurrence les cellules bêta) et par des cellules de l'immunité. Le processus auto-immun responsable d'une insulite pancréatique (réaction inflammatoire des îlots) se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus, avant l'apparition du diabète). Cette réaction auto-immune survient sur un terrain de susceptibilité génétique à la suite de facteurs déclenchants et peut être dépistée avant l'apparition de l'hyperglycémie par des

dosages sanguins d'auto-anticorps. L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20 % de cellules bêta fonctionnelles.

La destruction des cellules bêta du pancréas a pour conséquence un manque de production d'insuline chez le DT1.

De ce fait, on observe une diminution de la captation du glucose par les cellules musculaires. Le glucose reste dans le sang, augmentant alors la glycémie.

En temps normal, l'insuline a des propriétés anabolisantes, c'est à dire qu'elle provoque une activité de synthèse (de protéines, d'acides gras). En cas de carence absolue comme chez le diabétique de type 1, c'est l'inverse qui se produit : il y a une augmentation de la protéolyse et de la lipolyse. Les cellules musculaires n'étant plus « approvisionnées » en glucose, les muscles vont entamer leur processus de protéolyse afin de libérer des acides aminés qui pourront être transformés en glucose. En parallèle, les graisses entament la lipolyse. Les triglycérides sont coupés, libérant alors des acides gras libres qui seront transformés par le foie en corps cétoniques pouvant entraîner une acidocétose (voir partie « Complications »).

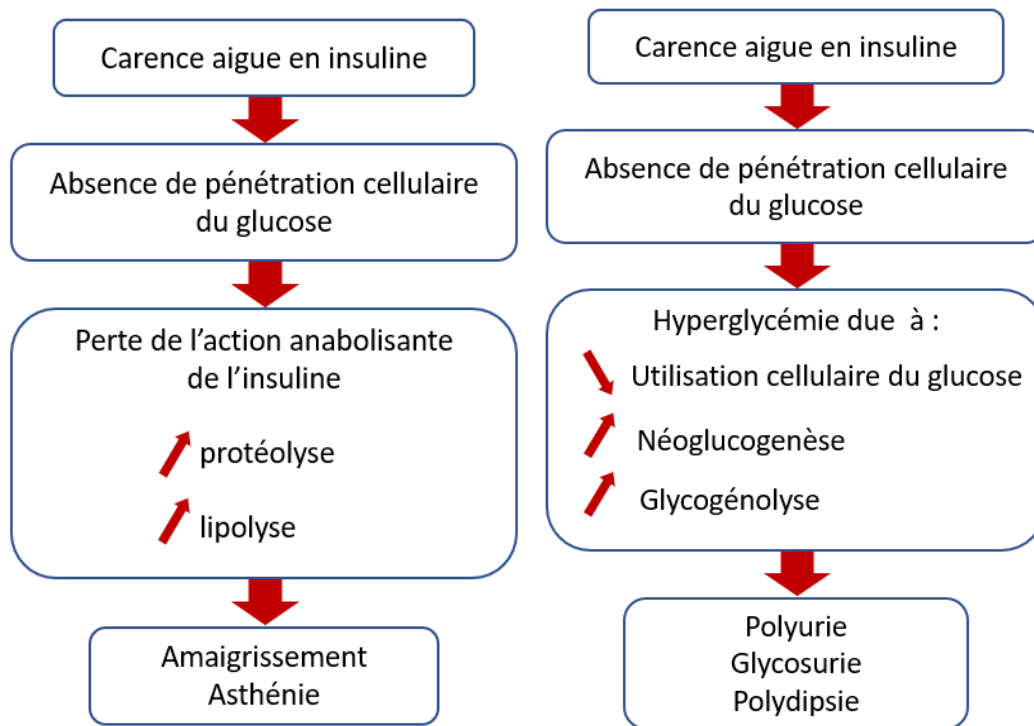
La conséquence clinique est l'amaigrissement et l'asthénie (fatigue) de la personne diabétique.

Le foie va commencer à déstocker du glucose (glycolyse) et même à en produire (néoglucogenèse), et ce dans le but d'alimenter les cellules en périphérie.

Cette réaction ne fait qu'entretenir l'hyperglycémie car le glucose ainsi produit ne parvient pas non plus à pénétrer dans les cellules.

Une partie de l'excès de glucose du sang va alors passer dans les urines : on parle alors de glycosurie. En plus de cela, le diabétique de type 1 va se mettre à boire d'avantage (polydipsie). En effet, le glucose ne pénétrant plus dans les cellules, il se retrouve en excès et passe alors dans les urines en entraînant une perte d'eau et donc la soif.

Figure 2 : Physiopathologie du diabète de type 1



4.2.4. Tableau clinique du DT1

Dans 80% cas, les diabétiques de type 1 sont des sujets minces et jeunes (moins de 40 ans).

Les symptômes du DT1 sont variés. Cette pathologie est tout d'abord caractérisé par un syndrome cardinal caractérisé par 4 symptômes :

- Une soif excessive et une bouche sèche (polydipsie)
- Des urines abondantes (polyurie)
- Un manque d'énergie et une grande fatigue (asthénie)
- Une faim constante et excessive accompagnée d'un amaigrissement (polyphagie)

Ce syndrome cardinal peut s'accompagner d'autres symptômes : incontinence nocturne, troubles de la vision...

4.3. Les autres types de diabète

4.3.1. Le diabète gestationnel

4.3.1.1. Aperçu

Selon l’OMS, le diabète gestationnel est « un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse ».

Les femmes touchées par un diabète gestationnel peuvent être regroupées en deux populations différentes :

- Celles qui ont un diabète méconnu et que la grossesse va révéler
- Celles qui développent un diabète uniquement à l’occasion de la grossesse, trouble qui disparaît le plus souvent après celle-ci.

S’il y a un risque accru de diabète pendant la grossesse, c’est que la grossesse est par nature diabéto-gène car il existe physiologiquement pendant cette période un état d’insulinorésistance qui va s’aggraver progressivement au cours de la grossesse.

4.3.1.2. Symptômes

Pour les symptômes, le diabète gestationnel peut passer inaperçu, être asymptomatique ou présenter des symptômes similaires à ceux des autres types de diabète : soif intense, mictions (urines) fréquentes et abondantes, fatigue importante...

4.3.1.3. Risques et complications

Le diabète gestationnel peut engendrer des risques et des complications. Les risques pour la mère et pour l’enfant se situent essentiellement dans la période périnatale.

En effet, le glucose en excès chez la mère est transmis au fœtus en quantité excessive. Cette réserve calorique excédentaire est stockée dans les organes de l’enfant. Le poids et la croissance de l’enfant à naître peuvent alors être excessifs. La macrosomie (poids à la naissance supérieur à 4kg) peut entraîner un accouchement difficile : la dystocie des épaules peut engager le pronostic vital de l’enfant. D’autres complications pour l’enfant sont possibles comme par exemple une détresse respiratoire, des hypoglycémies néonatales et un risque accru de développer un DT2 à l’avenir.

Chez la mère la complication la plus grave est la survenue d’une prééclampsie (ou toxémie gravidique) pouvant associer prise de poids, œdèmes et hypertension

artérielle. Au-delà de cela, un diabète gestationnel peut entraîner un accouchement prématuré, la nécessité de pratiquer une césarienne, mais également une augmentation du risque de développer un DT2 après la grossesse (risque multiplié par 7).

4.3.1.4. Dépistage et diagnostic

Il n'y a pas de bénéfice médical à dépister toutes les femmes, mieux vaut se concentrer sur le dépistage des femmes à risque. Depuis 2010, en France, les recommandations ont évolué : diabétologues et gynécologues se sont mis d'accord sur les critères des personnes à risque et la méthode diagnostique à utiliser.

4.3.2. Le prédiabète

Contrairement au diabète de type 1, le diabète de type 2 ne survient pas de manière brutale. Il est précédé d'une période de dérèglement glycémique plus ou moins longue et souvent silencieuse. Cette phase est réversible par l'application de mesures hygiéno-diététiques appropriées. A ce stade, il est encore possible de retarder, voire même d'éviter le développement de la maladie et de réduire les risques cardiovasculaires existants.

Le prédiabète est un trouble glycémique mais pour lequel le niveau de la glycémie est située en-dessous du seuil de diagnostic du diabète, c'est-à-dire que la glycémie à jeun se situe entre 1,10 g/L et 1,26 g/L (cf tableau 1).

Le mécanisme pathologique est une résistance progressive du foie et des organes à l'action de l'insuline. On parle d'intolérance au glucose. Le pancréas qui secrète l'insuline fournit en retour un effort important pour continuer de produire cette hormone indispensable à la survie des cellules. Avec le temps, il s'épuise. Les îlots de Langerhans secrètent de moins en moins d'insuline et le diabète de type 2 s'installe. Les personnes ayant un prédiabète ont donc un risque largement accru de développer un diabète de type 2 dans les années à venir.

Si le patient présente une glycémie située entre 1,10 g/L et 1,26 g/L et/ou une intolérance au glucose, il est important que le patient commence déjà à lutter contre un diabète potentiel. Le risque est maximal lorsqu'on cumule ces deux facteurs.

Cependant, l'intolérance au glucose ne garantit pas que l'on deviendra diabétique. En effet, 50 à 70 % des patients concernés ne deviennent pas diabétiques dans les 5 ans et 30% ne le sont toujours pas 30 ans après.¹⁰

En ce qui concerne les causes, l'intolérance au glucose peut s'observer en cas de prédispositions héréditaires au diabète ou de facteurs favorisants (obésité, médicaments hyperglycémisants...). On peut également observer une intolérance au glucose dans de nombreuses circonstances pathologiques (maladies endocriniennes, maladies générales sévères, cirrhoses, traitements corticoïdes).

4.3.3. Les diabètes secondaires

Des diabètes secondaires à certaines pathologies existent mais restent relativement rares. On peut notamment citer le diabète secondaire à une endocrinopathie, à une pancréatite chronique calcifiante ou encore à un cancer du pancréas, mais aussi les diabète hémochromatosique ou le diabète médicamenteux.

5. Les complications du diabète

5.1. Les complications aiguës

Tous les diabétiques peuvent présenter des désordres métaboliques plus ou moins graves pouvant constituer une urgence thérapeutique. Les diabétiques de type 1 sont essentiellement exposés à deux types de complications métaboliques aiguës, à savoir l'acidocétose et l'hypoglycémie. Les diabétiques de type 2 sont exposés au coma hyperosmolaire, mais aussi aux hypoglycémies et à l'acidose lactique.

5.1.1. L'hypoglycémie

◇ Définitions

C'est la complication aiguë la plus fréquente chez le patient diabétique traité par des médicaments antidiabétiques.

L'hypoglycémie correspond à une glycémie trop basse (inférieure à 0,60 ou 0,7 g/L)

NB : Il y a plusieurs seuils biologiques acceptés, il n'y a pas une seule définition biologique de l'hypoglycémie.

Les hypoglycémies mineures sont gérées par le patient seul, tandis que les hypoglycémies sévères ou majeures nécessitent l'intervention d'une tierce personne.

¹⁰ LE PRE-DIABETE : UN ENJEU MAJEUR DE SANTE PUBLIQUE. Article du CHU de Nantes. https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/090602_prediabete_site_internet_2_1295530993101.pdf

◇ **Causes**

Le plus fréquemment, elle survient lorsque l'on est sous traitement antidiabétique. En effet, dans certaines situations (modification du mode de vie ou évolution du diabète), la quantité de médicaments que l'on prend habituellement peut devenir inadaptée pour différentes raisons :

- Un changement dans les repas : un repas qui a été sauté, pris en retard, plus léger que d'habitude ou qui n'a pas apporté suffisamment de féculents par exemple
- Une activité physique non prévue ou plus intense que d'habitude
- La prise d'un médicament pouvant diminuer la glycémie, pris pour traiter une affection autre que le diabète
- La consommation de certains alcools
- Une erreur dans la dose d'insuline ou de médicament antidiabétique peut aussi être à l'origine d'une hypoglycémie

5.1.1.2. Clinique

Il existe différents signes cliniques de l'hypoglycémie que l'on peut regrouper en 3 catégories :

Tableau 2 : Signes cliniques de l'hypoglycémie

Signes adrénérgiques	Signes neurologiques	Signes au cours du sommeil
Sueurs Pâleurs Céphalées Tachycardie Palpitations	Troubles visuels Vertiges Fourmillements des extrémités Confusion Convulsions Coma	Cauchemars Céphalées Nausées/vomissements Transpiration excessive

A noter que le seuil de perception d'une hypoglycémie est variable d'un individu à l'autre.

5.1.1.3. Traitement d'une hypoglycémie

Lors d'une hypoglycémie mineure, le patient est conscient. Il faut rapidement lui indiquer de prendre du sucre (on parle de se "resucrer"). Il faut par exemple boire la moitié d'une canette de soda (non light), ou prendre 3 morceaux de sucre ou 1 à 2 barquettes de confiture ou de miel. Si son prochain repas est prévu dans plus de deux heures, une collation immédiate permettra de prévenir une éventuelle rechute : un morceau de pain ou deux biscottes par exemple. Il est aussi recommandé de se reposer (s'asseoir ou s'allonger), pendant quelques minutes. En dehors de l'hôpital on pourra aussi administrer du Glucagon (par ex : Glucagen® de NovoNordisk), tandis qu'à l'hôpital, on va resucrer le patient par voie intraveineuse.

5.1.2. L'acidose diabétique

◇ *Physiopathologie*

L'acidose diabétique touche surtout le diabétique de type 1 et plus rarement le type 2. Tous les signes observés sont la conséquence d'une carence aiguë en insuline, qui conduit à l'accumulation dans le sang de « déchets » toxiques appelés corps cétoniques qui vont baisser le pH sanguin. En effet, le manque d'insuline entraîne une augmentation de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse mais aussi une diminution de l'utilisation périphérique du glucose par les tissus insulino-sensibles. Ces actions contribuent à augmenter la glycémie et sont responsables du syndrome cardinal (glycosurie, déshydratation, asthénie, troubles digestifs) qui précède l'acidocétose. La carence insulinique favorise également l'augmentation de la lipolyse périphérique qui libère de grandes quantités d'acides gras, qui seront oxydés au niveau du foie, en Acétyl-coenzyme A puis déviés vers la voie des corps cétoniques de par la saturation du cycle de Krebs.

A noter que quand l'acidose est sévère, elle déclenche un coma qui peut être mortel d'où l'importance de prévenir ces événements.

◇ **Causes**

Les étiologies du coma acidocétosique peuvent être multiples :

- Développement d'une infection aiguë chez le DT1
- Arrêt injustifié de l'insulinothérapie chez un DT1 ou un DT2 nécessitant un traitement par insuline
- Chez l'enfant, ce coma peut-être une forme inaugurale du diabète de type 1.

◇ **Clinique**

Le coma acidocétosique se développe progressivement, il évolue sur plusieurs heures ou jours. Il est précédé d'un stade de pré-coma (fatigue, vomissements, douleurs abdominales), puis il se développe un coma calme, profond avec une dyspnée d'acidose (anomalie de la respiration) qui est une respiration bruyante, ample et à quatre temps. Le diagnostic est réalisé par dosage de la glycémie (hyperglycémie > 16 mmol/l) et par dosage des corps cétoniques (cétonémie, cétonurie).

◇ **Traitement de l'acidocétose**

La prise en charge et le traitement de l'acidose diabétique reposent sur 4 principes :

- Réhydratation et apports ioniques
- Insulinothérapie par voie intra-veineuse
- Traitement des pathologies associées
- Surveillance rapprochée de l'évolution clinique

Il est particulièrement important que le traitement soit débuté immédiatement, mais aussi que le patient soit surveillé de près, de préférence dans une unité de soins intensifs.

Le but est la correction contrôlée et progressive des anomalies métaboliques avec réhydratation et apports ioniques sur environ 24 heures.

5.1.3. Le coma hyperosmolaire

◇ **Définition**

Le coma hyperosmolaire survient essentiellement chez les diabétiques de type 2 non traités avec de l'insuline, d'un âge avancé, et qui n'ont pas conscience de leur diabète ou dont le traitement est négligé. Il est caractérisé par l'association d'une hyperglycémie supérieure ou égale à 6 g/L (33 mmol/L), une osmolarité plasmatique supérieure à 320 mOsm/kg et par l'absence d'acidose et de cétonémie. Il est

constamment accompagné d'une insuffisance rénale fonctionnelle. Le coma met plusieurs jours à s'installer, période au cours de laquelle l'hyperglycémie, la déshydratation et la polyurie vont s'accroître.

◇ **Physiopathologie**

La carence chronique en insuline diminue l'entrée du glucose dans les cellules, entraînant ainsi une accumulation du glucose dans le sang, d'où une hyperglycémie. Cette carence d'apport de glucose dans les cellules favorise également la glycogénolyse qui contribue à accroître l'hyperglycémie. Une polyurie osmotique va alors débiter afin d'évacuer le glucose. L'augmentation de la glycémie entraîne des mouvements d'eau vers le secteur extracellulaire depuis le secteur intracellulaire permettant la préservation des volumes extracellulaires et la polyurie. Cependant s'il n'y a pas d'apport de liquides ou s'il y a apports de liquides sucrés on va observer l'installation d'une hyperosmolarité plasmatique du fait de l'excédent de glucose et de sodium. L'hyperosmolarité est une concentration excessive de molécules dans le plasma ce qui entraîne une augmentation de la pression oncotique. Cette augmentation de la pression va entraîner un dysfonctionnement rénal qui lui-même entraînera une augmentation de glucose dans les urines (ou glycosurie) et une déshydratation et ce jusqu'au collapsus.

◇ **Causes**

La cause principale est l'insulinopénie survient chez un diabétique de type 2, connu ou méconnu, et qui peut être aggravée en raison d'une pathologie intercurrente (infectieuse, vasculaire ou traumatique), ou d'une pathologie iatrogène (diurétiques, corticoïdes, immunosuppresseurs ...). A cette insulinopénie vont s'ajouter deux autres facteurs déterminants pour majorer l'hyperglycémie. En effet, il existe chez ces patients âgés une altération de la filtration glomérulaire qui va favoriser la survenue de la complication (d'où la prévalence supérieure chez les personnes âgées). L'autre facteur intervenant dans l'aggravation de l'hyperglycémie réside dans un apport de boissons insuffisant, d'une part du fait de l'altération de la sensation de soif, d'autre part par l'isolement dans lequel se trouve parfois le sujet âgé. Ces boissons pouvant par ailleurs être riches en glucose (sodas, jus de fruits), le diabète pouvant être méconnu, cet apport de glucose va favoriser l'hyperglycémie. L'absence de compensation des pertes hydriques favorise le développement de l'hypernatrémie.

◇ **Clinique**

On retrouve une notion de syndrome polyuropolydipsique, avec perte de poids importante et une détérioration des capacités intellectuelles progressive, qui est le plus souvent à l'origine du diagnostic et de l'hospitalisation. On retrouve des signes de déshydratation importants intra et extra-cellulaires, de l'hypotension, des plis cutanés ou encore des muqueuses sèches.

◇ **Traitement**

Le traitement consiste en une insulínisation efficace et continue, la correction de l'hyperosmolarité grâce à un apport de solutions isotoniques, la correction du déficit potassique existant et qui se poursuivra durant la réanimation, lors de la reprise d'une diurèse importante. Cette réanimation doit être surveillée intensément. Cette surveillance doit être organisée comme pour le coma acidocétosique. La recherche parallèle de la cause de cette décompensation métabolique et son traitement doit être réalisée car elle peut décider du pronostic.

5.1.4. L'acidose lactique

◇ **Définition**

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais très grave qui survient chez les diabétiques de type 2 généralement traités par metformine. Il s'agit d'un trouble de l'équilibre acido-basique du corps (acidose) due à un excès d'acide lactique.

◇ **Physiopathologie**

L'acidose lactique est due à une accumulation des lactates dans le sang. Cette accumulation peut avoir plusieurs origines :

- Un défaut de transformation des lactates : une situation d'hypoxie va empêcher la transformation de la totalité des lactates produits en pyruvate et provoquer leur accumulation
- Un défaut d'utilisation des lactates : deux organes jouent un rôle majeur dans l'utilisation des lactates : le foie, qui est responsable de 25 à 50% de l'utilisation des lactates et le rein qui rend compte de 20% environ de leur utilisation. En pratique, si le foie cesse d'utiliser les lactates très rapidement en l'espace de 24 heures à 48 heures, une acidose métabolique va se développer. Cette situation peut se développer en cas d'insuffisance hépatique grave, ou d'utilisation d'un biguanide tel que la phenformine, qui depuis plusieurs années n'est plus

commercialisée en France, dans le traitement du diabète. La metformine est le seul biguanide encore utilisé, mais a une activité inhibitrice de la néoglucogénèse à partir de lactates beaucoup moins importante.

- Une production excessive des lactates par le foie : En présence d'une acidose sévère (pH inférieur à 7), l'utilisation de lactates par le foie cesse totalement, et cet organe devient au contraire un producteur de lactates. Un cercle vicieux peut alors se développer.

◇ **Causes**

La susceptibilité des patients diabétiques à l'acidose lactique est liée à une diminution de la perfusion tissulaire et aux complications vasculaires aiguës, responsables d'hypoxie tissulaire, aux défaillances viscérales rénales et hépatiques, qui sont autant de facteurs favorisant l'apparition d'une acidose lactique. Les biguanides, en bloquant la néoglucogénèse à partir des lactates, vont favoriser leur accumulation, notamment en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique (diminution de l'utilisation des lactates) ou d'hypoxie tissulaire (production périphérique de lactates).

◇ **Clinique**

Le tableau clinique est en général grave, il associe un syndrome abdominal aigu, un coma avec hyperpnée, un état de choc sans déshydratation, et enfin une oligo-anurie.

◇ **Traitement**

Les objectifs du traitement sont de lutter en priorité contre l'acidose, rétablir une diurèse massive, favoriser l'oxygénation tissulaire en augmentant la volémie et en favorisant la vasodilatation périphérique. Dans tous les cas, s'il existe un facteur iatrogène, l'utilisation des biguanides sera interrompue. La lutte contre l'acidose nécessite l'usage de solution alcaline telle que le bicarbonate de sodium. Il s'agit de la seule urgence métabolique chez le diabétique, où des quantités massives de bicarbonates (> à 1 litre de bicarbonate à 42/1000) seront utilisées. En l'absence de diurèse conservée, les risques d'une part d'hypervolémie et d'une décompensation cardio-vasculaire, d'autre part d'hypernatrémie et d'hypokaliémie sont très importants. Il est indispensable de rétablir parallèlement une bonne diurèse grâce à une diurèse forcée obtenue par l'utilisation de hautes doses de furosémide. Si celle-ci ne peut être obtenue rapidement, une dialyse en urgence doit être organisée.

De plus, les perturbations métaboliques associées comme l'hyperglycémie, peuvent diminuer l'activité pyruvate déshydrogénase. L'insuline peut en partie corriger ces anomalies et favoriser l'utilisation du pyruvate. L'insulinothérapie continue à dose modérée, 2 à 5 U/heure, est conseillée. Le traitement de l'acidose lactique installée est souvent décevant. L'utilisation de bicarbonate de sodium, indispensable, est souvent mal tolérée. La persistance de l'acidose entretient l'accumulation des lactates. Cette complication gravissime est heureusement extrêmement rare à l'heure actuelle et notamment depuis que la phenformine a été retirée du marché.

5.2. Les complications chroniques

Les complications chroniques sont d'ordre dégénératif et concernent les deux types de diabète. Il y a 3 types de complications chroniques principaux : les macroangiopathies, les micro-angiopathies et les infections.

5.2.1. Les microangiopathies

Chez les patients diabétiques, on trouve aussi des complications dites micro-angiopathiques, c'est-à-dire qui atteignent de petits vaisseaux.

Par exemple, un diabétique a plus de risque de développer une rétinopathie diabétique (atteinte de la rétine) voire de devenir aveugle au décours de sa maladie.

Le diabète est également une des principales causes d'insuffisance rénale. A cela s'ajoutent les complications neurologiques qui en découlent.

◇ *La rétinopathie diabétique*

La rétinopathie diabétique est une complication chronique de l'hyperglycémie, elle n'est jamais présente au début du DT1, mais fréquemment au diagnostic du DT2 (prévalence chez 20% des DT2 au moment du diagnostic). Elle a pu être précédée par des années d'hyperglycémie modérée et ignorée. Sa prévalence augmente avec la durée du diabète et avec le mauvais contrôle glycémique.

Le diagnostic et le dépistage se font grâce au fond d'œil pouvant être complété par une angiographie par fluorescence (fond d'œil avec utilisation d'un traceur fluorescent pour mieux voir les vaisseaux sanguins). Le fond d'œil fait partie du bilan systématique de tout diabétique et doit être répété annuellement.

◇ **Les néphropathies**

Les microangiopathies endommagent le rein. Son système de filtration est alors affecté et des molécules telles que des protéines et notamment l'albumine s'échappent dans l'urine. On parle de microalbuminurie en cas de fuite de petites quantités d'albumine (30 à 300 mg par 24h). A terme, le patient développera une insuffisance rénale.

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale en Europe (12 à 20%). Aux Etats-Unis, il représente plus de la moitié des cas. Les décès en insuffisance rénale terminale correspondent à 25-30% des diabétiques de type 1, et à 5% pour le type 2.¹¹

◇ **Les neuropathies**

Une hausse de la glycémie peut entraîner le rétrécissement des vaisseaux sanguins qui alimentent les nerfs. Lorsqu'ils sont abîmés, ces vaisseaux sanguins peuvent libérer des substances nocives pour les nerfs, provoquant ainsi leur altération, voire leur incapacité à être suffisamment d'oxygénés. Un taux de glucose trop élevé peut même provoquer une réponse immunitaire vis-à-vis du revêtement protégeant le contour des axones nerveux (gaine de myéline) et diminuer ou modifier les décharges électriques transmises.

Parmi les neuropathies diabétiques, les polyneuropathies sont les formes les plus fréquentes. Elles touchent les membres inférieurs, entraînant des troubles de la sensibilité (paresthésies) et parfois des douleurs intenses des pieds puis des jambes. Les mononeuropathies, plus rares, sont à l'origine de troubles moteurs (paralysies oculomotrices etc.) et des douleurs telles que des cruralgies (douleur dans la cuisse). La neuropathie végétative se traduit par des manifestations cardiovasculaires (hypotension orthostatique), impuissance, troubles de l'érection, atteintes digestives (diarrhées etc.).

5.2.2. Les macroangiopathies

Les macroangiopathies sont à l'origine des complications les plus graves du diabète. Elles correspondent à l'atteinte des grosses artères par l'athérosclérose. Il s'agit du processus conduisant à l'accumulation de dépôts de substances grasses, de cholestérol, de déchets cellulaires, de calcium et d'autres substances sur la paroi

¹¹ Abrégés Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, Edition Masson, 2007

intérieure d'une artère. Cette accumulation porte le nom de plaque d'athérome et affecte généralement les artères de moyenne et grande taille. Les plaques peuvent devenir suffisamment grandes pour réduire considérablement le flux sanguin à travers une artère. Mais la majorité des dégâts surviennent lorsque les plaques deviennent fragiles et se rompent. La rupture de ces plaques entraîne la formation de caillots, lesquels peuvent bloquer la circulation sanguine ou se détacher et voyager jusqu'à une autre partie du corps. L'obstruction d'une artère coronaire provoque une crise cardiaque. Si la plaque bloque un vaisseau sanguin qui alimente le cerveau, elle provoque un accident vasculaire cérébral (AVC). Enfin, si l'approvisionnement des jambes en sang est réduit, marcher peut devenir difficile et de plus en plus douloureux avec parfois comme conséquence un artériopathie des membres inférieurs voir une gangrène.

Le surrisque associé au diabète varie selon la zone artérielle considérée :

- risque coronarien multiplié par 2 à 4
- risque d'accident vasculaire ischémique multiplié 1,5 à 2
- risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs multiplié par 4 à 6¹²

5.2.3. Les infections

L'hyperglycémie favorise le développement d'infections qui peuvent être ORL (sinusites, otites, gingivites, parodontites...) et bucco-dentaires (caries), bronchopulmonaires (pneumonies à streptocoques pneumonae, tuberculose...), urinaires (pyélonéphrite, cystite...), cutanées (abcès, furoncles, mycoses...).

Le pied diabétique :

Très fréquemment, des lésions graves du pied chez les diabétiques sont constatées en pratique médicale quotidienne.

Ces atteintes sont liées à deux groupes de causes :

- en rapport avec le diabète lui-même : l'atteinte vasculaire, l'atteinte nerveuse et l'infection
- en rapport avec l'environnement: le mode de vie, l'hygiène et surtout l'hygiène locale traduite par les soins apportés aux pieds, le choix des chaussures, des chaussettes, etc.

¹² Risque cardio-vasculaire et diabète, Professeur Pierre-Yves BENHAMOU, Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble

En matière de pied, l'évolution des lésions peut être extrêmement rapide, la plus minime lésion d'un orteil pouvant conduire à une amputation. L'examen des pieds doit donc être réalisé à chaque consultation médicale, et par le patient tous les jours lors de la toilette.

PARTIE 2 : La prise en charge actuelle du diabète

1. Les traitements médicamenteux antidiabétiques

1.1. Les mesures hygiéno-diététiques

La première étape du traitement du diabète est toujours le suivi des mesures hygiéno-diététiques qui seront poursuivies tout au long de la vie du patient quel que soit le ou les traitements médicamenteux ajoutés.

