HAL
open science

Traitement du diabète de type II par Bydureon

Antoine Lelong

To cite this version:

Antoine Lelong. Traitement du diabète de type II par Bydureon. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01393273

HAL Id: dumas-01393273

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01393273v1

Submitted on 7 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE UFR DE PHARMACIE

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 AVRIL 2016

PAR

Antoine LELONG

TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE II

PAR

BYDUREON

JURY

Président :

Professeur Jean Marc CHILLON

Membres :

Jean Louis NAFTEUX, Pharmacien

Dominique DELPLANQUE, Pharmacien

Thèse n° 3072

REMERCIEMENTS

A Monsieur Jean-Marc CHILLON, pour ses cours de pharmacologie et ses enseignements dirigés, toujours simples et clairs. Je tiens à vous témoigner mes sincères remerciements pour votre aide et votre disponibilité, durant l'élaboration de cette thèse, et pour l'honneur que vous me faites d'en présider le jury.

A Monsieur Jean-Louis NAFTEUX, qui a eu la gentillesse d'accepter de m'assister durant tous mes stages officinaux. Je vous remercie pour votre pédagogie et vos conseils avisés qui ont permis mon lancement dans la vie professionnelle. Je suis très heureux et touché de votre présence au sein de ce jury.

A Madame Dominique DELPLANQUE, c'est un grand plaisir de te voir figurer dans ce jury, afin d'évaluer ce travail venant clôturer mes études. Je te remercie pour tous les instants que nous avons partagés ensemble depuis ma plus tendre enfance et tous ceux qui suivront .

A mes parents et mes sœurs, pour votre soutien et vos encouragements durant ces années d'études. Je vous remercie d'avoir supporté états d'âme, "vie sociale", périodes de révision et passage tardif de cette thèse qui ont généré certains stress pour Maman.

A ma femme Claire, pour ton soutien sans faille et tes petits coups de pression de tous les jours qui m'ont fait avancer plus vite dans la rédaction de cette thèse, quelle chance de t'avoir à mes côtés.

A mes grands parents qui m'ont toujours soutenu dans mes études et dans la vie et plus particulièrement à mon grand-père Yves LELONG qui m'a recommandé M. NAFTEUX comme maître de stage, un grand merci .

A mes beaux parents et à Monique, pour votre gentillesse et votre bonne humeur, je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre famille et de m'avoir toujours encouragé durant la rédaction de cette thèse.

A mes colocataires avec qui j'ai passé de très bons moments. Merci à Merguez pour ta folie et ton talent d'organisateur de soirées, dont toi seul a le secret (père noël, animaux…) et merci à Captain Lucky pour tes petits thés au rhum et tes poêlées au vin rouge.

A mes amis voyageurs, Julian et Juju, ensemble nous avons partagé quelques expéditions en Belgique et à la Réunion dont nous nous souviendrons longtemps. Je retiendrai le détour au

Starbuck café, le repas au Schwepps et les multiples randonnées qui ont eu raison de nos chaussures.

A tous mes amis de Pharma, Eloi avec qui j'ai effectué mon stage à l'hôpital de Doullens, Aymeric, la Grenouille, JB, Grand Rémi, Rhizoïde, le Haricot, Valoch et le reste de l'équipe des skieurs fous de Flaine, les pères Swiauve et Leflon… Merci pour ces six années de très bons moments passés ensemble.

A mes amis d'enfance, Dadou, Tom, Romain, Charly, Seb et Ju avec qui j'ai partagé ces 27 dernières années. Merci les potes.

SOMMAIRE

GLOSSAIRE DES FIGURES 7

GLOSSAIRE DES TABLEAUX 9

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS 10

INTRODUCTION 12

PARTIE I : RAPPELS SUR LE DIABETE DE TYPE II 13

I.1 Epidémiologie du diabète en France 13

I.2 Classification du diabète 14

I.2.1 Le diabète de type I 14

I.2.2 Le diabète de type II 14

I.2.3 Le diabète gestationnel 15

I.2.4 Les diabètes secondaires 15

I.3 Diagnostic biologique 15

I.4 Rappels sur l'insuline 16

I.4.1Définition 16

I.4.2 Structure 16

I.4.3 Mécanisme de synthèse de l'insuline 17

I.4.4 Mécanisme de sécrétion de l'insuline 18

I.4.4 Régulation de la sécrétion de l'insuline 20

I.4.5 Mode de sécrétion de l'insuline 23

I.4.6 Cinétique de sécrétion de l'insuline 23

I.4.7 Organes cibles de l'insuline 24

I.5 Physiopathologie du diabète de type II 25

I.5.1 Insulino-résistance 25

I.5.2 Anomalies de l'insulino-sécrétion 26

I.6 Complications du diabète 27

I.7.1 Complications métaboliques 28

I.7.2 Complications cliniques 28

I.7 Physiologie des incrétines 31

I.7.1 Le GLP-1 31

I.7.2 Le GIP 36

PARTIE II : RAPPELS SUR LA PRISE EN CHARGE ET LES TRAITEMENTS INDIQUES DANS LE DIABETE DE TYPE II 39

II.1. Stratégie thérapeutique 39

II.1.1. Objectifs thérapeutiques 39

II.1.2 Protocole de soin du diabète de type II 41

II.2. Prise en charge hygiéno-diététique et éducation thérapeutique 41

II.2.1 Activité physique 41

II.2.2 Adaptation du régime alimentaire dans le diabète de type II 44

II.2.3 Surveillance des complications du diabète 46

II.3. Les traitements médicamenteux 48

II.3.1. Les biguanides 48

II.3.2. Les sulfamides hypoglycémiants 52

II.3.3. Les glinides 54

II.3.4. Les inhibiteurs de l'α-glucosidase 54

II.3.5. Les inhibiteurs de la Dipeptyl Peptidase-4 (DPP-4) 55

II.3.6. Les analogues du Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) 56

II.3.7 Les inhibiteurs du cotransporteur de glucose rénal 57

II.3.8 Insulinothérapie 58

PARTIE III : LE BYDUREON 60

III.1 Présentation 60

III.1.1 Structure chimique de l'exénatide 60

III.1.2 Compositions qualitative et quantitative 62

III.1.3 Forme galénique 63

III.2 Action physiologique de l'exénatide 66

III.2.1 Pharmacocinétique 66

III.2.2Pharmacodynamie 67

III.3 Essais cliniques 68

III.4 Indications et modalités de remboursement 74

III.4.1 Indications 75

III.4.2 Modalités de remboursement 75

III.5 Tolérance et sécurité d'emploi 78

III.5.1 Effets Indésirables 78

III.5.2 Populations à risque 81

III.6 Posologie et modalités d'administration 82

CONCLUSION 85

BIBLIOGRAPHIE 87

GLOSSAIRE DES FIGURES

Figure 1. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement standardisée sur la population française de 2012 par département

Figure 2. Structure de l'insuline

Figure 3. Synthèse de l'insuline et transport intracellulaire

Figure 4. Principales protéines impliquées dans le processus d'exocytose

Figure 5. Stimulation de sécrétion d'insuline par la voie dépendante des canaux K^+ sensibles à l'ATP

Figure 6. Voies "indépendantes des canaux K^+ sensibles à l'ATP ", ou amplificatrices

Figure 7. Sécrétion d'insuline en réponse à des concentrations croissantes de glucose seul ou en présence d'un facteur amplificateur

Figure 8. Principaux facteurs humoraux et nerveux de contrôle de la sécrétion d'insuline

Figure 9. Sécrétion d'insuline en réponse à un stimulus constant de glucose

Figure 10. Affections provoquées par le Pied Diabétique

Figure 11. Chaine peptidique du GLP-1 humain

Figure 12. Dégradation du GLP-1

Figure 13. Les cibles du GLP-1

Figure 14. Effets intracellulaires du GLP-1

Figure 15. Chaine peptidique du GIP humain

Figure 16. Cibles du GIP

Figure 17. Stratégie médicamenteuse dans le diabète de type II

Figure 18. Évolution de la contribution relative des différents substrats au cours de l'exercice musculaire à 65-75 % de la VO_{2max}

Figure 19. Constitution d'un repas spécifique du diabétique de type II

Figure 20. Cibles des thérapies du diabète de type II

Figure 21. Structure chimique de l'exénatide

Figure 22. Monstre de Gila

Figure 23. Site d'inactivation par la DPP-4

Figure 24. Photographie du conditionnement de Bydureon

Figure 25. Etapes de synthèse des microsphères

Figure 26. Notions de base sur les microsphères de poly-(D,L-lactide-co-glycolide)

Figure 27. Pharmacocinétique de l'exénatide à une injection par semaine présentée pour deux dosages ici 0,8mg et 2mg (dosage retenu pour Bydureon®)

Figure 28. Exemple de nodules observés après une injection sous cutanée de Bydureon®

Figure 29. Stylo pour injection sous cutanée fourni dans la spécialité Bydureon®

Figure 30. Différentes étapes d'injection de Bydureon®

GLOSSAIRE DES TABLEAUX

Tableau 1. Valeurs biologiques du diabète

Tableau 2. Objectifs thérapeutiques en terme d'hémoglobine glycosylée

Tableau 3. Equivalences métaboliques pour quelques activités courantes

Tableau 4. Evaluation de l'indice glycémique de quelques aliments apportant 20 grammes de glucides

Tableau 5. Stratégie de surveillance des complications du diabète

Tableau 6. Dénominations commercialisées dans les différentes classes médicamenteuses

Tableau 7. Tableau récapitulatif des excipients de Bydureon®

Tableau 8. Résultats des études DURATION 1 et 5

Tableau 9. Résultats de l'étude DURATION 2

Tableau 10. Résultats de l'étude DURATION 3

Tableau 11. Résultats de l'étude DURATION 6

Tableau 12. Coût mensuel des différentes molécules indiquées dans le diabète de type II

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ATP : Adénosine triphosphate

Ca^{2+} : Ion calcium

CCK : Cholescystokinine

CEPS : Comité économique des produits de santé

CI : Contre indiqué

CT : Commission de transparence

DAG : Diacylglycérol

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DPP-4 : Dipeptidyl peptidase 4

Epac 2 : Exchange proteins activated by AMPc

GIP : Gastric inhibitory polypeptide

GLP-1 : Glucagon-like peptide 1

HbA1c : Hémoglobine glycosylée

IC : Intervalle de confiance

IP_3 : Inositol triphosphate

K^+ : Ion potassium

MET : Equivalent métabolique d'effort

NFS : Numération formule sanguine

PKA : Protéine kinase A

PKC : Protéine kinase C

PLG : Poly(lactic-co-glycolic acid)

$SGLT_2$: Cotransporteur glucose/sodium 2

SMR : Service médical rendu

SNC : Système nerveux central

SNP : Système nerveux périphérique

UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie

INTRODUCTION

Problème majeur de santé publique en France et dans le monde, le diabète est une pathologie qui se définit par une hyperglycémie chronique liée à une insulinopénie et/ou une insulino-résistance. L'insulinopénie se traduit par un défaut de sécrétion de l'insuline et l'insulino-résistance correspond à une résistance des tissus cibles à l'action de l'insuline, ce qui induit une perte d'efficacité de cette dernière. Le diabète est associé à un risque de complications microvasculaires, qui ciblent les reins, la rétine ou/et les nerfs, et macrovasculaires, engendrant l'athérosclérose des vaisseaux et une augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires. (Goldenberg R., 2013). Ainsi, environ 3 millions de personnes étaient traitées pour un diabète en France en 2013, soit 4,7% de la population. Cependant ce chiffre ne prend en compte que les personnes traitées pour un diabète, auxquelles il faut ajouter les individus diabétiques non diagnostiqués (1% en 2006) et ceux traités par des mesures hygiéno-diététiques (0,6% en 2006) (Mandereau-Bruno L., 2014).

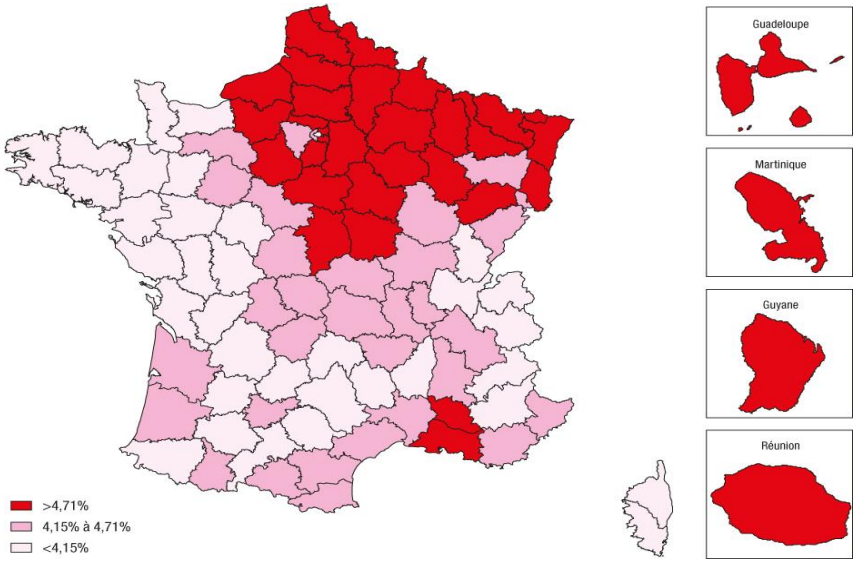
L'enjeu du traitement est donc de rétablir l'équilibre glycémique dans le but de prévenir ou de ralentir l'évolution des complications. Le traitement fait donc intervenir des règles hygiéno-diététiques, des antidiabétiques oraux et l'insuline en dernier recours. Les incrétinomimétiques font partie intégrante de cet arsenal thérapeutique depuis 2007 en France avec la sortie de l'exénatide sous le nom de Byetta®. L'exénatide reproduit les actions des incrétines, hormones naturelles produites par l'intestin et libérées dans le sang au moment des repas pour stimuler la sécrétion d'insuline. Depuis 2015, une nouvelle spécialité à base d'exénatide, Bydureon®, est disponible dans le traitement du diabète de type II et se distingue par son mode de libération prolongée.

Dans cette thèse, seront abordés dans un premier temps des rappels généraux sur le diabète : épidémiologie, classification, diagnostic biologique, physiologie de l'insuline, complications, physiopathologie du diabète de type II et physiologie des incrétines. Il sera ensuite abordé la stratégie thérapeutique dans le traitement du diabète de type II ainsi que les différentes classes thérapeutiques médicamenteuses disponibles, aujourd'hui en France, pour traiter ce diabète de type II. Enfin, il sera décrit les caractéristiques de Bydureon® : indications dans le diabète de type II, formulation galénique, mécanisme d'action, cinétique, modalités d'administration, effets secondaires, interactions médicamenteuses, ainsi que des comparaisons en terme de coût, d'efficacité et de tolérance de Bydureon® avec quelques spécialités présentes sur le marché.

PARTIE I : RAPPELS SUR LE DIABETE DE TYPE II

I.1 Epidémiologie du diabète en France

La prévalence du diabète est en constante augmentation chaque année et serait fortement liée à la croissance de l'espérance de vie des personnes traitées, au vieillissement de la population, aux milieux socio-économiques et à l'amélioration du dépistage. Le changement du mode de vie de plus en plus sédentarisé, réduisant ainsi l'activité physique et favorable à l'apparition d'un surpoids ou d'une obésité, contribue à la survenue d'un diabète.



<u>Figure 1 :</u> Prévalence du diabète traité pharmacologiquement, standardisée sur la population française de 2012 par département (Mandereau-Bruno L, 2014).

Les régions les plus touchées sont les DOM-TOM (Réunion 9,80%, Martinique 9,24%, Guadeloupe 8,30%, Guyane 7,12%) ainsi que les régions du nord-est pour la métropole (Picardie 5,46%, Alsace 5,22%, Champagne-Ardenne 5,09%). Les régions les moins atteintes sont les régions de l'ouest (Bretagne 2,94%, Pays de Loire 3,71% et Basse Normandie 3,83%) (Figure 1). Ces différences de répartitions territoriales s'expliqueraient par des variations de traditions culinaires entre les différentes régions de la France métropolitaine. En revanche, les écarts de prévalence constatés entre la France métropolitaine et les DOM-TOM seraient en grande partie d'ordre génétique mais aussi liés aux niveaux de vie sociaux-économiques peu favorables. Le changement brutal du mode de vie des populations des DOM-TOM, plus sédentaires avec une alimentation plus riche en lipides, engendrant une forte obésité, est aussi responsable d'une forte prévalence diabétique.

Le prévalence du diabète s'accroit de manière très significative après l'âge de 45 ans (0,5% avant et 9,7% après 45 ans) et atteint son maximum pour la tranche d'âge située entre 75 et 79 ans (19,4% chez les hommes et 14% chez les femmes en 2012).

Cette prévalence est plus importante chez l'homme que chez la femme (5,5% d'hommes pour 3,8% de femmes en 2012, ce qui correspond à un ratio de 1,4). Au niveau des DOM-TOM, ce ratio homme-femme est inversé (0,9 pour la Réunion et 0,8 pour la Guadeloupe, la Martinique et la Guyane), les femmes ayant plus de risques d'être diabétiques. Encore une fois, ces différences importantes observées entre la métropole et les DOM-TOM relèvent de facteurs génétiques.

En 2012, 2,1% des individus de moins de 60 ans bénéficiaires de la couverture maladie universelle étaient traités pour un diabète, soit deux fois plus que chez les individus non bénéficiaires (1%). De plus, cette prévalence augmente en fonction de la catégorie sociale, de la moins défavorisée à la plus défavorisée (Mandereau-Bruno L., 2014).

I.2 Classification du diabète

Il existe différents types de diabètes avec le diabète de type I, le diabète de type II, le diabète gestationnel et des diabètes secondaires plus rares.

I.2.1 Le diabète de type I

C'est le diabète dit insulino-dépendant. Il est lié à une disparition sévère ou totale de l'insulino-sécrétion endogène par les cellules β des ilots de Langerhans du pancréas. Le diabète de type I est le résultat d'un mécanisme auto-immun ou idiopathique de destruction irréversible des îlots β pancréatiques. Cette forme touche généralement les sujets jeunes mais peut survenir à tout âge. Elle se caractérise par des signes cliniques très marqués au début.

I.2.2 Le diabète de type II

C'est le diabète dit non insulino-dépendant. Il se caractérise par une insulino-résistance. Afin de compenser cette insulino-résistance, l'organisme réagit en augmentant dans un premier temps la sécrétion d'insuline. Dans un deuxième temps, il y aura " épuisement" des cellules β des ilots de Langerhans avec diminution de la sécrétion d'insuline. Le diabète de type II pourra donc être associé à une insulinopénie relative. Le diabète de type II est plus insidieux

que le diabète de type I, du fait de ses signes cliniques peu marqués voire absents. Cette forme touche majoritairement les sujets de plus de 45 ans et est associée à une obésité importante.

I.2.3 Le diabète gestationnel

Il se caractérise par une intolérance au glucose plus ou moins sévère, c'est à dire une difficulté à normaliser la glycémie post prandiale pendant la grossesse. Il peut se normaliser en fin de grossesse ou être le révélateur d'un diabète asymptomatique déjà existant avant la grossesse.

I.2.4 Les diabètes secondaires

Ces types de diabètes sont plus rares. Ils résultent de mutations génétiques, entraînant une altération de la fonction sécrétrice des îlots β pancréatiques ou un défaut d'action de l'insuline. Ces formes de diabètes peuvent être aussi provoquées par une iatrogénie (diurétiques thiazidiques, hormones thyroïdiennes, statines, interféron α, antipsychotiques atypiques, la trithérapie du virus de l'immunodéficience humaine utilisant les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de transcriptase inverse, etc...), des pancréatopathies (pancréatite, néoplasie, fibrose kystique, etc...), des endocrinopathies (syndrome de Cushing, hyperthyroïdie, acromégalie, etc...) ou une infection (rubéole congénitale, infection à cytomégalovirus).

I.3 Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique repose sur trois examens, réalisés à partir d'échantillons sanguins : la glycémie à jeun, la glycémie effectuée 2h après une ingestion de 75g de glucose et la détermination de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c). L'HbA1c est une valeur biologique qui reflète l'état de la glycémie sur une période de trois mois. Elle permet d'effectuer les adaptations posologiques en fonction de l'évolution du diabète. Le diagnostic est établi si les résultats de deux tests sur trois sont situés au dessus des seuils pathologiques (Tableau 1).

Le prédiabète est un état précédant le diabète. Il se caractérise par un dérèglement glycémique à jeun, une intolérance au glucose ainsi qu'une HbA1c augmentée entre 6 et 6,4%. Le prédiabète augmente le risque d'une évolution vers un diabète déclaré ainsi que l'apparition de ses complications. Dans certains cas, le prédiabète peut être guéri avec une normalisation des paramètres biologiques (Goldenberg R., 2013).

<u>Tableau 1 :</u> Valeurs biologiques du diabète. *G2h*, glycémie 2 h après le repas ; *HbA1c*, hémoglobine glycosylée ; *GJ*, glycémie à jeun (Goldenberg R., 2013).

	Sujet sain	Sujet prédiabétique	Sujet diabétique
GJ	< 1.10g/L (> 4.3mmol/L et < 6.1mmol/L)	≥ 1.10g/L et < 1.26g/L (≥ 6.10mmol/L et < 7mmol/L)	≥ 1.26g/L (ou ≥ 7mmol/L)
G2h	< 1.4g/L (ou < 7.8mmol/L)	≥ 1.4g/L et < 2g/L (≥ 7.8mmol/L et < 11.1mmol)	≥ 2g/L (ou ≥ 11.1mmol/L)
HbA_{1C}	< 6.0%	≥ 6% et < 6.5%	≥ 6.5%

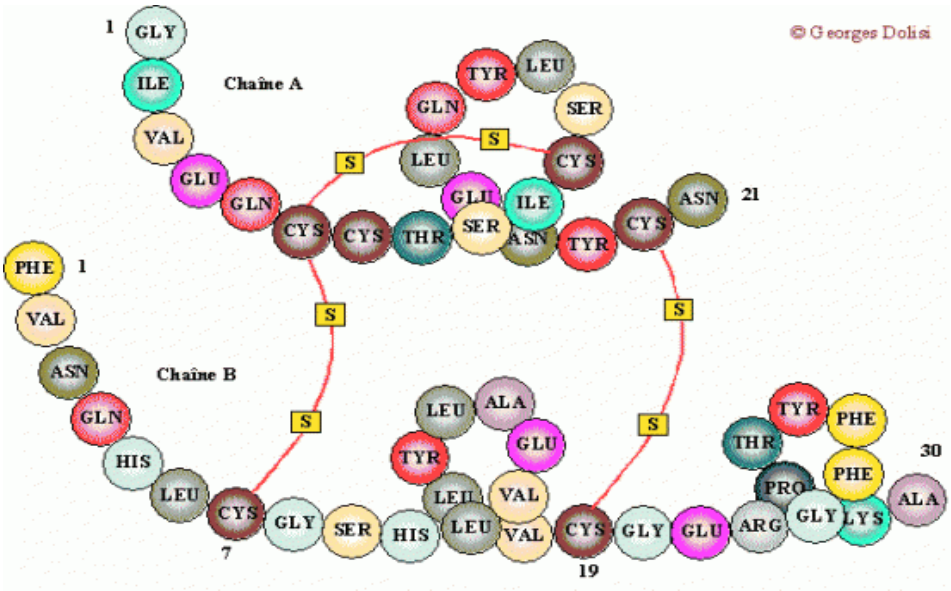
I.4 Rappels sur l'insuline

La glycémie, taux de glucose circulant dans le sang est principalement contrôlée par une hormone pancréatique : l'insuline.

I.4.1Définition

L'insuline est une hormone impliquée dans la régulation de la glycémie. Elle a une action hypoglycémiante. Elle est synthétisée et sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans au niveau du pancréas.

I.4.2 Structure



<u>Figure 2 :</u> Structure de l'insuline (Magnan C., 2005).

L'insuline est un polypeptide de petite taille, constitué de 2 chaînes d'acides aminés : chaîne A et chaîne B. Ces deux chaînes sont reliées entre elles par deux ponts disulfures, tandis qu'un troisième pont disulfure s'établit au sein même de la chaîne A (Figure 2).

I.4.3 Mécanisme de synthèse de l'insuline

Le précurseur de l'insuline est un polypeptide, la pré-pro-insuline, qui est synthétisé à partir du gène codant pour l'insuline. Dans le réticulum endoplasmique, sa partie N-terminale est alors clivée du reste du polypeptide grâce à des enzymes protéolytiques ce qui donne naissance à la pro-insuline. Cette dernière est constituée des chaînes A et B et du peptide C. Ce dernier aurait un rôle de protection des ponts disulfures durant la maturation de l'insuline.

La maturation de la pro-insuline en insuline s'effectue ensuite dans des vésicules en cis puis en trans de l'appareil de Golgi (Figure 3). Cette insuline précipite ensuite avec des ions zinc et forme ainsi des cristaux dans les vésicules. Cette précipitation est accélérée par l'acidité du milieu intracellulaire.

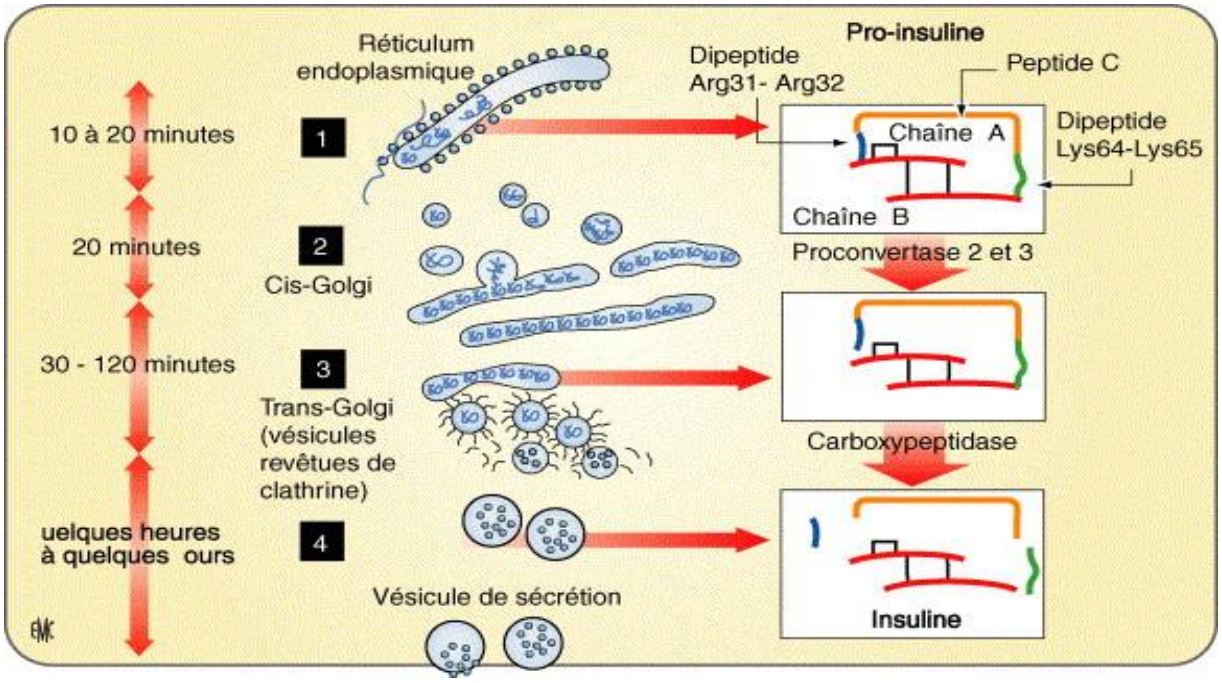


Figure 3 : **Synthèse d'insuline et transport intracellulaire. 1. Début de la traduction : formation de pré-pro-insuline puis de pro-insuline (clivage du peptide signal) dans la lumière du réticulum endoplasmique. 2. La pro-insuline est transportée dans des vésicules intermédiaires vers le cis-Golgi. 3. La conversion complète a lieu dans le Golgi et les vésicules issues du trans-Golgi. 4. Formation et stockage des vésicules de sécrétions matures contenant les cristaux d'insuline. À droite, maturation de l'insuline. La pro-insuline est clivée au niveau de l'extrémité C terminale de deux dipeptides (Arg31-Arg3 et Lys64-Lys65) par les proconvertases 2 et 3. Une carboxypeptidase hydrolyse ensuite les deux dipeptides pour libérer le peptide C et l'insuline (Magnan C., 2005).**

Le nombre de vésicules est d'environ 10 000 par cellule β et la demi vie d'une vésicule, en moyenne, est de quelques heures à quelques jours. Seul 1% de ces vésicules est directement accolé à la membrane cytoplasmique. Ces vésicules constituent une réserve d'insuline immédiatement utilisable et sont responsables de la première phase de libération de l'insuline. Leur fixation à la membrane cytoplasmique est possible grâce aux SNARE, protéines présentes, à la fois sur les vésicules et la membrane cytoplasmique et capables de se lier entre elles en formant une structure stable. Les vésicules restantes sont fixées aux éléments du cytosquelette (microtubules et microfilaments) et correspondent à la deuxième phase de libération de l'insuline.

I.4.4 Mécanisme de sécrétion de l'insuline

- **Phase 1**

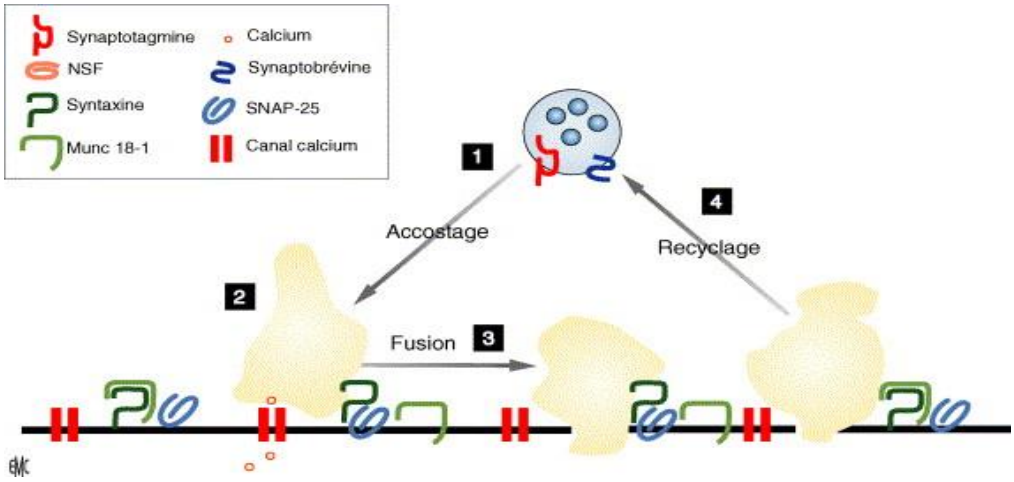


Figure 4 : Principales protéines impliquées dans le processus d'exocytose. Les vésicules sont libres dans le cytoplasme (1) ou accolées à la membrane (2), via une interaction avec des SNARE (synaptobrévine, SNAP-25, syntaxine) localisées à la surface des vésicules ou de la membrane. Lors de l'entrée de calcium dans la cellule, la fusion des vésicules avec la membrane plasmique se produit (3). Après la fusion, les granules peuvent être recyclées et fusionner avec d'autres granules contenant l'insuline (4). NSF : *N ethylmaleimidesensitive fusion protein*; SNAP-25 : *25-kDa synaptosomal-associated protein* (Magnan C., 2005).

L'insuline est sécrétée en présence de glucose au niveau extracellulaire. Le glucose entre dans les cellules β via le transporteur GLUT-2 et doit être métabolisé par les mitochondries via le cycle de KREBS pour déclencher l'exocytose. L'excès d'adénosine triphosphate (ATP) obtenu à partir du glucose entraîne la fermeture les canaux potassiques ATP dépendants et bloque la sortie des ions potassium (K^+) de la cellule. Il se créé une dépolarisation de la membrane cellulaire provoquant une entrée d'ions calcium (Ca^{2+}) par ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. Cet excès de Ca^{2+} est le signal déclenchant la fusion entre les bicouches

lipidiques vésiculaires et membranaires, grâce aux protéines SNARE, puis l'exocytose des vésicules accolées à la membrane cellulaire (Figure 4 et 5).

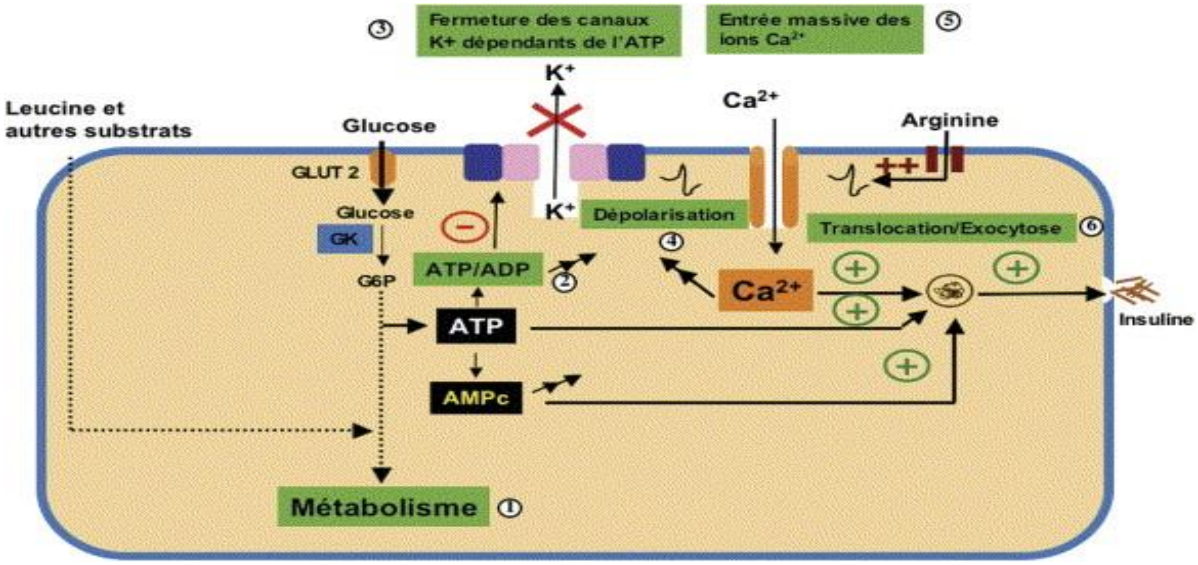


Figure 5 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie dépendant des canaux K^+ sensibles à l'ATP. GK : glucokinase ; GLUT 2 : *glucose transporter* 2 ; 1 à 6 : les différentes étapes du couplage stimulus-sécrétion (Magnan C., 2005).

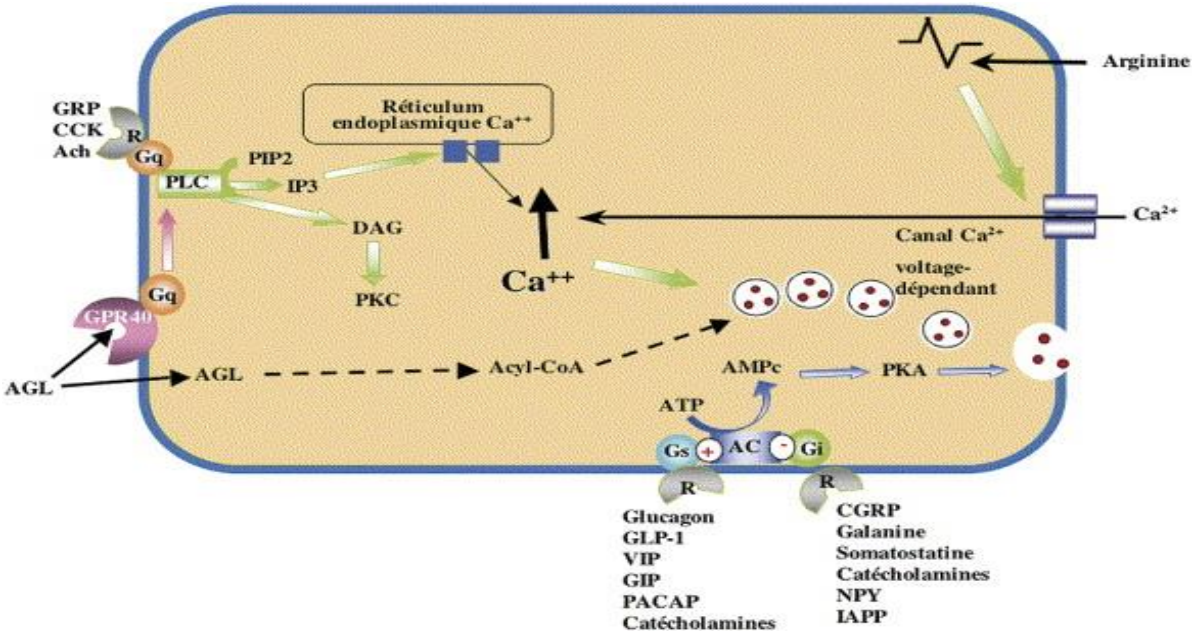


Figure 6 : Voies « indépendantes des canaux K^+ sensibles à l'ATP », ou amplificatrices. VIP :*vasoactive intestinal peptide* ; GRP : *gastrin releasing polypeptide* ; CCK : cholécystokinine ; NPY : neuropeptide Y ; CGRP : *calcitonin gene-related peptide* ; GIP : *gastric inhibitory polypeptide* ; GLP-1 :*glucagon like peptide-1* ; AGL : acides gras libres ; PACAP : *pituitary adenylate cyclase activating polypeptide* ; IAPP : *islet amyloid polypeptide*. Les catécholamines peuvent agir via des récepteurs adrénergiques β (stimulation de la sécrétion d'insuline) ou des récepteurs adrénergiques α (inhibition de la sécrétion d'insuline). Dans les conditions physiologiques, c'est l'effet inhibiteur qui l'emporte (Magnan C., 2005).

En parallèle l'ATP est transformé en adénosine monophosphate cyclique (AMPc) par l'adénylate cyclase, elle-même activée par des métabolites du glucose issus de la glycolyse. L'AMPc agit via la protéine kinase A (PKA), qui par la phosphorylation de protéines du cytosquelette, aurait un rôle dans le processus d'exocytose. Il existe aussi une voie indépendante de la PKA, qui est également activée par l'AMPc. C'est la complexation entre la protéine AMPc-GEF et l'AMPc qui active une protéine G directement impliquée dans l'exocytose (Figure 5 et 6).

- **Phase 2**

La phase 2 est liée à l'activation de la phospholipase C par le glucose. Cette enzyme transmembranaire est responsable de l'hydrolyse du phosphatidyl-inositol biphosphate en diacylglycérol (DAG) et en inositol triphosphate (IP_3). L'IP_3 provoque une libération passive du Ca^{2+} contenu dans le réticulum endoplasmique dans le cytosol selon le gradient de concentration. Le DAG active la protéine kinase C (PKC) enzyme responsable de la phosphorylation de protéines jouant un rôle dans l'exocytose. Le DAG peut être également obtenu à partir de produits de la glycolyse (Figure 6).

I.4.4 Régulation de la sécrétion de l'insuline

La sécrétion de l'insuline est régulée selon deux mécanismes, un mécanisme de régulation primaire et un mécanisme de régulation secondaire.

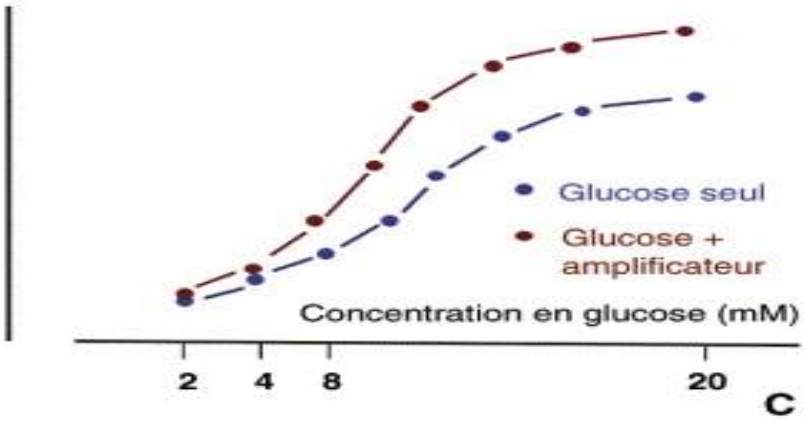
- **Le mécanisme de régulation primaire**

Il contrôle quantitativement la libération de l'insuline. Ce sont des nutriments et des substrats énergétiques circulants qui provoquent la sécrétion d'insuline. Cette sécrétion d'insuline diminue, dans un deuxième temps la concentration sanguine de ces substrats. Le glucose est de loin le principal et le plus puissant substrat régulateur. Parmi les autres substrats il est retrouvé les acides aminés, les acides gras libres et les corps cétoniques. Le glucose possède un rôle de prévention de l'hypoglycémie, car aucun substrat ne peut induire la sécrétion d'insuline si la glycémie est trop basse.

- **Le mécanisme de régulation secondaire**

Il influe de manière qualitative sur la sécrétion de l'insuline en amplifiant ou atténuant sa libération. Il est assuré par des hormones ou des neuromédiateurs qui ne peuvent avoir un effet direct sur l'insulino-sécrétion qu'en présence d'un stimulus primaire (Figure 7). Parmi

tous les modulateurs sont retrouvés les incrétines, les hormones pancréatiques, des cytokines, le système nerveux central (Figure 8).



<u>Figure 7 :</u> Sécrétion d'insuline en réponse à des concentrations croissantes de glucose seul ou en présence d'un facteur amplificateur (Magnan C., 2005).

Les incrétines sont au nombre de trois, le glucose like peptide-1 (GLP-1), le glucose-dépendent insulinotropic polypeptide (GIP) et la cholecystokinine (CCK). Elles sont sécrétées par l'intestin en présence de substrats tels le glucose, les acides aminés et les acides gras. Elles ont le rôle de modulateurs de la glycémie post prandiale. Le GIP et le GLP-1 sont sécrétés en amont du repas par l'intestin et ont un effet insulinotrope par l'activation de la PKA. La CCK agit, elle, par activation de la phospholipase C, ainsi qu'en favorisant l'action de l'acétylcholine (ci- après).

Les hormones pancréatiques sont directement impliquées dans le mécanisme de régulation de la glycémie par voie endocrine ou paracrine. Le glucagon, synthétisé par les îlots α, et la somatostatine, synthétisée par les îlots δ, mais aussi au niveau de l'intestin et des terminaisons nerveuses des cellules β, inhibent la sécrétion d'insuline en réduisant la synthèse d'AMPc par inhibition de l'adénylate cyclase. L'insuline est impliquée dans un mécanisme d'autorégulation inhibiteur ou stimulant en fonction du temps d'exposition des tissus à l'insuline. Le miniglucagon joue, lui un rôle d'inhibiteur de sécrétion de l'insuline en provoquant la fermeture des canaux calciques voltage dépendants et une hyperpolarisation de la cellule β. Il correspond au fragment C-terminal du glucagon obtenu à partir de la protéolyse du glucagon.

D'autres hormones possèdent des actions inhibitrices sur l'insuline notamment l'hormone de croissance et la prolactine. Les hormones thyroïdiennes, elles, sont stimulantes de la sécrétion de l'insuline.

Les cytokines adipocytaires réduisent également la sécrétion de l'insuline. Elles sont en grande partie sécrétées par les adipocytes sous cutanés et leur chef de file est la leptine. Cette cytokine bloque l'exocytose des vésicules d'insuline via l'ouverture des canaux K^+ ATP dépendants et la stimulation de l'hydrolyse de l'AMPc. Elle agit aussi sur la synthèse de l'insuline en inhibant l'expression du gène codant pour l'insuline. D'autres adipokines comme l'adiponectine possèdent la capacité d'augmenter la sensibilité des muscles et du foie à l'insuline.