Ces mesures hygiéno-diététiques passent essentiellement par 3 thématiques :

- Une alimentation équilibrée
- Une activité physique régulière et adaptée
- L'arrêt du tabac

Une alimentation équilibrée est recommandée pour le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire (glycémie, dyslipidémie, HTA, surpoids et obésité) et la prévention des complications du diabète. Les soins diététiques doivent être intégrés au traitement du diabète de type 2. Leur efficacité est maximale essentiellement au début du développement de la maladie, mais ils s'imposent comme l'un des piliers du traitement tout au long de la maladie. Une perte de poids modérée (5 à 10 % du poids initial) a un effet bénéfique démontré sur la glycémie et l'HbA_{1c}. Les conseils diététiques suivants sont issus du référentiel de bonnes pratiques « Nutrition, alimentation, comportement alimentaire, éducation thérapeutique, évaluation des pratiques Diabète de type 2 » (SFD paramédical et AFDN 2014) :

- Contrôler l'apport quantitatif en lipides dans un premier temps en personnalisant les conseils à partir des recommandations générales comme la diminution des matières grasses des viandes dites grasses, de la charcuterie, des fromages gras, des fruits oléagineux, ainsi que de tous les produits de paneterie et de biscuiterie sucrés et salés. Privilégier dans un deuxième temps les conseils qualitatifs concernant les apports lipidiques en favorisant les apports en acides gras insaturés (omega 3).

- La consommation modérée d'alcool, à savoir 20 g d'alcool par jour, n'est pas contre-indiquée. Elle peut être bénéfique pour son effet cardioprotecteur, mais il est nécessaire de mesurer le rapport bénéfice/risque pour chaque patient.
- Les aliments glucidiques ont une place indispensable pour leur effet sur le rassasiement et la prise alimentaire. Conseiller les légumes verts selon la tolérance du patient. Recommander la consommation de 2 ou 3 fruits par jour. La répartition glucidique optimale semble être 10 à 20 % des apports totaux au petit déjeuner, ainsi que 40 à 45 % des apports totaux au déjeuner et au dîner. Les collations sont issues du fractionnement des repas. Toutefois, cette répartition peut être différente en fonction du patient. La consommation d'aliments à index glycémique (IG) faible permet un meilleur contrôle métabolique. Cependant, l'IG étant variable, il ne paraît pas utile de proposer une classification des aliments, pouvant aboutir à de nouveaux interdits. Le sucre a un index glycémique moyen, ce qui ne justifie plus son interdiction.
- On recommande un apport en sel de 8 g par jour, réduit à 6 g dans le cas d'HTA.
- Conseiller de lire les étiquettes, de différencier les boissons sucrées des boissons totalement édulcorées, ainsi que de discerner la composition en glucides des jus de fruits.

En ce qui concerne l'activité physique, il est recommandé de mettre en place l'activité de manière progressive, jusqu'à au moins :

- 150 minutes (2 h 30) par semaine d'activité physique d'intensité modérée (50 à 70 % de la fréquence cardiaque maximale soit de 220 bpm – (moins) l'âge)
- 2 ou 3 séances hebdomadaires d'activité contre résistance (renforcement musculaire)¹³

1.2. Les antidiabétiques oraux (ADO)

1.2.1. Généralités

Les antidiabétiques oraux sont indiqués, seuls ou en association, dans le traitement du diabète de type 2 mais pas pour le diabète de type 1, sauf dans de très rares cas où certains peuvent s'avérer utiles.

¹³ Guide Parcours de soins du diabète de type 2 chez l'adulte, Haute Autorité de Santé, mars 2014.

On peut diviser les médicaments antidiabétiques par voie orale en 3 groupes

- Les insulino-sensibilisateurs, qui augmentent la sensibilité à l'insuline. Seule la metformine (un biguanide) existe encore dans ce groupe.

Par le passé, il y avait également les glitazones, mais ils ont été retirés du marché français en 2011 pour des raisons de pharmacovigilance. En effet, l'Actos® et le Competact®, deux médicaments à base de pioglitazone commercialisés par le japonais Takeda, étaient accusés de provoquer des cancers de la vessie.¹⁴

- Les insulino-sécréteurs, qui augmentent la sécrétion d'insuline.
Ce groupe comprend les sulfamides hypoglycémiants ainsi que les glinides.
- Les incrétino-mimétiques, qui miment les effets des incrétones.
Dans ce groupe, on trouvera les gliptines et les agonistes des GLP-1. Ces derniers existent actuellement uniquement sous forme injectable mais le sémaglutide (Novo Nordisk) devrait sortir dans les prochains mois sous sa forme orale.

1.2.2. Les biguanides

La metformine est le seul représentant disponible de cette classe médicamenteuse. Il s'agit généralement de la première molécule utilisée dans le traitement du diabète, sauf contre-indication.

◇ **Mécanisme d'action**

La metformine agit par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes :

- En réduisant la production hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et la glycogénolyse.
- En augmentant la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire et en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose.
- Enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

Comme elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline, la metformine présente l'avantage de ne pas provoquer d'hypoglycémie.

¹⁴ <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/06/09/10928-antidiabetiques-actos-competact-retires-marche>

◇ **Indication**

L'indication thérapeutique de la metformine est le traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Chez l'adulte, la metformine peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline. Chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent, la metformine peut être utilisée en monothérapie ou en association avec l'insuline.

◇ **Effets indésirables et contre-indications**

Les effets indésirables les plus fréquents au début du traitement sont des nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et la perte d'appétit qui disparaissent spontanément dans la plupart des cas. Une perturbation du goût est également fréquemment observée.

Pour prévenir ces effets indésirables, il est recommandé de fractionner la dose de metformine en 2 ou 3 prises quotidiennes et d'augmenter progressivement les doses

Il existe également un effet indésirable exceptionnel mais mortel dans 30 à 50 % des cas : l'acidose lactique. Celle-ci est favorisée par l'insuffisance rénale (rôle quasi constant), l'insuffisance hépatique, l'intoxication éthylique, l'hypoxie, ou un surdosage.

Pour ce qui est des contre-indications de la metformine, en dehors de l'hypersensibilité, elles regroupent toutes les circonstances susceptibles de favoriser la survenue d'une acidose lactique. Il est donc extrêmement important de bien respecter les contre-indications de la metformine. La metformine est également contre-indiquée en cas d'allaitement.

◇ **Spécialités**

La metformine est disponible sous deux formes différentes, toutes deux commercialisées par Merck Santé, sous les marques Glucophage® (chlorhydrate de metformine) et Stagid® (embonate de metformine). Elle est également disponible en médicament générique.

◇ **Avantages**

La metformine réduit l'HbA_{1c} de 1% en moyenne, selon le niveau de départ.¹⁵ C'est un médicament qui ne provoque pas d'hypoglycémie et qui ne fait pas prendre de poids au patient.¹⁶

De plus, au cours de l'étude UKPDS, elle a démontré une réduction de la mortalité cardiovasculaire en monothérapie chez les diabétiques de type 2.

Elle est utilisable chez le diabétique de type 1 comme traitement d'appoint en complément de l'insulinothérapie chez les personnes obèses, afin de réduire la quantité d'insuline nécessaire.

1.2.3. **Les sulfamides hypoglycémiants**

Appelés également sulfonylurées, les sulfamides hypoglycémiants sont les principaux représentants des insulino-sécréteurs.

Contrairement aux biguanides, ils n'agissent pas sur la résistance à l'insuline, mais augmentent la sécrétion d'insuline.

◇ **Mécanisme d'action**

Les sulfamides hypoglycémiants ont une action hypoglycémiante par stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Cet effet étant dépendant de la présence de cellules bêta actives dans les ilots pancréatiques, les sulfamides ne peuvent pas être utilisés chez les le DT1.

Ce mécanisme n'est pas glucose dépendant c'est à dire qu'il a lieu quelle que soit la glycémie y compris quand elle est basse. Cette propriété peut s'avérer problématique car elle va augmenter le risque de survenue des hypoglycémies.

◇ **Indications**

Les sulfamides hypoglycémiants sont indiqués en monothérapie dans le diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique.¹⁷

¹⁵ Dorosz, 36^e édition (2017), p752

¹⁶ RCP Glucophage®

¹⁷ RCP Diamicon®

Cependant, la HAS recommande de les utiliser en 2^e intention en association avec la metformine lorsque celle-ci ne suffit plus, ou en 1^{ère} intention en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine.¹⁸

◇ **Effets indésirables et contre-indications**

Si on prend l'exemple du gliclazide (Diamicron[®]), les effets indésirables des sulfamides hypoglycémiants sont majoritairement les hypoglycémies, la prise de poids et les réactions allergiques. On trouvera plus rarement des éruptions cutanéomuqueuses, des hépatites, des affections hématologiques ou encore des troubles visuels transitoires.¹⁹

On peut noter que plus la durée d'action est longue (demi-vie longue ou galénique à libération prolongée), plus le risque d'hypoglycémie prolongée est élevé, ce qui est particulièrement gênant chez les sujets âgés. De plus, il convient de rappeler que les adaptations posologiques doivent être faites par paliers de plusieurs jours afin de limiter le risque d'hypoglycémie.

Les sulfamides hypoglycémiants sont contre-indiqués notamment en cas d'hypersensibilité aux sulfonamides ou sulfonamides ou à l'un des excipients, de diabète insulino-dépendant, d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, de porphyries, de traitement par miconazole (du fait d'une majoration du risque d'hypoglycémie), ou en cas d'allaitement.

◇ **Spécialités**

Il existe de nombreuses spécialités de sulfamides hypoglycémiants commercialisés en France :

- Glibénese[®] et Minidiab[®] (glipizide) : Laboratoire Laphal
- Ozidia[®] (glipizide) : Pfizer
- Amarel[®] (glimépiride) : Sanofi Aventis
- Daonil[®] et Hemidaonil[®] (glibenclamide) : Sanofi Aventis
- Diamicron[®] (gliclazide) : Servier

¹⁸ HAS (2013). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2

¹⁹ RCP Diamicron[®]

◇ **Avantages**

La metformine réduit l'HbA_{1c} de 1% en moyenne, selon le niveau de départ.²⁰

De plus, les sulfamides permettent une diminution des complications microangiopathiques oculaires et rénales.²¹

Le risque plus élevé d'hypoglycémie et la prise de poids sont autant de facteurs placent les sulfamides en seconde intention après la metformine.

1.2.4. **Les glinides**

Les glinides forment une classe pharmacologique ayant une action voisine de celle des sulfamides hypoglycémiantes : ce sont eux-aussi des insulino-sécréteurs.

◇ **Mécanisme d'action**

Les glinides stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas mais avec une durée d'action beaucoup plus courte que celle d'un sulfamide hypoglycémiant d'où la nécessité de le prendre avant chaque repas. Il va provoquer une réponse insulino-trope 30 minutes après la prise et va avoir un effet hypoglycémiant tout au long du repas.

◇ **Indications**

Selon l'HAS 2015, les glinides sont des « antidiabétiques indiqués dans le traitement du diabète de type 2 ou diabète sucré non insulino-dépendant (DNID), lorsque l'hyperglycémie ne peut plus être contrôlée de façon satisfaisante par le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids. Ils sont aussi indiqués en association avec la metformine chez les diabétiques de type 2 qui ne sont pas équilibrés de façon satisfaisante par la metformine seule ».²²

Le traitement doit être débuté conjointement à la poursuite du régime et de l'exercice physique afin de diminuer la glycémie en relation avec les repas.

◇ **Effets indésirables et contre-indications (ex du répaglinide)**

L'effet indésirable principal est l'hypoglycémie. Celles-ci peuvent potentiellement être prolongées et sévères. La survenue de douleurs abdominales, de diarrhées ainsi que de troubles oculaires transitoires et également possible mais plus rare.

²⁰ Dorosz, 36^e édition (2017), p757

²¹ Etude UKPDS

²² Avis de la Commission de Transparence de la HAS, 4 mars 2015, Novonorm® comprimés

Pour ce qui est des contre-indications, on notera notamment l'hypersensibilité aux répaglinide ou à l'un des excipients, le diabète de type 1 peptide C négatif, l'acidocétose diabétique, avec ou sans coma, l'insuffisance hépatique sévère ou encore l'utilisation concomitante de gemfibrozil (Lipur®).²³

◇ **Spécialités**

La seule spécialité disponible en France est le Novonorm® (répaglinide) qui est commercialisé par Novo Nordisk et qui est déjà générique.

◇ **Avantages**

Parmi les avantages des glinides, on notera son action plus rapide et de plus courte durée que les sulfamides hypoglycémiantes qui leur confère une plus grande souplesse d'utilisation, en particulier chez les patients actifs ou ayant des horaires de repas variables. De plus, ils présentent une baisse moyenne d'HbA_{1c} de 1% (selon la valeur de départ).²⁴

Un autre avantage est que les glinides ne sont pas contre-indiqués chez les insuffisants rénaux, facilitant ainsi leur emploi chez les sujets âgés.

Cependant, le risque d'hypoglycémie et la nécessité d'une prise avant chaque repas peuvent être contraignants.

1.2.5. Les inhibiteurs de la DPP-4 (iDPP-4)

Ces iDPP-4 sont parfois, et plus justement, qualifiés d'incrétino-modulateurs, plutôt qu'incrétinomimétiques.

◇ **Mécanisme d'action**

En condition normale, le GLP-1 est dégradé par des enzymes les DPP4. Si on inhibe ces enzymes, on augmente la quantité de GLP-1 circulante. Ceci a pour conséquences d'augmenter la sécrétion d'insuline et de diminuer la sécrétion de glucagon. L'intérêt des iDPP4 est que leur action est glucose dépendante c'est-à-dire qu'elle a lieu uniquement si la glycémie est élevée. Cet effet glucose dépendant explique qu'il y a moins d'hypoglycémies avec les gliptines qu'avec les sulfamides que

²³ RCP Novonorm®

²⁴ Dorosz, 36^e édition (2017), p759

nous avons vus précédemment. En effet, les sulfamides ne sont pas glucose-dépendants : ils stimulent la sécrétion d'insuline, même quand la glycémie est basse, ce qui est dangereux.

◇ **Indications**

Les glinides sont indiqués dans le diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie :

- En bithérapie en association à la metformine, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie
- En monothérapie si la metformine est mal tolérée (cette stratégie thérapeutique ne correspond plus aux recommandations de l'HAS mais l'AMM est ainsi libellée)
- En bithérapie orale en association avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémiant
- En trithérapie orale en association avec la metformine et les sulfamides hypoglycémiant
- En bi ou tri thérapie en association avec de l'insuline

Dans ses recommandations de 2013, la HAS indique que les iDPP-4 peuvent être utilisés en association avec la metformine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant, si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA_{1c} et si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes.²⁵

◇ **Effets indésirables et contre-indications**

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans la population traitée sont les troubles infectieux, les troubles gastrointestinaux et les hypoglycémies en cas d'association aux sulfamides hypoglycémiant ou à l'insuline.

Plus rarement peuvent survenir des infections diverses (rhumatologiques, voies respiratoires, dentaires...), des douleurs abdominales, des frissons, des lésions intestinales ou dermatologiques.

²⁵ Recommandation de bonnes pratiques de la HAS, Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, janvier 2013.

Des cas plus graves d'hépatites, pancréatites, d'insuffisance rénales aiguë ou de rhabdomyolyse ont également été rapportés.

Pour ce qui est des contre-indications, on trouvera le diabète de type 1, l'utilisation en 1^{ère} intention dans le traitement du DT2, l'insuffisance cardiaque au stade III et IV, la grossesse et l'allaitement et la maladie pancréatique.²⁶

◇ **Spécialités**

Il existe de nombreuses spécialités d'iDPP-4 commercialisées en France :

- Januvia[®] (sitagliptine) : MSD
- Xelevia[®] (sitagliptine) : Pierre Fabre
- Galvus[®] (vildagliptine) : Novartis
- Onglyza[®] (saxagliptine) : AstraZeneca

Il existe également différentes spécialités contenant à la fois une combinaison fixe d'un iDPP-4 et de metformine, permettant au patient de prendre une bithérapie en une seule prise et ainsi améliorer son confort. On appelle ces spécialités des « combo ». Parmi elles, on retrouve :

- Janumet[®] (Sitagliptine + Metformine) : MSD
- Velmetia[®] (Sitagliptine + Metformine) : Pierre Fabre
- Eucreas[®] (Vildagliptine + Metformine) : Novartis
- Komboglyze[®] (Saxagliptine + Metformine) : AstraZeneca

◇ **Avantages**

Les iDPP-4 ne présentent pas de risque d'hypoglycémie (sauf s'ils sont associés aux sulfamides hypoglycémisants). De plus, les gliptines ont démontré une sécurité cardiovasculaire (contrairement aux sulfamides pour lesquels le doute persiste).²⁷ De plus, leur utilisation chez les insuffisants rénaux ne pose pas de problème jusqu'au

²⁶ Dorosz, 36^e édition (2017), p761

²⁷ AJ. Scheen. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. Clin Pharmacokinet 2015

stade 3 de la maladie. Elles peuvent donc être une solution en particulier chez les sujets âgés.²⁸

1.2.6. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

Il s'agit là d'une classe thérapeutique qui dispose de peu d'études cliniques permettant d'en préciser fermement la place dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge du diabète. De ce fait, c'est une classe peu utilisée.

◇ **Mécanisme d'action**

Les molécules de cette classe sont des inhibiteurs réversibles et compétitifs de l'alpha-glucosidase intestinale, qui sont des enzymes de la bordure en brosse des entérocytes qui hydrolysent les glucides complexes (poly-, oligo-, et disaccharides) en monosaccharides absorbables, tels que le glucose ou le fructose. Pour cela, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase jouent un rôle de faux-substrat qui va retarder l'hydrolyse des glucides complexes qui représentent 90% des apports glucidiques. Cela provoque alors un étalement dans le temps du passage du glucose dans le sang, réduisant ainsi les hyperglycémies postprandiales, le tout sans provoquer d'hyperinsulinémie.

◇ **Indications**

Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase sont indiqués chez l'adulte dans le diabète de type 2 mal équilibré par un régime bien conduit, après échec et en complément du régime alimentaire²⁹ :

- En monothérapie
- En association aux autres ADOs

La HAS recommande son utilisation en association avec la metformine en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % ; ou en association avec un sulfamide hypoglycémiant si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide

²⁸ AS Abdelmoneim DT Eurich PE Light. Cardiovascular safety of sulphonylureas: over 40 years of continuous controversy without an answer. Diabetes Obesity Metab 2015

²⁹ Dorosz, 36^e édition (2017), p755

hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée) et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA_{1c}.³⁰

◇ **Effets indésirables et contre-indications**

Les effets indésirables sont essentiellement d'ordre digestifs, mais ceux-ci peuvent être minimisés par une posologie progressive qui permet à la flore intestinale de s'adapter au traitement. Parmi ces effets, on trouvera très fréquemment des flatulences et fréquemment des diarrhées et des douleurs gastrointestinales.

A noter qu'on pourra également faire face à une élévation des transaminases ou encore à des réactions cutanées, mais rarement.

Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase présentent plusieurs contre-indications. Classiquement, on retrouve l'hypersensibilité aux produits mais on trouvera également l'insuffisance rénale sévère. Aux stades antérieurs, ils restent cependant utilisables. Du fait des effets indésirables d'ordre digestif, ils sont contre-indiqués dans les maladies chroniques du tube digestif, les maladies inflammatoires du colon ou encore s'il y a antécédent de syndrome subocclusif.

On évitera également leur utilisation en cas de grossesse ou d'allaitement ou encore chez les patients non-majeurs.

◇ **Spécialités**

Il n'existe que deux spécialités disponibles :

- Le Glucor[®] (Acarbose) : Bayer
- Le Diastabol[®] (Miglitol) : Sanofi Aventis

◇ **Avantages**

L'intérêt de ces molécules réside tout d'abord dans leur action sur la glycémie post-prandiale. Le patient ne reste donc pas en situation d'hyperglycémie et il n'y a pas de risque d'hypoglycémie. De plus, ces médicaments ne font pas prendre de poids.

Cependant, certains patients peuvent être incommodés par les effets indésirables d'ordres digestifs, en particuliers par les flatulences engendrées par ces produits.

³⁰ Recommandation de bonnes pratiques de la HAS, Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, janvier 2013.

1.2.7. Les inhibiteurs des SGLT-2

Les inhibiteurs des SGLT-2 ou gliflozines sont une classe thérapeutique disponible en France depuis cette année (2020) mais qui l'est dans de nombreux pays depuis plusieurs années déjà.

◇ **Mécanisme d'action**

Comme son nom l'indique, cette classe thérapeutique va inhiber le transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT-2) qui se situe dans le rein au niveau du tube contourné proximal. Cela a pour effet de réduire l'absorption rénale du glucose et favorise ainsi son excrétion via les urines.

◇ **Indications**

Ils sont indiqués chez l'adulte diabétique de type 2 :

- En monothérapie lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.
- En association avec d'autres médicaments hypoglycémiants (incluant l'insuline) lorsque ces derniers combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

◇ **Effets indésirables et contre-indications**

La composante rénale des inhibiteurs des SGLT-2 peut induire une augmentation de la créatinémie ainsi des infections urinaires et génitales.

En association avec de l'insuline ou des sulfamides hypoglycémiants, le risque d'hypoglycémie est important.

Ils sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité aux produits, en cas de grossesse et d'allaitement, ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère du fait d'une perte d'efficacité. De même, ils sont contre-indiqués chez le diabétique de type 1 et chez les personnes intolérantes au galactose.

◇ **Spécialités**

- Forxiga[®] (Dapagliflozine) : AstraZeneca (seule molécule actuellement disponible en France)
- Jardiance[®] (Empagliflozine) : Boehringer Ingelheim
- Invokana[®] (Canagliflozine) : Janssen

◇ **Avantages**

Les iSGLT-2 permettent une diminution moyenne de l'HbA_{1c} de 0,6%. Ils présentent l'intérêt de pouvoir être associés à d'autres antidiabétiques. Les études récentes ont montré leur intérêt dans la protection cardiovasculaire et rénale ainsi que pour la perte de poids.

1.3. Les injectables non-insuliniques (GLP-1 RA)

Les antidiabétiques injectables non-insuliniques sont représentés aujourd'hui par une seule classe thérapeutique : les analogues du récepteur glucagon-like peptide-1 (GLP-1 RA).

◇ **Mécanisme d'action**

Les GLP-1 RA augmentent de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. De plus, ils viennent inhiber la sécrétion de glucagon. En réponse à une hypoglycémie, ils ne viennent cependant pas inhiber la réponse normale du glucagon.

De plus, ils ont pour effet de ralentir la vidange gastrique ce qui diminue le taux d'absorption intestinale du glucose.

Le GLP-1 natif a une demi-vie trop courte (seulement une à deux minutes) car il est détruit par les DPP-4 (d'où l'intérêt de l'utilisation des iDPP-4 vus en 2.2.5.). Pour allonger la demi-vie et donc la durée d'action, les GLP-1 RA développés par l'industrie sont « résistants » à la DPP-4.

◇ **Indications**

Les GLP-1 RA sont indiqués dans le diabète de type 2 :

- En bithérapie en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant lorsqu'un contrôle glycémique adéquat n'est pas obtenu aux doses maximales.
- En trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant lorsqu'un contrôle glycémique adéquat n'est pas obtenu aux doses maximales.
- En trithérapie en association avec la metformine et une thiazolidinedione si la bithérapie est insuffisante.
- En trithérapie en association avec la metformine et l'insuline

La HAS recommande l'utilisation des GLP-1 RA en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + Sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif d'HbA_{1c} est supérieur à 1%. La HAS recommande leur utilisation également lorsque l'IMC du patient est supérieur ou égal à 30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.³¹

◇ **Effets indésirables et contre-indications**

Les effets indésirables les plus fréquemment observés pendant les études cliniques étaient les affections gastro-intestinales : les nausées et les diarrhées étaient très fréquentes, alors que les vomissements, la constipation, les douleurs abdominales et la dyspepsie (troubles digestifs de l'estomac) étaient fréquents. Ces effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement et ont tendance à s'atténuer avec le temps. Les céphalées et les rhinopharyngites étaient également fréquentes.

De plus, la survenue d'hypoglycémie n'est pas rare, en particulier lorsque les GLP-1 RA sont associés à un sulfamide hypoglycémiant.

Les GLP-1 RA sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité envers l'un des composant (substance active ou excipient) ainsi qu'en cas de grossesse et d'allaitement.

³¹ Recommandation de bonnes pratiques de la HAS, Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, janvier 2013.

◇ **Spécialités**

Il existe deux types de spécialités de GLP-1 RA : les one-daily (injection(s) quotidienne(s)) et les one-weekly (injection hebdomadaire).

GLP-1 RA one-daily :

- Byetta® (Exénatide) à 2 injections par jour : Laboratoire BMS
- Victoza® (Liraglutide) à 1 injection/jour : Novo Nordisk
- Lyxumia® (Lixisénatide) à 1 injection/jour : Sanofi (Non commercialisé en France)

GLP-1 RA one-weekly :

- Byduréon® (Exénatide) : BMS et AstraZeneca
- Trulicity® (Dulaglutide) : Lilly
- Ozempic® (Sémaglutide) : Novo Nordisk

◇ **Avantages**

Les GLP-1 RA ont pour avantage de réduire efficacement l'HbA_{1c} mais surtout de provoquer une diminution du poids et donc de l'IMC.

De plus, la majorité de ces produits ont démontré une sécurité cardiovasculaire, voire même une protection cardiovasculaire pour le liraglutide.

1.4. L'insulinothérapie

1.4.1. Un peu d'histoire

Avant la découverte de l'insuline, les personnes diabétiques étaient condamnées à mourir et ne pouvaient survivre, que trois à quatre ans au maximum avec une diète très sévère.

A la fin des années 1910, les Docteurs Banting, Best et Macleod sont à la recherche de la substance qui jouerait un rôle primordial dans le diabète. Ils parviennent à isoler une substance prélevée sur des pancréas de chiens et qui ont un effet sur des chiens à qui on a enlevé le pancréas. Mais les résultats sont variables car l'insuline n'est pas purifiée : elle est mélangée à d'autres substances.

James Collip, un jeune chimiste, se joint à eux avec pour but de purifier l'insuline. Il travaille sur des pancréas de bœufs et affine sa technique d'extraction.

Le 2 décembre 1921, Leonard Thomson, un jeune garçon de 14 ans et atteint de diabète depuis 2 ans se présente à l'Hôpital Général de Toronto. Il pèse seulement 30 kg et sa vie ne tient plus à rien. Malgré une diète à 450 calories par jour, sa glycémie atteint aisément les 28 mmol/L et il est toujours en acidocétose. On ne lui donne que quelques semaines.

Le 11 janvier 1922, Collip administre une première injection de sa substance au jeune Thomson. Les analyse du lendemain montre que sa glycémie est passée de 24,5 à 17,8 mmol/L mais il y a encore beaucoup de sucre qui passe dans les urines. L'insuline n'est pas assez pure.

Douze jours plus tard, Collip reprend les injections, et cette fois, c'est un véritable succès. La glycémie de Thomson passe de 28,9 à 6,7 mmol/L, et il n'y a presque plus de sucre dans les urines. On lui administrera la substance quotidiennement les jours suivants et il reprendra du poids.

Dès février 1922, six autres diabétiques reçoivent l'extrait avec les mêmes bons résultats. L'extrait s'appelait alors l'isletine. Ce n'est qu'en avril 1922, que son nom définitif est donné : insuline.

Cinquante années plus tard, dans les années 70', on commence à utiliser de l'insuline d'origine synthétiques à la place de l'insuline d'origine animale (porc et bœuf).

A partir de 1982, l'insuline peut désormais être synthétisée par génie génétique. En 1997 et 2003 apparaissent de nouvelles insulines dont la structure a été modifiée pour changer leur durée d'action. Ainsi, les premiers analogues rapides arrivent en 1997, puis les analogues lents en 2003.

1.4.2. Classification des insulines

La classification des insulines peut se faire en fonction de différents critères /

- Selon leur durée d'action
- Selon leur structure

1.4.2.1. Classification selon la durée d'action

On peut dire qu'il existe 3 classes d'insulines :

- Les insulines rapides, qui ont une durée d'action de moins de 6 heures
- Les insulines intermédiaires, qui ont une durée d'action d'environ 12 heures
- Les insulines lentes, dont l'action dure environ 24 heures voire plus

1.4.2.2. Classification selon la structure

Dans cette classification, on distingue deux types d'insulines /

- L'insuline humaine, qui est strictement identique à l'insuline que l'on trouve physiologiquement dans le corps humain.³²
- Les insulines analogues, qui ont été légèrement modifiées par rapport à la structure initiale de l'insuline humaine.

◇ L'insuline humaine

L'insuline humaine a une structure identique à l'insuline endogène. Mais chez le diabétique, elle nécessite d'être injectée, à l'inverse de l'insuline endogène qui est sécrétée automatiquement en fonction de la glycémie.

Ainsi, l'insuline humaine présente certains inconvénients. En effet, elle a une durée d'action trop longue pour être considérée comme une insuline rapide mais également une durée d'action trop courte pour être considérée comme une insuline basale.