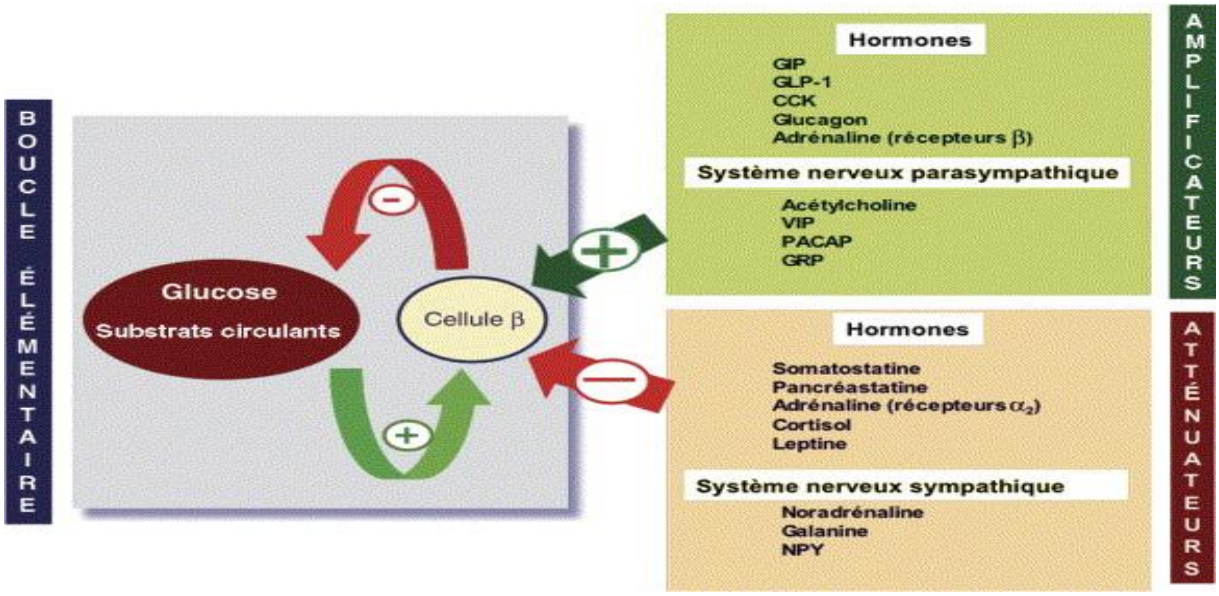


Figure 8 : Principaux facteurs humoraux et nerveux de contrôle de la sécrétion d'insuline. PACAP : pituitary adenylate cyclase activating polypeptide ; VIP : vasoactive intestinal peptide ; GRP : gastrin releasing peptide ; GIP : gastric inhibitory polypeptide ; GLP-1 : glucagon like peptide-1 ; CCK : cholécystokinine ; NPY : neuropeptide Y (Magnan C., 2005).

Le système nerveux possède lui aussi une influence dans la modulation de l'insulinémie. En effet le pancréas, en particulier les îlots β sont innervés par le nerf vague et le nerf splanchnique, les reliant ainsi directement à l'hypothalamus. Ces deux nerfs transmettent aux îlots β des informations via des neurotransmetteurs appartenant respectivement au système nerveux parasympathique (SNP) et sympathique (SNS).

Le SNP génère une libération de l'insuline. Les neurotransmetteurs du SNP sont notamment l'acétylcholine, le gastrin releasing peptide, le pituitary adenylate cyclase activating peptide et le vasoactive intestinal peptide. L'acétylcholine et le gastrin releasing peptide activent la phospholipase C tandis que le pituitary adenylate cyclase activing peptide, ainsi que le vasoactive intestinal peptide stimulent la synthèse de l'AMPc. Le SNP intervient surtout lors de la phase de digestion.

Le SNS inhibe la libération de l'insuline en réponse à un stress ou lors d'un effort physique. Le neurotransmetteur principal du SNS est la noradrénaline. Cette dernière peut avoir une action différente sur la sécrétion d'insuline, selon sa concentration. Elle est, en effet, capable de se fixer sur deux récepteurs différents : les récepteurs α et β. A de faibles concentrations, la noradrénaline se fixe préférentiellement aux récepteurs β ce qui provoque une libération de l'insuline. Pour des concentrations plus élevées, les récepteurs β sont saturés et la noradrénaline se fixe sur les récepteurs α présents en plus grand nombre. La sécrétion de l'insuline est ainsi bloquée par l'inhibition de l'adénylate cyclase, l'ouverture des canaux K^+ ATP dépendants et la fermeture des canaux Ca^{2+} voltage dépendants.

I.4.5 Mode de sécrétion de l'insuline

La sécrétion de l'insuline possède un caractère pulsatile qui se traduit par la superposition de deux oscillations. Leur rythme est différent avec une oscillation lente possédant une période de 2 à 3 heures et une oscillation plus rapide avec une période de 5 à 15 minutes. Leurs mécanismes restent mal connus, mais la perte de la sécrétion pulsatile de l'insuline est caractéristique chez de nombreux patients diabétiques de type II (Girard J., 2008).

Ce mode de sécrétion possède plusieurs caractéristiques. La première est de réduire les quantités d'insuline efficaces au maintien d'une glycémie normale comparativement à un mode de sécrétion continue. La deuxième serait de jouer un rôle essentiel dans la protection des cellules β. En effet, il existe un lien entre la variation de Ca^{2+} intracellulaire et l'aspect pulsatile de la sécrétion de l'insuline qui diminuerait leur temps d'exposition aux fortes concentrations intracellulaires de Ca^{2+}, déclencheur du processus de l'apoptose (Guillausseau P-J.,2003).

I.4.6 Cinétique de sécrétion de l'insuline

La sécrétion de l'insuline s'effectue de manière bi-phasique. Une première phase est caractérisée par la libération rapide d'un pic d'insuline dans la minute qui suit le pic de glycémie. Elle est suivie d'une deuxième phase de libération de l'insuline si l'exposition au glucose est prolongée. Il est alors observé une augmentation beaucoup plus progressive jusqu'à l'atteinte d'un seuil d'équilibre. La sécrétion se stoppe dès la disparition du stimulus. Cette phase dure environ une heure et commence dans les 2 minutes suivant le stimulus produit par le glucose (Figure 9).

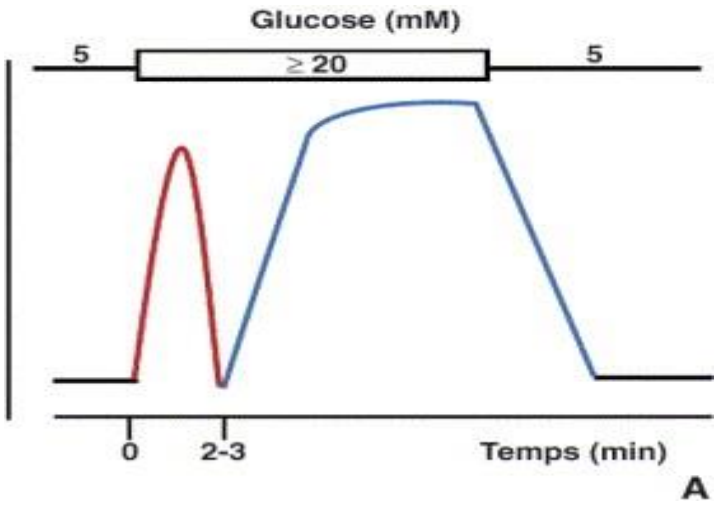


Figure 9 : Sécrétion d'insuline en réponse à un stimulus constant de glucose. La première phase (rouge) de sécrétion, rapide et transitoire, est suivie d'une deuxième phase (bleu) qui dure tant que le stimulus reste appliqué (Magnan C., 2005).

Au niveau physiologique la première phase caractérise la sensibilisation des tissus cibles à l'insuline. Elle contribuerait à limiter la sécrétion excessive d'insuline et donc à réduire les risques de survenue d'une hypoglycémie réactionnelle. Cette phase correspondrait à la libération des vésicules directement accolées à la membrane cytoplasmique, alors que la phase 2 serait liée à la libération des vésicules plus distantes et de l'insuline nouvellement fabriquée.

L'absence du pic de la phase 1 serait, lui, un signe de suspicion de l'existence d'un diabète de type II et d'une anomalie du fonctionnement pancréatique (Magnan C., 2005).

I.4.7 Organes cibles de l'insuline

L'insuline est directement impliquée dans le captage de l'excédant de glucose sanguin par ses tissus cibles que sont le foie et les muscles striés squelettiques. Ainsi, 1/3 du glucose ingéré est capté dans le foie, 1/3 par les muscles striés squelettiques et le tiers restant par les autres tissus.

- **Au niveau du foie**

Une hyper-insulinémie provoque, dans le foie, une activation de la glycogénogenèse responsable du stockage de glucose sous la forme de glycogène. A l'inverse, elle bloque la glycogénolyse. L'insuline n'a, en revanche, qu'une action directe limitée sur la néoglucogenèse, ce qui explique que 50% du glycogène synthétisé provient du glucose obtenu de la néoglucogenèse. Cette voie de synthèse n'est inhibée que lors d'une exposition prolongée à de forts taux d'insuline et par d'autres mécanismes visant à réduire les substrats circulants

comme les acides aminés, les acides gras libres et le glycérol (ci-après). Une hypoglycémie induit, elle, l'effet inverse sur les voies de synthèses précédentes et active la cétogenèse hépatique. Les corps cétoniques jouent le rôle de substrats de substitution du glucose, notamment au niveau cérébral, visant à limiter l'utilisation du glucose.

Cette action hépatique de l'insuline sur le foie est associée à celle du glucagon. C'est une hormone pancréatique fabriquée par les cellules α et ayant sur le foie l'effet inverse de l'insuline. Le glucagon ne possède qu'une action hépatique et sa synthèse est inhibée par une insulinémie forte et, inversement, est provoquée par une faible insulinémie.

- **Au niveau musculaire**

L'insuline accélère le stockage du glucose sous forme de glycogène par stimulation de la glycogénogenèse. Cette réserve sera utilisée uniquement pour subvenir aux besoins des muscles. Une hyper-insulinémie associée à un fort taux d'acides aminés circulants induit la protéogenèse et bloque la protéolyse. La chute de l'insulinémie induit l'effet inverse avec un relargage d'acides aminés dans le sang.

- **Au niveau des autres tissus cibles**

Dans les tissus adipeux, l'insuline est responsable de l'activation de la lipogenèse et du blocage de la lipolyse. Les acides gras libres circulants sont captés et stockés dans les adipocytes. L'effet inverse est constaté à de faibles taux d'insuline (Girard J., 2008).

I.5 Physiopathologie du diabète de type II

L'apparition du diabète de type II est lente. Le diabète de type II peut demeurer asymptomatique pendant plusieurs années. Il se définit par deux mécanismes essentiels que sont l'insulino-résistance et l'insulinopénie. Son apparition est liée à la conjugaison de plusieurs facteurs de risques tels la vieillesse, l'obésité, l'hypertension artérielle, le mode de vie sédentaire et alimentaire ainsi que les facteurs génétiques.

I.5.1 Insulino-résistance

L'insulino-résistance se manifeste par une perte de l'efficacité de l'insuline sur ses tissus cibles. L'insulino-résistance est caractéristique du diabète de type II et est déclenchée essentiellement par l'obésité, en particulier par l'excès de graisses abdominales, qui est le fruit de l'augmentation des apports caloriques par l'alimentation et de la réduction de l'activité

physique. Ainsi, par divers processus comme la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, la réduction de synthèse de l'adiponectine ou la libération des acides gras libres en excès, l'excédent de graisse donne naissance à l'insulino-résistance.

Au niveau des muscles, elle se manifeste par un défaut de l'activation de la glycogénogenèse et de la captation du glucose. Dans les adipocytes, le problème réside dans l'incapacité de l'insuline à réduire la lipolyse. Les acides gras libres sanguins augmentent et inhibent les voies cataboliques musculaires du glucose et stimulent la néoglucogenèse hépatique. Dans le foie, l'action de l'insuline sur l'inhibition de la néoglucogenèse et sur la captation et le stockage du glucose par le défaut de stimulation de la glycogénogenèse est atténuée. Il est retrouvé de nombreux facteurs génétiques responsables de la modulation de la sensibilité à l'insuline et du métabolisme énergétique, dont quelques mutations sont impliquées dans la survenue de l'insulino-résistance.

Chez l'individu obèse, on peut observer une croissance de la masse de cellules β ainsi que de la production de l'insuline pour venir compenser la perte de sensibilité de l'insuline. Cette compensation est en revanche légère voire absente chez les individus dotés de prédispositions génétiques.

Chez les sujets à risques comme les femmes enceintes (au deuxième trimestre dans le cadre d'un diabète gestationnel) ou les personnes âgées (liée à la fonte musculaire), l'insulino-résistance seule n'est pas responsable de l'apparition du diabète, au contraire de ce qui est souvent observé chez les individus obèses, mais peut en être le révélateur.

I.5.2 Anomalies de l'insulino-sécrétion

Le diabétique de type II présente un défaut de sécrétion d'insuline basale et post prandiale déjà présent dans la phase asymptomatique du diabète. Ce défaut de sécrétion d'insuline s'accroit progressivement jusqu'à atteindre l'insulino-dépendance. Il s'associe à un excès de sécrétion de peptides précurseurs de l'insuline immatures par les ilots β, dont les quantités progressent au fur et à mesure que le diabète s'installe.

Les anomalies de sécrétion de l'insuline se manifestent de plusieurs manières. Il est ainsi observé des anomalies d'ordre quantitatif et qualitatif, cinétique et pulsatile.

I.5.2.1 Quantitatif et qualitatif

Ce déficit s'expliquerait par la toxicité exercée sur la cellule β par l'hyperglycémie prolongée ainsi qu'aux désordres lipidiques souvent associés dans le diabète de type II. L'intervention de la glycation des protéines d'expression du gène de l'insuline, ainsi que des mécanismes de réactions radicalaires et de dépôts de substances amyloïdes dans les cellules β, seraient responsables de leur inactivation et par conséquent de l'évolution vers l'insulinopénie.

La régression du nombre d'ilots β pancréatiques joue également un grand rôle dans la chute progressive et irréversible de l'insulinémie. Elle serait liée à des mutations géniques de transmission familiale, directement impliquées dans la sécrétion de l'insuline ou le développement des ilots β. Il a été mis en évidence que des anomalies de croissance fœtale liées à des déficits d'apports énergétiques et d'acides aminés pouvaient être responsables d'une réduction de la masse de cellules β initiale et de leur destruction précoce.

I.5.2.2 Cinétique

La première phase de sécrétion d'insuline disparait chez le diabétique de type II. Ceci est observable de manière précoce durant la phase asymptomatique du diabète. Il en résulte un défaut de préparation des tissus cibles à l'arrivée conséquente de glucose et une apparition plus tardive de la deuxième phase, au cours de laquelle l'insuline est sécrétée également en quantité moindre.

I.5.2.3 Pulsatilité

Ce défaut de pulsatilité de la sécrétion d'insuline peut être observé dès la phase asymptomatique du diabète de type II. Les pics d'oscillation rapide se raréfient, voire disparaissent. Cette anomalie de pulsatilité serait liée à l'inhibition de l'expression des récepteurs membranaires à l'insuline et augmenterait le temps d'exposition des cellules β aux fortes concentrations de Ca^{2+}, synonyme du déclenchement de leur apoptose (Guillausseau P-J.,2003).

I.6 Complications du diabète

Le diabète est responsable d'un grand nombre de complications qui peuvent être classées en deux groupes : les complications métaboliques et les complications cliniques.

I.7.1 Complications métaboliques

Parmi les complications métaboliques, il est retrouvé le coma hyper-osmolaire, l'acidocétose et l'acidose lactique.

Le coma hyper-osmolaire est provoqué par une hyperglycémie qui s'installe sur plusieurs jours. Elle est associée à une déshydratation sévère liée à une perte de la sensation de soif et donc un défaut d'apport hydrique. Dans les hyperglycémies hyper-osmolaires il n'y a pas de formation de corps cétoniques, car il demeure une insulinémie résiduelle. Les patients sont atteints de symptômes divers comme une polyurie, des nausées et vomissements, douleurs abdominales, troubles de la conscience ainsi que des dyspnées.

L'acidocétose, caractéristique du diabète de type I, est provoquée par une élévation de la glycémie associée à une production de corps cétoniques. Les symptômes sont identiques à ceux de l'hyperglycémie hyper-osmolaire.

La survenue de l'acidose lactique reste exceptionnelle mais cette dernière est grave dans chaque cas. Les patients traités par la metformine risquent de faire une acidose lactique s'ils possèdent une pathologie sous jacente (insuffisance hépatocellulaire, une insuffisance rénale, une hypoxie ou une déshydratation) ou si une substance extérieure est associée (produit de contraste iodé et alcool). L'acidose lactique se manifeste par une pléiade de symptômes tels : malaises, myalgies, douleurs abdominales, anorexie, dyspnée, hypothermie, hypotension et troubles du rythme (Orban J.C., 2008).

I.7.2 Complications cliniques

Parmi les complications cliniques, il est recensé les complications d'origine micro-vasculaire, les complications d'origine macro-vasculaire et des complications diverses comme des infections, des déformations du pied diabétique et des troubles cognitifs.

I.7.2.1 Complications micro-vasculaires

Les complications micro-vasculaires touchent divers organes tels les reins, la rétine, les nerfs et le derme. Elles entraînent respectivement des néphropathies, des rétinopathies, des neuropathies et des angiodermites.

L'installation du stade clinique de la néphropathie est lente et asymptomatique et découle sur une insuffisance rénale chronique. Durant la phase asymptomatique, sous l'effet d'un

déséquilibre glycémique, il est observé une hyperfiltration glomérulaire primitive et une hypertrophie rénale, liée à une augmentation de la perfusion rénale. Celle-ci implique la formation de lésions glomérulaires et une diminution progressive de la fonction rénale. Chez le diabétique de type II la néphropathie peut aussi provenir de microlésions ischémiques au niveau des capillaires rénaux liées au processus athéromateux (Thomas S., 2014).

La rétinopathie diabétique est une source majeure de déficience visuelle et la principale cause de cécité. Elle évolue d'un stade asymptomatique vers ses formes les plus graves, que sont la rétinopathie diabétique proliférative et l'œdème rétinien. Cliniquement, les lésions sont essentiellement d'origine vasculaire (microanévrisme, ischémie, œdème) (Tang J., 2011).

Le diabète est de loin l'origine la plus fréquente de survenue de neuropathies. Leur symptomatologie est variable d'un patient à un autre. Elles surviennent à la suite d'une exposition prolongée à une hyperglycémie associée souvent à une hypertriglycéridémie. Elles génèrent toutes les deux des stress oxydatifs et des réactions radicalaires et inflammatoires au sein même des neurones ainsi que de lésions ischémiques du vasa nervorum, réseau de capillaires irriguant les fibres nerveuses (Callaghan B., 2012).

Le processus est fortement lié aux troubles microcirculatoires et il est retrouvé une ulcération superficielle cutanée primitive. Il se développe un escarre noirâtre entouré d'une peau cyanosée témoin de la présence d'une ischémie du derme et de l'hypoderme. Les plaies sont très douloureuses (Guilmot J-C., 2011).

I.7.2.2 Complications macro-vasculaires

Les macroangiopathies se caractérisent par des lésions au niveau des vaisseaux sanguins de gros et moyen calibres qui aboutissent à des accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde et artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Leur survenue est précoce et est déjà présente à la découverte du diabète. Le risque de ces complications est renforcé par la présence de dyslipidémies et d'une hypertension artérielle. Elles impliquent deux mécanismes essentiels: l'athérome et l'artériosclérose.

Bien que l'on classe les macroangiopathies et les microangiopathies dans deux catégories distinctes, elles semblent étroitement liées notamment en ce qui concerne les vasa vasorum. En effet, des lésions de ce réseau capillaire sont délétères à l'homéostasie artérielle (Prévost G., 2010).

I.6.2.3 Autres complications

Parmi les autres complications, il est retrouvé des infections, des déformations liées au pied diabétique et les troubles cognitifs.

Les infections les plus fréquemment rencontrées chez les diabétiques sont urinaires (46%), cutanées et bucco-dentaires (17%), oto-rhino-laryngologiques (11%), génitales et pulmonaires (6,6%) et digestives (4,4%) (Sayadi H., 2015). L'hyperglycémie exerce de nombreux effets néfastes sur la réponse immunitaire notamment en perturbant la fonction des leucocytes, du complément et des immunoglobulines. Elle réduit ainsi les fonctions de chimiotactisme, d'adhérence, de phagocytose, de présentation de l'antigène par glycosilation des immunoglobulines et des protéines de surface membranaire (Shilling A., 2008).

Le pied diabétique désigne une fragilisation du pied et plus largement une fragilisation de la partie inférieure de la jambe en dessous du genou. Cette fragilisation est liée à des troubles vasculaires, neurologiques et rhumatologiques induits par le diabète. Le pied diabétique provoque ainsi des affections : la chéïloarthropathie, le pied de Charcot, des hyperkératoses (Figure 10) ou le mal perforant plantaire. Ces formes cliniques du pied diabétique se manifestent dans 15% des cas. Elles se manifestent sous la forme de plaies d'origines neuropathiques (50%), ischémiques (10%) et neuro-ischémiques (40%), le tout sur un fond infectieux. Elles s'accompagnent de symptômes douloureux dont l'intensité diffère en fonction du degré d'atteinte neuropathique.

<u>Figure 10 :</u> Affections provoquées par le Pied Diabétique. Chéïloarthropathie (à gauche), Pied de Charcot (en haut à droite), Mal Perforant Plantaire (en bas à droite) (Guilmot J-C., 2011).

Ces troubles donnent lieu à des amputations d'orteils ou de l'avant pied qui peuvent se compliquer et aboutir à une amputation totale de la jambe (Guilmot J-C., 2011).

Cinq à 15% des troubles cognitifs et démences auraient pour origine un diabète. Les troubles cognitifs peuvent évoluer en démences, comme la maladie d'Alzheimer dont le lien avec le diabète est avéré. Le mécanisme de déclenchement serait dû à la multiplication de lésions vasculaires et de neurodégénérescences, provoquées par l'action directe de l'hyperglycémie sur l'hippocampe et le cortex temporal interne provoquant des troubles mnésiques. Cette hyperglycémie entrainerait l'hyperphosphorylation de la protéine TAU et la production des protéines β-amyloïdes point de départ de la maladie d'Alzheimer (Pernot B., 2015).

I.7 Physiologie des incrétines

Les incrétines sont des peptides sécrétés au niveau intestinal après ingestion alimentaire dont les deux principaux représentants sont le GLP-1 et le GIP.

I.7.1 Le GLP-1

Le GLP-1 est un oligopeptide de 30 acides aminés (Figure 11). La cinétique, les cibles et la physiopathologie dans le diabète de type II de ce dernier seront décrites ici.

His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Trp-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-NH_2

Figure 11 : **Chaine peptidique du GLP-1 humain (Moon M-J., 2012).**

I.7.1.1Cinétique du GLP-1

Le GLP-1 est sécrété par les cellules L intestinales, principalement concentrées au niveau du côlon et de l'iléon distal, mais qui sont également retrouvées dans tous les autres compartiments de l'intestin grêle en quantité nettement moindre. Cette sécrétion du GLP-1 dépend de plusieurs facteurs que sont les aliments, l'influx nerveux et la sécrétion endocrine. Elle est directement liée à la localisation tissulaire des cellules L dans l'épithélium intestinal, localisation qui les met directement en contact avec le bol alimentaire, les plexus nerveux et les capillaires sanguins.

En outre, l'ingestion alimentaire constitue le stimulus primaire de sécrétion du GLP-1, en particulier si le repas est riche en glucides et lipides. Il est estimé que la concentration basale de GLP-1 est multipliée par 2 ou 3 après un repas. La libération du GLP-1 se déroule de manière bi-phasique avec une première phase d'environ 15 minutes et une deuxième phase de 30 à 60 minutes.

En raison de la situation anatomique des cellules L, la première phase de sécrétion est supposée indépendante d'un contact avec les nutriments et dépendrait de stimuli endocriniens (GIP et Leptine) et nerveux via le nerf vague (acétylcholine et Gastrin-releasing peptide). En revanche la deuxième phase de libération du GLP-1serait liée au contact direct avec le bol alimentaire. Ce dernier exercerait des stimuli directement sur les cellules L ou via des médiateurs nerveux ou endocriniens.

La demi-vie du GLP-1 natif est d'environ 2 minutes dans la circulation sanguine. Elle est due à une inactivation très rapide du GLP-1 par son enzyme de dégradation la dipeptidylpeptitase-4 (DPP-4) (Figure 12). Cette dernière est une sérine protéase qui clive donc la chaîne peptidique du GLP-1 au niveau de son résidu d'alanine en position 2. Ce clivage génère un métabolite inactif du GLP-1. La DPP-4 s'exprime dans de très nombreux tissus, notamment à la surface des endothéliums vasculaires et en position adjacente au site de fixation du GLP-1 et sous forme soluble dans la circulation sanguine (Baggio L-L., 2007 et Gautier JF., 2008). En conséquence, la DPP-4 réduit de 50% les quantités de GLP-1 avant son entrée dans la

circulation systémique (Baggio L-L., 2007) et 90% du GLP-1 est inactivé à son arrivée dans le pancréas pour stimuler la synthèse et la sécrétion d'insuline (Gautier JF., 2008).

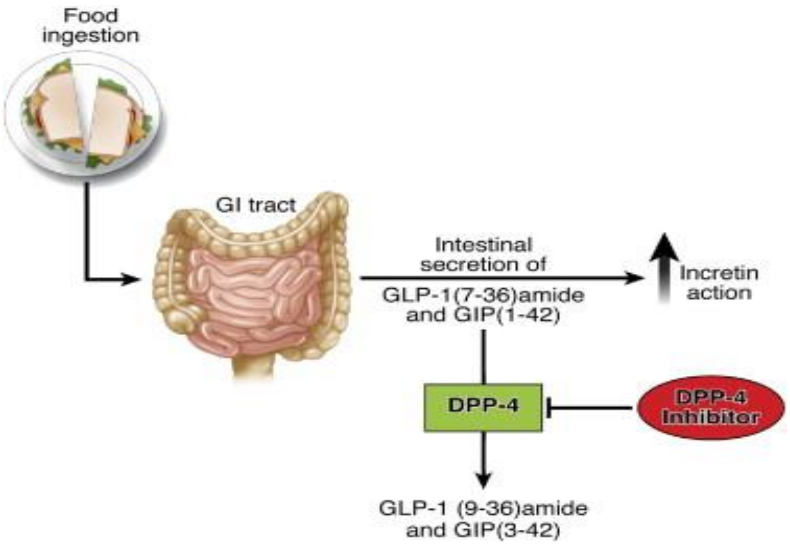


Figure 12 : Dégradation du GLP-1 (Baggio L-L., 2007).

L'élimination du GLP-1 et de son métabolite est essentiellement rénale par filtration glomérulaire et tubulaire. Cette élimination est rapide et la demi- vie du métabolite inactif du GLP-1 est d'environ 5 minutes.

Afin de limiter cet inconvénient, de nouvelles molécules chimiques ont été développées. Il existe deux possibilités de prolonger la demi-vie du GLP-1 chez un patient diabétique de type II, soit en administrant un analogue résistant à la DPP-4, soit en administrant un traitement inhibiteur de cette DPP-4.

I.7.1.2 Les cibles du GLP-1

Le GLP-1 possède plusieurs cibles (Figure 13) dans l'organisme en raison de la distribution de son récepteur spécifique exprimé dans différents organes dont le pancréas, le tube digestif, le cerveau, le cœur, les vaisseaux sanguins, les os (Baggio L-L., 2007 et Gautier JF., 2008).

- **Action du GLP-1 sur le pancréas**

Le GLP-1 stimule l'insulinosécrétion de manière glucodépendante via deux mécanismes distincts, empruntant à la fois les voies de transmission endocrine et neuronale. Après avoir été sécrété, le GLP-1 entre préalablement en contact avec les plexus nerveux entériques. Ces derniers contenant des cellules nerveuses, délivrent un influx nerveux via le nerf vague, par un mécanisme encore mal connu, au système nerveux central. Il s'agit d'une activation de l'axe

entéro-cérébro-pancréatique (Burcelin R., 2013). En outre, la transmission neuronale aurait un rôle prépondérant en comparaison à la voie endocrine, car la DPP-4 réduit de manière conséquente les quantités de GLP-1 sécrétées (Gautier JF., 2008).

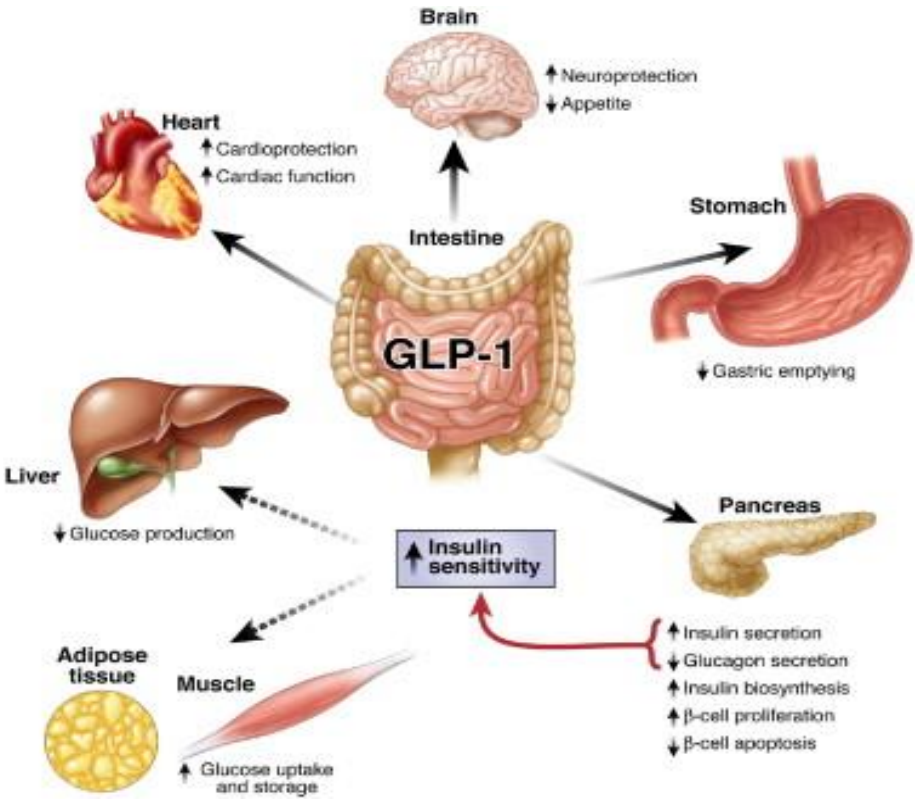


Figure 13 : **Les cibles du GLP-1 (Baggio L-L., 2007).**

Parallèlement, le GLP-1 active , par la voie endocrine, les cellules β pancréatiques en se fixant sur son récepteur spécifique (Gautier JF., 2008). Ce récepteur est une protéine constituée de sept domaines transmembranaires et est couplée à une protéine G, la protéine Gs. Cette fixation engendre un second messager intracellulaire : l'AMPc. L'AMPc est responsable de l'activation de la PKA ainsi que de l'isoforme 2 de la protéine Epac (Epac 2). Il s'en suit la cascade de réactions intracellulaires aboutissant à une libération de l'insuline (Figue 14) (I.5.3.3). Cette cascade n'a lieu que si du glucose est métabolisé en parallèle (Burcelin R., 2013).

Le GLP-1 active la biosynthèse et la transcription du gène de l'insuline en synergie avec le glucose, de manière à reconstituer les stocks et à garantir une capacité de sécrétion de l'insuline stable. De plus, le GLP-1 améliore la glucosensibilité des cellules β devenues résistantes et par conséquent potentialise leur capacité de réponse au glucose.

Le GLP-1 stimule, également la sécrétion gluco-indépendante de somatostatine par les cellules δ pancréatiques via un mécanisme indirect. Il inhibe aussi la sécrétion de glucagon et par conséquent la synthèse de glucose hépatique induite, soit directement en se fixant probablement sur les cellules α pancréatiques ou indirectement par la hausse de sécrétion de l'insuline ou de la somatostatine. Cette action sur le glucagon est dépendante du glucose ce qui signifie qu'elle ne présente aucun risque de bloquer le mécanisme de régulation d'une hypoglycémie par le glucagon.

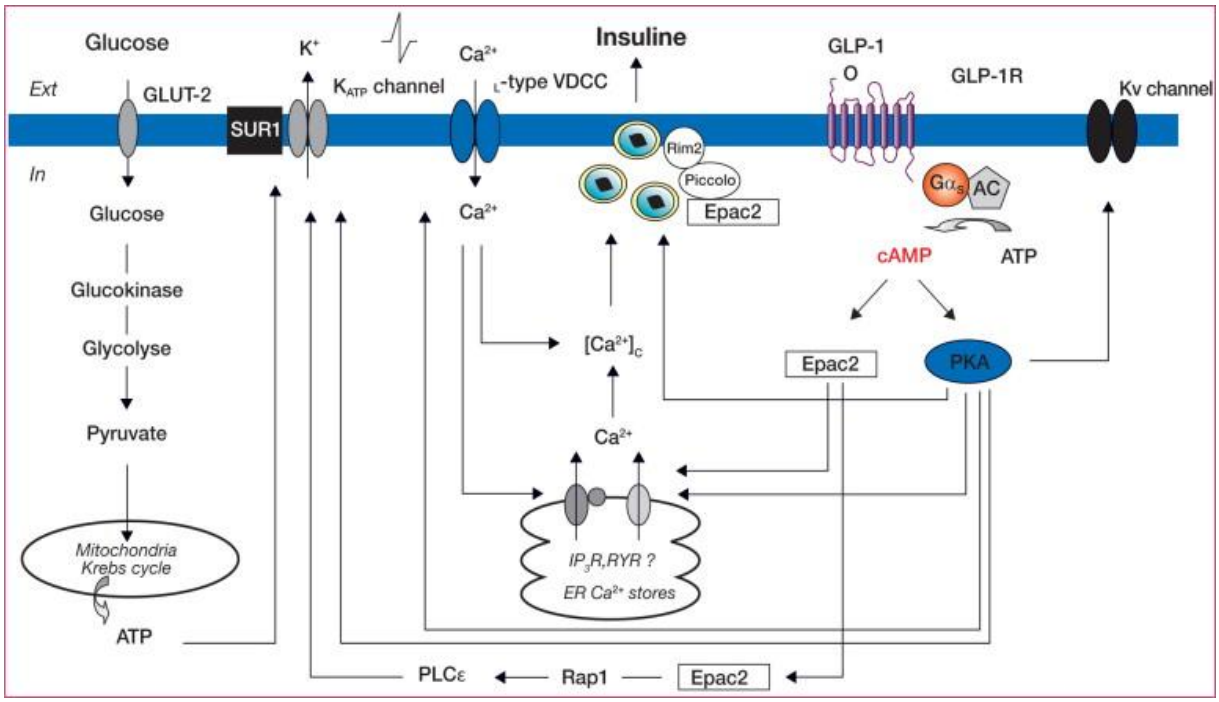


Figure 14 : **Effets intracellulaires du GLP-1 (Burcelin R, 2013).**

Le GLP-1 possède, également une action bénéfique sur la prolifération et la survie des cellules β pancréatiques. Il intervient directement sur leur néogénèse et leur apoptose. Respectivement, le GLP-1 permet l'expression des gènes codants pour des facteurs de transcription impliqués dans la prolifération et la différenciation des cellules β pancréatiques et en réduisant le niveau des marqueurs de stress oxydatif dans ces cellules.

- **Action du GLP-1 sur le système gastro-intestinal**

Le GLP-1 ralentit la vidange gastrique, réduit les sécrétions d'acide gastrique et la motilité intestinale, provoquant ainsi une baisse de l'absorption intestinale du glucose et donc de la glycémie post prandiale. Cette action du GLP-1 sur le tube digestif serait plus importante que son activité insulinotrope.

Il stimule aussi la satiété et induit une réduction des prises alimentaires à chaque repas, ce qui conduit à une perte significative de poids. Cette action sur la satiété se fait par stimulation directe du GLP-1 sur le SNC, après son passage de la barrière hémato-encéphalique ou indirectement, via le nerf vague, par l'action de distension gastrique provoquée par le ralentissement de la vidange gastrique.

- **Action sur le système cardiovasculaire**

Le GLP-1 aurait, de plus, une action bénéfique sur les fonctions cardiaques et endothéliales en optimisant la captation du glucose par le myocarde et l'endothélium. De plus le GLP-1 aurait un rôle protecteur important en présence de lésions ischémiques cardiaques et améliorerait le fonctionnement ventriculaire.

- **Autres cibles du GLP-1**

Le GLP-1 limiterait aussi la résorption osseuse par stimulation de la prolifération ostéoblastique et augmenterait la résorption osseuse de Ca^{2+}. Il améliore le métabolisme des lipides par ses actions sur la masse pondérale et sur la sécrétion d'insuline et de glucagon. En outre, le GLP-1 aurait un rôle neuroprotecteur pendant l'état hyperglycémique, en bloquant le transport du glucose via le transporteur GLUT 1, au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

I.7.1.3 Physiopathologie du GLP-1

Dans le diabète de type II et chez l'individu obèse on observe une forte diminution des concentrations du GLP-1 liée à un défaut de sécrétion. Chez le sujet obèse, il est supposé que ce défaut de sécrétion du GLP-1 est dû au phénomène de résistance à la leptine, celle-ci stimulant la sécrétion du GLP-1. Dans le diabète de type II, les causes ne sont pas encore bien définies, cependant, il est établi que l'effet insulinotrope du GLP-1 demeure intact, ce qui n'est pas le cas du GIP. Par conséquent seul le GLP-1 possède un intérêt thérapeutique dans le diabète de type II (Baggio L-L., 2007 et Gautier JF., 2008).

I.7.2 Le GIP

Le GIP est un oligopeptide de 42 acides aminés (Figure 15). La cinétique, les cibles et la physiopathologie dans le diabète de type II de ce dernier seront décrites ici.

Tyr-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Met-Asp-Lys-Ile-His-Gln-Gln-Asp-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Lys-Gly-Lys-Lys-Asn-Asp-Trp-Lys-His-Asn-Ile-Thr-Gln-NH_2

Figure 15 : **Chaine peptidique du GIP humain (Moon M-J., 2012).**

I.7.2.1 Cinétique du GIP

Le GIP est sécrété par les cellules K intestinales, localisées essentiellement dans le duodénum et le jéjunum, mais présentes dans tous les compartiments de l'intestin grêle en quantité moindre. Cette sécrétion est conditionnée par l'ingestion d'aliments riches en glucides et surtout en lipides qui sont le stimulateur le plus puissant de la sécrétion de GIP.

Après un repas, la concentration de GIP est multipliée par 2 voire par 5 . La demi- vie du GIP est courte puisqu'elle est inférieure à 7 minutes. Ce dernier est dégradé principalement par la DPP-4 qui le clive au niveau de son résidu d'alanine en position 2 comme le GLP-1 (Figure 12). Cependant, la sensibilité du GIP à l'activité de la DPP-4 est moindre que celle du GLP-1, d'où sa demi- vie plus longue que le GLP-1.

L'élimination du GIP et de son métabolite inactif, comme pour le GLP-1, s'effectue principalement par voie rénale. Une petite partie de GIP subit cependant un métabolisme hépatique.

I.7.2.2 Les cibles du GIP

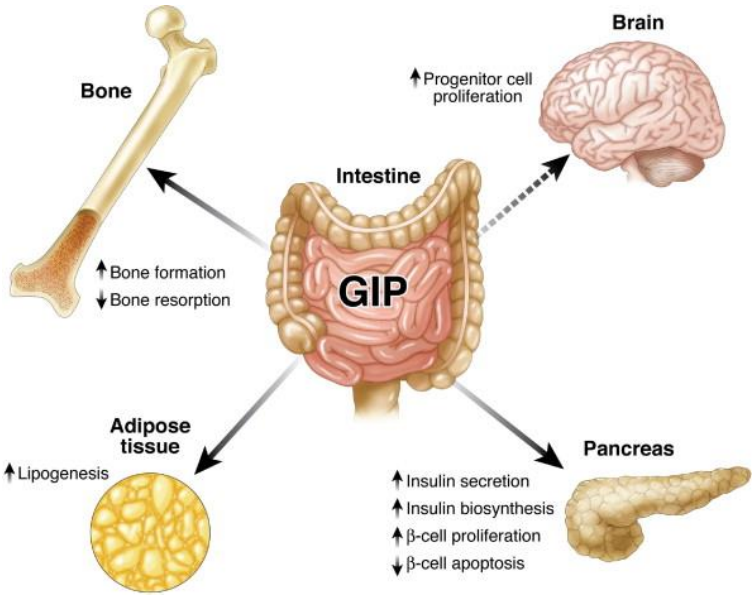


Figure 16 : **Cibles du GIP (Baggio L-L., 2007).**

L'action du GIP se situe essentiellement au niveau du pancréas, néanmoins il exerce une action sur les os, le cerveau et les tissus adipeux (Figure 16).

- **Actions du GIP sur le pancréas**

Les actions du GIP sur les cellules β pancréatiques sont très proches de celles du GLP-1. En se liant à son récepteur spécifique, il induit également la sécrétion de l'insuline glucodépendante empruntant des mécanismes similaires à ceux exercés par le GLP-1. Il est ainsi observé une augmentation de l'AMPc intracellulaire activant les voies de signalisation de la PKA et l'Epac 2, en plus de celle de la phospholipase A_2. Il s'en suit la cascade de réactions intracellulaires aboutissant à l'exocytose d'insuline (I.5.3.3). Le GIP possède également un rôle stimulant de la transcription du gène codant pour l'insuline ainsi que pour la synthèse de l'insuline.

Le GIP agit en synergie avec le glucose sur la prolifération des cellules β pancréatiques et possède une action empêchant leur apoptose, comme le GLP-1. Enfin, il diminuerait les marqueurs de stress oxydatif à l'intérieur des cellules β pancréatiques.

- **Autres cibles du GIP**

Cependant, le GIP possède d'autres activités qui s'exercent sur d'autres tissus. Le GIP cible le SNC et serait impliqué dans la prolifération des cellules progénitrices et des neurones. Au niveau osseux, il aurait un rôle dans la multiplication ostéoblastique et dans la densification osseuse. Le GIP est, en outre, impliqué dans le métabolisme lipidique et possède un rôle prépondérant dans le contrôle de l'obésité. En effet, l'ingestion de graisse augmente de manière importante le taux plasmatique de GIP. Ce dernier stimule la synthèse des acides gras et améliore leur stockage sous forme de triglycérides induit par l'insuline. Enfin le GIP améliore le transport des hexoses au niveau intestinal.

I.2.2.3 Physiopathologie du GIP

En cas de diabète de type II, la production de GIP reste identique. Cependant, son effet insulinotropique est considérablement atténué (Baggio L-L., 2007 et Gautier JF., 2008).