Il existe 3 sortes d'insulines humaines : rapide, intermédiaire et biphasique (ou prémix). Les rapides, qui agissent en environ 30 minutes ; les intermédiaires (ou NPH, pour Neutral Protamine Hagedorn, en référence au nom du chercheur qui l'a mise au point) qui agissent environs une heure et demie après injection ; et les biphasiques,

³² Diabétologie, Masson 2010, chapitre 7, page 121

qui sont en fait un mélange d'insuline NPH et d'une insuline rapide et qui agissent en 30 minutes du fait de la présence de la rapide (par exemple, le Mixtard® 30 contient 30% d'insuline rapide).

◇ **Les insulines analogues**

Comme évoqué précédemment, les insulines analogues sont issues de l'insuline humaine mais ont subi quelques modifications structurales afin de modifier ses propriétés, en particulier la durée d'action.

Exemple de Novorapid® (insuline asparte) :³³

Dans l'insuline humaine, on trouve une proline (acide aminé) en position B28 de la chaîne bêta. Pour obtenir l'insuline asparte, on a simplement remplacé cette proline par un acide aspartique. Or, la proline en position B28 correspondait à un site très spécifique de la chaîne qui permettait aux molécules d'insuline de se grouper en hexamères, ralentissant alors le passage de l'insuline dans le sang. Le remplacement de la proline par un acide aspartique permet d'éviter le phénomène d'hexamérisation et donc de laisser passer plus rapidement l'insuline, d'où une action plus rapide. On parle ici d'un analogue rapide de l'insuline humaine.

Il est donc possible en modifiant seulement un ou quelques acides aminés de l'insuline humaine d'obtenir des propriétés complètement différentes.

D'autres procédés existent. Par exemple, pour créer l'insuline détémir (Levemir® commercialisé par Novo Nordisk, on a retiré une thréonine et ajouté un acide myristique (acide gras) ce qui a pour effet d'accentuer l'hexamérisation de l'insuline qui va former des doubles-hexamère.³⁴

Comme pour les insulines humaines, il existe des mélanges d'analogues lents et rapides. On parle alors d'analogues mixtes. Il s'agit de mélanges d'insuline préconditionnés contenant une proportion variable d'un analogue rapide et du même analogue retardé grâce à la protamine.

³³ Monographie de Novorapid®, page 3

³⁴ Monographie de Levemir®, page 42

Ce mélange permet ainsi de couvrir les besoins en insuline sur l'ensemble de la journée.

Intérêt des analogues par rapport à l'insuline humaine :

Les analogues rapides vont agir plus rapidement tout en ayant une durée d'action plus courte. Ils permettent de corriger les hyperglycémies trop importantes, notamment après un repas trop riche. En effet, ils sont plus efficaces sur les glycémies postprandiales que l'insuline humaine. De plus, ils apportent une certaine flexibilité dans les horaires d'injection. On peut se l'administrer juste avant ou juste après les repas, facilitant l'observance du patient.

Les analogues lents présentent l'avantage de nécessiter une seule injection quotidienne. Ils sont à l'origine de moins d'hypoglycémie que l'insuline humaine, et impactent parfois moins la prise de poids.^{35,36}

Il est important aussi de souligner que les analogues offrent au patient une moindre variabilité glycémique que l'insuline humaine.³⁷ Or, la variabilité glycémique est liée à la survenue de complications.

1.4.3. L'insulinothérapie chez le diabétique de type 1

1.4.3.1. Objectifs

Dans la prise en charge du DT1, il y a deux objectifs fondamentaux. Le premier est de traiter la carence insulinique du patient dès le diagnostic. En effet, la carence étant pratiquement totale, on peut parler d'urgence. Le second objectif se joue après le diagnostic et de manière chronique. Il faut essayer d'assurer un contrôle glycémique adéquat afin d'éviter la survenue et la progression des complications liées aux désordres glycémiques.³⁸

1.4.3.2. Le schéma basal bolus

³⁵ Hermansen K, Derezinski T, Kim H, Gall M-A. Treatment with insulin detemir in combination with oral agents is associated with less risk of hypoglycaemia and less weight gain than NPH insulin at comparable levels of glycaemic improvement in people with Type 2 diabetes (Abstract). *Diabetologia* 2004;47(Suppl. 1): A273-4.

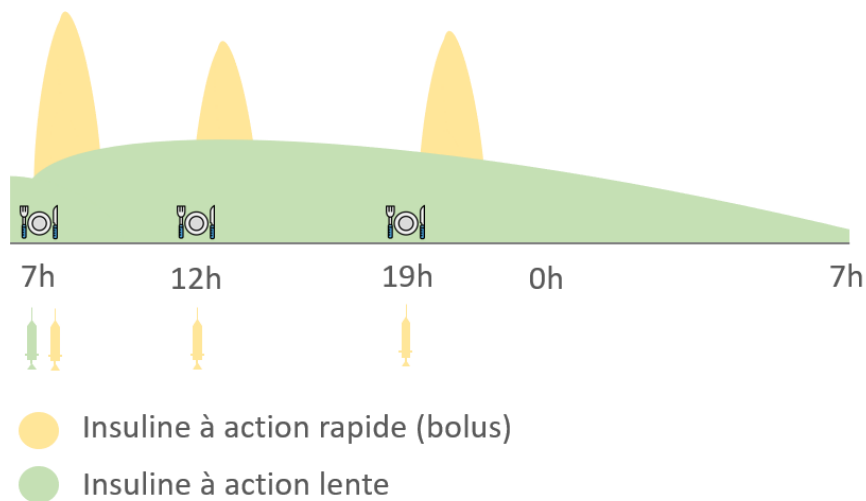
³⁶ Janka H.U. et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(2):254-59.

³⁷ Hirsch I. Insulin analogs. *N Engl J Med* 2005;352: 174-83

³⁸ *Diabétologie*, Masson 2010, chapitre 7, page 125 à 128

La stratégie d'insulinothérapie adoptée est basée sur un schéma que l'on appelle basal-bolus. Le principe est d'essayer de reproduire le plus fidèlement possible la sécrétion physiologique d'insuline au cours de la journée.

Figure 3 : Variation de la concentration sanguine d'insuline au cours de la journée avec un schéma basal-bolus



On va alors combiner l'action d'une insuline basale, c'est-à-dire à longue durée d'action, afin de couvrir les besoins de toute la journée en insuline, avec une insuline à action rapide administrée en bolus lors des différents repas de la journée, afin de couvrir les besoins importants en insuline lors de ces moments.

Ainsi, l'insuline basale a pour rôle de maintenir une glycémie normale en dehors des repas, tandis que la rapide empêche la montée trop importante de la glycémie liée à l'apport glucidique alimentaire. Il est important de noter que le patient doit adapter le nombre d'unités d'insuline rapide qu'il s'injecte à la quantité estimée de glucides de son repas. En effet, s'il s'injecte une forte quantité d'insuline lors d'un petit repas, il risquera une hypoglycémie. A l'inverse, une injection d'insuline trop faible par rapport à l'apport glucidique ne sera pas suffisante pour maintenir la glycémie à un niveau normal.

Le schéma basal-bolus possède différents avantages. Il permet notamment de réduire l'HbA_{1c} tout en évitant la survenue d'hypoglycémies sévères du fait que l'insuline

prandiale est injectée juste avant les repas et qu'on ne l'utilise pas en dehors. Elle est donc liée aux besoins physiologiques. De plus, les analogues rapides utilisés dans ce schéma possèdent les caractéristiques d'une insuline prandiale idéale et les analogues lents provoquent moins d'hypoglycémies et ont un profil reproductible d'une journée à l'autre.

Cependant, certains inconvénients sont à déplorer. En effet, le schéma basal-bolus ne reproduit pas totalement fidèlement la sécrétion d'insuline d'un pancréas sain. Son adoption reste tout de même une contrainte pour les patients qui doivent se faire plusieurs injections par jour. Un autre inconvénient est la difficulté d'adapter les doses d'insuline en fonction de la richesse des repas. Avec l'expérience, les patients se connaissent mieux et évitent les erreurs mais les patients DT1 les plus jeunes mettent parfois du temps à devenir autonomes.

1.4.4. L'insulinothérapie chez le diabétique de type 2

1.4.4.1. Objectifs

Chez les diabétiques de type 2, les objectifs ne sont pas les mêmes que chez le type 1, notamment du fait que le diabète s'installe de manière plus progressive.

La mise en place d'une insulinothérapie chez les DT2 se fait généralement quand les objectifs d'HbA_{1c} du patient ne sont pas atteints avec un traitement par antidiabétiques oraux aux doses maximales tolérées, combinés ou non à un agoniste du GLP-1.

L'insuline va être intégrée progressivement dans la thérapie selon des schémas recommandés par la HAS.

1.4.4.2. Le schéma Bedtime

Le schéma Bedtime est un concept à la base de l'initiation de l'insulinothérapie chez les DT2. Le principe est de réaliser une injection entre le dîner et le coucher (bedtime = moment d'aller au lit). L'objectif est de contrôler la glycémie à jeun en diminuant la production endogène nocturne de glucose par le foie. On mesure ensuite la glycémie à jeun le lendemain matin afin de savoir si la dose injectée la veille est correcte.

NB : Chez les sujets âgés ou chez ceux ayant besoin de l'assistance d'une infirmière pour réaliser l'injection, on privilégiera plutôt une injection le matin.

La HAS recommande l'instauration d'un schéma Bedtime chez les DT2 en cas d'échec du traitement par antidiabétiques oraux (HbA_{1c} > 7%), avec une insuline intermédiaire

de type NPH au coucher. En cas de crainte des hypoglycémies nocturnes, la HAS recommande de privilégier les analogues lents.³⁹

1.4.4.3. L'intensification

Après un certain temps pouvant aller de quelques mois à plusieurs années, l'insuline basale seule ne suffit plus à maintenir l'équilibre glycémique du patient. Ce dernier doit alors intensifier son traitement.

Pour ce faire, la HAS recommande plusieurs options :

- Ajouter une injection d'insuline rapide au moment du repas le plus hyperglycémiant, puis progressivement au moment des autres repas
- Adopter un schéma allant de 1 à 3 injections d'insulines biphasiques
- Ajouter un analogue des GLP-1 à sa basale

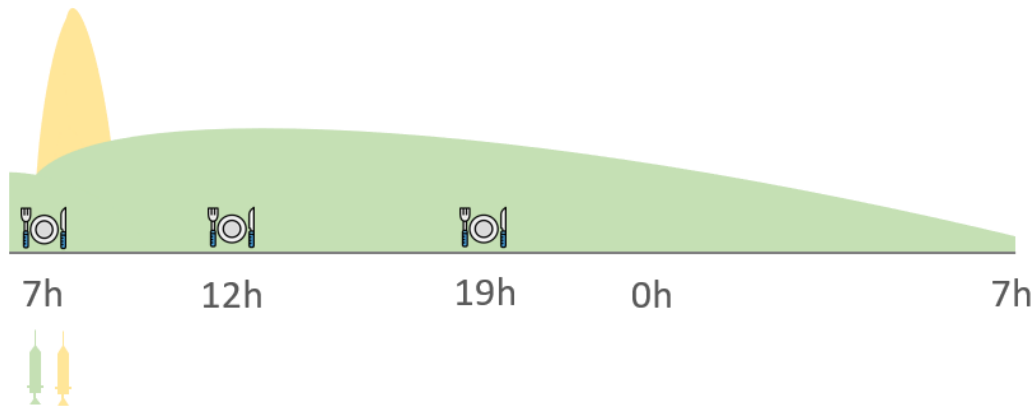
◇ ***Ajout d'insuline rapide***

On peut ajouter une injection d'insuline rapide au moment du repas le plus hyperglycémiant, en fonction du profil glycémique individuel du patient. Au cours de l'évolution, d'autres insulines prandiales pourront être ajoutées au moment des autres repas lorsque ceux-ci entraînent une excursion glycémique prandiale importante. Cette escalade thérapeutique qui suit l'évolution physiologique de la maladie, permet ainsi une transition progressive vers un schéma basal-bolus complet, comme celui vu précédemment et utilisé par les diabétiques de type 1.

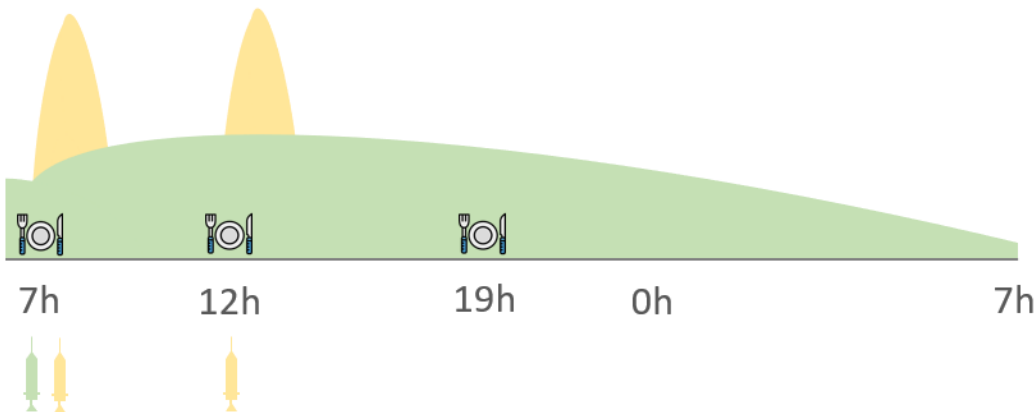
³⁹ Recommandation de bonnes pratiques de la HAS, Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, janvier 2013.

Figure 4 : Evolution de la concentration sanguine d'insuline au cours de la journée lors des différentes étapes d'intensification par injections d'insuline rapide

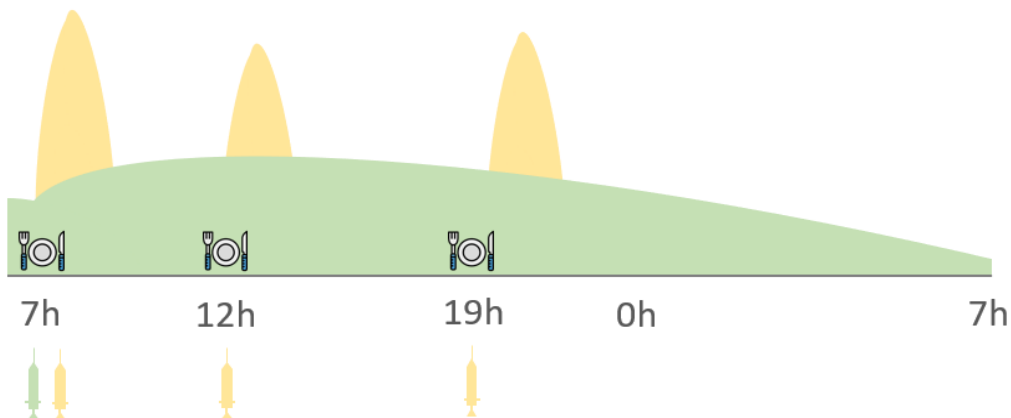
Introduction d'un premier bolus insuline rapide



Introduction d'un deuxième bolus d'insuline rapide



Introduction d'un troisième bolus d'insuline rapide : Schéma ultime



- Insuline à action rapide (bolus)
- Insuline à action lente

◇ ***Injection(s) d'insuline biphasique***

On peut également instaurer un schéma allant de 1 à 3 injections quotidienne d'insuline biphasique (mélange d'une insuline rapide et d'une lente ou d'une intermédiaire).

Par exemple, si on instaure un schéma à trois injections d'insuline biphasique, la première injection se fera au moment de chaque repas. L'insuline rapide va apporter un bolus qui va venir compenser l'apport énergétique des repas, tandis que l'insuline intermédiaire permettra un apport « continu » entre les repas.

◇ ***Ajout d'un analogue du GLP-1 à la basale***

Il peut enfin associer un analogue du GLP-1 à sa basale. Cette option présente l'avantage de limiter la prise de poids la survenue des hyperglycémies observée sous insuline.

1.4.5. Les effets indésirables et contre-indications de l'insuline⁴⁰

Le principal effet secondaire de l'insuline est l'hypoglycémie. On peut la détecter en observant différents signes comme l'asthénie, une sensation de faim, des sueurs profuses, des céphalées, des tremblements, des troubles visuels, de l'irritabilité, des confusions, voire même un coma hypoglycémique.

Une hypoglycémie impose un resucrage par voie orale si le patient est conscient, et par voie intraveineuse si le patient est dans le coma. On peut également utiliser du glucagon.

L'insuline peut dans de rares cas provoquer une réaction locale au niveau du point d'injection. De même les cas d'allergies à une insuline peuvent arriver. On peut alors changer de spécialité et en prescrire une équivalente.

Des cas d'hypokaliémie ont également déjà été signalés.

L'insulinothérapie est à l'origine d'un autre phénomène : la prise de poids. En effet, l'insuline a une action anabolisante et va stimuler la lipogenèse tout en inhibant la lipolyse.⁴¹ Par conséquent, les graisses s'accumulent et provoquent la prise de poids. Ce phénomène est essentiellement observé en début de traitement par insuline.⁴²

⁴⁰ Dorosz, 36^e édition (2017), p746

⁴¹ Yki-Jarvinen H. Diabetes Care 2001; 24,4: 758-767.

⁴² Lindstrom T et coll. Diabetes care 1994; 17, 7, 719-21.

Il n'y a pas de contre-indication à l'insulinothérapie, si ce n'est l'allergie à un des constituants.

1.5. Les combinaisons fixes d'insuline basale et de GLP-1 RA

Les combinaisons fixe d'insuline basale et de GLP-1 RA sont des spécialités qui combinent deux molécules en une seule injection : une insuline basale et un GLP-1 RA.

Il existe plusieurs avantages à ce type de produits. Tout d'abord, il y a une complémentarité des deux mécanismes d'action qui permet une amélioration du contrôle glycémique. En effet, l'insuline va plutôt pallier la composante de l'hyperglycémie à jeun, tandis que les GLP-1 RA vont plutôt pallier la composante postprandiale (bien que depuis peu, on fait le distinguo entre GLP-1 RA prandiaux et à longue durée d'action). Cette complémentarité d'action va également permettre d'administrer des doses moins élevées d'insuline et donc de limiter la prise de poids du patient voir même de provoquer une perte de poids du fait de l'action du GLP-1 RA. Cette réduction du nombre d'unités d'insulines administrées va également permettre une diminution de la survenue d'événements hypoglycémiques, améliorant ainsi considérablement l'observance et la qualité de vie du patient.

Autre avantage non négligeable, ces combinaisons à ratio fixe permettent au patient de s'administrer deux produits en une seule injection leur permettant là encore d'être plus observant. Or, on sait qu'entre les mesures glycémiques et les injections, les patients diabétiques se piquent déjà de nombreuses fois par jour.

Pour ce qui est des inconvénients, comme ces produits conjuguent deux molécules, ils vont engendrer les effets indésirables des deux. Heureusement, l'une vient parfois compenser les effets de l'autre comme le GLP-1 RA qui vient compenser la prise de poids liée à l'insuline. Cependant, on remarque que les effets indésirables gastro-intestinaux imputables au GLP-1 demeurent (bien que moins fréquents car la dose de GLP-1 est revue à la baisse du fait de la présence de l'insuline).

Malgré ces propriétés avantageuses, ces combinaisons fixes restent peu prescrites pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ce sont généralement les diabétologues qui

initient les traitements injectables, les généralistes leur déléguant ce rôle car moins à l'aise avec ces produits. Or, les diabétologues apprécient tout particulièrement pouvoir faire « leur cuisine » et moduler les dosages des produits en fonction de leur patient (une personnalisation du traitement en quelques sortes). Les combinaisons fixes proposant un ratio fixe, les diabétologues ne les apprécient pas forcément.

Autre point, dans l'esprit des patients, le passage à l'insuline constitue « la phase finale » de leur diabète qu'ils redoutent. De ce fait, les médecins ont tendance à n'utiliser l'insuline qu'en dernier recours. Ainsi, les combinaisons fixes vont le plus souvent être prescrites seulement après un GLP-1 RA, une fois que l'insuline devient nécessaire. Ce qui diminue le nombre de patients potentiels. De même, les médecins prennent en compte le GLP-1 RA précédemment prescrit et il faut alors que celui-ci se retrouve dans la combinaison fixe pour être prescrit. Par exemple, un patient sous dulaglutide ayant besoin d'une insuline a peu de chance de passer sous Xultophy® (insuline dégludec + liraglutide) ou Suliqua® (insuline glargine + lixisénatide).

◇ **Spécialités**

- Xultophy® (insuline dégludec + liraglutide) à 1 injections par jour : Novo Nordisk
- Suliqua® (insuline glargine + lixisénatide) à 1 injection/jour : Sanofi (Non commercialisé en France)

2. Les dispositifs médicaux

2.1. Glucomètre

Le glucomètre est un appareil indispensable pour tous les patients diabétiques insulino-traités.

Il s'agit d'un appareil d'autosurveillance glycémique permettant le contrôle de la glycémie. On recommande entre 4 et 6 mesures de la glycémie au cours de la journée. Il est même conseillé d'effectuer des contrôles supplémentaires avant de conduire, avant et après des efforts physiques intenses ou imprévus, dans des circonstances de repas ou d'activités inhabituelles ou encore en cas de suspicion de malaise hypoglycémique.

L'utilisation d'un glucomètre nécessite l'utilisation d'autres dispositifs médicaux. En effet, pour effectuer une mesure, le patient utilise généralement un stylo auto-piqueur qui va propulser une lancette afin de faire perler une goutte de sang (généralement au

niveau d'un doigt). Cette goutte de sang va ensuite être déposée sur une bandelette, elle-même insérée dans le glucomètre afin de prendre la mesure de la glycémie.

Le résultat est ensuite enregistré dans l'appareil et peut être consulté ultérieurement mais certains patients préfèrent noter les résultats dans un carnet de glycémie.

2.2. Les stylos d'injection

Les stylos, aussi appelés « pens » sont des dispositifs médicaux utilisés pour administrer les médicaments antidiabétiques injectables, c'est-à-dire les insulines, les GLP-1 RA ou les combinaisons fixes.

Ils sont généralement préremplis avec le médicament et utilisables directement à la sortie de leur boîte, bien que certains modèles fonctionnent avec des cartouches rechargeables de médicaments.

Ces stylos ont été une véritable avancée dans la prise en charge du diabète car ils procurent une véritable autonomie au patient qui peut simplement et discrètement s'administrer son traitement.

A l'aide d'une bague rotative, le patient choisit le nombre d'unité qu'il souhaite s'injecter, puis il lui suffit d'appuyer sur un bouton pour faire sortir une aiguille amovible afin de s'administrer son traitement par voie sous-cutanée.

2.3. Pompes à insuline

Depuis plusieurs années, il est possible d'adopter une pompe à insuline dans le cadre d'une insulinothérapie. Celle-ci est majoritairement utilisée par des patients diabétiques de type 1. Il s'agit d'une alternative au traitement classique par multi-injections à l'aide de stylos. Les pompes à insulines peuvent être externes ou implantées, bien que ces dernières soient largement moins prescrites par les diabétologues.

Au niveau de son fonctionnement, la pompe est un appareil généralement discret qui va libérer de petites quantités d'insulines rapide de façon continue au cours de la journée, selon la programmation effectuée par son utilisateur. L'administration se fait grâce à un dispositif de perfusion déconnectable (cathéter) qui se change tous les deux à trois jours.

L'objectif de la pompe est de reproduire le plus fidèlement possible l'action de l'organisme. Pour cela, elle va délivrer en continu de petites doses d'insuline rapide à intervalles réguliers : c'est ce qu'on appelle le débit basal. Elle va également permettre l'administration d'une dose supplémentaire d'insuline sous forme de bolus au moment des repas. Ce bolus doit être adapté pour couvrir les glucides absorbés au cours du repas.

Comme pour les injections classiques via les stylos, il est recommandé d'alterner les sites de pose du cathéter afin d'éviter la lipodystrophie.

A noter que ce système ne dispense pas de l'autosurveillance glycémique à l'aide d'un glucomètre.

Bien que souvent considérées comme pratiques, peu de patients en Europe sont équipés de pompes. Il existe de nombreux frein à leur prescription, notamment le manque de publicité, le manque de spécialistes et d'éducateurs, le manque de conviction de certains spécialistes et le manques de recommandations précises quant à leur utilisation.

De plus, pour certains patients, ce dispositif peut être considéré comme une « chaine » avec un sentiment de dépendance du fait de devoir porter la pompe en permanence.

2.4. La MCG : Mesure Continue du Glucose

La mesure continue du glucose existe depuis le début des années 2000 mais été d'abord réservée à un usage professionnel. Ce n'est que depuis quelques années qu'elle est utilisée directement par les patients.

Les systèmes de mesure du glucose en continu sont composés d'un lecteur et d'un capteur qui doit être placé sur la peau et remplacé chaque semaine.

Tout comme un lecteur de glycémie classique, les systèmes de mesure du glucose en continu servent à évaluer le taux de glucose. Cependant, ces analyses ne proviennent pas des mêmes fluides corporels. Alors que le glucomètre se base sur le glucose sanguin, les systèmes de mesure du glucose en continu se basent sur le glucose contenu dans le liquide interstitiel. Cette mesure rend probablement mieux compte du glucose présent dans les cellules que celle du glucose capillaire en raison de la proximité du milieu interstitiel avec les cellules.

Dans son principe, le glucose passe sur une membrane semi-perméable et subit une réaction d'oxydoréduction sous l'effet d'une glucose-oxydase, et libère de l'acide

gluconique et du peroxyde d'hydrogène. En passant sur une électrode de platine, le peroxyde d'hydrogène libère deux électrons, ce qui permet d'extrapoler à partir du courant électrique émis, la valeur du glucose interstitiel par calibration sur la glycémie capillaire.

Les capteurs de glucose sont aujourd'hui généralement destinés à être portés par le patient diabétique de façon continue. Les capteurs actuellement disponibles peuvent fonctionner de 6 à 14 jours. Il s'agit de systèmes totalement automatisés conçus pour prendre une mesure à intervalles réguliers, toutes les 10 secondes par exemple. Au bout d'un temps donné, le système vous indiquera la moyenne de ces mesures. Ce cycle se poursuit ainsi pendant toute la durée du port du capteur. Plus le nombre de mesures prises est important, plus les valeurs indiquées seront fiables. Cette analyse continue permet également au système de vous indiquer les variations de ce taux. Ainsi, vous aurez connaissance du sens de variation (montée, descente, stabilité). Vous êtes également informés sur la vitesse de variation. Ces informations sont automatiquement enregistrées, transmises et affichées sur les appareils de lecture.

L'utilisation des MCG poursuit 2 objectifs :

- Un objectif diagnostique
- Un objectif thérapeutique

◇ ***La MCG à visée diagnostique***

Elle permet, généralement après 6 jours d'enregistrement, une adaptation a posteriori du traitement, des habitudes alimentaires et des comportements (sport, horaires d'injection). Son rôle est double : un rôle éducatif et une aide à la décision thérapeutique, chez le patient diabétique de type 1 et de type 2, y compris sous traitement antidiabétique oral. La qualité de l'enregistrement (calibrations, horaires, durée de port du capteur, etc.) est très importante.

L'analyse du rapport permet d'évaluer le risque d'hypoglycémie et d'ajuster le traitement au profil de glucose.

◇ ***La MCG à visée thérapeutique***

Une dizaine d'études ont évalué l'efficacité de la MCG en temps réel utilisée sur des périodes prolongées de 3 à 12 mois, en termes d'HbA_{1c} et de survenue des

hypoglycémies. Une réduction significative de l'HbA_{1c} est observée, qui varie de -0,27% pour les valeurs de base les plus faibles à -1,23% pour les plus élevées. Cette amélioration de l'équilibre glycémique s'associe, chez les patients traités par pompe à insuline, avec une diminution significative du temps passé en hypoglycémie. Une nouvelle fonction d'arrêt automatique, « arrêt hypo », est disponible sur les nouvelles pompes. Lorsque le capteur détecte une valeur trop basse de glucose préspecifiée, il va signifier un arrêt de la pompe pendant 2 heures, permettant d'éviter la survenue ou la prolongation d'une hypoglycémie. Ce système d'arrêt automatique a fait l'objet d'un travail chez des patients diabétiques de type 1 ayant eu au moins 2 hypoglycémies nocturnes décelées par MCG durant 2 semaines. Après 3 mois d'utilisation de cette fonction, le temps passé en hypoglycémie a été significativement réduit de 38 % dans le groupe MCG + pompe + arrêt hypo, alors que 4 hypoglycémies sévères ont été notées dans le groupe MCG + pompe sans la fonction arrêt hypo.⁴³

3. La transplantation pancréatique

Depuis 1966, date du premier acte de ce type réalisé chez l'homme, une greffe de pancréas est une option envisageable chez les patients diabétiques mal contrôlés malgré une insulinothérapie optimale.

Ce type de transplantation peut suivre deux approches :

- La greffe de pancréas entier
- La greffe segmentaire (corps et queue du pancréas)

Les progrès en matière de techniques chirurgicales et en matière de traitements immunosuppresseurs ont permis une réelle amélioration de ce type de transplantation au cours des dernières années. Cependant, de nombreux obstacles demeurent et notamment celui de la disponibilité des greffons, la lourdeur de l'intervention et l'obligation de maintenir un traitement immunosuppresseur à vie afin de prévenir les rejets.