PARTIE II : RAPPELS SUR LA PRISE EN CHARGE ET LES TRAITEMENTS INDIQUES DANS LE DIABETE DE TYPE II

II.1. Stratégie thérapeutique

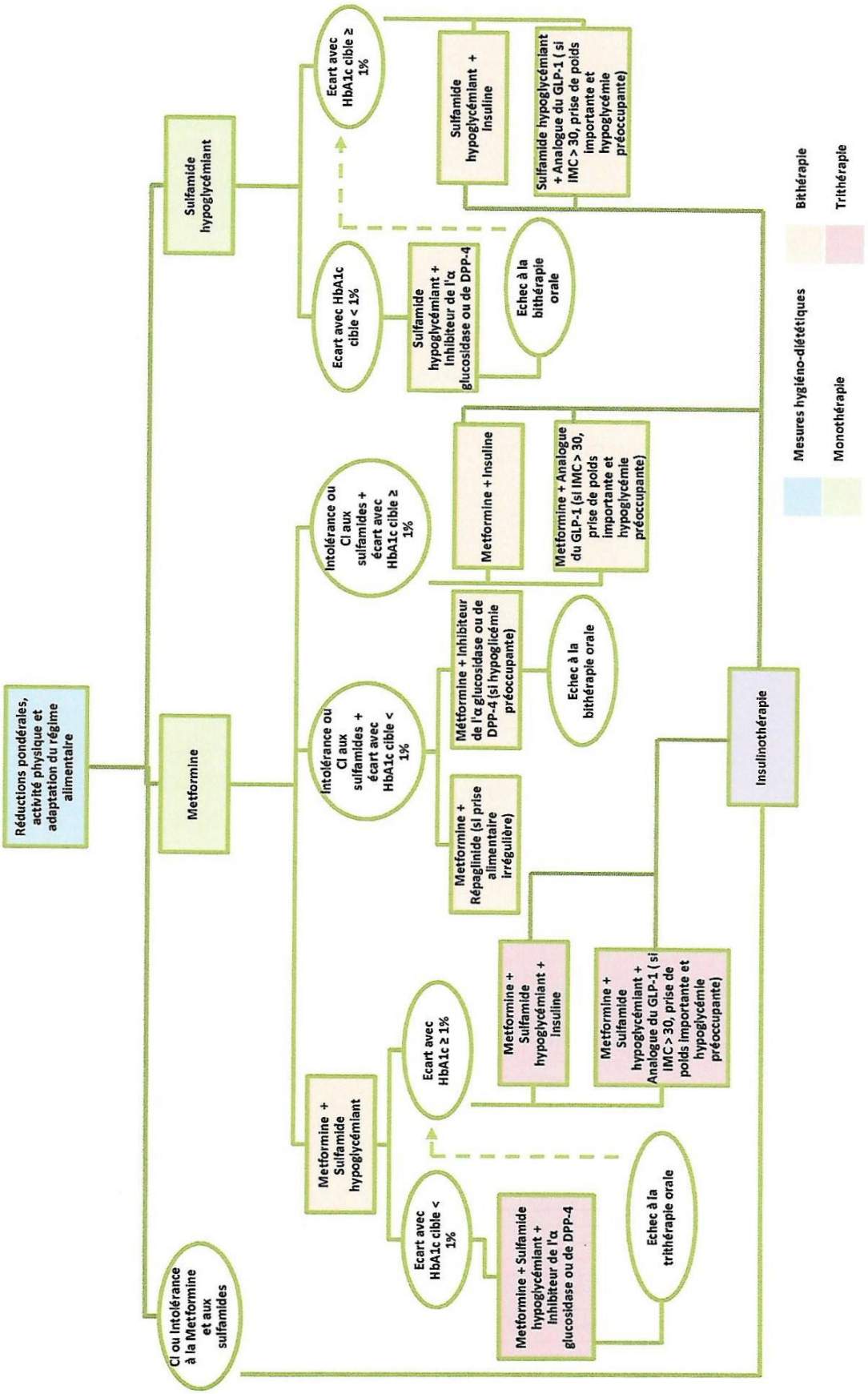
La stratégie thérapeutique dans le diabète s'oriente autour d'objectifs chiffrés. Dans le but d'atteindre ces objectifs, un protocole de soins est mis en place.

II.1.1. Objectifs thérapeutiques

Les objectifs thérapeutiques dans le diabète sont établis selon l'HbA1c. Ils sont variables d'un patient à un autre et dépendent de plusieurs critères rappelés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Objectifs thérapeutiques en terme d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) selon les individus (Haute Autorité de Santé, Octobre 2014b).

Profil du patient		HbA1c cible
Personne de moins de 75 ans	Cas général	≤ 7%
	Nouvellement diagnostiquée, dépourvue d'antécédents cardiovasculaires avec une espérance de vie > 15 ans	≤ 6,5%
	Présentant des antécédents macrovasculaires évolués ou des facteurs de comorbidités graves pouvant diminuer l'espérance de vie ou dont l'amplification du traitement provoque des hypoglycémies sévères et une difficulté à atteindre la cible de 7%	≤ 8%
Personne de plus de 75 ans	Autonome avec espérance de vie ≥ 15 ans	≤ 7%
	Autonome, mais dont l'état de bonne santé est en équilibre précaire avec l'état pathologique	≤ 8%
	Dépendante physiquement, avec une atteinte polypathologique très handicapante	< 9% (et/ou glycémies à jeun entre 1 et 2 g/l)
Personne ayant des antécédents cardiovasculaires	Avec complications macrovasculaires peu évoluées	≤ 7%
	Avec complications macrovasculaires évoluées (IDM, AOMI, AVC, et atteintes athéromateuses coronariennes et artérielles importantes)	≤ 8%
Personne présentant une IRC	IRC modérée (DFG entre 30 et 59 mL/min)	≤ 7%
	IRC sévère à terminale (DFG < 30 ml/min)	≤ 8%
Femme enceinte ou qui envisage de l'être	Avant la grossesse	< 6,5%
	Pendant la grossesse	< 6,5% (glycémie < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures)



<u>Figure 17 :</u> Stratégie médicamenteuse dans le diabète de type 2 (HAS, 2014).

II.1.2 Protocole de soins du diabète de type II

En première intention, il est effectué une prise en charge intégrant des mesures hygiéno-diététiques. Ces mesures regroupent une augmentation de l'activité physique et la mise en place d'un régime alimentaire.

Dans le cas d'un échec, il est instauré un traitement médicamenteux associé aux mesures hygiéno-diététiques, mises en place en première intention. La prise en charge médicamenteuse débute par une monothérapie par metformine, puis, elle s'accentue en fonction des différents échecs. Les recours suivants sont la bithérapie (association de deux antidiabétiques), la trithérapie (association de trois antidiabétiques) et enfin l'insulinothérapie, qui est l'ultime recours de cette stratégie thérapeutique du diabète (Figure 17).

Dans la mise en place de l'insulinothérapie, l'insuline intermédiaire est recommandée en première intention. L'insuline lente est plutôt utilisée en deuxième intention. En cas d'échec, un schéma basal/bolus est mis en place avec 1 injection par jour d'une insuline lente et 1 injection d'une insuline rapide ou ultra-rapide à chaque repas. Il est possible aussi de mettre en place un schéma à 3 injections par jour d'une insuline biphasique (Haute Autorité de Santé, Octobre 2014b).

II.2. Prise en charge hygiéno-diététique et éducation thérapeutique

Les mesures hygiéno-diététiques que sont l'activité physique et l'adaptation du régime alimentaire représentent le traitement de première intention du diabète.

II.2.1 Activité physique

Aujourd'hui, il est constaté une baisse générale de l'activité physique au sein de la population générale. Cette baisse se traduit par l'augmentation du temps passé en position couchée ou assise durant la journée. La dépense énergétique est ainsi plus faible et se situe entre 1 et 1,5 "équivalents métaboliques" (METs). Ce terme représente la dépense énergétique avec 1 MET équivalant à la valeur de 1 kcal/kg de poids corporel dépensé au repos. Le Tableau 3 donne un aperçu de la dépense énergétique nécessaire à la réalisation d'activités quotidiennes et sportives.

Tableau 3 : **Equivalences métaboliques pour quelques activités courantes (Duclos M., 2012).**

Type d'activité de loisirs	METs (*metabolic equivalent task*)
Marche :	
– à allure modérée (3,2 à 4,6 km/h)	3
– rapide (4,8 à 6,2 km/h)	4
– très rapide (> 6,4 km/h)	4,5-5
Jogging (< 10 km/h)	7-10
Jogging (> 10 km/h)	12
Vélo	7
Tennis, squash, jeux de raquette en simple	7
Natation	7
Gymnastique, step ou autres exercices aérobies	6
Yoga	4
Tondre la pelouse	6

Ces équivalences sont des moyennes et restent des valeurs indicatives. Pour transformer les quantifications en kcal, il faut utiliser l'équivalent énergétique de l'oxygène (1 litre d'oxygène [O_2] consommé = 5 kcal), d'où 1 MET = 3,5 ml O_2/kg poids corporel/min = 1 kcal/kg poids corporel/h.
Les différentes intensités d'activité physique sont ainsi définies :
– faible intensité : < 3 METs (< 3 fois la dépense de repos) ;
– intensité modérée : 3-6 METs ;
– forte intensité : 6-9 METs ;
– très forte intensité : > 9 METs.

Les recommandations américaines pour la population générale sont de pratiquer une activité physiqu de type aérobie à un volume total correspondant à 500 à 1 000 METs-min/semaine. Si l'on prend l'exemple de la marche à bonne allure (vitesse 5 km/h, intensité 4 METs), cela équivaut à 150 minutes par semaine pour un volume total de 600 METs-min/semaine (150 minutes x 4 METs) et 250 minutes par semaine pour un volume total de 1 000 METs-min/semaine (250 minutes x 4 METs).

II.2.1.1 Rôle de l'activité physique

L'activité physique possède une action préventive et réductrice sur le diabète de type II. Cette dernière retarde l'apparition du diabète pendant 14 ans si elle est exercée pendant 3 à 6 ans. La pratique de 2,5 heures d'activité physique par semaine diminue l'incidence du diabète de 65%. Cette pratique est bénéfique sur l'équilibre glycémique, en terme d'HbA1c. Le recours au coaching pendant les séances d'activité physique accentue la baisse des valeurs de l'HbA1c.

- **Rappels sur la physiologie de l'effort**

Au cours d'un exercice physique, l'énergie consommée par le muscle se transforme en travail mécanique et l'excédant non consommé est libéré sous forme de chaleur. Cette énergie est générée à partir des substrats énergétiques (glucides et lipides) et de l'oxygène acheminés via le système cardio-vasculaire.

Le substrat utilisé est fonction de l'intensité et de la durée de l'effort fourni, du degré d'entraînement et de l'état nutritionnel de l'individu. Lors d'un effort d'intensité forte, l'utilisation des glucides est privilégiée et leur part diminue à mesure que l'intensité de l'effort baisse pour être remplacée par les lipides. Ainsi, pour un exercice d'intensité modérée, de l'ordre de 50 à 60% de la capacité aérobie maximale, le recours aux lipides est maximal.

Lors d'un effort prolongé, les glucides (le glycogène musculaire puis glucose circulant issu de la glycogénolyse et néoglucogenèse hépatique) sont d'abord mobilisés, suivis par les lipides (les acides gras circulants issus de la lipolyse puis les triglycérides musculaires) (Figure 18).

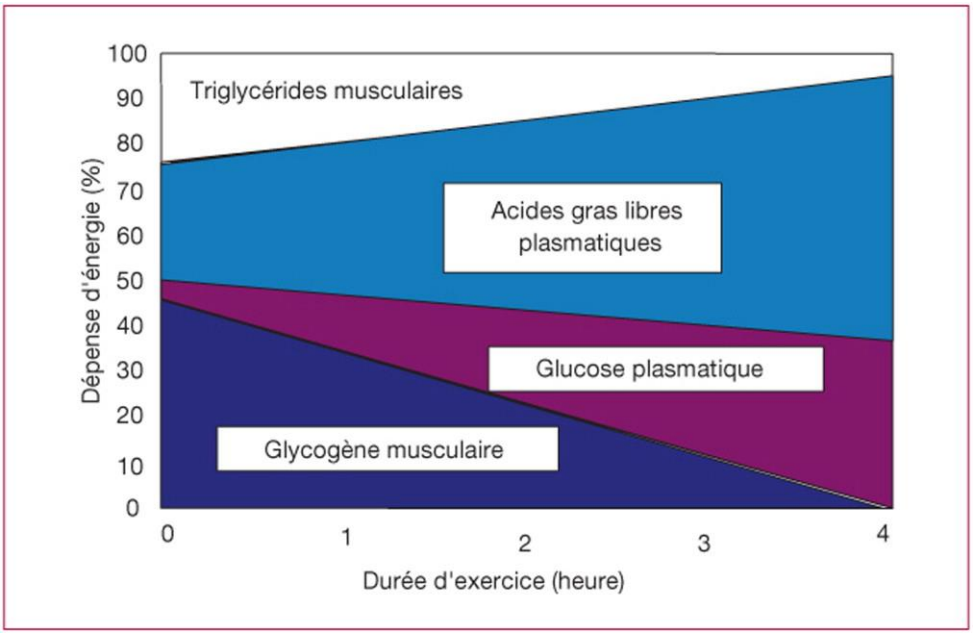


Figure 18 : Évolution de la contribution relative des différents substrats au cours de l'exercice musculaire à 65-75 % du volume maximal d'oxygène (Duclos M., 2012).

- ## Action sur l'équilibre glycémique

L'effort physique améliore le métabolisme intramusculaire insulino-indépendant du glucose. Ce métabolisme insulino-indépendant s'additionne, d'une part, à l'action de l'insuline et, d'autre part, à l'augmentation du débit sanguin, venant décupler les quantités de glucose et d'insuline mises à disposition des muscles. La sensibilité à l'insuline augmente et persiste plusieurs heures après un effort physique. Ce phénomène reste uniquement observé au niveau du muscle ayant produit l'effort et correspond à la phase de reconstitution du glycogène musculaire consommé durant l'effort. Sa durée est fonction de la quantité de glycogène à reconstituer.

De plus, la répétition des efforts permet d'augmenter la masse musculaire, donc les capacités de stockage et de métabolisation du glucose par les muscles, ainsi que leur sensibilité à l'insuline. L'équilibre glycémique est alors amélioré sur le long terme.

- **Action sur l'équilibre lipidique**

La pratique régulière d'exercices d'endurance (jogging, cyclisme, marche active) améliore le profil lipidique sanguin et réduit la masse pondérale, du fait de la mobilisation plus importante des graisses stockées. Cette amélioration impacte directement les chiffres tensionnels et la fréquence cardiaque et réduit le processus athéromateux. La pratique sportive est donc bénéfique dans la prévention des complications liées au diabète. La pratique d'activité physique devra être adaptée et faire l'objet d'une surveillance médicale en présence d'une ou plusieurs complications liées au diabète. Ainsi, il est nécessaire de proscrire tout sport de combat ou de contact qui occasionnerait ou aggraverait ces complications (Duclos M., 2012).

II.2.2 Adaptation du régime alimentaire dans le diabète de type II

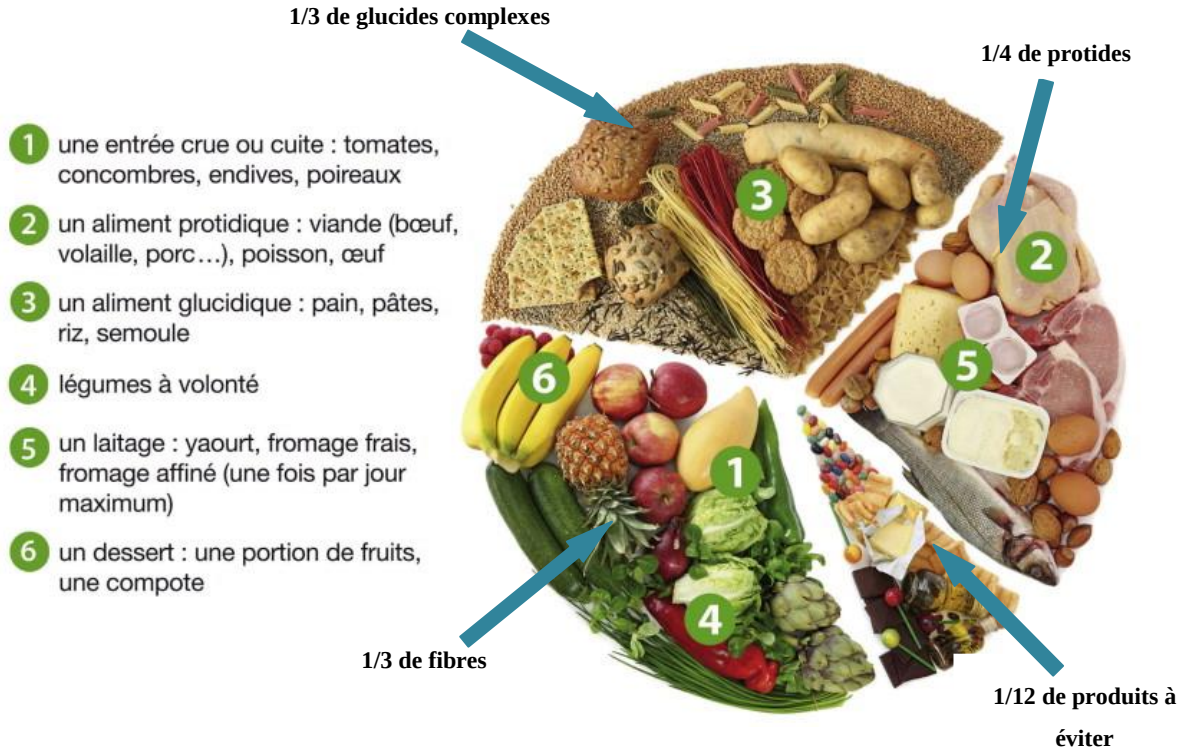


Figure 19 : Constitution d'un repas spécifique du diabétique de type II (Battu C., 2014).

Il est impératif, d'amener le patient à une prise de conscience sur la nécessité d'opérer un changement de ses habitudes alimentaires. Ce changement doit se faire progressivement et sans restrictions alimentaires pour optimiser l'observance du patient diabétique (Figure 19).

II.2.2.1 Un double objectif

Dans un premier temps, l'objectif est d'améliorer l'équilibre glycémique de façon à prévenir les complications. Dans un deuxième temps, il consiste à une réduction pondérale lorsqu'elle est nécessaire. En effet, en cas de surcharge pondérale, une perte de poids permet un meilleur équilibre glycémique, tensionnel et lipidique permettant de réduire les risques cardiovasculaires.

II.2.2.2 Moyens à mettre en place

Il est important d'élaborer un schéma de prises alimentaires avec trois repas par jour de part égale (matin, midi et soir) avec, si besoin une collation dans l'après-midi afin d'éviter les fringales. Il convient d'adapter la part de chaque repas en fonction du degré d'activité physique et de supprimer tout comportement alimentaire impulsif tel le grignotage où la boulimie.

En terme d'aliments, il faut enrichir l'apport en fibres et en glucides complexes et réduire les apports de lipides et glucides simples. Les aliments trop cuits ou mixés sont aussi à limiter. En effet, diminuant le temps de digestion, ces aliments entrainent une mise à disposition accélérée des glucides dans l'intestin et donc perturbent l'équilibre glycémique.

- **Les glucides complexes (pain, pommes de terre, riz, produits céréaliers...)**

Ces derniers doivent constituer les deux tiers de la ration glucidique d'un repas alors que les glucides simples le tiers restant. Pour parvenir à un meilleur contrôle de la ration de glucides, il est possible d'avoir recours à l'index glycémique qui classe les différents aliments en fonction de leur pouvoir hyperglycémiant et dont le glucose en est la référence (Tableau 4).

- **Les glucides simples**

Ces glucides sont retrouvés dans les produits de facture ou de transformation industrielle de manière cachée (sodas, boissons sucrées ou aromatisées, confiseries, pâtisseries, sauces, jus de fruit ou céréales de petit déjeuner...). Les édulcorants peuvent être utilisés comme éléments de substitution aux sucres simples mais leur consommation doit être limitée en raison de leur fort goût "sucré" qui développerait une préférence pour des aliments sucrés.

Tableau 4 : **Evaluation de l'indice glycémique de quelques aliments apportant 20 grammes de glucides (Battu C., 2014).**

Quelques portions d'aliments apportant 20 gr de glucides

*IG Index glycémique
**Bon : 0 à 55 / Moyen : 56 à 69 / Élevé : 70 à 100

Fruits frais	IG*
1 petite banane	moyen**
1 orange, pêche, pomme, poire	bon
1 grande barquette de fraises (25)	bon
2 petites barquettes de framboises 125g	bon
2-3 kiwis	bon
2-3 figues	bon
2-3 clémentines	bon
15 cerises	bon
15 litchis	bon
20 raisins	bon
3-4 abricots	bon
5-6 prunes	bon
1 pamplemousse	bon
1/2 mangue de taille moyenne	bon
1/6 d'ananas ou 3 rondelles	bon
1/4 de pastèque de petite taille	élevé
1/2 melon	moyen
Fruits secs	**bon**
2 figues	bon
2 càc de raisins	moyen
3 dattes	élévé
3 pruneaux	bon
3 abricots	bon

Féculents	IG*
1/6 de baguette	élevé
2 tranches de pain de mie	élevé
3 biscottes, 4 tartines craquantes	élevé
3 petits grillés	bon
3 biscuits secs (type petit beurre)	bon
1 tranche épaisse de pain d'épice	élevé
2 càs de maïs	moyen
4 càs de riz basmati cuit	bon
5 càs de pâtes cuites	bon
5 càs de semoule cuite	élevé
6 càs de flocons d'avoine	bon
6 càs de legumes secs cuits	bon
6 càs de petits pois	bon
70g de blé cuit (boulgour, pilpil,...)	bon
2 pommes de teree de la taille d'un œuf	élevé
1 càs de purée de pommes de terre	élevé
1 petite assiette de frites	moyen
1 dizaine de marrons ou de châtaignes	moyen
Produits du commerce	
7 crackers apéritifs ou 20 mini crackers	bon
Produits laitiers	**IG***
1 briquette individuelle de lait aromatisé	bon
2 petits suisses	moyen
1 yaourt nature sucré avec 10gr de sucre	élevé
1 yaourt aromatisé	moyen
1 verre de yaourt à boire aux fruits	moyen
3 c.à s. de crème dessert	moyen

- **Les lipides**

L'apport de graisses végétales doit être privilégié aux graisses animales. Néanmoins, les graisses animales ne doivent pas être négligées pour leur apport protéique. Il est alors préconisé de favoriser les viandes maigres aux viandes grasses (Battu C., 2014).