⁴³ Bergenstal R et al. Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia. N Engl JMed 2013; 369:224-232

4. Recommandations actuelles de la HAS

Face à une aussi large palette de traitements disponibles pour traiter le diabète, il convient de fixer quelques recommandations afin d'encadrer les pratiques et d'offrir aux patients les meilleures chances de contrôler leur diabète.

En 2009, la HAS a défini un programme de travail dans lequel elle s'engageait à élaborer des recommandations de bonnes pratiques sur la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Ces recommandations devaient répondre aux exigences de la Sécurité Sociale et de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, ce qui impliquait de prendre en compte le coût et l'efficacité des médicaments.

De nouvelles molécules, telles que les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) et les analogues du glucagon like peptide 1 (GLP-1), avaient été développées afin de traiter les patients diabétiques. De nouvelles recommandations étaient donc nécessaires pour encadrer l'utilisation de ces médicaments.

4.1. Diabète de type 1

En 2007, la HAS a établi une liste de recommandations concernant la prise en charge du diabète de type 1. Ces dernières passent essentiellement par l'éducation thérapeutique, l'adaptation du mode de vie et la prise de traitements médicamenteux.

4.1.1. Education thérapeutique et adaptation du mode de vie

Elle se rapporte à l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient diabétique : intelligibilité de soi et de sa maladie, maîtrise des gestes techniques d'autosurveillance et d'auto-traitement, compétence d'autodiagnostic, d'autogestion d'une crise, d'autoadaptation de son cadre et de son mode de vie à la maladie, d'autoadaptation à une modification des conditions de vie, à l'évolution des thérapeutiques, résultats des dépistages des complications, planification des prochains dépistages. La reconnaissance des signes précoces d'hypoglycémie et d'acidocétose est une partie essentielle du programme d'éducation.

Pour l'adaptation du mode de vie, la HAS stipule que la lutte active contre la sédentarité et la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge du diabète.

4.1.2. Traitements médicamenteux

En matière de traitement, les diabétiques de types 1 sont traités par insuline. Les autres classes thérapeutiques ne leur sont pas destinées. L'insulinothérapie s'accompagne d'une autosurveillance glycémique systématique, pluriquotidienne.

4.2. Diabète de type 2

4.2.1. Les objectifs glycémiques cibles

4.2.1.1. Généralité

Les patients diabétiques de type 2 peuvent avoir des profils très différents en fonction de leur âge, de la durée d'évolution de leur diabète, de l'existence ou non d'autres pathologies, de la survenue ou non de complications liées au diabète...

Par conséquent, les recommandations de la HAS en matière d'objectifs glycémiques diffèrent. Elles vont alors distinguer le cas le plus fréquent (cas général) et des situations particulières (le sujet âgé, le sujet avec des antécédents cardiaques, la femme enceinte et le patient insuffisant rénal).

Les objectifs glycémiques optimaux ont été définis par la HAS pour prévenir les risques liés à l'hyperglycémie et aux effets indésirables des traitements chez les différents types de patients diabétiques de type 2. Les objectifs glycémiques sont variables en fonction du profil du patient et vont être définis en terme d'HbA_{1c}.

La baisse de l'HbA_{1c} et de l'hyperglycémie et donc le contrôle global du diabète poursuivent différents objectifs. Sur le court terme, la diminution de l'hyperglycémie permet l'amélioration des symptômes du diabète tels que la soif, la polyurie, l'asthénie, l'amaigrissement et le flou visuel, ainsi que la prévention des complications aiguës (infections et coma hyperosmolaire). En revanche, sur le long terme, la diminution de l'hyperglycémie participe à la prévention des complications chroniques, notamment d'ordre macro et microvasculaire, et donc à la diminution de la mortalité.

L'objectif du contrôle glycémique doit être individualisé selon le profil du patient. Pour vérifier si l'objectif cible est atteint, il est recommandé de contrôler 4 fois par an la glycémie des diabétiques de type 2 par le dosage de l'HbA_{1c}.

Pour le médecin, il convient d'expliquer le choix de l'objectif et de s'accorder avec le patient dans le cadre d'une éducation thérapeutique. Il est en effet primordial que le patient comprenne cet objectif afin de pouvoir l'atteindre. Il faudra ensuite encourager la personne à atteindre et maintenir son objectif individualisé.

Pour permettre au patient d'atteindre son objectif, le médecin se doit de mobiliser les moyens thérapeutiques recommandés pour atteindre la cible d'HbA_{1c}, notamment les mesures hygiéno-diététiques et les traitements médicamenteux.

Au cours de l'évolution du diabète de son patient, le médecin doit réévaluer l'objectif et/ou les moyens utilisés pour l'atteindre, en particulier si les effets secondaires (dont les hypoglycémies et la prise de poids) ou les efforts fournis altèrent sensiblement la qualité de vie. De même, une réévaluation est nécessaire si le profil clinique du patient se modifie.

Il est également nécessaire de bien informer le patient ayant une HbA_{1c} au-delà de l'objectif fixé qu'une diminution de l'HbA_{1c} vers sa cible thérapeutique s'accompagne de bénéfices pour sa santé.

En cas de difficulté sur la définition de l'objectif glycémique, un avis spécialisé (endocrinologue, gériatre...) devrait être demandé.

4.2.1.2. Le cas général

Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA_{1c} inférieure ou égale à 7 % est recommandée. Si l'HbA_{1c} est supérieure à 7 %, le traitement médicamenteux devra être instauré ou réévalué.

Concernant les patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans et qui ne présentent pas d'antécédent cardiovasculaire, un objectif inférieur ou égal à 6,5 % est recommandé (plus strict que le cas général). Cet objectif est fixé 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 (généralement metformine).

Pour certains patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA_{1c} inférieure ou égale à 8 % est recommandée (moins strict que le cas général). On fixe généralement un objectif moins strict aux patients avec une comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée inférieure à 5 ans, ou avec des complications macrovasculaires évoluées. Idem chez les patients ayant une longue durée d'évolution du diabète (supérieure à 10 ans) et pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères, notamment sous insuline.

4.2.1.3. Le cas des personnes âgées

Les préoccupations de prise en charge chez les personnes âgées de plus de 75 ans sont en partie liées aux risques d'hypoglycémies sévères. Le risque d'hypoglycémie peut être majoré par les troubles cognitifs, une mauvaise alimentation et la clairance pharmacologique diminuée du fait de l'âge et de « l'usure » des organes.

Les recommandations HAS distinguent 3 types de personnes âgées :

- Les personnes âgées dites « vigoureuses » (c'est-à-dire en bon état de santé et indépendantes), et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante, peuvent bénéficier des mêmes cibles que les sujets plus jeunes.
- Les personnes dites « fragiles » (personnes vulnérables dont l'état de santé est intermédiaire, avec un risque de basculer dans la catégorie des malades), peuvent viser une cible d'HbA_{1c} inférieure ou égale à 8 % (moins strict que le cas général).
- Pour les personnes dites « malades » (dépendantes, isolées, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps), la priorité est d'éviter les complications aiguës dues au diabète et les hypoglycémies. Un taux d'HbA_{1c} inférieur à 9 % (très peu strict par rapport au cas général) et/ou des glycémies capillaires préprandiales comprises entre 1 et 2 g/L sont recommandés.

4.2.1.4. Le cas des patients ayant un antécédent cardiovasculaire connu

Pour les patients avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée, un objectif inférieur ou égal à 7 % est recommandé, tandis que chez ceux ayant un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme évoluée, on recommande un objectif inférieur ou égal à 8 %.

NB : Les antécédents de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée sont l'infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque, l'atteinte coronarienne sévère, l'atteinte polyartérielle, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique et l'accident vasculaire cérébral ayant eu lieu au cours des 6 derniers mois.

4.2.1.5. Le cas des patients insuffisants rénaux

Pour les patients avec une insuffisance rénale chronique modérée (stades 3A et 3B), une cible d'HbA_{1c} inférieure ou égale à 7 % est recommandée.

Lorsque l'insuffisance rénale chronique est sévère ou terminale (stades 4 et 5), la cible d'HbA_{1c} recommandée est inférieure ou égale à 8 %.

Pour rappel :

Stade 3A : débit de filtration glomérulaire compris entre 45 et 59 ml/min/1,73 m²

Stade 3B : débit de filtration glomérulaire compris entre 30 et 44 ml/min/1,73 m²

Stade 4 : débit de filtration glomérulaire compris entre 15 et 29 ml/min/1,73 m²

Stade 5 : débit de filtration glomérulaire inférieur à 15 ml/min/1,73 m²

4.2.1.6. Le cas des patientes enceintes ou envisageant de l'être

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'intérêt d'un bon contrôle glycémique avant et durant la grossesse afin de diminuer les malformations fœtales et les complications de la grossesse.

Une cible d'HbA_{1c} si possible inférieure à 6,5 % est recommandée avant d'envisager la grossesse et pendant toute la grossesse.

Durant la grossesse, l'équilibre glycémique doit être évalué par des glycémies capillaires pluriquotidiennes. Des glycémies inférieures à 0,95 g/l à jeun et 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures et un taux d'HbA_{1c} inférieur à 6,5 %, sous réserve d'être atteints sans hypoglycémie sévère, sont recommandés.

4.2.2. La stratégie médicamenteuse

4.2.2.1. Mesures hygiéno-diététiques

L'éducation thérapeutique est indispensable à la prise en charge des patients diabétiques de type 2. La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique, et leur application doit être poursuivie tout au long de la prise en charge.

Beaucoup de diabétologues estiment qu'une grande partie de leurs patients n'auraient certainement pas besoin de traitement médicamenteux s'ils quittaient leurs mauvaises habitudes et suivaient leurs recommandations.

L'application de ces mesures hygiéno-diététiques passe essentiellement par la lutte contre la sédentarité et la correction des principales erreurs alimentaires.

L'activité physique consiste en des modifications réalistes du mode de vie quotidien et sur 3 heures d'activité plus intensive par semaine.

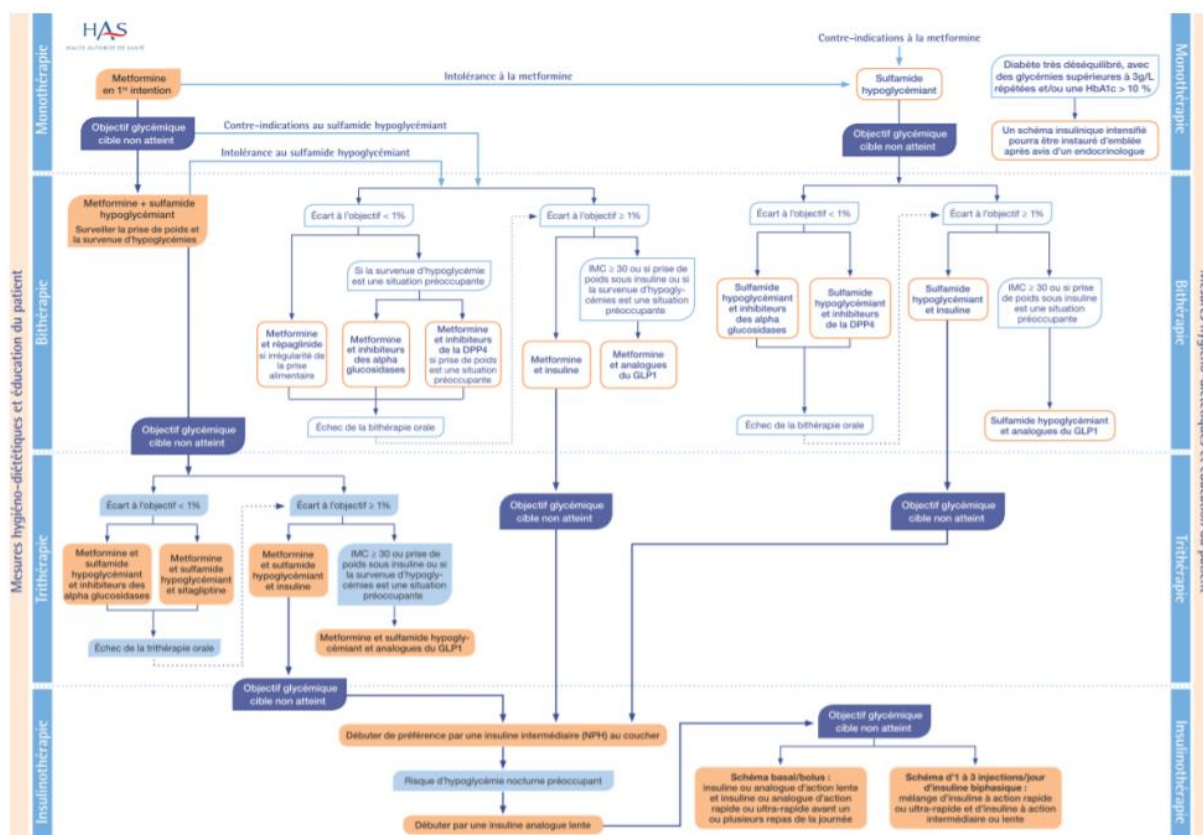
Concernant l'alimentation, l'objectif est de réduire la consommation des lipides, des sucres raffinés et d'alcool. Les effets bénéfiques d'une alimentation saine sur la glycémie peuvent être jugés en quelques jours.

L'arrêt du tabac est également indispensable.

4.2.3. Les lignes thérapeutiques

La HAS a proposé dans ses recommandations une stratégie médicamenteuse sous forme d'arbre de décision assez complexe :

Figure 5 : Arbre de décision de la stratégie médicamenteuse des recommandations de la HAS de 2013



Cet arbre de décision oriente vers différentes classes thérapeutiques principalement en fonction de l'atteinte ou non de l'objectif mais prend parfois en compte d'autres critères comme l'IMC (pour un patient avec un IMC important, l'arbre recommande par exemple l'ajout de GLP-1 RA en trithérapie pour profiter de la perte de poids induite par cette classe thérapeutique).

Cependant, ces recommandations commençant ayant été établies il y a déjà plusieurs années, elles ne prennent pas en compte l'arrivée de nouveaux traitements et les études plus récentes. Ainsi, en pratique, les médecins se basent davantage sur les recommandations des sociétés savantes en diabétologie qui sont actualisées chaque année et prennent en compte davantage de paramètres comme certaines pathologies cardiovasculaires.

PARTIE 3 : LES PERSPECTIVES D'EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE

1. Evolution des paramètres de suivi du diabète

1.1. Les paramètres « classiques »

1.1.1. L'HbA_{1c}

Depuis la publication des études DCCT/EDIC⁴⁴ et UKPDS⁴⁵, l'HbA_{1c} est le marqueur biologique universellement reconnu pour le suivi du diabète. En effet, ces études de grande ampleur ont démontré que l'élévation de l'HbA_{1c} contribue au développement des complications notamment micro- et macrovasculaires, respectivement chez les patients diabétiques de type 1 pour DCCT/EDIC et chez les patients diabétiques de type 2 pour UKPDS. Ce sont ces études qui ont permis de définir des valeurs seuil d'HbA_{1c} qui servent aujourd'hui d'objectif à atteindre pour permettre aux patients de limiter le risque de survenue des complications dégénératives liées au diabète. Ainsi, les principales sociétés savantes (ADA, ISPAD...) recommandent l'obtention d'une HbA_{1c} inférieure à 7% voire 6,5 % chez les adultes et inférieure à 7,5 % chez les enfants atteints de diabète. Ces objectifs sont toutefois modulables chez les adultes atteints de DT2 selon leur âge, l'existence de comorbidités et de complications, le risque hypoglycémique et l'espérance de vie.

1.1.2. Les hypoglycémies

L'études DCCT/EDIC a également montré que le risque d'hypoglycémies sévères (avec intervention d'une tierce personne) augmente parallèlement à l'amélioration du contrôle glycémique. En d'autres termes, plus l'HbA_{1c} des patients diminue, plus le risque d'hypoglycémie sévère augmente. L'amélioration du contrôle glycémique dans le groupe « traitement intensif » réduit le risque de rétinopathie mais augmente le risque d'hypoglycémies sévères (3 fois plus fréquentes que dans le groupe « traitement conventionnel »). Cela est logique : les patients traités de façon intensive

⁴⁴ Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993;329(14):977-986.

⁴⁵ UKPDS , Holman RR et al. N Engl J Med. 2008;359(15):1577-1589.

avec des médicaments hypoglycémisants présentent une probabilité accrue de faire une hypoglycémie.

Cependant, l'augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères n'a pas eu d'impact sur la mortalité, les fonctions cognitives ou l'état cardiovasculaire des patients.

Ce risque majoré de faire des hypoglycémies est donc le prix à payer pour améliorer le contrôle glycémique et limiter le développement des complications et la mortalité. C'est d'ailleurs l'un des champs de bataille des acteurs de l'industrie pharmaceutique impliqués dans le diabète : réduire au maximum le risque d'hypoglycémie tout en apportant la plus forte réduction d'HbA_{1c}.

1.1.3. Le poids

De la même manière, nous avons vu que les traitements insuliniques favorisaient la prise de poids ce qui peut être dérangent pour le patient diabétique. En effet, les patients diabétiques de type 2 sont généralement déjà en surpoids et augmenter encore leur poids peut nuire à leur qualité de vie, favorisant alors une baisse de l'observance, voire un arrêt de traitement. De même, le surpoids est une des causes principales de complications cardiovasculaires.

Là encore, l'industrie pharmaceutique cherche à développer des molécules limitant la prise de poids, voire même, provoquant une perte de poids chez les patients diabétique. C'est le cas par exemple des GLP-1 RA.

1.1.4. Dans la pratique

L'HbA_{1c}, les hypoglycémies et le poids ont longtemps été les critères principaux de suivi du diabète et les critères de choix des traitement anti-diabétiques par les médecins. En effet, ces derniers cherchent bien entendu à ralentir au mieux l'évolution du diabète vers les complications notamment micro- et macrovasculaires en réduisant l'HbA_{1c} au maximum, tout en rassurant leurs patients en limitant le risque d'hypoglycémie et la prise de poids.

Cependant, des études plus récentes favorisent l'émergence d'autres paramètres susceptibles de faire évoluer les pratiques.

1.2. Les paramètres émergents

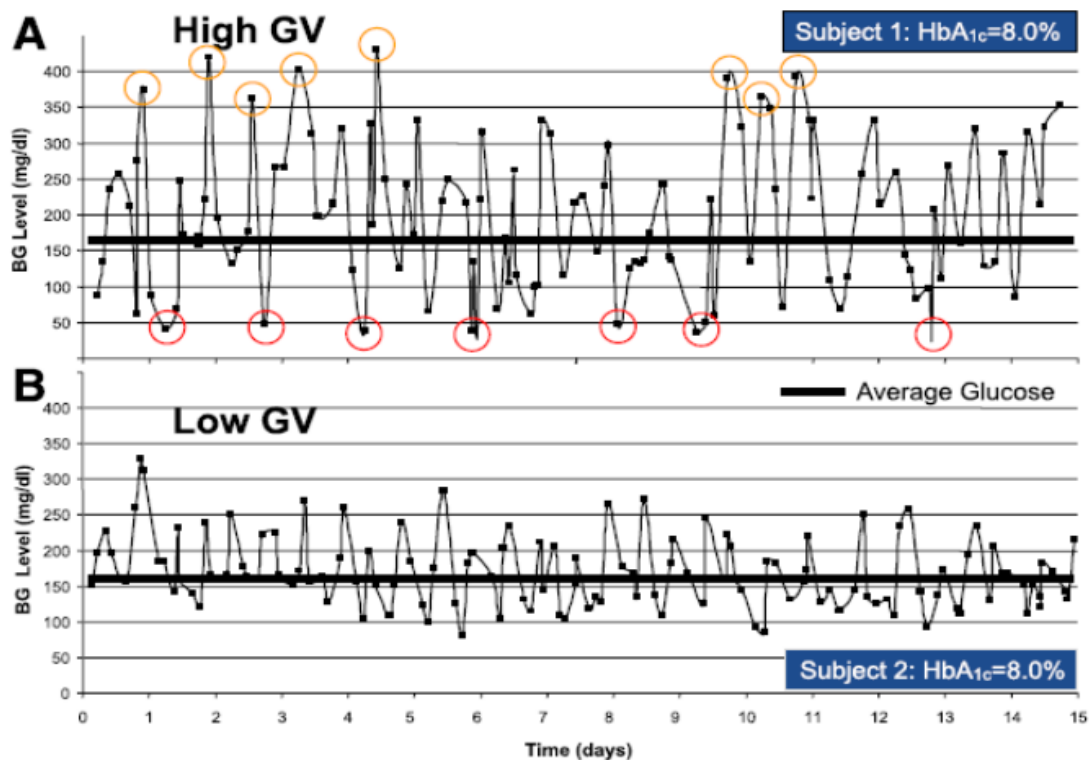
1.2.1. Variabilité glycémique

1.2.1.1. Définition

La variabilité glycémique est caractérisée par la durée, la fréquence et l'amplitude des fluctuations glycémiques sur une période de temps donnée. Il existe une variabilité à court terme, intra-journalière, et une variabilité glycémique à long terme, qui représente les fluctuations glycémiques inter-journalières.

Il s'agit d'un paramètre indépendant de l'HbA_{1c}. En effet, que ce soit chez le DT1 ou le DT2, deux patients ayant un HbA_{1c} identiques peuvent présenter une variabilité glycémique totalement différente comme en témoigne ces graphiques⁴⁶ :

Figure 6 : Variabilité glycémique de deux patients DT2 à taux d'HbA_{1c} comparable



1.2.1.2. Mesure

⁴⁶ Kovatchev B & Covelli C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia. Diabetes Care 39:502–510 (2016).

Le gold standard pour étudier la variabilité glycémique est aujourd'hui le clamp euglycémique ou isoglycémique. C'est une méthode lourde nécessitant une hospitalisation d'au moins deux jours et qui est peu pratiquée sauf dans des cas extrêmes.

Il existe de nombreux systèmes simples de mesure de la glycémie. Les lecteurs de glycémie avec stylos auto-piqueurs et bandelettes de mesure en sont l'exemple le plus commun et accompagnent la majorité des diabétiques dans leur quotidien.

Mais aujourd'hui, il existe surtout les CGM déjà évoqués précédemment et qui apportent davantage d'informations. Avec ces appareils, le patient peut savoir à tout moment s'il risque l'hypoglycémie ou si l'hyperglycémie doit être corrigée. La compilation des données collectées permet d'évaluer l'instabilité glycémique, et d'améliorer considérablement le contrôle glycémique.⁴⁷

L'apparition des CGM a permis un regain d'intérêt pour la variabilité glycémique en tant que paramètre de suivi, car ces appareils permettent d'obtenir de nombreuses données sans nécessiter une hospitalisation du patient.

La variabilité peut être reconnue par le clinicien en se basant sur plusieurs paramètres : la survenue d'épisodes hypoglycémiques sévères (nombre et durée des épisodes), les excursions glycémiques post-prandiales ainsi que la présence de toutes autres variations de la glycémie ce qui va lui permettre de potentiellement adapter le traitement de son patient afin de limiter cette variabilité.

1.2.1.3. Intérêt

L'intérêt de limiter la variabilité glycémique se trouve dans le ralentissement du développement des complications et l'amélioration de la qualité de vie des patients.

En effet des études récentes ont démontré la corrélation entre une forte variabilité glycémique et l'apparition de complications à plus ou moins long terme.

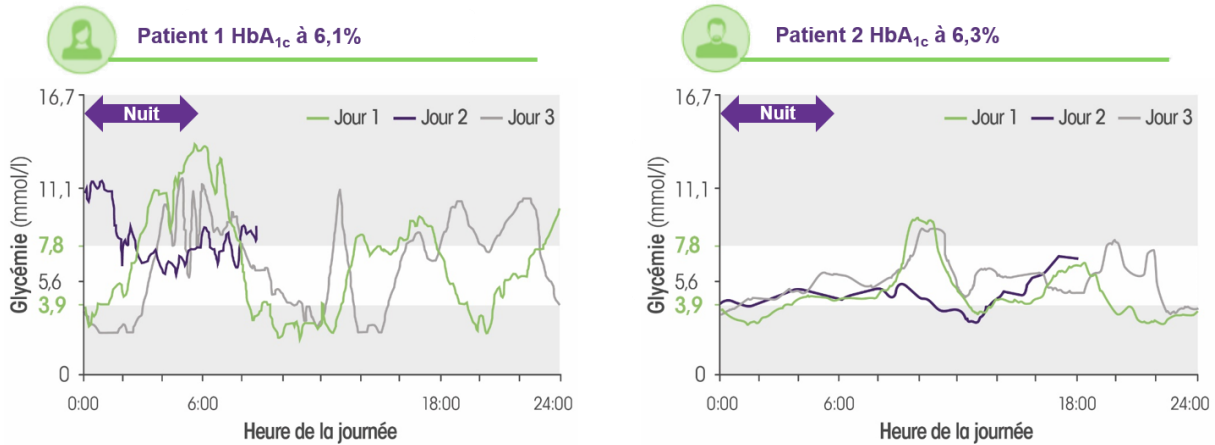
Par exemple, une forte variabilité va favoriser la survenue d'épisodes hypoglycémiques⁴⁸ car un patient avec une glycémie en dents de scie aura une

⁴⁷ Buckingham et al. Clinical Overview of Continuous Glucose Monitoring. J Diabetes Sci Technol. 2008; Mar; 2(2): 300-306.

⁴⁸ Kovatchev B & Covelli C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia. Diabetes Care 39:502–510 (2016).

probabilité plus importante d'avoir des excursions, qu'elles soient hyper- ou hypoglycémiques, comme le montre ces données CGM⁴⁹ de deux patients DT1 :

Figure 7 : Variabilité glycémique de 2 patients DT1 à taux d'HbA_{1c} comparable



Le patient 1 présente une forte variabilité glycémique et passe plus de temps en situation d'hypo- et d'hyperglycémie que le patient 2. De plus, ses excursions ont une amplitude bien plus importante. A noter que ces deux patients ont une HbA_{1c} bien contrôlée et comparable.

Une autre étude a montré que les patients en unité de soins intensifs ayant une forte variabilité glycémique présentaient un taux de mortalité plus important que les autres.⁵⁰ Enfin, on peut citer une étude de 2015 montrant que les sujets diabétiques âgés avec une forte variabilité glycémique développaient davantage de déficiences cognitives que les patients plus stables.⁵¹

1.2.1.4. Le Time in Range : nouveau paramètre de la variabilité glycémique

L'un des problèmes majeurs de la variabilité glycémique est qu'il s'agit d'un paramètre difficilement évaluable. En effet, on utilise aujourd'hui de nombreuses formules afin de la faire parler : Déviation standard (SD) et coefficient de variation (CV), moyenne des

⁴⁹ Martyn-Nemeth P, et al. Fear of Hypoglycemia: Influence on Glycemic Variability and Self-Management Behavior in Young Adults with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017; 31:735-741.

⁵⁰ Hermanides J, et al. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2010;38:838-42.

⁵¹ Akrivos J, et al. Glycemic control, inflammation, and cognitive function in older patients with type 2 diabetes. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015; 30:1093-100.

amplitudes des excursions glycémiques (MAGE), indice M, Continuous Overlapping Net Glycemic Action (CONGA) etc...

Cette complexité rend l'utilisation de la variabilité glycémique en tant que paramètre de suivi du diabète difficile à mettre en pratique et freine l'utilisation courante des CGM. En effet, les professionnels de santé ont besoins d'objectifs glycémiques simples et clairs sur lesquels ils vont pouvoir travailler avec leurs patients.

C'est pour cette raison qu'un nouveau paramètre d'évaluation de la variabilité glycémique a vu le jour : le Time in Range (TIR).

Le TIR est une valeur exprimant le pourcentage de temps que la glycémie passe dans une zone cible bornée entre 70-180 mg/dL (3,9 et 10 mmol/L) sur une période de 24h. Plus la valeur du TIR est importante, moins la variabilité glycémique est importante.

Par exemple, un patient avec un TIR de 84% passe donc 84% de sa journée avec une glycémie dans la zone cible. Cela signifie que 16% du temps, il est en situation d'hypo- ou d'hyperglycémie plus ou moins sévère.

Un groupe de consensus de l'Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (ATTD) a défini en 2019 des recommandations sur les objectifs de TIR à atteindre chez la majorité des patients diabétiques de type 1 ou 2⁵² :

- Plus de 70 % du temps dans la plage de glycémie de 70-180 mg/dL (3,9-10,0 mmol/L).
- Moins de 25 % du temps au-dessus de 180 mg/dL (10,0 mmol/L).
- Moins de 5 % du temps au-dessus de 250 mg/dL (13,9 mmol/L).
- Moins de 4 % du temps en dessous de 70 mg/dL (3,9 mmol/L).
- Moins de 1 % du temps en dessous de 54 mg/dL (3,0 mmol/L).

⁵² Battelino T et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019 Aug; 42(8): 1593-1603.

Les objectifs recommandés peuvent être individualisés. En effet, le groupe de consensus suggèrent une adaptation des objectifs standards pour différents sous-groupes de personnes atteintes de diabète, comme les personnes âgées et les femmes enceintes.