II.2.3 Surveillance des complications du diabète

La surveillance des complications du diabète est mise en place dès son diagnostic et la stratégie de son suivi est rappelée dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Stratégie de surveillance des complications du diabète (HAS, 2014).

	Cardiovasculaire	Neurologique		Ophtalmologique	Rénale	Dentaire	Podologique	
Objectif préventif de la surveillance	Risque cardiovasculaire global	Neuropathie périphérique	Neuropathie autonome	Rétinopathie diabétique	Néphropathie diabétique	Parodonthopathie, chute des dents	Mal perforant plantaire, ulcérations, amputation	Risque podologique
Signes fonctionnels	▸Angor ▸Claudication intermittente ▸AIT ▸Dyspnée	Localisé aux membres inférieurs : ▸Paresthésies ▸Douleurs ▸Troubles de la sensibilité	▸Impuissance ▸Malaises orthostatiques ▸Troubles digestifs ▸Anomalies de la vidange vésicale	▸Altération de l'acuité visuelle		▸Hémorragie gingivale ▸Douleurs dentaires	▸Déficit sensoriel ▸Douleurs plantaires	
Signes cliniques	▸Ischémie myocardique silencieuse, IDM ▸AOMI ▸AVC ▸Insuffisance cardiaque	Localisé aux membres inférieurs : ▸Abolition des réflexes ostéo-tendineux ▸Troubles sensitifs	▸Allongement du segment QT à l'ECG ▸Hypotension orthostatique ▸AOMI	▸Exsudats liquidiens ▸Décollement de rétine ▸Microanévrysmes ▸Hémorragies rétiniennes	▸Insuffisance rénale ▸Microalbuminurie ▸Protéinurie persistante	▸Inflammation gingivale	▸Mycose ▸Cals, callosités, cors ▸Plaie cutanée ▸Érythème	▸Amputation ▸Déformation du pied ▸Neuropathie sensitive ▸AOMI ▸Ulcération
Examens	▸ECG de repos ▸Palpation des pouls périphériques ▸Auscultation cardiovasculaire et pulmonaire ▸Bilan lipidique	▸Réflexes ostéo-tendineux ▸Test au monofilament Nylon	▸ECG de repos ▸Tension artérielle ▸Palpation des pouls	▸Fond d'oeil	▸Débit de filtration glomérulaire ▸Ratio albuminurie/ créatinurie ▸Créatininémie		▸Examen visuel à la recherche d'une lésion cutanée	▸Gradation du risque podologique
Rythme de répétition	▸À chaque examen (ECG : 1fois/an)	▸Tous les 3-4 mois		▸Tous les 2 ans (1 fois/an si diabète ou HTA non équilibrés)	▸1 fois/an	▸1 fois/an	▸À chaque examen	▸1 fois/an

II.3. Les traitements médicamenteux

Plusieurs classes de médicaments, contribuant à améliorer l'équilibre glycémique sont disponibles aujourd'hui et agissent sur des cibles différentes (Figure 20).

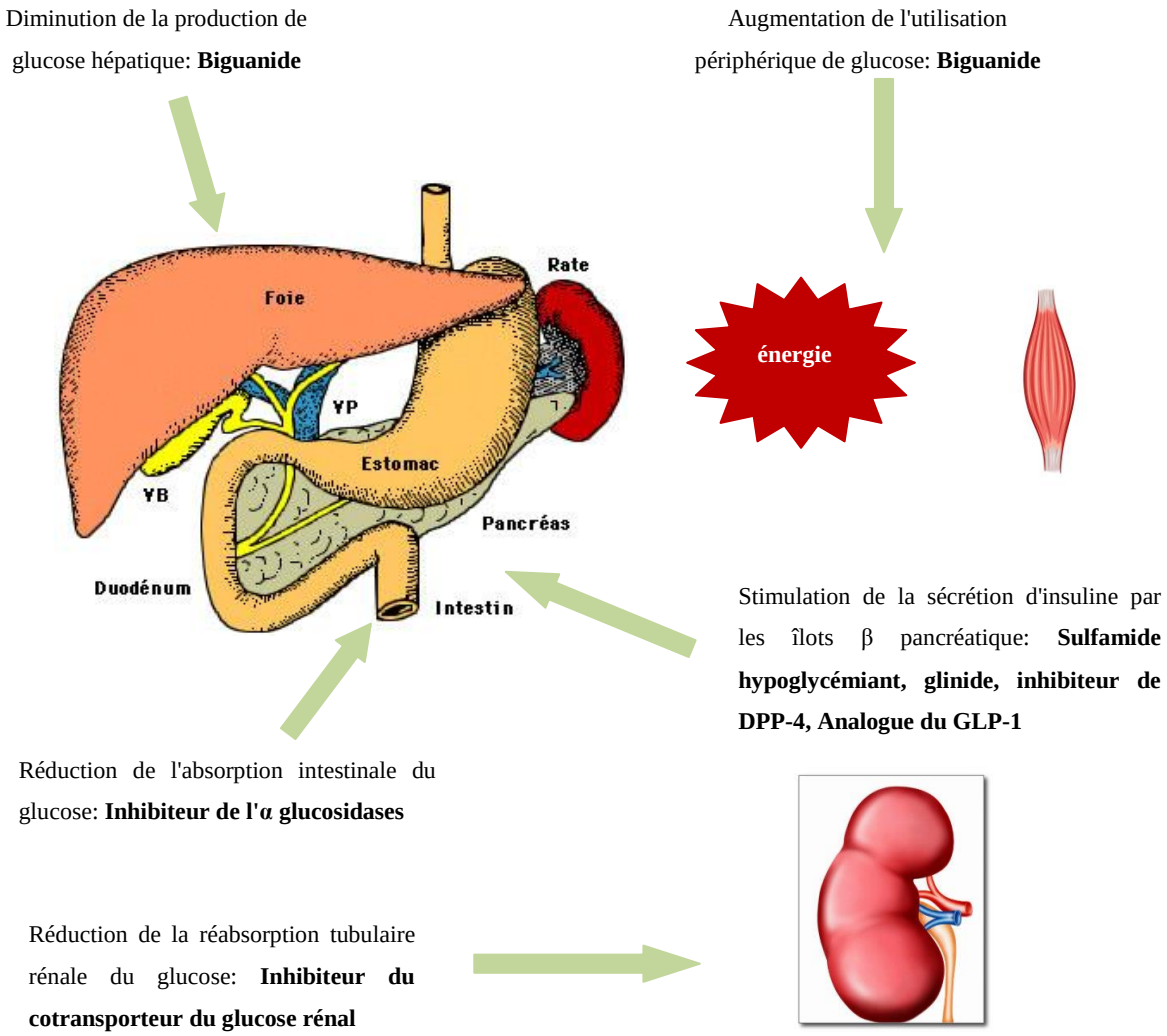


Figure 20 : Cibles des thérapies du diabète de type II (Haute Autorité de Santé, Octobre 2014b).

Une nouvelle classe thérapeutique est apparue récemment, il s'agit des inhibiteurs du cotransporteur du glucose rénal ($SGLT_2$).

II.3.1. Les biguanides

Aujourd'hui, la metformine constitue le seul représentant de cette classe thérapeutique. Cette dernière est indiquée en première intention dans la prise en charge médicamenteuse du diabète

de type II ou en complément de l'insulinothérapie. Elle peut être utilisée en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques (Figure 17).

La metformine possède des effets limitant les risques d'hyperglycémie basale et post prandiale, sans jamais provoquer d'hypoglycémie et tout en évitant la prise de poids. Elle permet donc de :

- réduire la production hépatique de glucose par inhibition de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse ;
- potentialiser la capture du glucose sanguin en augmentant la sensibilité à l'insuline de ses différents tissus cibles.

Les spécialités à base de metformine disponibles ainsi que leur posologie sont rappelées dans le Tableau 6.

La metformine est néanmoins à l'origine de quelques effets secondaires dont les principaux sont des troubles digestifs, une acidose lactique (I.6) et une diminution de l'absorption de la vitamine B12. Les troubles digestifs sont très souvent rencontrés en phase d'initiation du traitement et s'estompent par la suite. Ces effets sont dose-dépendants et se manifestent par des nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, perte d'appétit et perturbation du goût (souvent métallique).

L'administration de metformine doit faire l'objet d'une surveillance de la fonction rénale car cette dernière est éliminée sous sa forme active de manière exclusivement rénale. Ainsi la metformine, sous sa forme embonate de metformine et contenue dans la spécialité STAGID®, est contre-indiquée (CI) en cas d'insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 mL/min) du fait du risque d'acidose lactique. Sa forme chlorhydrate de metformine contenue dans la spécialité GLUCOPHAGE® est CI en cas de DFG < 45 mL/min. De plus, l'association de la metformine aux produits de contraste iodés est également CI car celle-ci génère une insuffisance rénale. La metformine devra alors être arrêtée 48 heures avant et reprise 48 heures après l'administration de produits de contraste iodés. D'autres évènements induisent une contre-indication à la metformine, tels que la grossesse et l'allaitement, l'insuffisance hépatocellulaire sévère, l'éthylisme, les pathologies induisant une hypoxie ou une déshydratation sévère (I.6). S'il est nécessaire d'effectuer une anesthésie générale chez un patient sous metformine, le même protocole que pour les produits de contraste sera réalisé.

La metformine peut interagir avec certains médicaments diabétogènes tels le danazole, la rosuvastatine, les corticoïdes, les diurétiques, les neuroleptiques, les antirétroviraux, les β2 mimétiques, certaines hormones (progestatifs, oestrogènes, testostérone et hormones thyroïdiennes), les interférons, les immunosuppresseurs, certains anticancéreux (Haute Autorité de Santé, 2012, Haute Autorité de Santé, 2015 et Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 2011).

Tableau 6 : Dénominations commercialisées dans les différentes classes médicamenteuses (Vidal, 2016).

DCI	Nom commercial	Formes et dosages	Posologies usuelles
Biguanides			
Chlorhydrate de metformine	GLUCOPHAGE ou gé	Comprimés dosés à 500, 850 et 1000 mg	Instauration progressive 2 à 3 prises par jour En cours de repas Sans dépasser 3 g par jour
Embonate de metformine	STAGID	Comprimés dosés à 700mg	
Sulfamides hypoglycémiants			
Sulfamides de durée d'action moyenne (6 à 12h)			
Glipizide	GLIBENESE ou gé MINIDIAB ou gé	Comprimés dosés à 5 mg	Instauration progressive 1 à 3 prises par jour Avant les repas Sans dépasser 20 mg par jour
Sulfamides à longue durée d'action (12 à 24h)			
Glibenclamide	DAONIL ou gé HEMI-DAONIL ou gé	Comprimés dosés à 5 mg Comprimés dosés à 2,5 mg	Instauration progressive 1 à 3 prises par jour Avant les repas Sans dépasser 15 mg par jour
Gliclazide	DIAMICRON ou gé	Comprimés LM dosés à 30 et 60 mg	Instauration progressive 1 prise par jour le matin Avant les repas Sans dépasser 120 mg par jour
		Comprimés dosés à 80 mg	Instauration progressive 1 à 2 prises par jour Avant les repas Sans dépasser 320 mg par jour
Glimépéride	AMAREL ou gé	Comprimés dosés à ,1,2,3 et 4 mg	Instauration progressive 1 à 2 prises par jour Avant les repas Sans dépasser 6 mg par jour

DCI : Dénomination Commune Internationale ; PA : Principe Actif ; gé : générique ; g : gramme ; mg : milligramme ; µg : microgramme ; µL : microlitre ; LM : Libération modifiée ; LP : Libération prolongée (Vidal, 2015).

<u>Tableau 6 (Suite) :</u> Dénominations commercialisées dans les différentes classes médicamenteuses.

DCI	Nom commercial	Formes et dosages	Posologies usuelles
Sulfamides à très longue durée d'action (≥ 24h)			
Glipizide LP	OZIDIA	Comprimés LP dosés à 5 et 10 mg	Instauration progressive 1 prise par jour Avant les repas 5 à 20 mg par jour
Association metformine + sulfamide			
Metformine + Glibenclamide	GLUCOVANCE	Comprimés dosés à 500/2,5 mg, 500/5 mg et 1000/5 mg	Instauration en substitution à la bithérapie par les 2 PA à dosages équivalents 2 à 3 prises par jour En cours de repas
Inhibiteurs de l'alphaglucosidase			
Acarbose	GLUCOR ou gé	Comprimés dosés à 50 et 100 mg	Instauration progressive 3 prises par jour Avant les repas Sans dépasser 300 mg par jour
Miglitol	DIASTABOL	Comprimés dosés à 50 et 100 mg	
Glinides			
Repaglinide	NOVONORM ou gé	Comprimés dosés à 0,5 mg, 1mg et 2mg	Instauration progressive 3 prises par jour Avant les repas Sans dépasser 16 mg par jour
Incrétinomimétiques inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase (DPP4)			
Sitagliptine	JANUVIA XELEVIA	Comprimés dosés à 50 et 100mg	1 prise par jour le matin
Saxagliptine	ONGLYZA	Comprimés dosés à 5 mg	1 prise par jour
Vildagliptine	GALVUS	Comprimés dosés à 50 mg	2 prises par jour (1prise par jour si association à un sulfamide)

DCI : Dénomination Commune Internationale ; PA : Principe Actif ; gé : générique ; g : gramme ; mg : milligramme ; µg : microgramme ; µL : microlitre ; LM : Libération modifiée ; LP : Libération prolongée (Vidal, 2015).

Tableau 6 (Suite) : Dénominations commercialisées dans les différentes classes médicamenteuses.

DCI	Nom commercial	Formes et dosages	Posologies usuelles
Association metformine + inhibiteur de DPP4			
Metformine + sitagliptine	JANUMET VELMETIA	Comprimés dosés à 1000/50 mg	Instauration en substitution à la bithérapie par les 2 PA à dosages équivalents 2 prises par jour En cours de repas
Metformine + vildagliptine	EUCREAS	Comprimés dosés à 1000/50 mg	
Metformine + saxagliptine	KOMBOGLYZE	Comprimés dosé à 1000/2,5 mg	
Incrétinomimétiques analogues du GLP1			
Exénatide	BYETTA	Stylo injectable en sous cutané dosés à 5 et 10 µg/40µL	Instauration progressive 2 injections par jour Sans dépasser 20µg par jour
Liraglutide	VICTOZA	Stylo injectable en sous cutané dosés à 6 mg/mL	Instauration progressive 1 injection par jour Sans dépasser 1,8 mg par jour
Analogue du GLP1 à longue durée d'action			
Exénatide LP	BYDUREON	Stylo injectable en sous cutané contenant 2 mg de poudre à reconstituer dans le solvant	1 injection par semaine
Dulaglutide	TRULICITY	Stylo injectable en sous cutané dosé à 0,75 mg ou 1,5 mg	1 injection par semaine

DCI : Dénomination Commune Internationale ; PA : Principe Actif ; g : gramme ; mg : milligramme ; µg : microgramme ; µL : microlitre ; LM : Libération modifiée ; LP : Libération prolongée (Vidal, 2015).

II.3.2. Les sulfamides hypoglycémiants

Les sulfamides hypoglycémiants (ou sulfonylurées) sont indiqués en monothérapie ou en association aux autres antidiabétiques dans le traitement du diabète de type II (Figure 17).

Les sulfonylurées ont un pouvoir hypoglycémiant en stimulant la sécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatiques. Ils bloquent les canaux K^+ ATP dépendants après s'être fixés sur leur récepteur et donc la libération de l'insuline (I.4.4). L'efficacité des sulfonylurées dépend donc de la capacité résiduelle du pancréas à libérer de l'insuline.

Les spécialités disponibles ainsi que leur posologie sont rappelées dans le tableau 6. Les sulfonylurés devront faire l'objet d'adaptations posologiques très progressives chez les personnes de plus de 65 ans.

L'hypoglycémie, en raison du mécanisme d'action des sulfonylurées, est l'effet secondaire le plus souvent rencontré avec la prise de poids. Ces hypoglycémies se révèlent être plus fréquentes et plus graves chez les personnes âgées de plus de 65 ans, dénutries ou encore insuffisantes rénales. En majeur partie, les hypoglycémies sont mineures et traitées par un simple re-sucrage. Les sulfonylurées peuvent aussi provoquer un effet antabuse, ainsi que des troubles digestifs et des cholestases hépatiques. Ces dernières sont plus fréquentes chez les métaboliseurs hépatiques lents, ce qui est le cas des individus caucasiens. Enfin, il est recensé d'autres effets secondaires exceptionnels comme des éruptions cutanées, allant d'une simple urticaire au syndrome de Lyell, et des troubles de la numération et de la formule sanguine (NFS). Ces derniers se manifestent par des anémies, des thrombopénies, des leucopénies et de rares agranulocytoses et font l'objet d'un bilan préalable de la NFS et d'une surveillance régulière.

L'administration des sulfonylurées nécessite aussi l'évaluation et la surveillance des fonctions hépatique et rénale. La métabolisation des sulfonylurées exclusivement hépatique et leur élimination rénale impliquent la contre-indication de leur administration en cas d' insuffisance hépatocellulaire, d'éthylisme chronique et d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mg/mL). Les sulfonurées sont CI dans le traitement du diabète de type I de par leur mécanisme d'action (ci-dessus), en cas de grossesse, du fait de leur passage placentaire et de leur effet tératogène, d'allaitement et d'allergie. L'utilisation des sulfamides hypoglycémiants à très longue durée d'action (Tableau 6) est CI chez les personnes de plus de 65 ans.

Les sulfonylurées font l'objet de plusieurs interactions médicamenteuses avec des médicaments majorant l'hypoglycémie comme les autres antidiabétiques (sauf la metformine et les inhibiteurs de l'α-glucosidase), les sulfamides antibactériens (trimétoprime/ sulfaméthoxazole), la quinine et l'interféron β-1b. L'association des sulfonylurées entre eux ainsi qu'aux glinides est CI. Les antifongiques azolés (le miconazole est CI) par effet d'inhibition enzymatique, les médicaments hyperglycémiants (II.3.1) ainsi que les médicaments ayant une forte fixation aux protéines plasmatiques (sulfamides antibactériens, anti-vitamine K, aspirine et dérivés salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens, statines, fibrates) accentuent le pouvoir hypoglycémiant des sulfonylurées. Les inducteurs

enzymatiques (carbamazépine, phénitoïne, phénobarbital, griséofulvine, rifampicine, millepertuis) réduisent l'action des sulfonylurées. Il est également important d'exercer une vigilance avec les β-bloquants qui masquent les signes de l'hypoglycémie (Tielmans A., 2007).

II.3.3. Les glinides

Les glinides sont aujourd'hui représentés par une unique molécule : le répaglinide. Il agit de manière similaire aux sulfamides en bloquant les canaux K^+ ATP voltage dépendants de la cellule β (II.3.2). En revanche, son action hypoglycémiante est plus courte dans le temps que pour les sulfamides hypoglycémiants. Cette action peut également se réduire dans le temps et aboutir à un échec thérapeutique.

Les glinides sont indiqués dans le traitement du diabète de type II en monothérapie ou en association à la metformine (Figure 17). Les posologies sont rappelées dans le Tableau 6.

Les effets secondaires provoqués par les glinides sont des hypoglycémies, des troubles gastro-intestinaux, des allergies et de rares cas d'élévations des enzymes hépatiques.

Les glinides sont ainsi CI en cas d'allergie, diabète de type I, insuffisance hépatique sévère, du fait de leur métabolisation hépatique exclusive, et durant la grossesse et l'allaitement.

Enfin les glinides interagissent avec les médicaments hyperglycémiants (II.3.1), hypoglycémiants et masquant les signes d'hypoglycémie (II.3.2). Du fait du métabolisme hépatique par les cytochromes 3A4 et 2C8 et d'une très importante fixation aux protéines plasmatiques, les glinides interagissent aussi avec les inhibiteurs (gemfibrozil (CI), amiodarone, inhibiteurs calciques anti-arythmiques, les antifongiques azolés, les antirétroviraux, les macrolides et dérivés) et inducteurs (II.3.2) enzymatiques, ainsi que les médicaments à forte liaison protéique (II.3.2) (European Medicines Agency, 2008).

II.3.4. Les inhibiteurs de l'α-glucosidase

Les inhibiteurs de l'α-glucosidase agissent par inhibition compétitive et réversible de l'α-glucosidase. Cette dernière est une enzyme de la bordure en brosse des entérocytes et est chargée de l'hydrolyse des sucres complexes en monosaccharides. Cette hydrolyse est nécessaire pour permettre l'absorption des glucides, car seuls les monosaccharides passent la

barrière hémato-entérique. L'action des inhibiteurs de l'α-glucosidase réduit donc la glycémie post prandiale sans activité directe sur la sécrétion de l'insuline.

Les posologies ainsi que les spécialités disponibles sont indiquées en Tableau 6.

Les inhibiteurs de l'α-glucosidase sont indiqués dans le traitement du diabète de type II en monothérapie ou en association avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémiants (Figure 17).

Les principaux effets secondaires contractés par la prise des inhibiteurs de l'α-glucosidase sont des troubles digestifs (flatulences, météorismes, diarrhées et douleurs abdominales) liés à la fermentation des glucides dans le côlon. Il est également relaté des cas d'occlusions intestinales, de réactions allergiques cutanées et d'atteintes hépatiques.

En conséquence, les inhibiteurs de l'α-glucosidase sont CI en cas de maladies inflammatoires du côlon et de maladies chroniques du tube digestif ainsi que lors d'antécédents d'occlusion intestinale. Par précaution, les inhibiteurs de l'α-glucosidase sont CI en cas d'insuffisance rénale terminale (DFG < 30 mg/mL), de grossesse et d'allaitement.

Hormis les absorbants intestinaux (charbon, diosmectite, actapulgite) qui réduisent l'action des inhibiteurs de l'α-glucosidase, aucune autre interaction médicamenteuse n'est observée (Blicklé J.F., 1999).