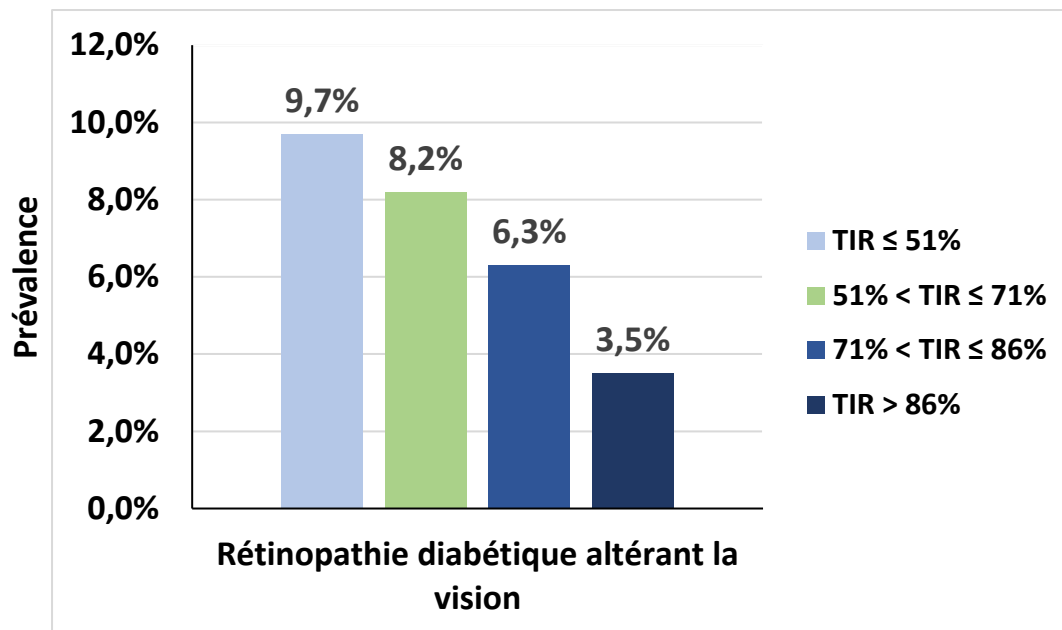
Pour les personnes âgées ou à haut risque, l'objectif pour le temps passé avec une glycémie inférieure à 70 mg/dL (3,9 mmol/L) est très strict, à moins de 1 %, avec un assouplissement correspondant des objectifs pour le TIR et le temps au-dessus de cible. À l'inverse, les femmes enceintes ont des objectifs plus stricts pour le temps passé avec une glycémie au-dessus de la cible, avec une fourchette cible plus basse que pour les autres personnes, de 63 à 140 mg/dL (3,5 à 7,8 mmol/L).

Tadej Battelino (Université de Ljubljana, Slovénie) et les autres membres du groupe de consensus soulignent que ces mesures CGM sont complémentaires de l'hémoglobine glyquée, affirmant que, malgré ses limites, l'hémoglobine glyquée "est le seul outil évalué de manière prospective pour évaluer le risque de complications du diabète, et son importance dans la prise de décision clinique ne doit pas être sous-estimée".

Le TIR étant un paramètre encore jeune, il est normal que peu d'études démontrent sa corrélation avec la survenue de complications. Cependant, quelques études commencent déjà à présenter des résultats allant dans ce sens. C'est le cas d'une étude parue en 2018 dans le journal *Diabetes Care*⁵³ qui montre un lien direct entre le TIR et la survenue d'une rétinopathie diabétique altérant la vision, une complication microvasculaire fréquente du diabète :

⁵³ Lu, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Nov;41(11):2370-2376.

Figure 8 : Prévalence de la rétinopathie diabétique altérant la vision en fonction du time in range chez les patients DT2



Ce type d'étude impliquant le TIR pourraient se multiplier dans les années à venir ce qui pourrait le placer la variabilité glycémique sur le devant de la scène de la diabétologie et peut-être en faire l'un des paramètres majeurs de la gestion du diabète.

1.2.2. La glycémie postprandiale

1.2.2.1. Principe

Deux types de glycémies sont impliquées dans l'équilibre glycémique : la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale.

On sait qu'une charge intraveineuse en glucose entraîne une réponse insulinaire rapide et biphasique⁵⁴. La phase initiale, ou précoce, se caractérise par un pic atteint en 5 à 7 minutes et une durée n'excédant pas 10 à 15 minutes. Elle est suivie d'une seconde phase au cours de laquelle la sécrétion d'insuline se poursuit jusqu'à l'arrêt du stimulus ou jusqu'au retour de la glycémie aux valeurs basales. Il en va de même avec un apport glucidique via bolus alimentaire (bien que le timing soit différent du fait du temps nécessaire au glucose pour être absorbé).

⁵⁴ Del Prato S et al. The importance of first-phase insulin secretion: implications for the therapy of type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2001; 17 : 164-74.

Des études animales et humaines ont montré que la phase précoce de l'insulinosécrétion joue un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie glucidique postprandiale en inhibant rapidement la production hépatique de glucose, limitant ainsi les excursions glycémiques. La disparition de cette phase apparaît comme un élément déterminant dans la prise en charge diabète de type 2.

Chez l'homme, l'état postprandial dure environ 4 heures. Il correspond à la période d'hydrolyse et d'absorption des glucides alimentaires. Chez les sujets non diabétiques, la glycémie postprandiale dépasse rarement 140 mg/dl (7,8 mmol/l) et retrouve son niveau préprandial en 2 à 3 heures⁵⁵. Les patients diabétiques ont des excursions glycémiques postprandiales habituellement plus intenses, plus longues et plus variables que les sujets non diabétiques. Cela s'explique par trois types d'anomalies métaboliques et hormonales du diabète, à savoir un déficit plus ou moins intense de l'insulinosécrétion, une insulino-résistance et une augmentation de la production hépatique de glucose. Par conséquent, à la suite de l'ingestion d'un repas, la production endogène de glucose est environ deux fois plus importante chez les diabétiques. Les variations nyctémérales de la production hépatique de glucose et de l'insulino-résistance majorent la variabilité de la glycémie postprandiale.

Ces données physiopathologiques sont d'autant plus intéressantes à prendre en compte que le temps d'un individu passé en état postprandial est important. Sur la base de trois repas quotidiens pris à heures relativement fixes, il est en effet estimé à une durée cumulée d'environ 12 heures par jour, soit la moitié du nyctémère.

1.2.2.2. Incidence des hyperglycémies postprandiales

Les hyperglycémies postprandiales sont très fréquentes chez les diabétiques même quand le contrôle de leur maladie, évalué par l'HbA_{1c}, semble satisfaisant. Une enquête en ligne menée auprès de 906 diabétiques, dont 39 % de type 1 et 61 % de type 2, confirme leur forte prévalence.⁵⁶ Plus de 6 patients sur 10 ont indiqué avoir présenté en moyenne au moins une hyperglycémie postprandiale, au cours de la semaine précédente. Près de 30 % ont rapporté 3 ou 4 épisodes hebdomadaires. Il n'y avait pas de différence significative en fonction du type du diabète, montrant ainsi que le phénomène touche aussi bien les DT1 que les DT2.

⁵⁵ International Diabetes Federation Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 ; 103 : 256-68.

⁵⁶ Brod M et al. postprandial hyperglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes: a webbased survey in Germany, the UK, and USA. *Diabetes Ther* 2016 ; 7 : 335-48.

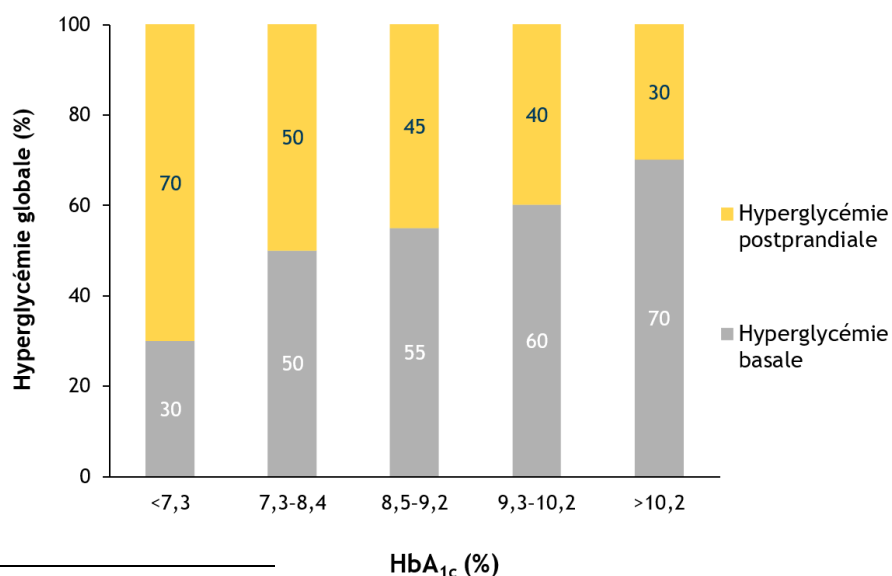
Une autre étude menée par le docteur Bonora va également dans ce sens en montrant que sur les 3284 patient DT2 inclus dans l'étude, 84% avaient présenté au moins une hyperglycémie postprandiale (> 8,9 mmol/l ou > 160 mg/dl) au cours de la semaine.⁵⁷

1.2.2.3. HbA_{1c} et glycémie postprandiale

L'HbA_{1c} reflète les valeurs moyennes de la glycémie au cours des 2 à 3 mois précédents. C'est un indicateur de l'exposition globale au glucose incluant la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale. Comme évoqué dans la partie sur la variabilité glycémique, on sait qu'à niveau égal d'HbA_{1c}, les patients diabétiques de type 1 et de type 2 peuvent avoir des profils très différents en termes d'excursions glycémiques et d'hypoglycémies diurnes et nocturnes. Ces éléments soulignent les limites de l'HbA_{1c} qui ne donne pas d'indications sur les fluctuations glycémiques.

La contribution de la glycémie postprandiale dans l'hyperglycémie globale varie selon le niveau de contrôle du diabète et prédomine largement lorsque celui-ci est considéré comme satisfaisant.⁵⁸ Ainsi, pour les patients qui ont une HbA_{1c} inférieure à 7,3%, Près de 70% du déséquilibre serait dû aux glycémies postprandiales. À l'inverse, la contribution de la glycémie à jeun augmente avec le déséquilibre du diabète comme l'indique ce graphique adapté selon l'étude du docteur Monnier :

Figure 9 : Contribution de l'hyperglycémie basale et postprandiale dans l'hyperglycémie globale chez des patients DT2



⁵⁷ Bonora E et al. Prevalence and correlates of postprandial hyperglycaemia in large sample of patients with type2 diabetes mellitus. Diabetologia 2006 ; 49 : 846-54.

⁵⁸ Monnier L et al. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care 2003 ; 26 : 881-5.

1.2.2.4. Frein à l'utilisation pratique

Dans la pratique, peu de médecins prennent en considération la glycémie postprandiale pour adapter le traitement de leurs patients, et ce, pour plusieurs raisons :

◇ **Absence de consensus des sociétés savantes**

Il existe un consensus sur l'importance de l'individualisation de l'objectif glycémique en terme d'HbA_{1c} en fonction du profil du patient. En revanche, ce n'est aujourd'hui pas le cas pour les valeurs cibles de la glycémie postprandiale ni pour le moment de sa mesure après le repas. En effet, des divergences persiste entre les différentes sociétés savantes comme le montre le tableau ci-dessous, qui rassemble les différentes recommandations en matière d'objectifs de glycémie postprandiale en fonction des différentes sociétés savantes spécialisées en diabétologie :

Tableau 3 : Recommandations internationales sur les valeurs cibles de la glycémie postprandiale et le moment de sa mesure après le repas

	ADA	CDA	AACE/ACE	ESC/EASD	IDF
Glycémie postprandiale	< 10 (mmol/l)	5 à 10 (mmol/l)	< 7,8 (mmol/l)	< 9 ou 10 (mmol/l)	9 (mmol/l)
Temps après repas	1h à 2h	2h	2h	∅	1h à 2h

La Haute Autorité de santé (HAS) cite les profils glycémiques (« hyperglycémies à jeun isolées ou associées à une ou plusieurs hyperglycémies postprandiales ») parmi les paramètres à prendre en compte dans le choix d'un schéma d'insulinothérapie dans le diabète de type 2, sans préciser de valeurs cibles pour la glycémie postprandiale (hors grossesse).⁵⁹

⁵⁹ HAS. Recommandations de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013.

◇ **Méconnaissance du problème et utilisation d'un CGM**

Beaucoup de médecins, notamment les généralistes, ignorent l'existence de ce type d'hyperglycémie et basent leurs prescriptions ainsi que les objectifs d'équilibre glycémique de leurs patients essentiellement sur l'HbA_{1c}.

De ce fait, les professionnels de santé utilisent peu les CGM afin de chercher à savoir si les hyperglycémies postprandiales constituent l'un des problèmes de leur patient. Les CGM sont essentiellement utilisés chez les patients mal contrôlés, c'est-à-dire ayant une HbA_{1c} qui n'est pas à la cible. Or, nous l'avons vu dans l'étude de 2003 du docteur Monnier, les hyperglycémies postprandiales constituent généralement une part plus importante du problème des patients avec une HbA_{1c} à la cible que la glycémie à jeun.

De plus l'utilisation d'un CGM même pour une courte période constitue un frein, car ces dispositifs sont encore mal connus et peuvent paraître complexe d'utilisation à la fois pour le médecin et pour le patient.

1.2.3. Sécurité et protection cardiovasculaire

1.2.3.1. Les diabétiques : des patients à risque cardiovasculaire

Grâce aux enquêtes épidémiologiques comme l'étude de Framingham⁶⁰ ou le Multiple Factor Interventional Trial (MRFIT)⁶¹, il a été démontré que les patients diabétiques ont un risque de décès prématuré 3 à 4 fois supérieur à celui des personnes exemptes de diabète sucré. De plus, ces enquêtes ont également établi que d'autres facteurs tels que les dyslipidémies ou l'hypertension artérielle contribuent à augmenter le risque cardiovasculaire des diabétiques en obéissant non pas à une loi additive mais à une loi multiplicative.

◇ **Physiopathologiques du rôle de l'hyperglycémie chronique dans la genèse des complications artérielles**

Les lésions des parois artérielles chez le patient diabétique sont, comme toutes les lésions d'athérosclérose, caractérisées par des dépôts de lipides dans l'intima des

⁶⁰ Mahmood SS et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular diseases: a historical perspective. Lancet 2014 ; 383 : 999-1 008.

⁶¹ Stamler J et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Interventional Trial. Diabetes Care 1993 ; 16 : 434-44. 3.

artères, qui sont secondairement entourés par une chape fibreuse dont l'épaisseur finit par rétrécir la lumière artérielle.

Dans le diabète sucré, un phénomène vient se surajouter : la glycation des protéines de la paroi artérielle, essentiellement constituée par des fibres de collagène. Ces dernières subissent le phénomène de glycation qui conduit à la production irréversible de produits avancés de la glycation. Les fibres de collagène ainsi dénaturées contribuent aux lésions d'athérosclérose et à terme à la survenue d'évènements cardiovasculaires.

1.2.3.2. Contrôle glycémique et risques cardiovasculaires

Si on reste sur la physiopathologie, on sait que la glycation des fibres de collagène qui est majorée chez les diabétiques, est un phénomène irréversible et lent, ce qui explique que ses conséquences cliniques cardiovasculaires n'apparaissent qu'au bout de plusieurs années⁶². À l'inverse, le maintien d'un bon équilibre glycémique sur une longue période ne commencera à exercer son effet bénéfique qu'après une période de plus de 3 ans, qui est la durée minimum nécessaire pour que les fibres de collagène glyquées et dénaturées soient dégradées et éliminées par les processus cataboliques naturels.

Le suivi de nombreuses études interventionnelles randomisées (UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT...), plusieurs années après la fin de la période interventionnelle, a montré de manière indiscutable que l'amélioration de l'équilibre glycémique a un impact bénéfique sur l'incidence des complications macrovasculaires, à condition qu'elle soit suffisamment prolongée et suffisamment intense. D'un point de vue pratique, une baisse de l'HbA_{1c} de 1% sur une période de 10 ans semble être indispensable (durée minimum des études dans lesquelles cet impact bénéfique a été démontré).

Ainsi, la physiopathologie est en accord avec les longs délais observés pour qu'un mauvais ou un bon contrôle glycémique ait une expression clinique délétère ou bénéfique chez un patient diabétique.

1.2.3.3. Sécurité et protection cardiovasculaire des antidiabétiques

⁶² Lyons TJ, Jenkins AJ. Glycation, oxidation and lipoxidation in the development of the complications of diabetes: a carbonyl stress hypothesis. *Diabetes Rev* 1997 ; 5 : 365-91. 16.

Consciente que les évènements cardiovasculaires constituent une réelle problématique chez les patients diabétiques et que la seule réduction de l'HbA_{1c} ne contribuera que plusieurs années après la mise en place d'un traitement à diminuer les risques cardiovasculaires, l'industrie pharmaceutique s'évertue depuis plusieurs années à démontrer une sécurité voire une protection cardiovasculaire de leurs molécules vis-à-vis des patients. L'intérêt est double : offrir au patient un bénéfice qui s'ajoute à la réduction de l'HbA_{1c}, tout en apportant au médecin un argument marketing qui pourrait faire pencher le choix de la thérapie vers un produit plutôt que vers un produit concurrent.

Ainsi, au cours de la dernière décennie, de nombreuses études cliniques ont vu le jour dans toutes les classes d'antidiabétiques. Les premières études allant dans ce sens étaient des essentiellement des études de non-infériorité ayant pour objectif de démontrer une sécurité cardiovasculaire, c'est-à-dire que le médicament ne provoquait pas davantage d'évènement cardiovasculaire qu'un placebo. C'est le cas par exemple des études ORIGIN⁶³ et ELIXA⁶⁴ qui démontrent la sécurité cardiovasculaire respectivement de l'insuline glargine et du lixisénatide (GLP-1 RA).

Puis, confiant du potentiel de leurs molécules sur le terrain du cardiovasculaire, certains laboratoires ont pris le risque de s'engager dans des études de supériorité, afin de démontrer non plus une sécurité mais une protection cardiovasculaire. Cela signifie qu'en plus de réduire l'HbA_{1c}, ces molécules ont pour propriété de réduire le risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire chez les patients diabétiques. C'est notamment le cas de l'étude LEADER⁶⁵ pour le GLP-1 RA liraglutide qui a montré que la molécule de Novo Nordisk protège le cœur des patients, ce qui l'a propulsé en tête des prescriptions. On peut également citer les études CANVAS⁶⁶ ou encore

⁶³ The ORIGIN Trial Investigators et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012; 367(4):319-328.

⁶⁴ Pfeffer MA et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(23):2247-2257.

⁶⁵ Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J* 2013;166:823-30 e5

⁶⁶ Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)--a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-23 e11.

EMPA-REG OUTCOMES⁶⁷ qui ont démontré la protection cardiovasculaire de différents iSGLT-2 et suggèrent un effet de classe.

Ainsi, bien que la réduction de l'HbA_{1c} ait un effet bénéfique sur le cœur sur le long terme, les propriétés cardiovasculaires des antidiabétiques existent également à plus court terme, offrant aux professionnels de santé un arsenal non négligeable pour lutter plus précocement contre les complications cardiovasculaires du diabète.

1.2.3.4. Recommandations et pratique

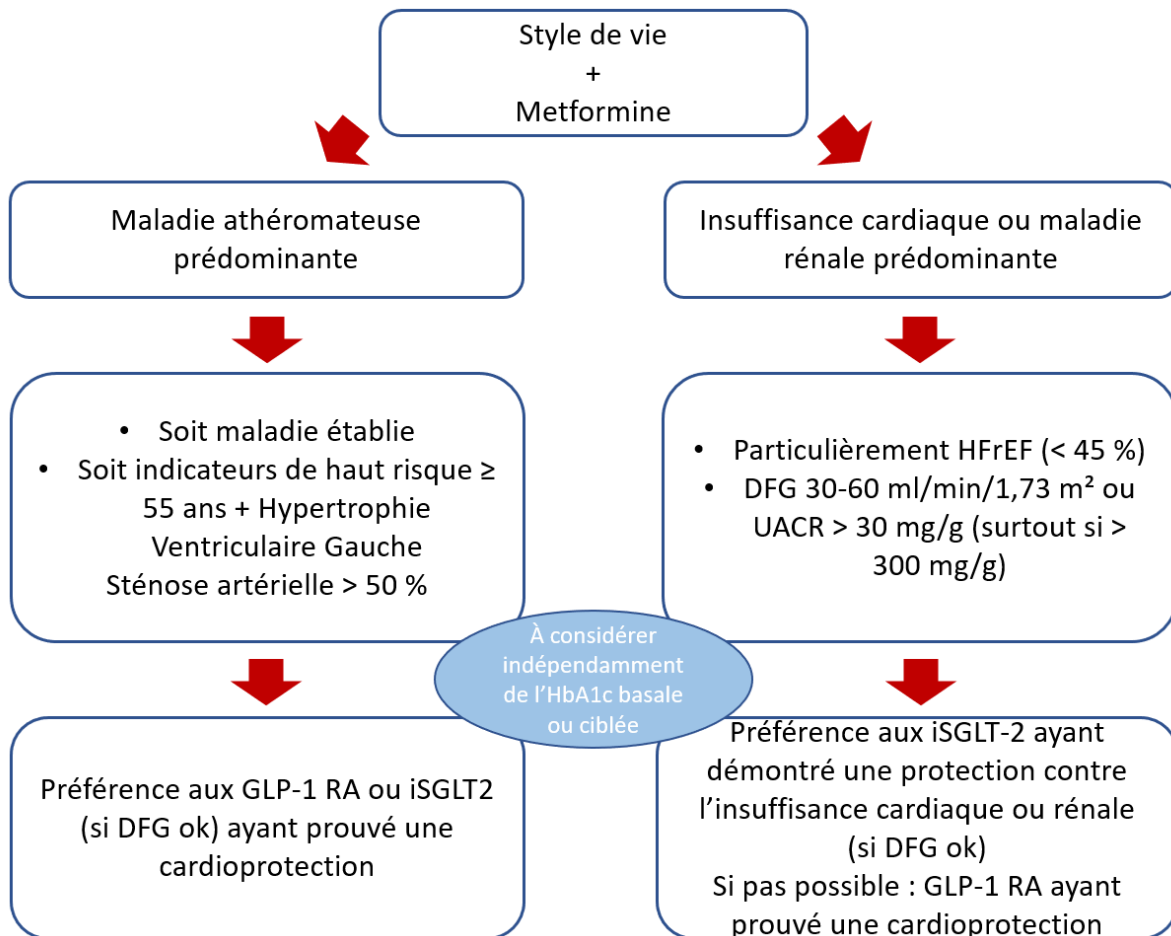
Les résultats de ces récentes études conduisent les sociétés savantes à adapter leurs recommandations en matière de stratégie médicamenteuse. En effet, elles segmentent chaque année davantage les profils de patients diabétiques afin de proposer des stratégies médicamenteuses toujours plus personnalisées et adaptées aux particularités de chaque patient.

C'est ainsi que les lignes thérapeutiques sont bouleversées. Par exemple, l'ADA et l'EASD recommandent en 2^e ligne thérapeutique depuis 2020 l'utilisation d'un GLP-1 RA (existant jusqu'alors seulement en forme injectable) chez les patients diabétiques atteint de maladies cardiovasculaires athéroscléreuses. En revanche, toujours en 2^e ligne, l'association américaine recommande l'utilisation d'un SGLT-2 chez les sujets diabétiques atteint d'insuffisance cardiaque, pour leur effet de classe de protection cardiovasculaire avec absence d'augmentation du rythme cardiaque.

A noter qu'il se passe la même chose pour la protection rénale. En effet, les patients diabétiques sont souvent des patients âgés polymédicamentés qui ont les reins très sollicités et fatigués. Ainsi, l'utilisation des SGLT-2 est également recommandée chez les patients souffrant de maladies rénales chroniques car cette classe pharmacologique a démontré une protection rénale à travers différentes études.

⁶⁷ Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPAREG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:102.

Figure 10 : Algorithme décisionnel proposé par l'ADA-EASD en 2020



Dans la pratique, les médecins et notamment les spécialistes au fait de l'actualité médicale, suivent ces recommandations récentes. Lors d'ateliers de groupes menés par l'industrie pharmaceutiques, on entend de plus en plus de diabétologues soucieux de soigner leurs patients dans leur globalité et pas seulement pour leur diabète. Ces pratiques permettent de faire évoluer la médecine vers une approche pluridisciplinaires où par exemple, diabétologues, cardiologues et néphrologues s'entendent pour décider du traitement le mieux adapté à un patient donné.

2. Les nouveaux et futurs traitements

2.1. GLP-1 Oral

2.1.1. Sémaglutide oral : Rybelsus®

◇ **Aperçu**

Déjà approuvé dans plusieurs pays, notamment aux Etats-Unis, le sémaglutide par voie orale développé par Novo Nordisk signe une petite révolution dans la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2.

Il s'agit du premier GLP-1 RA administré par voie orale, alors que tous les médicaments appartenant à cette classe thérapeutique étaient jusqu'alors administrés par voie injectable.

◇ **Mécanisme d'action**

Le défi de l'administration per os était de proposer une absorption suffisante de la substance active par voie digestive.

Pour y parvenir, les comprimés de Rybelsus® contiennent, en plus du sémaglutide, du salcaprozate de sodium, un promoteur d'absorption. De ce fait, après ingestion, le comprimé se dissout rapidement dans l'estomac et une forte concentration de salcaprozate de sodium neutralise le pH gastrique à proximité immédiate du comprimé protégeant ainsi les monomères de GLP-1 RA de la dégradation, tout en augmentant la perméabilité cellulaire et donc le passage des monomères de substance active vers le flux sanguin.

◇ **Le programme PIONEER**

PIONEER est un programme d'étude de Novo Nordisk rassemblant 10 études impliquant le sémaglutide oral (PIONEER 1 à 10).

Ces études comparent notamment l'efficacité de la molécule vs placebo, et vs certains SGLT-2, iDPP-4 et GLP-1 RA, définissent son profil de sécurité cardiovasculaire et rénale et se penchent sur la population nipponne en vue d'une commercialisation au Japon.

Sur l'ensemble des études, le sémaglutide oral réduit l'HbA1c de 1,0 à 1,8% tout en permettant une perte de poids moyenne allant de 2 à 5 kg.

Les résultats sont assez éloquentes : l'efficacité du produit est démontrée face à Jardiance® (SGLT-2), Januvia® (iDPP-4) et même Victoza® (le GLP-1 RA de Novo

Nordisk faisant référence). De même, l'étude PIONEER-6 établit la sécurité cardiovasculaire de Rybelsus.

Le profil de tolérance, notamment en matière d'effets indésirables gastro-intestinaux, reste très correct bien que ces effets soient légèrement plus nombreux que sont placebo et sous liraglutide.

◇ ***Ce que Rybelsus® change sur le marché***

Avant son arrivée, les GLP-1 RA étaient uniquement sous forme injectable et leur utilisation était alors retardée malgré des bénéfices incontestables sur l'atteinte des objectifs glycémiques, la perte de poids et la sécurité cardiovasculaire. Cette classe thérapeutique constituait le dernier rempart avant l'insulinothérapie.

L'arrivée d'une forme orale permet donc à Novo Nordisk de prétendre pouvoir casser les lignes thérapeutiques établies et placer leur nouveau GLP-1 RA en deuxième ligne, directement après la metformine, retardant potentiellement l'utilisation des iDPP-4 et des SGLT-2 dans le parcours thérapeutique du patient diabétique.

2.1.2. ORMD-0901

ORMD-0901 est un candidat de forme orale de GLP-1 RA développé par Oramed, et ayant atteint le stade des études clinique de phase 2.

La délivrance du produit utilisait la technologie POD qui consiste en l'encapsulation de la substance active avec des inhibiteurs de protéases et des promoteurs d'absorption dans des capsules pelliculées.⁶⁸

Cependant, l'absence de publications récentes sur le projet et l'arrivée imminente de Rybelsus® laissent à penser qu'il ne verra jamais le jour.

2.2. Les inhibiteurs des SGLT2

2.2.1. Les iSGLT-2 en France

Les inhibiteurs des SGLT-2 sont une classe d'antidiabétique très controversée en France. En effet, le pays a longtemps été l'un des seuls pays industrialisés à ne pas les rembourser ce qu'il a entraîné leur absence sur le marché français pendant de longues années, avant qu'ils n'y entrent enfin en avril 2020 avec le remboursement de la dapagliflozine.⁶⁹

⁶⁸ Minzhi Yu et al. Battle of GLP-1 delivery technologies. Adv Drug Deliv Rev. 2018; May; 130: 113-130.

⁶⁹ Journal Officiel de la République Française n°0079 du 1 avril 2020, texte n° 20, Arrêté du 24 mars 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

La Société francophone du diabète (SFD) et la HAS sont resté longtemps en total désaccord sur l'intérêt de cette classe médicamenteuse.

Dans un avis du 27 février 2019 concernant l'empagliflozine, la Commission de la transparence de la HAS a émis au contraire un avis défavorable à un remboursement de ce médicament, considérant « qu'il y a une perte de chances potentielle pour les patients de recevoir l'empagliflozine en lieu et place des alternatives disponibles » et que « ce médicament n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 »⁷⁰. La commission rappelle « l'existence d'un surrisque d'acidocétose en comparaison d'analogues du GLP-1 », ainsi que « celle de nouvelles données de tolérance issus de registres suédois et danois qui font état d'un signal d'amputation des membres inférieurs chez les patients exposés aux gliflozines ». Elle mentionne, en outre, son souhait de réévaluer le service médical rendu de la dapagliflozine et de la canagliflozine.

Selon le Pr Patrice Darmon, diabétologue à l'hôpital de la Conception à Marseille et premier signataire de la prise de position de la SFD, les infections génitales (x 3 à 6), généralement bénignes, « sont au vu des études la seule manifestation secondaire fréquente des gliflozines ». Même si leur probabilité de survenue est doublée, « les acitocétoses, qui sont un peu particulières car s'accompagnant de peu ou pas d'hyperglycémie, restent rares ». Quant au risque d'amputations distales des membres inférieurs, certaines études ont effectivement suggéré qu'il serait doublé, « mais les données sont discordantes et on ne sait pas s'il s'agit d'un effet propre à une molécule, la canagliflozine, ou d'un effet classe ».

En 2019, la SFD prend position et estime que le rapport bénéfices-risques de ces médicaments est « hautement favorable », et qu'au vu de la fréquence des effets indésirables rapportés « priver les diabétiques de type 2 de cette classe thérapeutique est une réelle perte de chance ».⁷¹ La SFD souligne que ces médicaments, qui sont commercialisés dans plus de 80 pays à ce jour (mais non en France), « ont des effets protecteurs incontestables au niveau cardiovasculaire et rénal, reproduits de façon très constante, à la fois dans les essais cliniques contrôlés versus placebo et dans les études d'observation versus comparateurs actifs ». Le consensus de 2019 de la SFD a donc proposé une place pour les iSGLT2 dès le stade de la bithérapie, ainsi qu'en

⁷⁰ Haute Autorité de santé. Commission de la Transparence. Avis du 27 février 2019. Empagliflozine.

⁷¹ Darmon P, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. Médecine des maladies Métaboliques. Mars 2019 ;13 (2):195-209.

trithérapie, une association étant possible avec toutes les autres classes médicamenteuses, y compris les injectables, et ce, avant même qu'un seul iSGLT-2 ne soit commercialisé sur le territoire français. Malgré tout, la société savante préconise « la poursuite d'une pharmacovigilance attentive dans des études post-marketing au long cours ».

On a donc longtemps eu un bras de fer entre d'un côté la HAS qui jouait la carte de la prudence vis-à-vis de la tolérance des iSGLT-2 et la SFD qui mettaient en avant des une balance bénéfice risque favorable au patient tout en discutant les études dans lesquelles certains problèmes de tolérance ont été observé.

Finalement, la HAS a accordé le remboursement d'un premier inhibiteur des SGLT-2 le 1^{er} avril 2020. Il s'agit de la dapagliflozine, commercialisée par AstraZeneca sous le nom commercial Forxiga[®], qui offre ainsi aux médecins une nouvelle corde à leur arc pour soigner le diabète.

2.2.2. Intérêt des iSGLT-2

◇ *Un mécanisme d'action sans perte d'effet à moyen ou long terme*

Le mécanisme d'action des iSGLT2 étant indépendant de la sécrétion résiduelle d'insuline ou de son action périphérique (voir partie 1.2.7), leur efficacité ne dépend pas de la qualité de la fonction des cellules bêta-pancréatiques ni du degré de résistance à l'insuline. Cela signifie que mis à parts les sujets présentant une insuffisance rénale sévère, la plupart des patients DT2 devraient être « répondeurs » à cette classe de médicaments indépendamment de leur phénotype, sans perte d'effet à moyen ou long terme comme c'est le cas avec beaucoup d'autres anti-hyperglycémiant.

◇ *Réduction de l'HbA1c*

Dans les études cliniques disponibles, l'efficacité des iSGLT-2 se traduit par une réduction de l'HbA_{1c} de 0,5 à 0,9% en moyenne. Comme souvent avec les médicaments antidiabétiques, cette efficacité est encore plus marquée chez les patients ayant une HbA_{1c} de bas élevée mais cette différence est encore plus marquée dans cette classe médicamenteuse.

◇ **Protection cardiovasculaire et rénale**

Les résultats de plusieurs essais de sécurité/protection cardiovasculaire menés avec les iSGLT-2 chez des patients DT2 ont montré des résultats impressionnants en termes d'amélioration du pronostic cardiovasculaire, de réduction du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de ralentissement de la progression de l'atteinte rénale. Ceci conduit à envisager l'utilisation des iSGLT2 de façon préférentielle dans différentes situations telles qu'une insuffisance cardiaque, une maladie rénale chronique ou en cas de maladie cardiovasculaire avérée.^{72, 73}

Cela constitue un véritable changement de point de vue dans le choix du traitement de l'hyperglycémie du patient DT2, orienté par son statut cardiovasculaire et rénal de façon prioritaire par rapport à l'effet antihyperglycémiant attendu. Ceci rejoint l'idée de la montée en puissance des paramètres cardiovasculaires et rénaux traités précédemment.

◇ **Autres avantages métaboliques**

Les mêmes études ont évalué d'autres paramètres que ceux liés au domaine cardiovasculaire. Il a été notamment montré que les iSGLT-2 n'exposent pas au risque d'hypoglycémie (sauf en association à un sulfamide hypoglycémiant, au répaglinide ou à l'insuline, dont les posologies devront le plus souvent être adaptées à la baisse).

De plus, ils engendrent une perte de poids moyenne de 2 à 4 kg. Cela s'explique par la perte calorique liée à la glycosurie.

A tout cela s'ajoute également un effet favorable sur la pression artérielle du fait de l'augmentation de la natriurèse, avec une réduction moyenne de la pression artérielle systolique de 4,0 mmHg et de la pression artérielle diastolique de 1,6 mmHg, ainsi qu'une réduction des taux sériques d'acide urique. Ces comorbidités étant assez

⁷² Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)--a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-23 e11.

⁷³ Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPAREG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:102.

fréquentes chez les sujets diabétiques, les iSGLT-2 pourraient présenter un avantage non négligeable chez bon nombre d'entre-eux.

◇ **Forme orale**

Les iSGLT-2 sont des médicaments développés sous forme orale ce qui présente un net avantage pour le patient en comparaison aux GLP-1 RA et à l'insulinothérapie. Cela permet de les utiliser de façon précoce dans la prise en charge du diabète et assure une observance supérieure qu'avec les médicaments injectables.

◇ **Utilisation possible chez le DT1 ?**

Le 25 mars 2019, l'EMA a approuvé l'utilisation de la dapagliflozine d'AstraZeneca en tant que traitement complémentaire de l'insulinothérapie chez le diabétique de type avec un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m².⁷⁴ Cette approbation fait de ce SGLT-2 le premier traitement oral pour le DT1 approuvé en Europe. L'indication a cependant été rejetée à la mi-juillet 2019 par la FDA pour des raisons de sécurité. En effet, l'agence américaine a estimé que l'augmentation du risque d'acidocétose diabétique était trop importante.

Ces deux décisions sont majoritairement basées sur les résultats de la même étude : DEPICT-1.⁷⁵

Cette étude montre les résultats obtenus après 52 semaines chez les patients DT1 mal contrôlés sous insulinothérapie ayant reçu 5 mg ou 10 mg de dapagliflozine versus placebo. On observe une réduction significative de l'HbA1c de -0,33% (groupe 5 mg) et -0,36% (groupe 10 mg), ainsi qu'une perte de poids significative allant jusqu'à -4,95% ainsi qu'une réduction significative de la dose journalière d'insuline nécessaire au maintien du contrôle glycémique.

Cependant, on a également observé une augmentation du taux de patients ayant vécu des effets indésirables majeurs dans les groupes ayant reçu le SGLT-2 (13,4% dans le groupe à 5 mg et 13,5% dans le groupe à 10 mg versus 11,5% dans le groupe placebo. Les événements hypoglycémiques étaient comparables dans les différents

⁷⁴ International Diabetes Federation. Diabetes Voice. 29 mars 2019. <https://diabetesvoice.org/fr/nouvelles-en-bref/un-traitement-oral-pour-le-diabete-de-type-1-autorise-pour-la-premiere-fois-dans-lue/>

⁷⁵ Dandona P et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patient With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. Diabetes Care. 2018;41:2552-2559.

groupes mais le taux d'acidocétose diabétique était plus que doublé dans le groupe de patients sous dapagliflozine 5 mg versus le groupe placebo (4,0% vs 1,9%).

On a donc une efficacité démontrée, une perte de poids et une réduction de la dose journalière d'insuline plaidant en faveur de l'approbation européenne mais également un problème de tolérance, en particulier avec une augmentation du risque d'acidocétose diabétique qui va dans le sens de l'avis de l'agence américaine.

◇ ***Des économies possibles***

Les iSGLT-2 présentent l'avantage de ne pas être des produits chers en comparaison avec les médicaments antidiabétiques arrivés récemment sur le marché. Par exemple, le Forxiga® (dapagliflozine) à un coup mensuel de 33€ contre 75,3€ pour Victoza® ou 68,88€ pour Trulicity® (GLP-1 RA).

Les SGLT-2 pouvant être une alternative à l'utilisation des GLP-1 RA ou du moins, une solution pour retarder la mise sous injectable, ils pourraient permettre de réaliser d'importantes économies sur les coûts directs liés à la prise en charge médicamenteuses des patients diabétiques de type 2. De même chez le patient DT1, comme on a pu voir que la dapagliflozine permettait de réduire significativement la dose journalière d'insuline, on peut imaginer que les coûts inhérents à l'insulinothérapie de ces patients diminueront également.

Au-delà de la réduction des coûts directs liés au traitement, les iSGLT-2 pourraient permettre de réduire les coûts liés aux complications du diabète. En effet, du fait de la protection rénale et cardiovasculaires qu'ils engendrent, ils pourront certainement réduire significativement les dépenses liées aux hospitalisations inhérentes à ces deux domaines.

2.2.3. Inconvénients des iSGLT-2

Malgré tous les avantages énoncés, les iSGLT-2 présentent des inconvénients qui peuvent freiner leur utilisation.

Tout d'abord, bien qu'ils apportent une protection rénale aux patients, leur mécanisme d'action a pour conséquence que leur effet anti-hyperglycémiant diminue progressivement avec la dégradation de la fonction rénale. Ces médicaments sont par ailleurs contre-indiqués lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 45 voire

60 ml/min/1,73m² selon la molécule considérée. Ils ne sont donc pas utilisables chez les patients avec une insuffisance rénale sévère voire modérée.

En ce qui concerne le profil de tolérance des SGLT-2, au-delà des problèmes d'acidocétose déjà évoquées, on peut citer une augmentation des infections génitales d'origine mycotique, ce qui reste globalement gérable en termes de prise en charge.

2.3. Insuline One Weekly

On entend par insuline one weekly une insuline lente qui serait administrée seulement une fois par semaine.

Ce sujet a fait l'objet d'une conférence lors des sessions de l'American Diabetes Association de 2020. En effet, différents laboratoires ont étudié cette piste, notamment Novo Nordisk, AstraZeneca, Eli Lilly, Hanmi et Rezolute mais la plupart des projets ont avorté.

Le leader mondial Novo Nordisk semble être le mieux parti dans la course avec son ICODEC[®] qui poursuit son programme d'études cliniques grâce à des résultats de phase 2b prometteurs en montrant des effets hypoglycémisants et une sécurité d'emploi comparables à l'insuline glargine U100 (Lantus[®]) chez des patients sous ADOs naïfs d'insuline atteints d'un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé.

Pour prolonger l'action de son insuline, Novo Nordisk a substitué 3 acides aminés afin de prévenir la dégradation enzymatique et assurer à la fois la stabilité et la solubilité de la molécule. En plus, une acylation en C20 permet une liaison forte et réversible à l'albumine sanguine, ralentissant la disponibilité de la fraction libre de la molécule.

L'intérêt de ces insulines hebdomadaires serait d'améliorer la qualité de vie des patients en leur épargnant une injection quotidienne. Ça serait également une avancée pour les phobiques de l'injection.

Mais il existe également des freins à l'utilisation de ce type d'insuline. En effet, le professeur Home, qui avait fait l'introduction de la conférence, avait déclaré : « Avec les insulines de 2^e génération que sont l'insuline glargine U300 et l'insuline dégludec, nous avons des insulines efficaces avec très peu de variabilité, qui sont flexibles et bien tolérées. Une insuline hebdomadaire devra faire ses preuves. ». Ainsi on peut se

poser la question du véritable intérêt d'une insuline hebdomadaire par rapport aux produits existant.

Un autre frein pourrait être le volume d'injection. En effet, une injection par semaine signifie qu'elle concentrera les unités nécessaires pour une semaine complète et impliquera donc nécessairement un volume d'injection plus important. De même, si la demi-vie est autour d'une semaine, cela implique une titration mensuelle lors de l'initiation et donc une longue période durant laquelle le patient ne recevra pas une dose optimale.

Il sera donc nécessaire de répondre à ces questions avant une éventuelle mise sur le marché.

2.4. Insulines non-injectables

2.4.1. Raisons de leur développement

L'insuline injectable en sous-cutanée est le standard de l'heure actuelle. Cependant, sa prescription et donc son utilisation est confronté à de nombreuses barrières, le plus souvent liées à son image. En effet, celle-ci est souvent associée à « la piqûre » et au dernier stade du diabète. On voit donc apparaître chez les patients, mais également chez les médecins, un phénomène de résistance psychologique à l'insuline. De même, l'insuline est souvent associée à l'apparition d'effets indésirables, notamment les hypoglycémies et la prise de poids, redoutées par les patients comme les médecins et pouvant conduire à des défauts d'observance voir à un arrêt du traitement.

Les formes alternatives de l'insuline semblent alors dotées d'avantages certains : elles permettraient notamment de lever les barrières psychologiques liées à la piqûre tout en améliorant l'observance et la qualité de vie des patients diabétiques insulinotraités.

De nombreuses firmes sont impliquées dans cette recherche. Cependant, seulement peu de données sont publiées et, pour des raisons évidentes de confidentialité et de secret industriel, nombreuses sont les sociétés qui rechignent à communiquer, d'autant qu'il s'agit souvent de petites sociétés de biotechnologie cherchant des investisseurs et/ou de grands groupes auxquels s'adosser afin de pouvoir s'engager dans un développement et une mise au point extrêmement coûteux.

2.4.2. Voie transdermique

◇ *Microaiguilles*

Le principe repose sur l'administration d'une insuline rapide mais dans le derme (et non plus par voie sous-cutanée) par un ensemble de micro-aiguilles. Cette technique facilite le passage, le transport, mais aussi la distribution de l'insuline dans l'organisme, permettant ainsi un effet plus rapide que par voie sous-cutanée.

L'autre avantage majeur réside dans le fait que l'administration est moins douloureuse et donc l'insuline mieux acceptée (en particulier chez les enfants DT1) augmentant alors l'observance du traitement.

Au-delà du simple dispositif, certaines technologies actuellement en étude innovent en tirant parti de certaines propriétés physiologiques propres aux diabétiques comme l'hypoglycémie. En 2015, une équipe de chercheurs de l'université de Caroline du Sud ont conçu un patch cutané muni de micro-aiguilles chargées de vésicules remplies d'insulines. Ce patch est un carré de 6 mm de côté et les aiguilles ont un diamètre de seulement 108 nm. Les vésicules contiennent de l'insuline et de la glucose-oxydase et sont constituées d'un polymère sensible à l'hypoxie, ce qui signifie qu'il devient perméable en l'absence d'oxygène. En cas d'hyperglycémie, le taux de glucose va augmenter et réagir avec les glucose-oxydase. Cette réaction va donc consommer l'oxygène présent localement ce qui va dégrader le polymère et ainsi libérer l'insuline. Cette technologie a été testée sur des souris rendues DT1 en 2015 et après plusieurs années de perfectionnement, elle a donné en février 2020 des résultats encourageants sur des porcs rendu eux aussi diabétiques.⁷⁶ L'équipe est en contact avec la FDA afin de pouvoir tester l'efficacité du produit chez l'homme.

Une autre initiative de développement d'un patch est en cours par l'entreprise américaine MC10. Ce patch fonctionne avec la détection du glucose dans la sueur. Le patch est composé de graphène incrusté de particules d'or et contient des capteurs capables de détecter l'humidité, le pH, le glucose (capteur enzymatique) et la température. La prise en compte de tous ces paramètres permettrait d'augmenter la précision de la mesure du glucose dans la sueur. Lorsque les capteurs détectent une élévation du taux de glucose, des micro-appareils de chauffage provoquent la dissolution

⁷⁶ UCLA Samuelli Newsroom. UCLA Researchers Develop Coin-Sized Smart Insulin Patch. 3 février 2020.

d'un polymère ce qui va libérer de la metformine via des micro-aiguilles.⁷⁷ D'autres travaux pourraient voir le jour afin d'évaluer le potentiel de cette technologie pour l'administration d'insuline. L'intérêt de cette technologie est qu'elle enregistre les données et pourrait permettre un suivi par les patients ainsi que par les professionnels de santé.

Les travaux avancent, mais de nombreux obstacles persistent, car si de tels systèmes à micro-aiguilles sont utilisés pour les vaccins, il existe des difficultés techniques et pratiques lorsqu'il s'agit d'administrations multiples et répétées d'une molécule de taille relativement importante comme l'insuline.

◇ **Ultrasons**

La piste de la sonophorèse est également à l'étude. Cette technique utilise les ultrasons pour améliorer le transport topique ou transdermique des médicaments en changeant la structure de la peau ou en favorisant un flux convectif à travers la peau.

Par exemple, le système UStrip™ envoie des ultrasons permettant l'administration d'une insuline rapide en facilitant son passage par « chauffage » et dilatation des pores cutanés. L'insuline est contenue dans un patch cutané et les ultrasons sont directement envoyés par le patch quand celui-ci est positionné sur le bras ou via un câble relié au patch quand celui-ci se trouve au niveau de l'abdomen. Les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont proches de celles de l'injection sous-cutanée, mais sans l'inconvénient de l'injection. Les études de phase 2 sont terminées et le développement clinique de phase 3 est en cours. L'objectif visé est le contrôle glycémique nocturne chez les patients DT2 au moyen d'une application le soir afin de réduire l'incidence des hypoglycémies nocturnes.

2.4.3. Voie orale

2.4.3.1. Les différentes stratégies d'administration orale

La voie orale présente de nombreuses contraintes. En effet, le système digestif comporte de nombreuses barrières physiques, enzymatiques et biochimiques qui représentent un frein à l'absorption et donc à la biodisponibilité de l'insuline.

⁷⁷ David Talbot. Controlling Diabetes With A Skin Patch. MIT Technology Review. 22 mars 2016.

Au cours des dernières décennies, différentes approches ont été élaborées afin d'améliorer cette biodisponibilité et garantir l'atteinte des organes cible de l'insuline.

◇ ***Insuline modifiée***

La modification de l'insuline a pour objectif d'éviter la dégradation enzymatique tout en améliorant son absorption intestinale. L'une des modifications les plus connues est la PEGylation, qui consiste en la greffe de polyéthylène glycol sur l'insuline, permettant ainsi de limiter les interactions avec les protéines sériques et de prévenir les dégradations enzymatiques.

Une autre modification de l'insuline est celle de la liaison d'un ligand qui va faciliter son endocytose via un récepteur. Par exemple, le couplage de la transferrine sur l'insuline par un pont disulfure est une stratégie pour augmenter l'endocytose de l'hormone. En effet, la transferrine est une protéine endogène en charge du transport du fer de l'intestin vers le foie, et qui permet à l'insuline de résister à la digestion engendrée par la trypsine et la chymotrypsine.

◇ ***Inhibiteurs de protéases***

Les inhibiteurs de protéases sont étudiés dans le but d'éviter la dégradation de l'insuline. Les plus utilisés sont les inhibiteurs de trypsine, chymotrypsine et carboxypeptidases.⁷⁸ Ils sont le plus souvent co-administrés avec l'hormone et peuvent aussi être associés à des promoteurs d'absorption (voir ci-après). Cependant, les inhibiteurs de protéases peuvent être la cause de plusieurs effets indésirables tels qu'une hypertrophie du pancréas et des troubles de la digestion. L'administration de ces agents peut alors engendrer à long terme des altérations du métabolisme.

◇ ***Promoteurs d'absorption***

Les promoteurs d'absorption sont utilisés afin d'augmenter le passage de l'insuline à travers la barrière intestinale. Il existe plusieurs types de promoteurs d'absorption, avec des actions bien différentes. Certains permettent d'ouvrir les jonctions serrées entre les cellules épithéliales, d'autres de dégrader localement les membranes cellulaires ou de diminuer la viscosité du mucus. Parmi les promoteurs d'absorption les plus utilisés, on trouve notamment les sels biliaires, les chélateurs du calcium, les

⁷⁸ Rekha M.R. et Sharma C.P. (2013), « Oral delivery of therapeutic protein/peptide for diabetes--future perspectives », International journal of pharmaceutics, vol. 440, n°1, pp. 4862.

acides gras, et les surfactants.⁷⁹ Les sels biliaires sont couramment utilisés pour leur capacité à dissocier les membranes cellulaires et ouvrir les jonctions serrées. Les chélateurs du calcium agissent en capturant les ions bivalents, ce qui engendre la rupture des jonctions intercellulaires dépendantes du calcium. Les acides gras augmentent la fluidité des phospholipides membranaires, permettent la restructuration de l'actine et engendrent alors l'ouverture des jonctions serrées. Enfin, les surfactants perturbent les lipides intercellulaires en modifiant leur orientation et leur fluidité, et permettent alors le passage de l'insuline par la voie paracellulaire.

Les promoteurs d'absorption sont souvent utilisés en co-administration avec des inhibiteurs de protéases afin de protéger l'insuline. L'utilisation de promoteurs d'absorption doit être particulièrement minutieuse et encadrée. En effet, l'ouverture de l'épithélium intestinal peut permettre non seulement à l'insuline d'atteindre le foie, mais également aux pathogènes biologiques tels que les toxines et les bactéries d'atteindre la circulation systémique et d'engendrer des complications plus ou moins graves.

◇ ***Vectorisation de l'insuline par des particules***

Une autre stratégie adoptée par les chercheurs depuis plusieurs décennies est la vectorisation de l'insuline. Elle repose sur l'encapsulation de l'hormone dans des vecteurs de nature lipidique ou synthétique. On peut notamment citer les approches utilisant les liposomes ou encore celles utilisant des polymères naturels ou synthétiques.

◇ ***Vectorisation via les nouvelles technologies***

Grace à la miniaturisation, les nouvelles technologies ont permis la naissance d'une nouvelle approche. Celle-ci consiste à avaler de minuscules appareils contenant de l'insuline et constitués d'une technologie permettant son injection directement dans les parois digestives.

2.4.3.2. Quelques projets prometteurs

◇ ***Insuline tregopil (IN-105)***

L'insuline Tregopil est une insuline rapide par voie orale qui est actuellement en cours de développement par le laboratoire biopharmaceutique Biocon.

⁷⁹ Khafagy E.-S., Morishita M., Onuki Y. et Takayama K. (2007), « Current challenges in non-invasive insulin delivery systems: A comparative review », *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 59, n°15, pp. 1521-1546.

L'IN-105 contient un excipient à base de caprate de sodium visant à améliorer l'absorption dans l'estomac et augmenter la biodisponibilité par voie orale.

Dans la mesure où le caprate de sodium est également capable d'augmenter la biodisponibilité de la metformine (le médicament utilisé en première intention chez les diabétiques de type 2) par un mécanisme d'action similaire, des essais sont en cours chez des sujets sains afin de tester l'effet de l'IN-105 sur la pharmacocinétique de la metformine.

◇ **ORMD-0801 (Oramed Ltd)**

ORMD-0801 est une nouvelle formulation d'insuline humaine orale, qui intègre à la fois un inhibiteur de protéase spécifique qui fournit un environnement protecteur pour les principes actifs, et un puissant activateur d'absorption qui favorise l'absorption de l'insuline à travers l'épithélium intestinal.

Plusieurs études montrant l'efficacité du médicament ainsi qu'une très faible incidence des hypoglycémies chez des patients diabétiques de type 2 adultes recevant un ou plusieurs ADOs, ont été présentés au cours des sessions de juin de l'American Diabetes Association de 2020.⁸⁰

◇ **Capsules tortues**

Dans une étude parue dans la revue Science, des chercheurs du MIT, du Brigham and Women's Hospital de Harvard et de l'entreprise Novo Nordisk, ont créé une capsule innovante. Pour éviter que l'insuline soit libérée dans l'estomac où elle risque d'être dégradée par les acides gastriques, les auteurs ont imaginé une capsule contenant elle-même une aiguille.

La pointe de l'aiguille est formée d'insuline lyophilisée et comprimée, grâce à un processus déjà utilisé pour d'autres médicaments. L'aiguille est située dans la capsule et fixée à un ressort maintenu par un disque de sucre. Une fois dans l'estomac, ce disque se dissout libérant le ressort et injectant l'aiguille dans la paroi de l'estomac.

La paroi de l'estomac n'ayant pas de récepteurs sensoriels pour la douleur, les patients ne devraient pas ressentir l'injection.

⁸⁰ Rosenstock, J et al. ORAL INSULIN (ORMD-0801) EFFECTS ON GLUCOSE PARAMETERS IN UNCONTROLLED T2DM ON OADs. 80' Scientific sessions of ADA. June 12-16 2020.

Le problème principal était de s'assurer que la capsule se positionne dans l'estomac de façon à ce que l'aiguille injecte toujours l'insuline dans la paroi de l'estomac et non pas dans la lumière de l'organe. Pour cela, l'équipe de chercheur s'est inspirée de la tortue léopard, une tortue africaine possédant une carapace en forme de dôme qui lui permet de toujours se remettre à l'endroit si elle roule. Les comprimés ont donc la même forme.

Figure 11 : Illustration des capsules tortues



2.4.4. Voie pulmonaire

Dès 1925, la voie pulmonaire fût la première alternative à l'injection sous-cutanée envisagée pour l'administration de l'insuline.⁸¹ En effet, la voie pulmonaire possède une vaste surface d'absorption qui est bien perfusée et dépourvue de peptidases. On ne sait cependant pas encore complètement comment fonctionne le mécanisme d'absorption de l'insuline au travers de l'épithélium pulmonaire.

L'Exubera® fut le premier médicament insulinique par voie inhalée approuvé en France, en 2006. Le produit, commercialisé par le laboratoire Pfizer, était une poudre sèche (en doses de 1 et 3 mg) administrée grâce à un inhalateur. Il a démontré une pharmacocinétique et pharmacodynamie semblable à celle d'une insuline rapide

⁸¹ Gänsslen M. Über inhalation von insulin. Klin Wochenschr. 1925;4: 71.

(insuline aspart) et a réduit significativement la glycémie postprandiale et l'HbA_{1c} des patients DT1 et DT2 au cours des essais clinique.

Cependant, le produit a été retiré du marché en 2007 pour différentes raisons. Tout d'abord, son absorption était plus importante chez les patients fumeurs et donc le risque d'hypoglycémie était accru chez ces derniers. De même, les patients devaient subir des explorations fonctionnelles respiratoires avant de commencer le traitement, puis tous les 6 mois. Une autre raison majeure fut son prix relativement important par rapports aux insulines sous-cutanées.⁸²

Plus récemment, la firme Mann-Kind avait commercialisé l'Afrezza[®] en partenariat avec Sanofi. Il s'agissait d'une insuline à action ultra-rapide se présentant sous forme de poudre se fixant par électrostatisme dans une structure de gélatine (technologie Technosphere[®]), projetée par un inhalateur dans les poumons, où elle se liquéfie et est absorbée. Mais comme pour Exubera[®], ce fut un échec commercial et le fabricant abandonne le produit en 2016 après seulement quelques mois de commercialisation aux Etats-Unis.⁸³ Là encore, les raisons sont multiples mais on peut citer un prix élevé, pas de réel avantage et une biodisponibilité de seulement 16% par rapport aux insulines par voie sous-cutanée.

La voie inhalée est donc envisagée depuis longtemps et certains produits ont réussi à arriver sur le marché sans parvenir à réellement se créer une place. A l'heure actuelle, aucun produit insulinique ne semble proche de voir le jour sous cette forme en France, mais les avancées technologiques pourront peut-être passer outre certaines barrières auxquelles les médicaments précédents ont été confrontés.

2.5. Glucagon nasal

Lors des épisodes d'hypoglycémies sévères, les patients diabétiques et en particulier les enfants dépendent d'un soignant ou d'un proche pour normaliser rapidement leur glycémie. L'injection de glucose hypertonique n'est réalisable que par une infirmière ou un médecin et leur intervention prend le plus souvent un temps qui est probablement dommageable pour les organes les plus sensibles à l'hypoglycémie

⁸² Flood T et al. Advances in insulin delivery systems and devices: Beyond the vial and syringe, *Insulin*. 2006;1:99-108.

⁸³ Catherine Ducruet. Diabète : Sanofi renonce à son insuline inhalée. *Les Echos*. 8 janvier 2016.

comme le cœur ou le cerveau. L'administration du glucagon pouvant être effectuée par un proche éviterait cet inconvénient ; aussi les patients diabétiques devraient tous disposer d'un kit d'injection, ce qui n'est pas toujours le cas. Cependant, l'expérience pratique montre que ces kits d'injection ne sont pas exceptionnels que des erreurs graves soient faites dans la technique d'injection quand ce n'est pas de l'insuline qui est administrée par erreur dans un climat d'urgence et d'affolement. La mise à disposition très prochaine du glucagon nasal permettra une avancée déterminante dans la gestion des hypoglycémies sévères qui demeurent la hantise des patients et de leur famille.