II.3.5. Les inhibiteurs de la Dipeptyl Peptidase-4 (DPP-4)

Les inhibiteurs de DPP-4 ont pour mécanisme d'action une inhibition du DPP-4. Cette enzyme inactive le GLP-1 et le GIP. Il en résulte une augmentation des taux d'incrétines, stimulant la sécrétion de l'insuline et réduisant la glycémie post prandiale.

Plusieurs molécules sont aujourd'hui disponibles sur le marché et sont rappelées dans le Tableau 6, ainsi que leur posologie. Les inhibiteurs de DPP-4 sont indiqués dans le traitement du diabète de type II en monothérapie ou en association à la metformine si l'effet de cette dernière, en monothérapie, est insuffisant (Figure 17). Ces derniers peuvent également être associés aux sulfamides hypoglycémiants.

Les inhibiteurs de DPP-4 peuvent provoquer divers effets secondaires dont les plus fréquents sont des troubles digestifs, des infections des voies aériennes supérieures et des troubles musculo-squelettiques. Il est recensé aussi des cas d'anémie par carence en fer, des réactions

allergiques (Mohammedi K., 2008), des cas de pancréatites (Halimi S., 2014) et d'élévation des transaminases (vildagliptine) (George R.G.,2014).

L'usage des inhibiteurs de DPP-4 est CI en cas de diabète de type I, grossesse et allaitement et d'hypersensibilité. Les inhibiteurs de DPP-4 ne présentent pas d'interactions médicamenteuses particulières hormis l'augmentation du risque d'hypoglycémie si association aux sulfamides hypoglycémiants (European Medicines Agency, 2012)

II.3.6. Les analogues du Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1)

Les analogues du GLP-1 sont indiqués dans le traitement du diabète de type II en association à la metformine ou/et à un sulfamide hypoglycémiant (Figure 17). Dans certaines situations ils peuvent être associés à une insuline dans le cadre d'un échec thérapeutique par les antidiabétiques oraux.

Les analogues du GLP-1 miment les effets produits par le GLP-1 natif (I.7) et toutes les spécialités disponibles aujourd'hui ainsi que leurs posologies respectives sont rappelées dans le tableau 6.

Plusieurs effets indésirables peuvent être ressentis par les patients traités par les analogues du GLP-1. Les plus fréquents sont des troubles digestifs de type nausées, vomissements, diarrhées. Il est recensé aussi des cas d'anorexie liés à la stimulation de la satiété, des brûlures d'estomac, des flatulences et une digestion difficile liée au ralentissement de la motricité intestinale, et des céphalées et des vertiges. Les patients traités par les analogues du GLP-1 peuvent déclencher des réactions allergiques, des infections des voies aériennes supérieures. Des cas de pancréatites et de cancers thyroïdiens et du pancréas peuvent être imputables aux analogues du GLP-1. Cependant aucune preuve concrète, à ce jour n'établit un lien de cause à effet entre ces effets secondaires et la prise des analogues du GLP-1. Enfin, la formation d'anticorps anti-analogue du GLP-1 peut diminuer leur efficacité et provoquer des réactions au site d'injection. Il est constaté aussi des troubles lipodystrophiques sur les sites d'injection.

Le ralentissement de la vidange gastrique par les analogues du GLP-1 doit être pris en compte si ces derniers sont associés à des médicaments dont la formulation est gastro-résistante, les inhibiteurs de pompes à protons, les médicaments à marge thérapeutique étroite (les hormones thyroïdiennes, les dérivés digitaliques et quinidiniques, la théophylline, les anticoagulants oraux, les anticonvulsivants et les diurétiques pour les personnes âgées), les antibiotiques.

Tous ces médicaments devront être pris à distance de l'injection et de préférence avant celle-ci. Des cas d'hypoglycémies ont été relevés si les analogues du GLP-1 sont associés à une insuline basale ou à un sulfamide hypoglycémiant, d'où la nécessité d'adapter la dose d'administration.

Enfin, les analogues du GLP-1 sont CI en cas d'insuffisance rénale terminale, de grossesse et d'allaitement, d'hypersensibilité au principe actif ou aux excipients et dans le diabète insulino-dépendant (European Medicines Agency, Novembre 2011 et Haute Autorité de Santé, 2009).

II.3.7 Les inhibiteurs du cotransporteur de glucose rénal

Il s'agit ici de l'émergence d'une nouvelle classe thérapeutique ayant obtenue l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement du diabète de type II. Les molécules comme la dapagliflozine, l'empagliflozine, l'ipragliflozine et la canagliflozine devraient sortir prochainement (Abdul-Ghani M-A., 2011, Scheen A-J., 2011 et Raskin P., 2013).

Ces nouvelles molécules sont responsables de l'inhibition du $SGLT_2$. Ce transporteur est responsable de la réabsorption tubulaire rénale de 90% du glucose réabsorbé. Cette réabsorption s'effectue en opposition au gradient de concentration. L'activité de ce transporteur est dépendante de celle du transporteur Na^+/K^+ ATP dépendant (Abdul-Ghani M-A., 2011 et Rahmoune H., 2005). Il s'agit donc ici, d'une régulation non plus insulino-dépendante, mais hyperglycémio-dépendante (Nisly S-A., 2013).

L'activité des inhibiteurs du $SGLT_2$ stabilise, voire contribue à une baisse de la masse pondérale. Cette dernière est liée à l'action combinée sur la masse lipidique et sur la diurèse rénale de la glycosurie. L'action sur la diurèse rénale provoque également une amélioration des chiffres tensionnels par augmentation de l'élimination du sodium sans risque majeur de déshydratation. Ceci fait suspecter un effet cardio-vasculo-protecteur des inhibiteurs du $SGLT_2$ qui n'a pas encore été étudié (Ferrannini E., 2010, Foote C., 2012, Paisley, A-N., 2013 et Wilding J-P., 2012).

Ces derniers amélioreraient également les valeurs du cholestérol, des triglycérides et de l'urée plasmatique (Foote C., 2012). La glycémie à jeun et l'HbA_{1C} sont nettement diminuées par les inhibiteurs du $SGLT_2$ (Rahmoune H., 2005, Ferrannini E., 2010, et Raskin P., 2013). Il est observé de plus une diminution des risques de survenue d'hypoglycémie chez le patient traité par les inhibiteurs du $SGLT_2$ en raison de son action hyperglycémio-dépendante et non plus

insulino-dépendante des autres antidiabétiques (Wilding J-P., 2012). Des hypoglycémies sont cependant toujours observées lors d'associations avec une insuline ou un sulfamide hypoglycémiant (Raskin P., 2013).

Il est observé, en revanche une forte augmentation de la fréquence des infections uro-génitales liée à la présence de glucose dans l'urine, ce qui constitue le milieu de culture idéal pour les bactéries. Ces infections étaient toutefois de faible gravité et le nombre de pyélonéphrites recensées était bas (Raskin P., 2013 et Scheen A-J., 2011).

Malgré une hausse de l'exposition systémique aux inhibiteurs du $SGLT_2$ chez les patients diabétiques et insuffisants rénaux, une baisse d'efficacité de ces derniers a été observée. Cette baisse d'efficacité est provoquée par la diminution de la clairance rénale du glucose liée à un défaut de filtration glomérulaire. L'action inhibitrice de la réabsorption tubulaire de glucose des inhibiteurs du $SGLT_2$, indépendante du DFG, n'est pas modifiée, quelque soit le degré d'atteinte de la fonction rénale.

En outre, les inhibiteurs du $SGLT_2$ réduisent la glucotoxicité induite par l'accumulation intracellulaire de glucose dans les cellules rénales. Cet effet protecteur rénal prévient la survenue de néphropathies, une des complications du diabète (Rahmoune H., 2005, Paisley, A-N., 2013 et Kasichayanula S., 2013).

II.3.8 Insulinothérapie

L'insulinothérapie peut être envisagée dans le diabète de type II dans les cas d'échec ou de réponse insuffisante aux antidiabétiques oraux (Figure 17).

Les propriétés de l'insuline de synthèse sont similaires à l'insuline native (I.4). Le recours à l'insulinothérapie n'est pas CI sauf en cas d'allergie à un des constituants. Il est possible d'associer l'insuline à la metformine qui potentialise son effet (Haute Autorité de Santé, Octobre 2014b).

L'insulinothérapie est très souvent responsable d'une prise de poids et d'apparition d'hypoglycémies dans le cadre d'un surdosage (Bosquet F., 2004). Il est également établi la possibilité d'apparition de réactions allergiques localisées au site d'injection ou généralisées ainsi que des signes de lipodystrophies (Waton J., 2011). Enfin, des hypokaliémies peuvent également survenir (Dussol B., 2010).

Il est donc recommandé d'exercer une vigilance en cas d'association à des médicaments hyperglycémiants (II.3.1), hypoglycémiants et masquant les signes d'hypoglycémie (II.3.2) (Haute Autorité de santé, Octobre 2014) ainsi que des médicaments hypokaliémiants (les diurétiques hypokaliémiants, les laxatifs purgatifs, les corticoïdes, l'amphotéricine B) (Bosquet F., 2004).

PARTIE III : LE BYDUREON

Bydureon® est un médicament dont le principe actif se nomme l'exénatide. Ce principe actif est déjà disponible sur le marché depuis 2005 dans une autre spécialité : Byetta® (Furman B., 2012). Bydureon® constitue la forme à libération prolongée de l'exénatide (European Medicines Agency, 2011). Dans cette partie, seront abordés les différents éléments caractérisant cette nouvelle spécialité qui permettront d'établir un comparatif avec les thérapies déjà existantes dans le diabète de type II et abordées dans la Partie II.

III.1 Présentation

Il sera effectué, dans cette partie, un rappel sur la structure chimique de l'exénatide. Il sera ensuite abordé les compositions qualitatives et quantitatives de Bydureon® ainsi que sa forme galénique.

III.1.1 Structure chimique de l'exénatide

L'exénatide est une molécule chimique complexe (Figure 21) qui a pour formule brute moléculaire : $C_{184}H_{282}N_{50}O_{60}S$. L'exénatide a une masse moléculaire de 4186,57188 $g.mol^{-1}$ (National Center for Biotechnology Information, 2015).

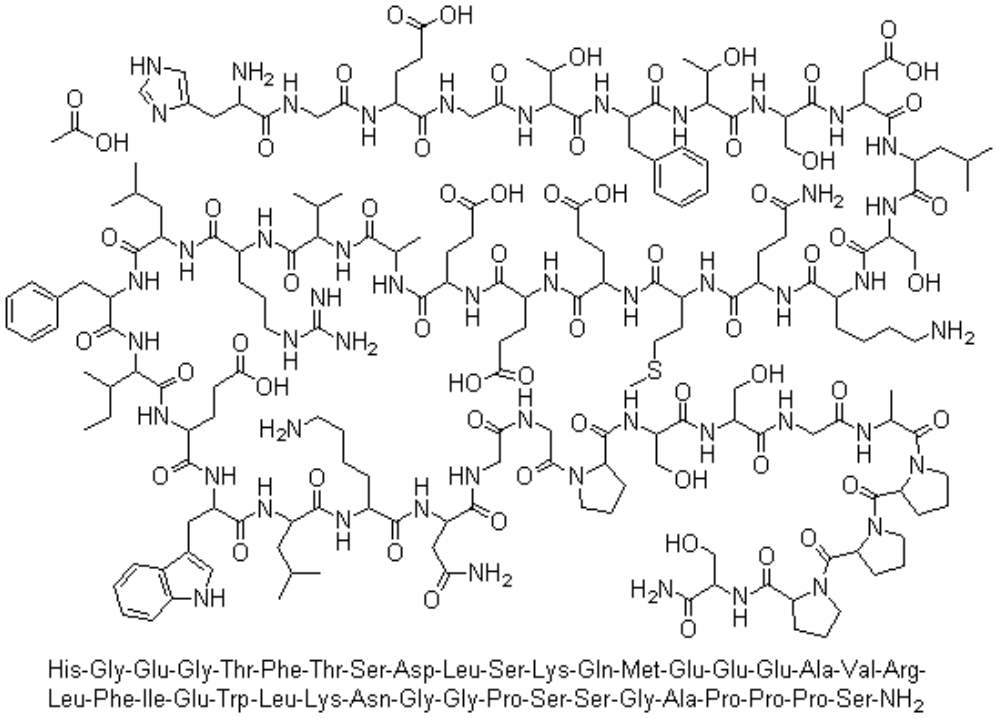


Figure 21: Structure chimique de l'exénatide (Lookchem.com, 2015).

Figure 22 : **Monstre de Gila (Winslow R., 2007).**

L'exénatide, version synthétique de l'exendine-4, est un oligopeptide constitué de 39 acides aminés (Figure 21). Ce dernier a été isolé du venin d'un lézard originaire d'Amérique du nord : le Monstre de Gila (Heloderma suspectum) (Figure 22) (Furman B., Mars 2012 et De Young. M-B., 2011).

Exénatide

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2

Site de coupure de la DPP-4

GLP-1 humain

His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-NH_2

Figure 23 : **Site d'inactivation par la DPP-4 (Nielsen L-L., 2004).**

L'exénatide ne possède pas de cystéine, ne présente ni hétérogénéité amino-terminale, ni pont disulfure, et ne subit aucune glycosylation. L'exénatide présente approximativement 50% de similitude avec le GLP-1 humain (Eng J., 1992). De plus, le remplacement d'une alanine par une glycine au niveau de son site d'inactivation (Figure 23) confère à l'exénatide une résistance à la dégradation par la DPP-4, ce qui lui permet de rester plus longtemps dans la circulation (Nielsen L-L., 2004).

III.1.2 Compositions qualitative et quantitative

Bydureon® se présente sous la forme d'un stylo pré-rempli pour injection sous cutanée. Chaque stylo contient une poudre à remettre en suspension dans son solvant et délivre une unique dose de 2 mg d'exénatide dont la libération est prolongée. La poudre se caractérise par sa couleur blanche à blanc cassé. Le solvant, lui est de couleur jaune pâle à brun pâle. Plusieurs excipients entrent dans la composition de la poudre et du solvant, ils sont résumés dans le Tableau 7 (European Medicine Agency, 2011).

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des excipients de Bydureon® (European Medicine Agency, 2011).

Poudre	Solvant
Poly (D,L-lactide-co-glycolide)	Carmellose sodique
	Chlorure de sodium
	Polysorbate 20
Saccharose	Phosphate de sodium monobasique, monohydraté
	Phosphate de sodium dibasique, heptahydraté
	Eau pour injection

Certains des excipients présents dans la composition de la poudre comme le saccharose et du solvant comme le sodium sont des excipients à effet notoire. Ils devront être pris en compte dans le cas d'une intolérance au fructose ou au glucose, dans le cas du régime du diabétique pour le saccharose et dans le cas d'un éventuel régime hyposodé (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 2009).

Figure 24 : Photographie du conditionnement de Bydureon® (Le Généraliste, 2015)

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec un autre produit, quel qu'il soit, car la présence d'incompatibilités avec l'un de ses constituants reste inconnue. Aucune étude, à ce jour, n'a été réalisée pour cet effet.

Chaque conditionnement (Figure 24) contient 4 stylos pour injection sous cutanée, soit la dose nécessaire pour un mois de traitement. Les stylos peuvent être conservés durant 3 ans dans les conditions optimales de conservation, c'est-à-dire à l'abri de la lumière et en étant maintenus entre 2 et 8° C. Ils ne doivent pas être congelés. A température ambiante la conservation du produit n'est que de 4 semaines (European Medicine Agency, 2011).

III.1.3 Forme galénique

Bydureon® est le premier traitement du diabète de type II à être délivré en une prise hebdomadaire. Ce dernier utilise une innovation technologique, Medisorb®, qui permet l'encapsulation de l'exénatide dans des microsphères constituées d'un polymère biodégradable : le poly (D,L-lactide-co-glycolide) (PLG) (Figure 26 a et b) et dont le diamètre est d'environ 0,6 mm. Ce polymère est utilisé également sous forme de microsphères dans d'autres spécialités comme Risperdal Consta® et Sandostatine LP®, et possède d'autres applications, notamment dans la confection de fils pour sutures résorbables, d'implants médicaux orthopédiques et de plaques d'ostéosynthèse depuis quelques décennies (De Young. M-B., 2011).

III.1.3.1 Procédé d'encapsulation de l'exénatide

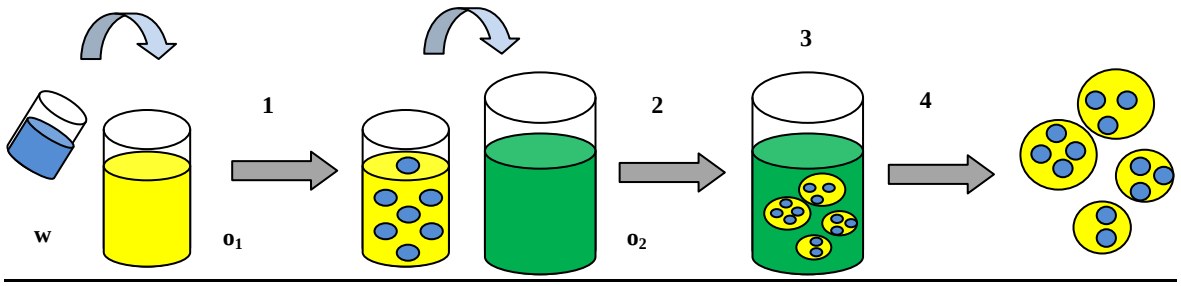


Figure 25 : Etapes de synthèse des microsphères // w : Eau + Exénatide + Saccharose / o_1 : Solvant (Dichlorométane) + PLG / o_2 : Solvant de trempe (heptane, éthanol) / 1 : Homogénéisation ultrasonique et ajout d'huile siliconée / 2 : Agitation magnétique / 3 : Lavage et solidification des microsphères / 4 : Séchage et récupération des microsphères (Wright S-G., 2008).

Le procédé d'encapsulation utilise la technique de double extraction par solvant (eau dans huile dans huile). L'émulsion eau dans huile est obtenue en additionnant une solution aqueuse

contenant l'exénatide dissous à une solution de dichlorométhane contenant du PLG. Cette émulsion est alors homogénéisée en lui appliquant un traitement par ultrasons durant quelques minutes. Le transfert de l'émulsion dans une huile siliconée permet l'obtention de coacervats (microsphères embryonnaires) qui sont alors durcis dans un bain fait d'un mélange heptane/éthanol (Figure 25) (Wright S-G., 2008).

III.1.3.2 Mécanisme de libération progressive de l'exénatide

Le PLG permet une libération progressive de l'exénatide par dissolution graduelle des microsphères (Figure 26 c). Cette dissolution se déroule en trois étapes : une phase initiale, une phase de libération continue et une phase de biodégradation. L'exénatide relâché dans le sang est identique à celui contenu dans la spécialité Byetta®.

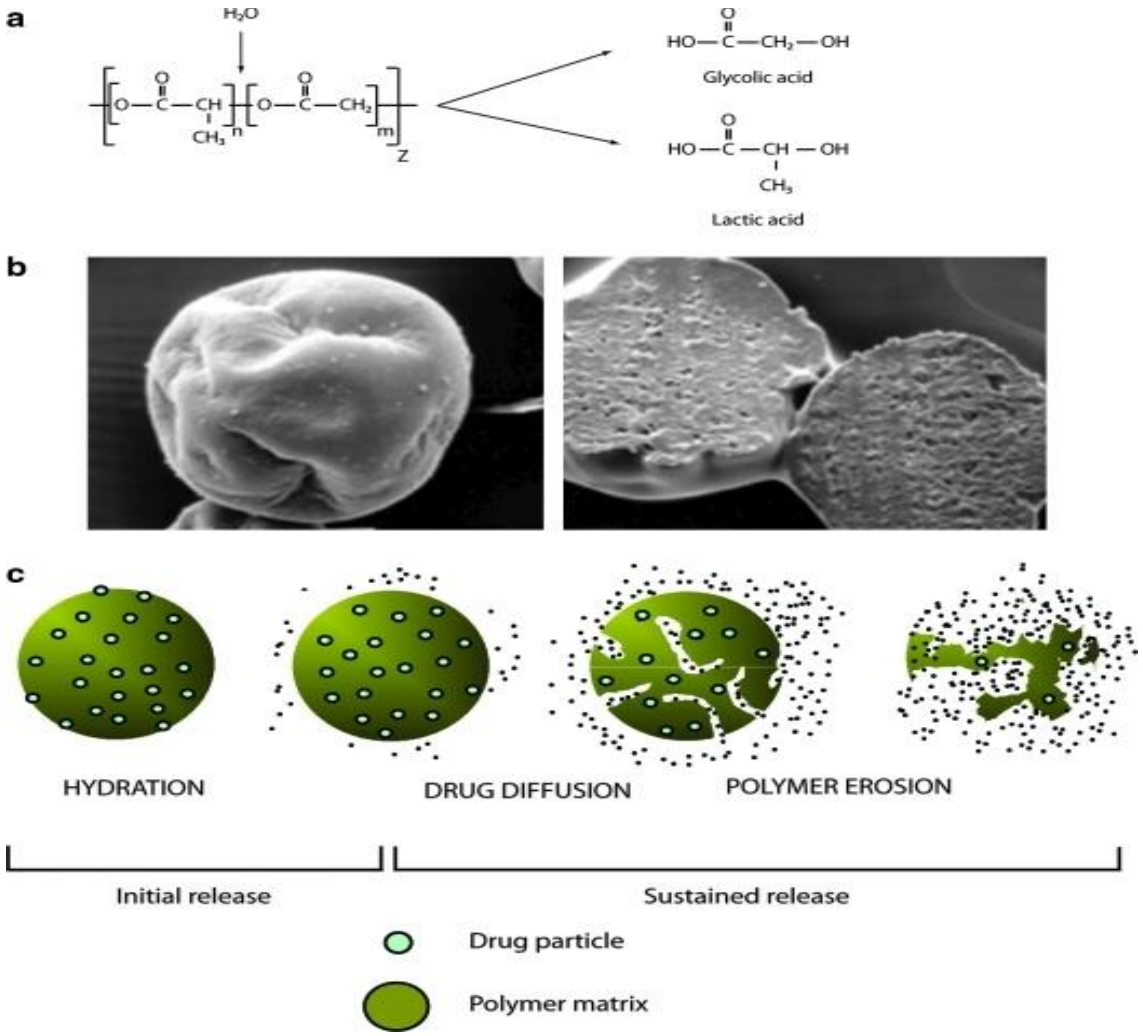


Figure 26 : Notions de base sur les microsphère de poly-(D,L-lactide-co-glycolide) (PLG) // a. Hydrolyse spontanée du PLG / b. Photographie d'une microsphère de PLG déshydraté en microscopie à balayage, forme de raisin pincée typique (gauche) et photographie d'une coupe transversale d'une microsphère de PLG déshydraté en microscopie à balayage, aspect dense du PLG / c. Mécanisme de libération de l'exénatide des microsphères (De Young. M-B., 2011).