La présentation actuellement disponible du glucagon est la forme injectable qui nécessite une manipulation pour la reconstitution du produit puis une injection par voie sous-cutanée ou intramusculaire. L'obligation d'une conservation au froid est un frein à sa disponibilité et la durée de validité du produit est de 36 mois. Cependant, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement après la préparation. La dose recommandée est de 1 mg chez l'adulte tandis que chez les enfants de moins de 25 kg ou de moins de 6 ans la dose doit être réduite à 0,5 mg

La forme nasale se présente comme une poudre sèche de glucagon synthétique de 3 mg. Ce médicament est administré sous la forme d'un spray unidose qui est immédiatement utilisable sans manipulation. Le médicament ne nécessite pas de conservation au froid et, contrairement à la forme injectable, aucune aiguille n'est nécessaire. L'administration de cette forme de glucagon est donc très facile et immédiatement utilisable. Tous ces avantages sont essentiels, notamment chez les enfants diabétiques de type 1 dont les hypoglycémies sévères peuvent être efficacement et rapidement traitées par leurs parents, mais aussi par les assistantes maternelles ou les enseignants pour lesquels la voie injectable est un obstacle majeur.

Comme pour la voie injectable, la prise de glucides est indispensable dès que le niveau de conscience le permet pour la reconstitution des réserves de glycogène qui ont été épuisées par l'administration de glucagon.

Les laboratoires Eli Lilly ont soumis le glucagon nasal pour approbation aux organismes de réglementation représentés par la FDA aux États-Unis et l'EMA en

Europe au mois de juillet 2018 et a obtenu une autorisation en 2019. Il est disponible au Canada depuis janvier 2020 et devrait être disponible en France d'ici la fin de la même année.

3. Les pancréas artificiels hybrides

3.1. Définition

On entend par pancréas artificiels, des systèmes hybrides combinant une mesure continue du glucose, une pompe à insuline et un algorithme de contrôle. Ces systèmes portables visent à maintenir la glycémie en permanence dans un intervalle de sécurité, fixé par consensus entre 70 et 180 mg/dl. Leur spécificité par rapport aux dispositifs existants, qui arrêtent l'administration d'insuline par la pompe en cas d'hypoglycémie ou de prédiction d'hypoglycémie, est de réduire en sus le temps passé en hyperglycémie. Bien que des essais en vie réelle aient montré leur sécurité et leur efficacité, ces systèmes demeurent incomplètement automatisés, d'où leur nom de pancréas artificiels hybrides, et nécessitent des interventions des utilisateurs.

3.2. Un peu d'histoire

La difficulté de couvrir les besoins changeants en insuline des patients sous insulinothérapie a conduit dès les années 70' à penser à des dispositifs capables d'administrer l'insuline selon les niveaux et tendances d'évolution de la glycémie pour la maintenir à des valeurs proches de la normale. Cet objectif a été atteint par plusieurs équipes en Europe et en Amérique du Nord grâce à une mesure continue intraveineuse de la glycémie, d'une perfusion intraveineuse d'insuline, et au besoin de glucose, et d'algorithmes de contrôle dits « proportionnels-dérivés » (algorithmes PID) prenant en compte la différence entre la glycémie instantanée et la glycémie-cible et la rapidité de variation de la glycémie au fil du temps. Ces pancréas artificiels utilisés en milieu hospitalier étaient efficaces, mais pas ambulatoires, limitant la démocratisation de leur utilisation.

Les progrès en matière d'informatique et de miniaturisation ont permis le développement de petites pompes portables utilisant la voie sous-cutanée pour perfuser l'insuline dans les années 1980- 1990. Ce n'est qu'au début des années 2000' que des capteurs de glucose électro-enzymatiques insérés sous la peau ont permis de fournir une mesure suffisamment fiable du glucose interstitiel sur quelques jours,

étalonnée sur des mesures itératives ponctuelles de la glycémie. À partir de là, les évolutions technologiques ont revitalisé le projet de dispositifs permettant une administration sous-cutanée d'insuline selon les données continues de la glycémie, grâce à la connexion sans fil du capteur et de la pompe à un ordinateur portable, puis à un smartphone, qui s'occupe de la gestion de l'algorithme de contrôle.

Le véritable défi a été de prendre en compte les délais entre la glycémie et le signal du capteur et surtout entre la dose d'insuline administrée et son action. Une composante « intégrale » a été ajoutée aux algorithmes « proportionnels dérivés » pour prendre en compte le temps nécessaire à la correction de la glycémie. L'impossibilité d'agir suffisamment tôt sur la montée glycémique postprandiale a conduit au concept de systèmes hybrides où l'automatisation ne couvre que les variations glycémiques progressives des périodes nocturnes et interprandiale. Une intervention du patient reste nécessaire pour programmer un bolus proportionnel à la charge glucidique que le patient a prévu de consommer.

Des options alternatives ont compris une perfusion intrapéritonéale d'insuline d'action plus rapide et plus physiologique à partir d'une pompe implantée et une mesure intraveineuse du glucose au moyen de capteurs implantés au niveau de la veine cave supérieure ou de capteurs sous-cutanés. Ces assemblages connectés à un mini-ordinateur portable qui gérait l'algorithme ont montré une plus grande efficacité du contrôle glycémique automatisé, mais leur développement n'a pas été poursuivi en raison de la faible diffusion de l'insulinothérapie intrapéritonéale comme traitement du diabète.⁸⁴

3.3. Différents types d'algorithmes

Dans tous les cas, les algorithmes ont été testés successivement en simulation (« in silico »), puis dans des centres d'essais cliniques et enfin dans un environnement proche de l'ambulatoire puis en vie réelle.

3.3.1. Medtronic MiniMed 670G

Certaines équipes et le fabricant Medtronic sont restés fidèles aux algorithmes PID en y ajoutant une estimation de l'insuline active pour moduler l'algorithme. Le premier pancréas artificiel commercialisé après approbation de la FDA est le système

⁸⁴ Renard E et al. Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 121-7.

Medtronic MiniMed 670G qui fonctionne sur ce mode algorithmique, tout en restant hybride, c'est-à-dire avec annonce des repas par le patient. Sur la base de l'apport glucidique déclarés, des ratios individuels insuline/gramme de glucides et de l'insuline active, un calculateur de bolus propose une quantité d'insuline pour couvrir le repas que valide le patient. De la même façon, l'annonce d'une activité physique par le patient rend la cible glycémique visée par l'algorithme moins basse pour réduire le risque d'hypoglycémie.

L'étude prospective observationnelle de sécurité qui a permis l'approbation du système 670G a montré, chez 94 adultes de 22 à 75 ans, une augmentation moyenne du temps passé dans la cible 70-180 mg/dl (Time in Range) de 68,8 à 73,8 % sur 3 mois, une réduction du temps passé sous 70 mg/dl (en hypoglycémie) de 1,1 à 0,6 % et une baisse de l'HbA1c de 7,3 à 6,8 %, et chez 30 adolescents de 14 à 21 ans une augmentation moyenne du temps passé dans la cible 70-180 mg/dl de 60,4 à 67,2 % sur 3 mois, une réduction du temps passé sous 70 mg/dl non significative de 0,7 à 0,5 % et une baisse de l'HbA1c de 7,7 à 7,1 %. Aucune hypoglycémie sévère n'a été rapportée et seuls 11 cas d'hyperglycémie sévère ont été relatés, dont 5 liés à des problèmes de système ou de logiciel.^{85,86}

3.3.2. DREMED

Le groupe d'étude DREAM mené par une équipe israélienne a développé un algorithme « fuzzy logic ». Ce type d'algorithme repose sur l'expérience médicale pour adapter l'administration d'insuline, afin d'éviter les excursions en dehors de la cible. Cet algorithme a permis le premier essai en dehors de l'hôpital (bien qu'en milieu sécurisé) chez des enfants et adolescents. Il a montré son efficacité sur le contrôle de la glycémie nocturne⁸⁷. L'algorithme DREAMED a d'ailleurs été le premier à obtenir le marquage CE.

La plupart des autres groupes de recherche, dont ceux de Roman Hovorka à Cambridge et de l'International Artificial Pancreas Study Group, ont développé des algorithmes selon un modèle prédictif (modèle MPC). Ce type d'algorithme est fondé sur une prévision de l'évolution glycémique au cours des heures à venir en fonction de

⁸⁵ Bergenstal RM et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. JAMA 2016 ; 316 : 1407-8.

⁸⁶ Garg SK et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2017 ; 19 : 155-63.

⁸⁷ Phillip M et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. N Engl J Med 2013 ; 368 : 824-33.

l'insuline administrée et d'après la mesure continue de la glycémie qui fait ajuster la perfusion d'insuline afin que la glycémie reste dans un intervalle-cible ou atteigne une valeur-cible de référence. L'évolution glycémique est prédite selon un modèle d'action de l'insuline. Bien que plus adaptés que les algorithmes PID à la perfusion sous-cutanée d'insuline dont l'action est différée par le temps d'absorption et de diffusion de l'insuline par une capacité d'anticipation des mouvements glycémiques, ces algorithmes nécessitent aussi une annonce des repas et de l'activité physique pour délivrer des bolus préprandiaux ou modifier la cible glycémique et ainsi réduire les hyperglycémies postprandiales et les hypoglycémies à l'effort. Il s'agit donc aussi de pancréas artificiels hybrides. Ces algorithmes MPC ont fait à ce jour l'objet des études cliniques les plus longues atteignant les 6 mois, faisant appel à des schémas randomisés qui permettent de comparer le fonctionnement en boucle fermée à l'utilisation d'une pompe et d'une mesure continue de la glycémie par les patients. Des relations significatives ont pu être démontrées entre le temps passé en boucle fermée et le temps passé dans l'intervalle-cible consensuel 70-180 mg/dl ou l'HbA_{1c}.

3.3.3. Pancréas artificiels bihormonaux

Enfin, certaines équipes de recherche en Amérique du Nord ont évalué des pancréas artificiels bi-hormonaux associant une perfusion d'insuline, et si nécessaire de glucagon pour mieux prévenir le risque hypoglycémique. Leurs performances, généralement comparées à celles d'une pompe à insuline gérée par les patients sans mesure continue du glucose, ont présenté des caractéristiques voisines de celles des systèmes automatisés ne perfusant que de l'insuline, avec cependant un moindre temps passé en hypoglycémie, surtout en postprandial tardif et lors d'un exercice physique. Le bénéfice du glucagon apparaît surtout lorsque la cible glycémique fixée est plus basse. Les contraintes d'un double système de perfusion plus encombrant, la nécessité de changer quotidiennement la cartouche de glucagon peu stable en solution à température ambiante, l'innocuité inconnue de la perfusion de glucagon de façon prolongée sont à mettre en balance avec les bénéfices obtenus sur le contrôle glycémique par rapport à la seule perfusion d'insuline.

3.3.4. Le marché du pancréas artificiel

Le système Medtronic MiniMed 670G a été le premier, et demeure le seul aujourd'hui, à être approuvé pour le traitement du diabète de type 1. Lancé sur le marché américain durant l'été 2017, il a été adopté par plusieurs dizaines de milliers de patients diabétiques de type 1, traités par pompe à insuline préalablement ou non.

Parmi les candidats à une prochaine approbation de mise sur le marché, le système Tandem Control-IQ est sans doute le plus avancé. Il associe la pompe à insuline Tandem X2, où l'algorithme MPC développé par l'université de Virginie, et testé dans un grand nombre d'études cliniques au sein de l'International Artificial Pancreas Study Group, est implanté, et la mesure continue du glucose par le Dexcom G6. Des essais chez l'adulte et l'enfant sont en cours et devraient soutenir par leurs résultats la mise sur le marché.

Également conçu avec un hébergement de l'algorithme dans le système de perfusion d'insuline, le système Horizon qui doit coupler l'OmniPod d'Insulet à la mesure continue du glucose par Dexcom G6 est annoncé pour 2021. L'algorithme utilisé est de type prédictif (MPC) avec une zone glycémique-cible.

D'autres systèmes d'insulinothérapie automatisée ont conservé la structure des premiers systèmes expérimentaux ambulatoires élaborés à l'université de Cambridge et à l'université de Virginie pour l'International Artificial Pancreas Study Group. Une pompe à insuline est connectée sans fil à une plateforme mobile de gestion de l'algorithme de type tablette ou smartphone qui reçoit le signal de l'émetteur du dispositif CGM. Cette architecture permet d'utiliser différents modèles de pompe et de capteurs de glucose, sous réserve d'un accord de connexion des fabricants qui fournissent les codes de pilotage ou de réception et de filtrage du signal, et facilite le monitoring à distance qui peut conduire à des interventions téléphoniques des équipes de soins en cas de besoin. Le système Diabeloop élaboré en France emprunte cette structure et ces fonctions. Il utilise un algorithme de type MPC associé à un module de sécurité sur la dose d'insuline administrée par unité de temps. Les pompes utilisées ont été jusqu'à présent la pompe Cellnovo, puis la pompe Kaléido, tandis que la mesure du glucose en continu se fait par le dispositif Dexcom G6. Une étude randomisée contrôlée vient de démontrer la faisabilité de son utilisation en ambulatoire

sur 3 mois chez l'adulte et plusieurs études sont programmées pour consolider ces premiers résultats, le système ayant déjà obtenu un marquage CE.

3.3.5. L'avenir du pancréas artificiel

Les avis des patients ayant eu une expérience de ce type de matériel sont globalement positifs en ce qui concerne les résultats obtenus sur le contrôle glycémique, surtout en période nocturne où le bénéfice est le plus marqué.

Pour beaucoup, un axe d'amélioration passerait par une miniaturisation et d'une intégration des dispositifs, idéalement sous forme d'un « tout en un ». Les systèmes actuels restent en effet plutôt encombrants, en particulier lors des baignades, lors d'activités sportives ou lors de circonstances où la discrétion est recherchée. La contrainte du mode hybride est aussi mise en avant avec un souhait de pouvoir se libérer des annonces de repas. La disponibilité d'analogues de l'insuline d'action plus rapide pourrait améliorer les performances du contrôle postprandial, mais la dispense d'une annonce des repas en utilisant ces nouveaux analogues paraît improbable à l'heure actuelle.

La résolution de cette question ravive l'intérêt pour l'insulinothérapie par voie intrapéritonéale. Les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de cette voie d'administration, associées à une distribution plus physiologique de l'insuline avec premier passage hépatique, permettent de réaliser une insulinothérapie automatisée sans annonce des repas, efficace sur le contrôle glycémique postprandial. Le recours à cette voie de perfusion d'insuline peut être couplé au développement de capteurs de glucose intrapéritonéaux implantés durant plusieurs mois et capables de mesurer plus rapidement les variations glycémiques que les actuels capteurs sous-cutanés. Le tout pourrait être intégré dans un système de pancréas artificiel totalement implanté constituant un vrai organe artificiel intracorporel.

Au niveau algorithmique, l'adaptabilité automatisée avec le temps et les variations de besoins en insuline est un progrès attendu. L'intelligence artificielle peut être le moyen de répondre à cette demande par l'auto-apprentissage des variations de la sensibilité à l'insuline induites par différents facteurs : stress, changements saisonniers, cycle menstruel... La prise en compte d'informations issues d'autres capteurs, de fréquence cardiaque, des mouvements corporels, mesurant les lactates, mais aussi l'amélioration

en exactitude de la prédiction du profil glycémique, sont autant de moyens de rendre les algorithmes mieux adaptés en temps quasi réel.

4. La chirurgie

4.1. Greffe d'îlots de Langherans

Plutôt que de transplanter entièrement ou partiellement un pancréas à un patient diabétique, des études sont en cours pour ne greffer que les îlots de Langherans, partie endocrine de l'organe.

La greffe d'îlots de Langerhans permet de restaurer une sécrétion d'insuline endogène et de stabiliser la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 1 durant une période pouvant aller de quelques mois à plusieurs années.

Elle représente une alternative thérapeutique chez les diabétiques de type 1, greffés du rein, contre-indiqués à la transplantation de pancréas du fait de leur atteinte macro-vasculaire sévère. Elle peut être également proposée aux diabétiques de type 1 dont la fonction rénale est conservée mais dont le contrôle de la glycémie est difficile et l'équilibre instable malgré un traitement insulinique optimisé. Il s'agit en particulier de patients présentant des hypoglycémies sévères, fréquentes, soumettant le patient à un risque vital.

La technique repose sur plusieurs étapes :

La sélection du donneur

Le prélèvement pancréatique

L'extraction et l'isolement des îlots de Langherans

La purification de ces îlots

La transplantation

De la même manière que pour la transplantation pancréatique, un traitement immunosuppresseur à vie est nécessaire.

A l'heure actuelle en France, la greffe d'îlot de Langherans se fait essentiellement dans le cadre de protocoles cliniques. Il ne s'agit donc pas d'une technique généralisée accessible à tous.

4.2. La chirurgie bariatrique

4.2.1. Définition

La chirurgie bariatrique désigne les interventions chirurgicales de perte de poids en cas de surpoids excessif. On a ainsi recours à différentes procédures telles que le bypass gastrique, la sleeve gastrectomie ou l'anneau gastrique. En fonction de l'intervention, l'estomac est rétréci et le circuit alimentaire contourne l'estomac.

4.2.2. Concept de chirurgie métabolique

Certes, la perte de poids induite par ce type de chirurgie est un facteur d'amélioration de l'équilibre glycémique, notamment grâce à une augmentation de la sensibilité à l'insuline et via une baisse de l'insulinorésistance périphérique. Cependant, la résolution précoce du diabète, dans les jours suivant un bypass gastrique et avant même que la perte de poids soit significative suggère que d'autres mécanismes indépendants de la perte de poids pourraient être impliqués.

Plusieurs hypothèses sur les mécanismes de rémission du diabète de type 2 indépendants de la perte de poids ont été avancées parmi lesquelles celle des modifications de sécrétion des incrétines, notamment observées après court-circuit digestif. D'autres mécanismes ont été suggérés et sont à l'étude tels que les modifications du microbiote intestinal, la modification du cycle entéro-hépatique des sels biliaires, l'activation de la néoglucogenèse intestinale...

Si l'amélioration du diabète de type 2 après chirurgie implique des mécanismes indépendants de la perte de poids, se pose la question d'opérer des diabétiques dans le seul but d'améliorer l'équilibre glycémique, quel que soit leur poids initial. C'est le concept de chirurgie métabolique et de traitement chirurgical du diabète.

A l'heure actuelle, la HAS recommande ce type de chirurgie uniquement chez des patients avec un IMC > 35. Cependant, des patients avec un IMC inférieur à 35 mais ne parvenant pas à contrôler leur glycémie avec un traitement conventionnel peuvent être inclus dans des études. Cela est dû à la prise de position récente des sociétés savantes, qui ouvrent cette option thérapeutique aux patients avec un IMC < 35. Cependant, les études actuellement à disposition n'offrent que peu de recul sur l'utilisation de la chirurgie chez ces patients sur le long terme mais les études en cours permettront certainement de savoir s'il est pertinent d'ouvrir ces interventions à l'ensemble des diabétiques de type 2.

4.2.3. Efficacité de la chirurgie bariatrique chez les patients DT2

On constate que l'amélioration de l'équilibre glycémique est souvent obtenue après chirurgie mais cela ne conduit pas forcément à la rémission du diabète.

Son efficacité a été initialement montrée en 2004 dans une étude suédoise incluant 2 cohortes de plus de 2000 patient chacune, les uns opérés par chirurgie bariatrique, les autres traités médicalement. On a pu observer un taux de rémission significativement supérieur chez les patients opéré avec 72% de rémission vs 21% à 2 ans, et 36% vs 10% à 10 ans.⁸⁸ On observe d'ailleurs que les résultats à plus long terme (au-delà de 5 ans) sont moins satisfaisants que ceux obtenus à court terme (2 ans).⁸⁹

⁸⁸ Sjostrom L et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2 683-93.

⁸⁹ Mingrone G et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an openlabel, single-centre, randomised controlled trial. Lancet 2015 ; 386 : 964-73.

CONCLUSION

Depuis la découverte de l'insuline, la prise en charge du diabète n'a jamais cessé d'évoluer. La complexité de la physiopathologie de cette maladie chronique a permis le développement d'un véritable arsenal thérapeutique constitué de multiples classes médicamenteuses ayant chacune leurs avantages et inconvénients. Ces classes médicamenteuses sont elles-mêmes épaulées par de nombreux dispositifs médicaux qui intègrent les dernières innovations technologiques disponibles.

Face à la diversité des options thérapeutiques, la nécessité de faire évoluer les pratiques pousse les sociétés savantes en diabétologie à mettre à jour leurs recommandations en matière de prise en charge afin de guider les praticiens dans l'adoption des nouveaux outils à leur disposition. Cependant, la multiplicité de recommandations souvent bien différentes selon les pays peut constituer un frein à l'évolution de la prise en charge, les médecins se perdant parfois dans un trop plein d'informations divergentes.

Les complications provoquées par le diabète poussent également à entrevoir le diabète simplement comme l'une des composantes d'un état de santé général qui intègre d'autres dimensions comme la sphère cardiovasculaire ou la sphère rénale, d'où la nécessité d'adopter des stratégies thérapeutiques de plus en plus personnalisées grâce aux propriétés bénéfiques des produits disponibles sur ces sphères. Cette approche soulève également la question de la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire, qui ne pourra aboutir que grâce à l'amélioration de la communication entre les différents spécialistes.

Enfin, l'augmentation de la prévalence du diabète est aussi chronique que la maladie elle-même. Cette augmentation de la prévalence va fatalement avoir des répercussions économiques sur le système de santé.

Ainsi, les défis de la prise en charge du diabète sont encore nombreux et devraient continuer d'évoluer à mesure qu'elle se complexifie.

ANNEXES

Liste des figures

Figure 1 : Prévalence estimée du diabète chez les adultes de 20 à 79 ans en 2017

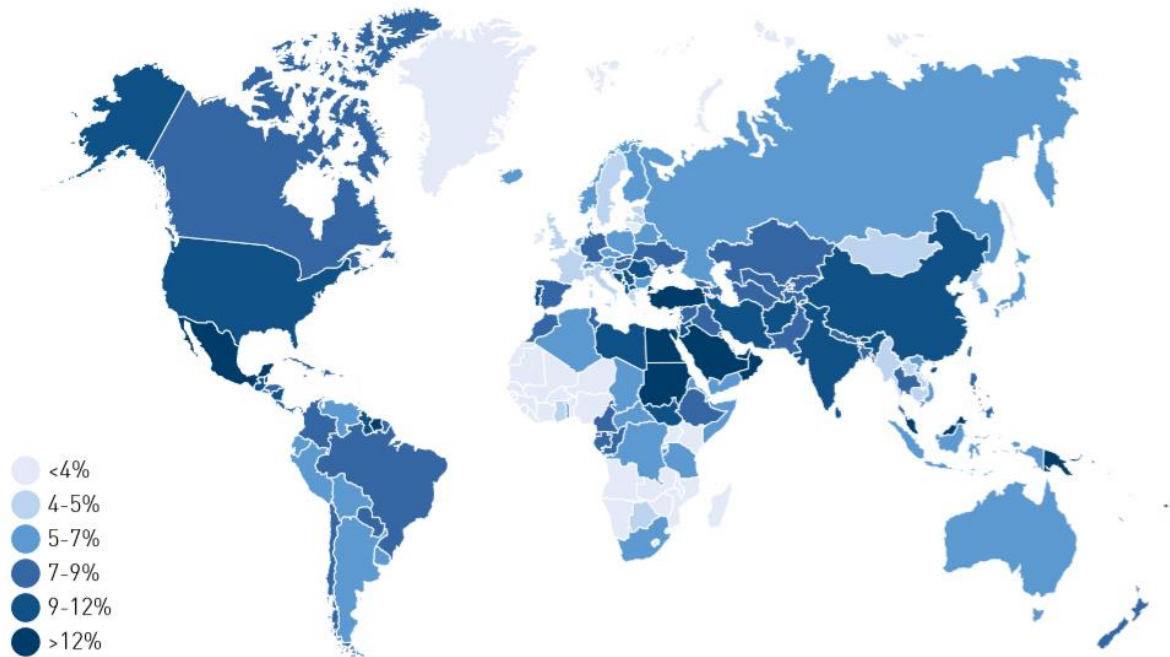


Figure 2 : Physiopathologie du diabète de type 1

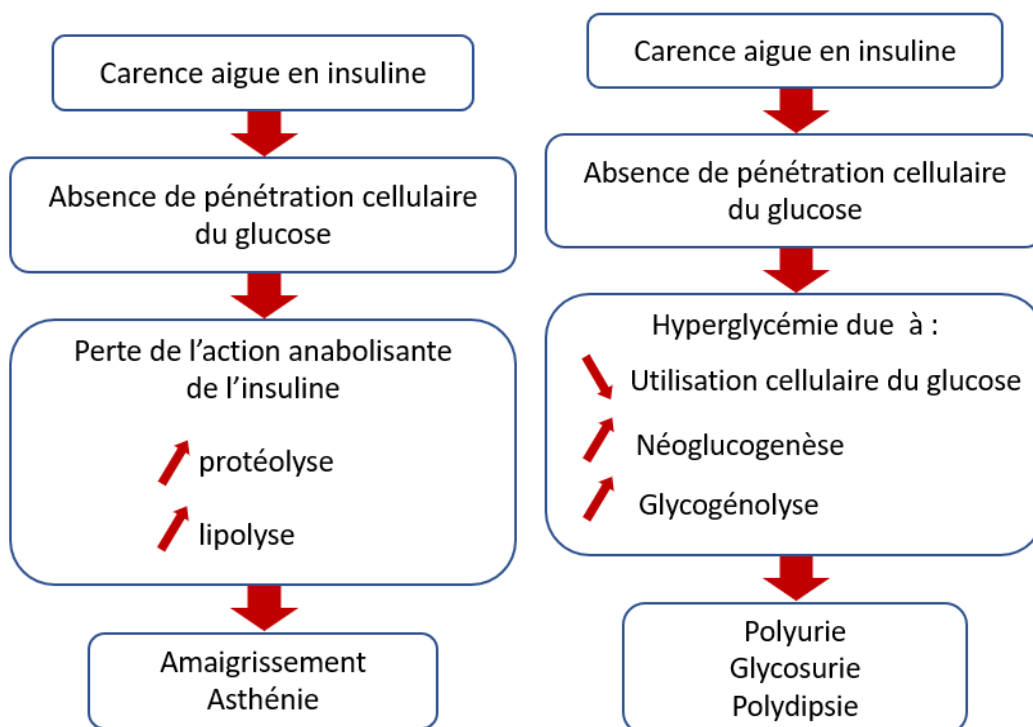


Figure 3 : Variation de la concentration sanguine d'insuline au cours de la journée avec un schéma basal-bolus

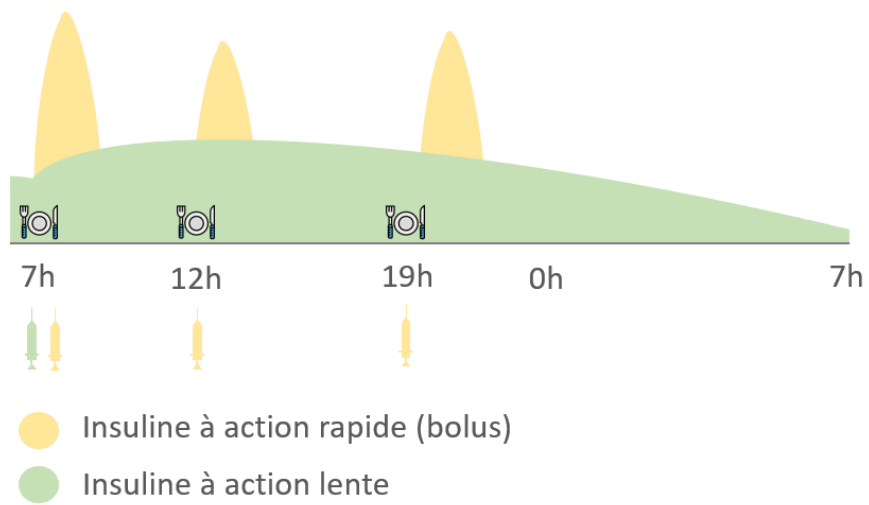
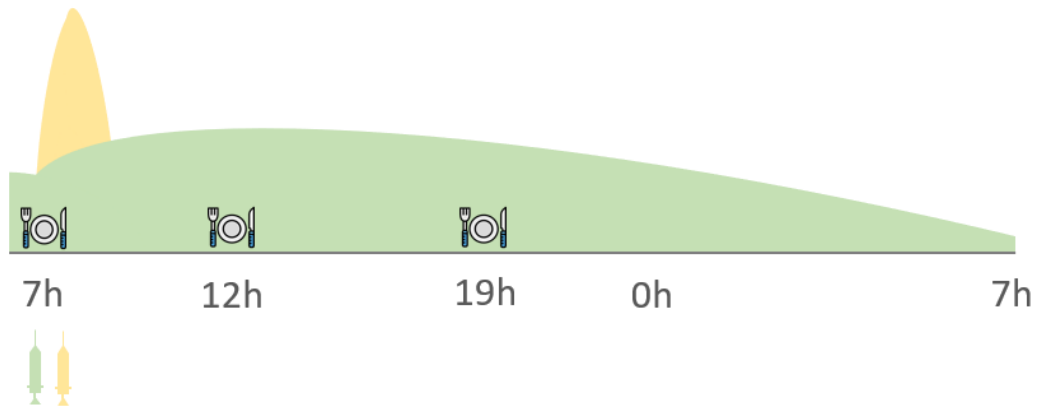
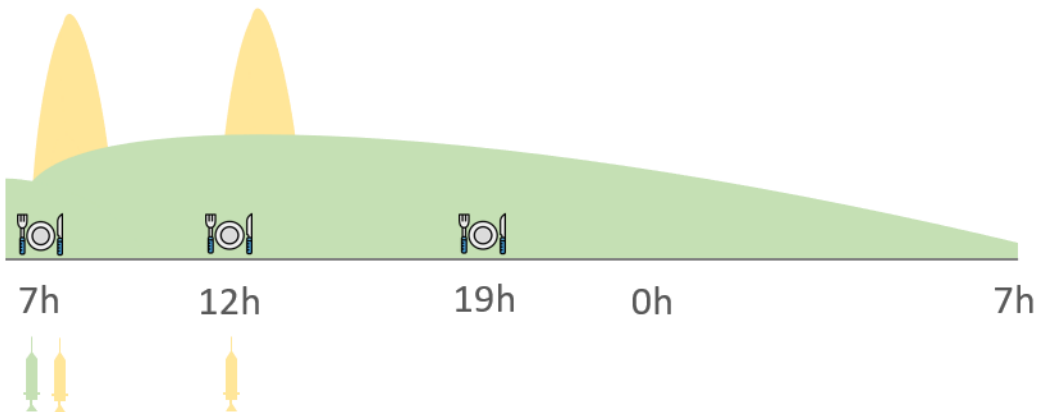


Figure 4 : Evolution de la concentration sanguine d'insuline au cours de la journée lors des différentes étapes d'intensification par injections d'insuline rapide

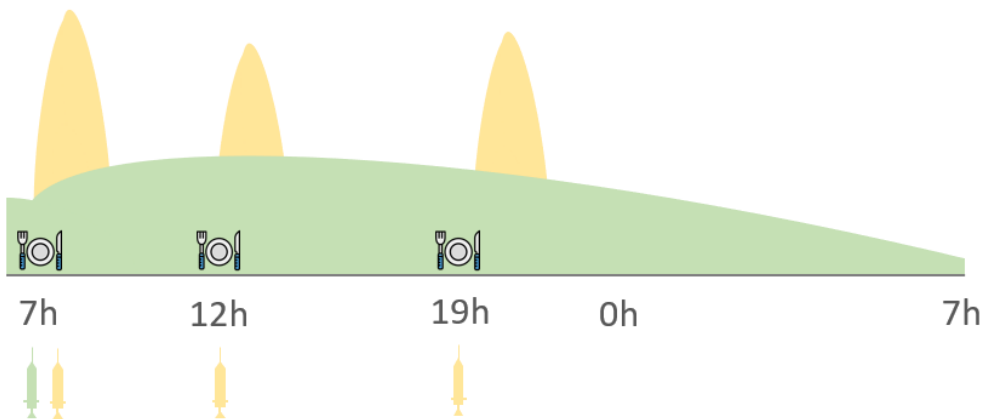
Introduction d'un premier bolus insuline rapide



Introduction d'un deuxième bolus d'insuline rapide



Introduction d'un troisième bolus d'insuline rapide : Schéma ultime



- Insuline à action rapide (bolus)
- Insuline à action lente

Figure 5 : Arbre de décision de la stratégie médicamenteuse des recommandations de la HAS de 2013

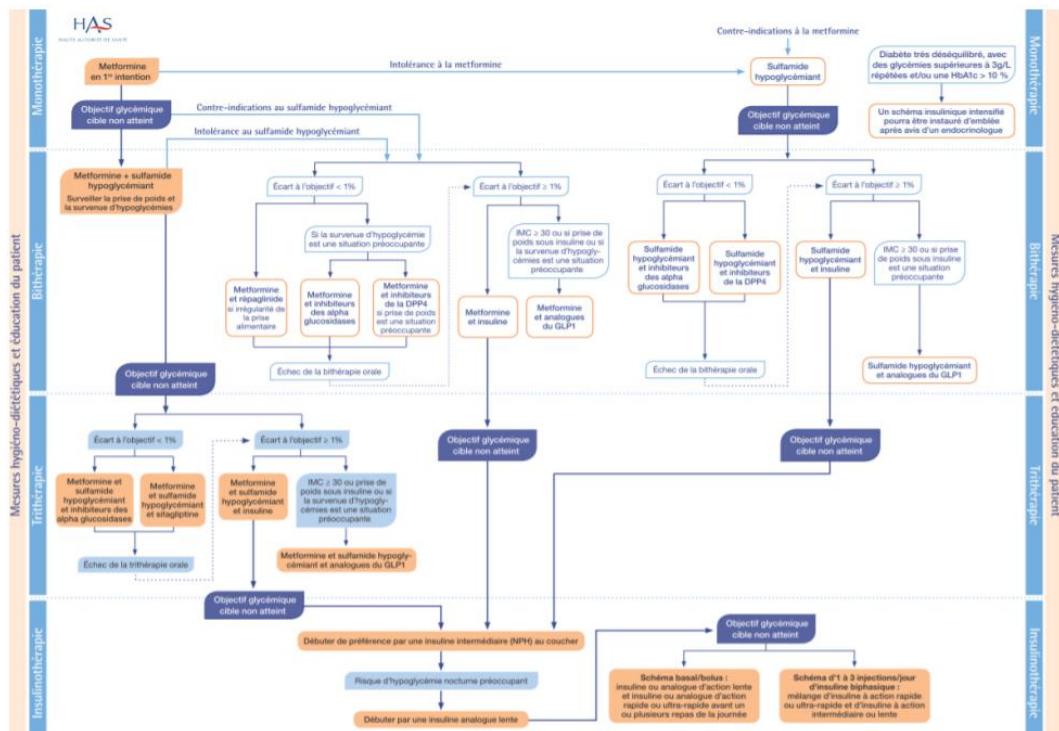


Figure 6 : Variabilité glycémique de deux patients DT2 à taux d'HbA_{1c} comparable

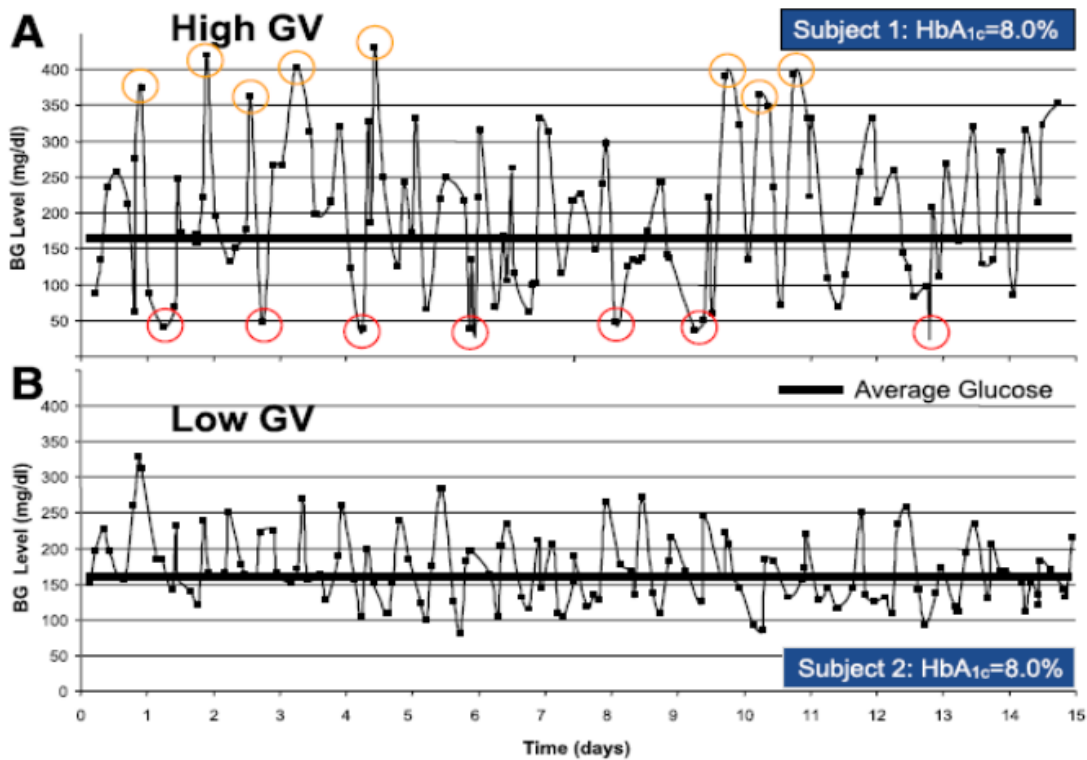


Figure 7 : Variabilité glycémique de 2 patients DT1 à taux d'HbA_{1c} comparable

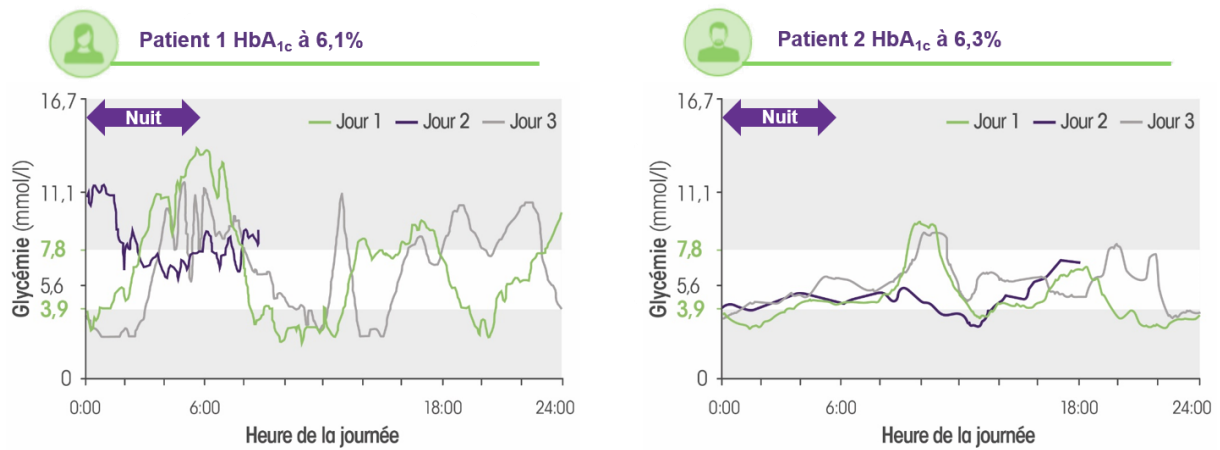


Figure 8 : Prévalence de la rétinopathie diabétique altérant la vision en fonction du time in range chez les patients DT2

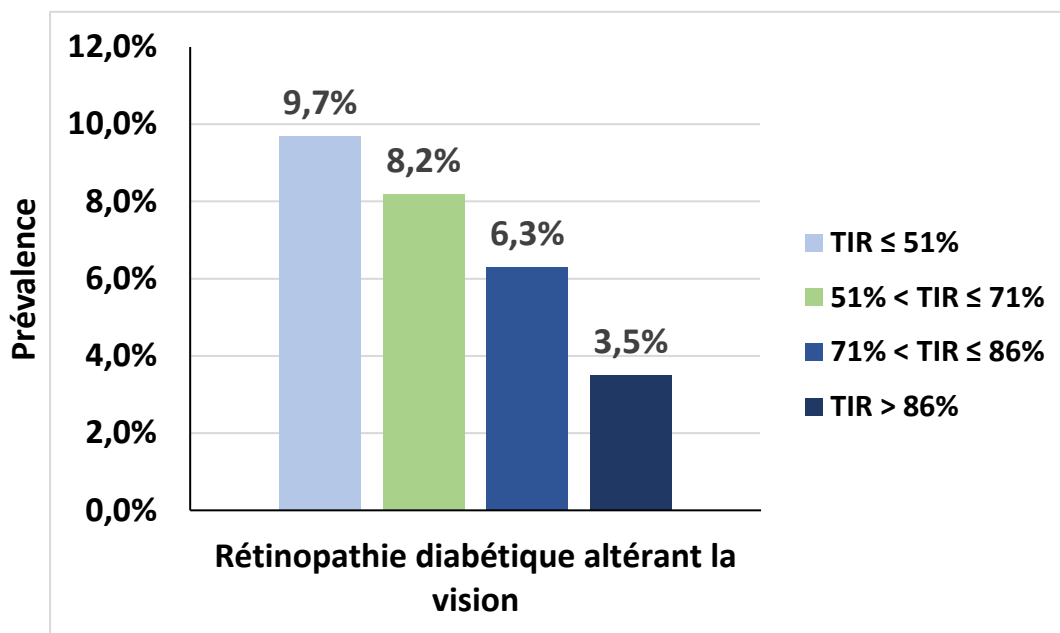


Figure 9 : Contribution de l'hyperglycémie basale et postprandiale dans l'hyperglycémie globale chez des patients DT2

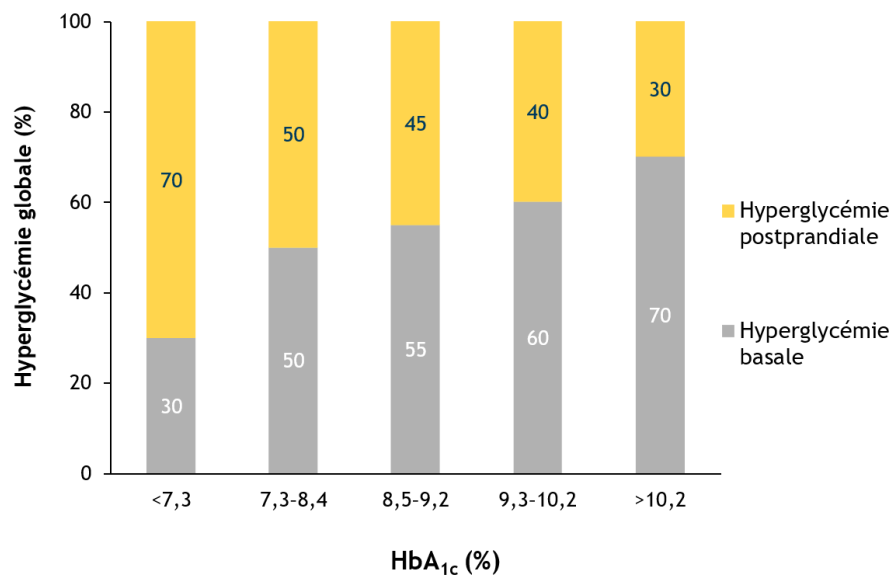


Figure 10 : Algorithme décisionnel proposé par l'ADA-EASD en 2020

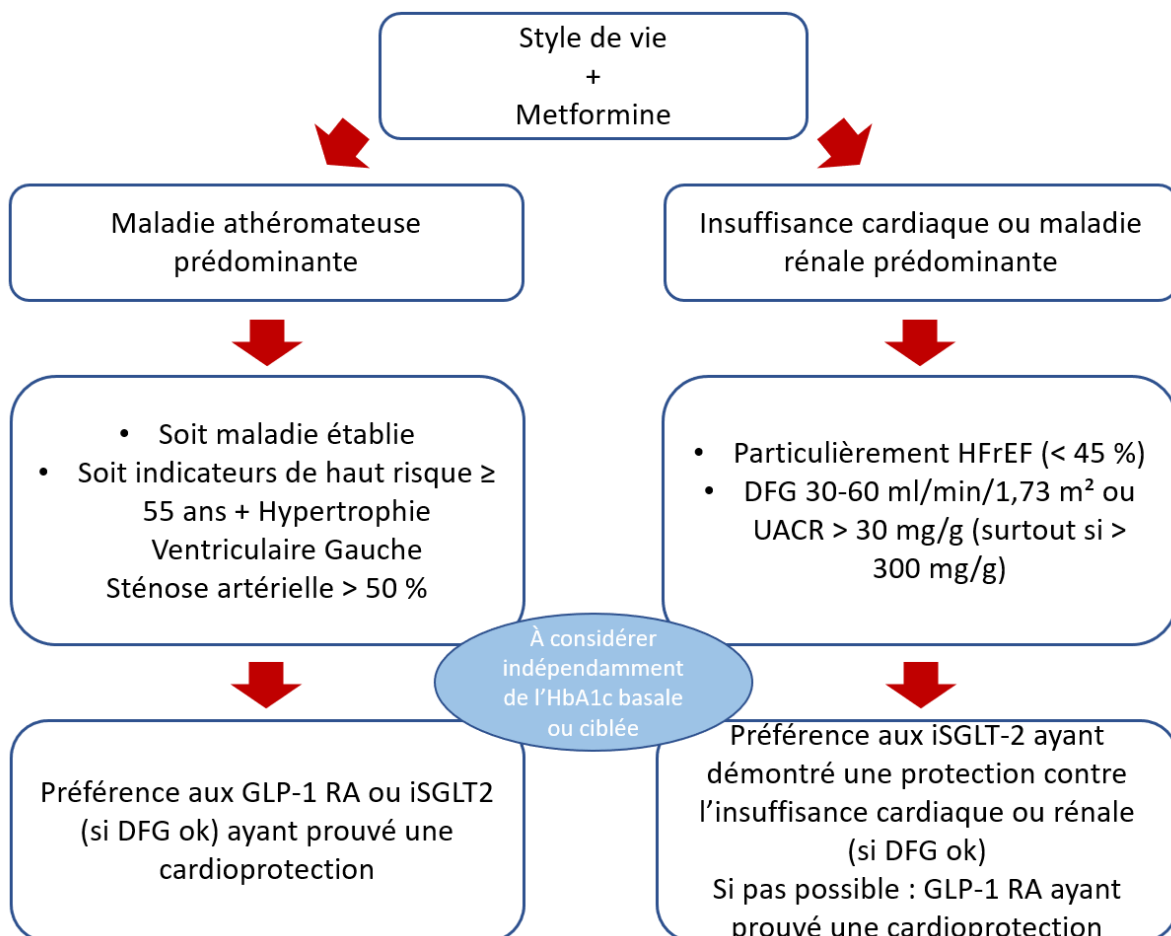


Figure 11 : Illustration des capsules tortues



Liste des tableaux

Tableau 1 : Valeurs glycémiques seuils pour le diagnostic du diabète

	Glycémie à jeun (GAJ)	
	g/L	mmol/L
Diabète	≥ 1,26 g/L	≥ 7 mmol/L
Intolérance au glucose (prédiabète)	≥ 1,1 g/L et < 1,26 g/L Faire un test HGPO pour confirmer le résultat	≥ 6,1 mmol/L et < 7 mmol/L
Normal	< 1,1 g/L	< 6,1 mmol/L

Tableau 2 : Signes cliniques de l'hypoglycémie

Signes adrénergiques	Signes neurologiques	Signes au cours du sommeil
Sueurs Pâleurs Céphalées Tachycardie Palpitations	Troubles visuels Vertiges Fourmillements des extrémités Confusion Convulsions Coma	Cauchemars Céphalées Nausées/vomissements Transpiration excessive

Tableau 3 : Recommandations internationales sur les valeurs cibles de la glycémie postprandiale et le moment de sa mesure après le repas

	ADA	CDA	AACE/ACE	ESC/EASD	IDF
Glycémie postprandiale	< 10 (mmol/l)	5 à 10 (mmol/l)	< 7,8 (mmol/l)	< 9 ou 10	9
Temps après repas	1h à 2h	2h	2h	∅	1h à 2h

RÉFÉRENCES

- ¹ Atlas du Diabète de l'IDF, 8^e édition
- ² Atlas du Diabète de l'IDF, 8^e édition
- ³ Atlas du Diabète de l'IDF, 8^e édition
- ⁴ <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france>
- ⁵ Santé Publique France, 27-28, novembre 2017
- ⁶ BEH, Santé Publique France, 27-28, novembre 2017
- ⁷ https://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9moglobine_glyquée
- ⁸ Fagot-Campagna, A. (2000). Emergence of type 2 diabetes in children: epidemiological evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1395-1402.
- ⁹ Atlas du Diabète de l'IDF, 8^e édition.
- ¹⁰ LE PRE-DIABETE : UN ENJEU MAJEUR DE SANTE PUBLIQUE. Article du CHU de Nantes. https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/090602_prediabete_site_internet_2_1295530993101.pdf
- ¹¹ Abrégés Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, Edition Masson, 2007
- ¹² Risque cardio-vasculaire et diabète, Professeur Pierre-Yves BENHAMOU, Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble
- ¹³ Guide Parcours de soins du diabète de type 2 chez l'adulte, Haute Autorité de Santé, mars 2014.
- ¹⁴ <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/06/09/10928-antidiabetiques-actos-competact-retires-marche>
- ¹⁵ Dorosz, 36^e édition (2017), p752
- ¹⁶ RCP Glucophage®
- ¹⁷ RCP Diamicon®
- ¹⁸ HAS (2013). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2
- ¹⁹ RCP Diamicon®
- ²⁰ Dorosz, 36^e édition (2017), p757
- ²¹ Etude UKPDS
- ²² Avis de la Commission de Transparence de la HAS, 4 mars 2015, Novonorm® comprimés
- ²³ RCP Novonorm®
- ²⁴ Dorosz, 36^e édition (2017), p759
- ²⁵ Recommandation de bonnes pratiques de la HAS, Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, janvier 2013.
- ²⁶ Dorosz, 36^e édition (2017), p761
- ²⁷ AJ. Scheen. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2015
- ²⁸ AS Abdelmoneim DT Eurich PE Light. Cardiovascular safety of sulphonylureas: over 40 years of continuous controversy without an answer. *Diabetes Obesity Metab* 2015
- ²⁹ Dorosz, 36^e édition (2017), p755
- ³⁰ Recommandation de bonnes pratiques de la HAS, Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, janvier 2013.
- ³¹ Recommandation de bonnes pratiques de la HAS, Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, janvier 2013.
- ³² Diabétologie, Masson 2010, chapitre 7, page 121
- ³³ Monographie de Novorapid®, page 3
- ³⁴ Monographie de Levemir®, page 42
- ³⁵ Hermansen K, Dereziński T, Kim H, Gall M-A. Treatment with insulin detemir in combination with oral agents is associated with less risk of hypoglycaemia and less weight gain than NPH insulin at comparable levels of glycaemic improvement in people with Type 2 diabetes (Abstract). *Diabetologia* 2004;47(Suppl. 1): A273-4.
- ³⁶ Janka H.U. et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(2):254-59.
- ³⁷ Hirsch I. Insulin analogs. *N Engl J Med* 2005;352: 174-83
- ³⁸ Diabétologie, Masson 2010, chapitre 7, page 125 à 128
- ³⁹ Recommandation de bonnes pratiques de la HAS, Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, janvier 2013.
- ⁴⁰ Dorosz, 36^e édition (2017), p746
- ⁴¹ Yki-Jarvinen H. *Diabetes Care* 2001; 24,4: 758-767.
- ⁴² Lindstrom T et coll. *Diabetes care* 1994; 17, 7, 719-21.

- ⁴³ Bergenstal R et al. Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369:224-232
- ⁴⁴ Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986.
- ⁴⁵ UKPDS, Holman RR et al. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589.
- ⁴⁶ Kovatchev B & Covelli C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia. *Diabetes Care* 39:502-510 (2016).
- ⁴⁷ Buckingham et al. Clinical Overview of Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2008; Mar; 2(2): 300-306.
- ⁴⁸ Kovatchev B & Covelli C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia. *Diabetes Care* 39:502-510 (2016).
- ⁴⁹ Martyn-Nemeth P, et al. Fear of Hypoglycemia: Influence on Glycemic Variability and Self-Management Behavior in Young Adults with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017; 31:735-741.
- ⁵⁰ Hermanides J, et al. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2010;38:838-42.
- ⁵¹ Akrivos J, et al. Glycemic control, inflammation, and cognitive function in older patients with type 2 diabetes. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015; 30:1093-100.
- ⁵² Battelino T et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019 Aug; 42(8): 1593-1603.
- ⁵³ Lu, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Nov;41(11):2370-2376.
- ⁵⁴ Del Prato S et al. The importance of first-phase insulin secretion: implications for the therapy of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17 : 164-74.
- ⁵⁵ International Diabetes Federation Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 ; 103 : 256-68.
- ⁵⁶ Brod M et al. postprandial hyperglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes: a webbased survey in Germany, the UK, and USA. *Diabetes Ther* 2016 ; 7 : 335-48.
- ⁵⁷ Bonora E et al. Prevalence and correlates of postprandial hyperglycaemia in large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006 ; 49 : 846-54.
- ⁵⁸ Monnier L et al. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 881-5.
- ⁵⁹ HAS. Recommandations de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013.
- ⁶⁰ Mahmood SS et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular diseases: a historical perspective. *Lancet* 2014 ; 383 : 999-1008.
- ⁶¹ Stamler J et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Interventional Trial. *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 434-44. 3.
- ⁶² Lyons TJ, Jenkins AJ. Glycation, oxidation and lipoxidation in the development of the complications of diabetes: a carbonyl stress hypothesis. *Diabetes Rev* 1997 ; 5 : 365-91. 16.
- ⁶³ The ORIGIN Trial Investigators et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012; 367(4):319-328.
- ⁶⁴ Pfeffer MA et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(23):2247-2257.
- ⁶⁵ Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J* 2013;166:823-30 e5
- ⁶⁶ Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)--a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-23 e11.
- ⁶⁷ Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPAREG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:102.
- ⁶⁸ Minzhi Yu et al. Battle of GLP-1 delivery technologies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018; May; 130: 113-130.
- ⁶⁹ Journal Officiel de la République Française n°0079 du 1 avril 2020, texte n° 20, Arrêté du 24 mars 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

- ⁷⁰ Haute Autorité de santé. Commission de la Transparence. Avis du 27 février 2019. Empagliflozine.
- ⁷¹ Darmon P, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. Médecine des maladies Métaboliques. *Mars 2019 ;13 (2):195-209.*
- ⁷² Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)--a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J 2013;166:217-23 e11.*
- ⁷³ Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPAREG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol 2014;13:102.*
- ⁷⁴ International Diabetes Federation. Diabetes Voice. 29 mars 2019. <https://diabetesvoice.org/fr/nouvelles-en-bref/un-traitement-oral-pour-le-diabete-de-type-1-autorise-pour-la-premiere-fois-dans-lue/>
- ⁷⁵ Dandona P et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patient With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes Care. 2018;41:2552-2559.*
- ⁷⁶ UCLA Samueli Newsroom. UCLA Researchers Develop Coin-Sized Smart Insulin Patch. 3 février 2020.
- ⁷⁷ David Talbot. Controlling Diabetes With A Skin Patch. MIT Technology Review. 22 mars 2016.
- ⁷⁸ Rekha M.R. et Sharma C.P. (2013), « Oral delivery of therapeutic protein/peptide for diabetes--future perspectives », *International journal of pharmaceutics*, vol. 440, n°1, pp. 4862.
- ⁷⁹ Khafagy E.-S., Morishita M., Onuki Y. et Takayama K. (2007), « Current challenges in non-invasive insulin delivery systems: A comparative review », *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 59, n°15, pp. 1521-1546.
- ⁸⁰ Rosenstock, J et al. ORAL INSULIN (ORMD-0801) EFFECTS ON GLUCOSE PARAMETERS IN UNCONTROLLED T2DM ON OADs. 80^e Scientific sessions of ADA. June 12-16 2020.
- ⁸¹ Gänsslen M. Über inhalation von insulin. *Klin Wochenschr. 1925;4: 71.*
- ⁸² Flood T et al. Advances in insulin delivery systems and devices: Beyond the vial and syringe, *Insulin. 2006;1:99-108.*
- ⁸³ Catherine Ducruet. Diabète : Sanofi renonce à son insuline inhalée. *Les Echos. 8 janvier 2016.*
- ⁸⁴ Renard E et al. Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas. *Diabetes Care 2010 ; 33 : 121-7.*
- ⁸⁵ Bergenstal RM et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA 2016 ; 316 : 1407-8.*
- ⁸⁶ Garg SK et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther 2017 ; 19 : 155-63.*
- ⁸⁷ Phillip M et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med 2013 ; 368 : 824-33.*
- ⁸⁸ Sjostrom L et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med 2004 ; 351 : 2 683-93.*
- ⁸⁹ Mingrone G et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an openlabel, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet 2015 ; 386 : 964-73.*

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019 / 2020

Nom : RABUT

Prénom : Clovis

Titre de la thèse : Quelles perspectives d'évolution pour la prise en charge du diabète ?

Mots-clés : Diabète, innovation, traitements, recommandations

Résumé : La prise en charge du diabète est en constante évolution. Les classes thérapeutiques et formes galéniques sont de plus en plus nombreuses et les nouvelles technologies permettent l'émergence de nouveaux marqueurs de suivi. Quelle est la prise en charge actuelle du diabète et quelles sont les perspectives d'évolution en matière de traitement médicamenteux, de dispositifs médicaux et d'outils de suivi ?

Membres du jury :

Président et conseiller de thèse : Philippe Gervois, MCU, HDR, Pharmacien, laboratoire de Biochimie

Assesseur : Thomas Morgenroth, laboratoire de législation.

Membre extérieur : Robin Brongniart, Medical science liaison, Uργο Pharma.