- **La phase initiale**

La phase initiale débute après l'injection par hydratation des microsphères qui forment une matrice de PLG. Il se libère alors les molécules d'exénatide faiblement liées ou très proches de la surface de ces microsphères (environ 1% de l'exénatide injecté). Durant cette phase, une élévation transitoire de la concentration d'exénatide peut être observée et doit être prise en considération.

- **La phase de libération continue**

La phase de libération continue fait l'objet d'une fragmentation progressive des microsphères par hydrolyse du PLG. Il en découle la libération continue des molécules d'exénatide situées dans les interstices de la matrice (jusqu'à 2 semaines après l'injection) puis celles totalement encapsulées dans la circulation sanguine (jusqu'à 7 semaines après l'injection). Ce sont les propriétés visqueuses du PLG, lorsqu'il est hydraté et à température corporelle, qui maintiennent constante la cinétique de diffusion de l'exénatide. En effet, les microsphères de PLG hydrolysées ont tendance à fusionner entre elles pour former des conglomérats. Ce mécanisme compenserait alors la réduction progressive du diamètre de ces microsphères, donc l'augmentation des surfaces d'échanges et de la vitesse de diffusion de l'exénatide dans le sang.

- **La phase de biodégradation**

La phase de biodégradation permet l'hydrolyse complète des microsphères de PLG en acide lactique et acide glycolique (Figure 26c). Ces substances sont facilement éliminées sous forme d'eau et de dioxyde de carbone. Cette phase aboutit à la libération de l'exénatide encore encapsulé (De Young. M-B., 2011).

Le saccharose entre ici dans la composition de Bydureon® dans le but d'améliorer la biodisponibilité de l'exénatide. Le saccharose réduit aussi la perte d'activité induite par les interactions chimiques entre l'exénatide et les autres composants contenus dans la formulation et/ou le site d'injection, tout en maintenant une diffusion constante (Wright S-G., 2008).

La dégradation du PLG entraine une baisse du pH du milieu délétère à la stabilité de l'exénatide et du PGL. Le phosphate de sodium monobasique monohydraté et le phosphate de sodium dibasique, heptahydraté sont introduits dans la formulation de Bydureon® pour neutraliser le pH. Ils réduisent ainsi la désamidation et le clivage peptidique, réaction

catalysée en milieu acide. Cependant ces tampons accélèrent l'hydrolyse du PLG et donc la libération de l'exénatide.

La stabilisation du pH n'empêche pas la réaction d'acylation entre le PLG et l'exénatide (Houchin M-L., 2007). Cette dernière a lieu lors d'une réabsorption insuffisante d'eau par la microsphère. Cette réaction est enrayée par une absorption abondante d'eau qui entraine une stabilisation de l'exénatide dans les microsphères (Liang R.,2013). Cette absorption est renforcée dans la formulation par la présence de la carmellose sodique (European Medicine Agency, 2011), substance très hygroscopique (Encyclopédie Wikipédia, 2014).

Le chlorure de sodium permet ici de réduire localement la solubilité de l'exénatide et donc sa vitesse de libération (Wright S-G., 2008) et le polysorbate joue le rôle d'émulsionnant (Encyclopédie Wikipédia, 2015).

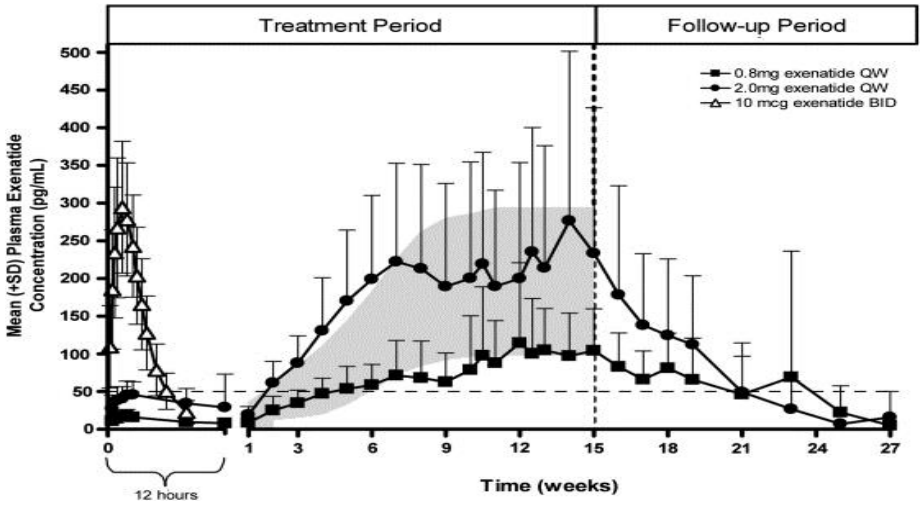
III.2 Action physiologique de l'exénatide

III.2.1 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est caractérisée par les propriétés galéniques de Bydureon®, modifiant essentiellement la cinétique d'absorption. En revanche, les phases de distribution et d'élimination restent inchangées une fois l'exénatide libéré (European Medicines Agency, Juin 2011).

III.2.2.1 Absorption et distribution

La phase d'absorption est amorcée après l'injection sous cutanée. Elle est caractérisée par les propriétés de libération continue de la formulation galénique de Bydureon® (III.1.3.2). Le temps nécessaire à l'exénatide pour atteindre sa concentration moyenne efficace, d'environ 50 pg/mL, est de 2 semaines. L'état d'équilibre des concentrations d'exénatide, d'environ 300 pg/mL est lui atteint après 6 à 7 semaines de traitement après une augmentation graduelle de ces concentrations (Figure 27) (De Young. M-B., 2011 et Kim D., 2007). Le volume de distribution apparent moyen est de 28L, en post injection (European Medicines Agency, Juin 2011).



<u>Figure 27 :</u> Pharmacocinétique de l'exénatide à une injection par semaine (QW) présentée pour deux dosages ici 0,8mg et 2mg (dosage retenu pour Bydureon®). L'ombrage représente les prévisions des concentrations sanguines pour les deux dosages administrés de manière hebdomadaire jusqu'à 15 semaines. La ligne pointillée verticale représente la fin de la période de traitement. La ligne pointillée horizontale représente la concentration sanguine minimale efficace de l'exénatide (De Young. M-B., 2011).

III.2.2.2 Elimination

La voie principale d'élimination de l'exénatide est la filtration glomérulaire avec une clairance moyenne de 9 L/min et la protéolyse. Une étude chez le rat (Parkes D.,2001) a montré que l'exénatide résiste à la dégradation par l'enzyme DPP-4, ce qui lui permet de rester plus longtemps dans la circulation que le GLP-1 endogène.

L'élimination de l'exénatide s'effectue de manière progressive et la concentration de l'exénatide redescend en dessous de la concentration moyenne efficace 10 semaines après la dernière injection (Kim D., 2007 et European Medicines Agency, Juin 2011).

III.2.2Pharmacodynamie

L'exénatide, que contient Bydureon® appartient à la classe pharmacologique des incrétinomimétiques (European Medicine Agency, Juin 2011). Ce dernier possède une activité agoniste des récepteurs du GLP-1. *In vitro*, l'exénatide est capable de se lier et d'activer le récepteur humain connu du GLP-1 avec la même affinité de liaison que ce dernier (Nielsen L-L., 2004).

Il a été déterminé également que l'exénatide possède l'ensemble des propriétés physiologiques imputables au GLP-1 (Figure 27). Ces effets sont intimement liés à la distribution des récepteurs du GLP-1 dans les différents tissus de l'organisme. Ces effets incluent la

stimulation gluco-dépendante de la sécrétion d'insuline, l'inhibition de la sécrétion du glucagon, la diminution de la prise alimentaire par stimulation de la satiété, le ralentissement de la vidange gastrique diminuant ainsi l'absorption intestinale du glucose (Gautier J-F., 2008 et Kim D., 2007), l'induction d'une perte pondérale (Bradley D-P., 2010 et Kim D., 2007), l'amélioration de la sensibilité à l'insuline bénéfique pour la capture périphérique du glucose (Gautier J-F., 2008 et Kim D., 2007), et la diminution indirecte de la production hépatique de glucose par inhibition gluco-dépendante de la sécrétion de glucagon (Hansen M., 2011 et Kim D., 2007).

Par ailleurs, des études *in vitro* ont démontré que l'exénatide augmente la synthèse d'insuline, et des études chez l'animal suggèrent que l'exénatide stimule la néogénèse des cellules β des îlots de Langerhans (European Medicines Agency, Novembre 2011). L'exénatide contribue aussi à la survie et à la prolifération des cellules β pancréatiques (Buteau J., 2008). En outre, la perte de poids conséquence d'une augmentation de la dépense énergétique par l'analogue du GLP-1 permet de bonifier la fonction cardiaque et les valeurs de pression artérielle, ainsi que de normaliser la lipidémie (Mudaliar S., 2010). L'exénatide possède donc des effets neuro, cardio et vasculo-protecteurs (Lesven S., 2010) et aurait une action immunomodulatrice dont les effets ne sont pas encore déterminés à long terme (Buldak L., 2015).

III.3 Essais cliniques

Une étude conduite dans le but de déterminer la dose d'administration hebdomadaire d'exénatide avait déjà démontré un effet concluant de ce dernier sur les constantes glycémiques. Ainsi, après 15 semaines de traitement avec une dose de 2 mg hebdomadaire le taux d'HbA1c était réduit de -1,7% +/- 0,3% (HbA1c à l'inclusion 8,3% +/- 1,1%) et la glycémie à jeun était réduite de -2,2 mmol/L +/- 0,5 mmol/L (glycémie à jeun à l'inclusion 9,8 mmol/L +/- 1,6 mmol/L). Le pourcentage de patients ayant atteint l'objectif d'avoir un taux d'HbA1c ≤7% était de 86% et leur masse pondérale s'est vue réduite de -3,8 kg +/- 1,4 kg (Kim D., 2007).

Cinq études, regroupées sous le nom d'études DURATION (Diabetes therapy Utilization: Researching changes in A1c, weight and other factors Through Intervention with exenatide once weekly) comparent l'efficacité de Bydureon® avec d'autres principe actifs.

Les études DURATION 1 sur 30 semaines et DURATION 5 sur 24 semaines ont déterminé la non infériorité de l'exénatide 2 mg en administration hebdomadaire (Bydureon®) versus

exénatide 20 µg en administration quotidienne (Byetta®), chez des patients dont le traitement par des mesures hygiéno-diététiques, par la metformine, par un sulfamide hypoglycémiant, par une thiazolidinedione (retirée de la vente en France) ou par une bithérapie associant deux de ces trois classes médicamenteuses, ne contrôle pas suffisamment leur diabète (Tableau 8) (Drucker D., 2008 et Blevins T., 2011).

Tableau 8 : Résultats des études DURATION 1 et 5 (Drucker D., 2008 et Blevins T., 2011)

Etudes	DURATION 1		DURATION 5	
Spécialité administrée	Exénatide 2mg hebdomadaire	Exénatide 20µg quotidien	Exénatide 2mg hebdomadaire	Exénatide 20µg quotidien
Population en ITT	148	147	129	123
Variation ajustée (%) (moy ajustée±ES [IC95%])	-1,9±0,1-[-2,16;-1,84]	-1,5±0,1-[-1,78;-1,46]	-1,6 ± 0,1-[-1,8; -1,4]	-0,9 ± 0,1-[-1,2; -0,7]
Différence (%) (moy ajustée±ES [IC95%])	-0,33±0,1-[-0,54;-0,12]		-0,7 ± 0,2-[-0,9; -0,4]	
Hypothèse de non infériorité	Démontrée		Démontrée	
Patients sous les 7% d'HbA1c (%)	77	61	58,1	30,1
Différence entre les 2 groupes (%)	16,1		28,1	
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L) (moy+ET)	-2,3±0,2	-1,4±0,2	-1,9±0,3	-0,7±0,3
Réduction pondérale (kg) (moy+ET)	-3,7±0,5	-3,6±0,5	-2.3	-1.4
Différence entre les 2 groupes (kg) (moy±ET)	-0,1±0,5		-0,95±0,5	

moy : moyenne / ET : Ecart-type / IC : Intervalle de confiance / HbA1c : Hémoglobine glycosylée / ES : Ecart-type standardisé / ITT : Intention de traité

Dans l'étude DURATION 1, des analyses en sous groupes ont été réalisées. Elles établissent une réduction plus importante du taux d'HbA1c chez les patients traités par l'association metformine et Bydureon® que par metformine et Byetta® (-1,88%, IC95% [-2,55 ; -1,62] versus -1,38%, IC95% [-1,66 ; -1,10]. La différence entre les 2 groupes est de -0,5% avec un

intervalle de confiance (IC) à 95% [-0,44 ; 0,30]. Cette différence n'est, en revanche, pas constatée (-0,07%, IC95% [-0,44 ; 0,30]) entre les 2 groupes de patients traités par les associations metformine, sulfamide et Bydureon® (-1,89%) versus metformine, sulfamide et Byetta® (-1,82%) (HAS 2014a).

Enfin l'étude DURATION 1 a fait l'objet d'une phase d'extension de 5 ans et a prouvé le maintien de la réduction de l'HbA1c (réduction moyenne de -1,6%, IC95% [-1,8 ; -1,4]) par rapport à l'inclusion. Le pourcentage de patients ayant atteint l'objectif d'HbA1c ≤ 7,0% est de 43,9%, la réduction pondérale est de -3 kg avec un IC95% [-4,6 ; -1,3] et la valeur de glycémie à jeun est en moyenne réduite de -1,60 mmol/L IC95%[-2,01 ; -1,19] par rapport à l'inclusion (Wysham C., 2015).

Tableau 9 : Résultats de l'étude DURATION 2 (Bergenstal R., 2010)

Etude	DURATION 2	
Spécialité administrée	Exénatide 2mg hebdomadaire	Sitagliptine 100mg quotidien
Population en ITT	160	166
HbA1c à l'inclusion (%)	8,6	8,5
Variation depuis l'inclusion (%)	-1,7 IC95%[-1,7 ; -1,4]	-0,9 IC95%[-1,1 ; -0,7]
Différence (%)	-0,6 IC95%[-0,9 ; -0,4]	
Patients sous les 7% d'HbA1c (%)	60	35
Différence entre les 2 groupes (%)	25	
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L)	-1,8 IC95[-2,2 ; -1,3]	-0,9 IC95%[-1,3 ; -0,5]
Différence entre les 2 groupes (mmol/L)	-0,9 IC95% [-0,3 ; -1,4]	
Réduction pondérale (kg)	-2,3 IC95%[-2,9 ; -1,7]	-0,8 IC95%[-]
Différence entre les 2 groupes (kg)	-1,5 IC95% [-2,4 ; -0,7]	

IC : Intervalle de confiance / HbA1c : Hémoglobine glycosylée / ITT : Intention de traité

DURATION 2 évalue la supériorité de l'exénatide 2 mg hebdomadaire (Bydureon®) par rapport à la sitagliptine 100 mg quotidien (Januvia®) et la pioglitazone (ne sera pas évoquée car ne dispose plus d'AMM en France) sur 26 semaines, en association à la metformine et chez des patients dont le diabète est mal contrôlé. Il a été démontré qu'après 26 semaines de traitement l'impact de Bydureon® était supérieur à celui de Januvia® sur la réduction du taux d'HbA1c, de la masse pondérale et de la glycémie à jeun (Tableau 9) (Bergenstal R., 2010).

L'étude DURATION 2 a été étendue à 130 semaines. Dans cette période 77 patients du groupe Bydureon® et 82 du groupe Januvia® ont reçu un traitement par exénatide 2 mg hebdomadaire en association à la metformine à partir de la 27ème semaine. Le taux d'HbA1c, depuis l'inclusion, a été réduit de -1,2% (IC95% [-1,46, -0,86]) pour le groupe Bydureon® avec 45,5% du groupe sous la valeur cible 7%. Ce taux était réduit de -1% (IC95% [-1,25 ; -0,65]) pour le groupe Januvia® avec 46,3% du groupe sous la valeur seuil. La perte de poids depuis l'inclusion était significative pour les 2 groupes. Il est observé toutefois une reprise de poids pour le groupe Bydureon® durant la période d'extension. Le recours à Bydureon® seul serait donc moins bénéfique sur la réduction pondérale dans le temps qu'un schéma thérapeutique utilisant un inhibiteur de la DPP-4 puis Bydureon®. En revanche, l'impact sur les constantes glycémiques serait similaire dans le temps, quelque soit le schéma thérapeutique utilisé (HAS, 2014a).

L'étude DURATION 3 évalue la supériorité de Bydureon® sur l'insuline glargine (Lantus®) sur une période de 26 semaines chez des diabétiques mal contrôlés par un traitement par metformine seule ou associée à un sulfamide hypoglycémiant.

Dans l'étude DURATION 3 (Tableau 10), la différence la plus marquante entre les deux groupes est celle concernant le poids, nettement en faveur du groupe Bydureon®. La réduction du taux d'HbA1c était légèrement supérieure dans le groupe Bydureon® tandis que la réduction de la glycémie à jeun était légèrement supérieure pour le groupe Lantus®. Aucune différence significative n'a été observée dans les deux groupes concernant le pourcentage des individus sous le seuil de 7% d'HbA1c (Diamant M., 2010).

De plus, une analyse en sous groupes a également démontré une différence significative (-0,19% IC95%[-0,36 ; -0,02]) entre la réduction du taux d'HbA1c de l'association Bydureon® et metformine (-1,5%) versus Lantus® et Metformine (-1,3%), alors qu'aucune différence significative (-0,10% IC95% [-0,36 ; 0,17] n'a été constatée entre les sous groupes

Bydureon®/metformine/sulfamide (-1,29%) et Lantus®/metformine/sulfamide (-1,19%) (HAS 2014a).

Tableau 10 : Résultats de l'étude DURATION 3 (Diamant M., 2014)

Etude	DURATION 3	
Spécialité administrée	Exénatide 2mg hebdomadaire	Insuline glargine 31UI quotidienne
Population en ITT	233	223
HbA1c à l'inclusion (%) (moy±ET)	8,3±1,1	8,3±1,0
Variation ajustée (%) (moy ajustée±ES)	-1,5±0,05	-1,3±0,06
Différence (%) (moy ajustée±ES [IC95%])	-0,16±0,07-[-0,29 ; -0,03]	
Patients sous les 7% d'HbA1c (%)	60	48
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L)	-2,1	-2,8
Différence entre les 2 groupes (mmol/L)	0,6 IC95%[0,2 ; 1,0]	
Réduction pondérale (kg)	-2,6	1,4
Différence entre les 2 groupes (kg)	-4,0 IC95%[-4,6 ; -3,5]	

moy : moyenne / ET : Ecart-type / IC : Intervalle de confiance / HbA1c : Hémoglobine glycosylée / ES : Ecart-type standardisé / ITT : Intention de traiter

En outre, une extension de l'étude a été réalisée jusqu'à 156 semaines dans les mêmes conditions de traitement pour les deux groupes. Celle-ci concernait 144 patients du groupe Bydureon® et 152 du groupe Lantus®. La diminution du taux d'HbA1c était de -1,01% +/- 0,07% pour le groupe Bydureon® et de -0,81% +/- 0,07% pour le groupe Lantus®, soit une différence de -0,20% +/- 0,10% en faveur du groupe Bydureon® avec un IC95% [-0,39 ;-0,02]. A 156 semaines, 47,9% des patients traités par Bydureon® ainsi que 38,1% des patients traités par Lantus® avait atteint l'objectif cible ≤7% d'HbA1c (Diamant M., 2014).

Enfin, une étude menée sur 2 ans par Norwood P. en 2012 et qui visait à évaluer le rapport bénéfice/risque de l'exénatide 2 mg hebdomadaire confirme les résultats précédents en terme de réduction de l'HbA1c et de la masse pondérale.

Dans l'étude DURATION 4, il est déterminé que l'exénatide 2 mg hebdomadaire avait un effet similaire à celui de la metformine 2 mg quotidien en monothérapie et sur 26 semaines. Cette étude a également démontré la supériorité, de l'exénatide 2 mg hebdomadaire versus sitagliptine 100 mg quotidien et l'infériorité de l'exénatide 2 mg versus le pioglitazone 45 mg quotidien (non abordé ici car retiré du marché) en monothérapie de 26 semaines (Russel-Jones D., 2012).

Les résultats de la diminution du taux d'HbA1c étaient de -1,53% +/- 0,07% (taux d'HbA1c à l'inclusion de %) pour le groupe de patients traités par exénatide 2 mg, -1,48% +/- 0,07% pour le groupe traité par metformine (taux d'HbA1c à l'inclusion de %) et -1,15% +/- 0,08% pour le groupe traité par sitagliptine (taux d'HbA1c à l'inclusion de %).

De plus, le pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA1c <7% était similaire pour les groupes exénatide 2 mg et metformine. Ce même pourcentage était supérieur pour le groupe exénatide 2 mg versus le sitagliptine

Enfin, en terme de réduction pondérale, il a été observé une baisse comparable chez les patients traités par l'exénatide 2 mg et la metformine alors que cette diminution était moindre chez les patients traités par sitagliptine après 26 semaines de monothérapie.

L'étude DURATION 6 est également une étude comparative de non infériorité de Bydureon® 2mg hebdomadaire versus liraglutide (Victoza®) 1,8 mg quotidien sur 26 semaines chez des patients dont le diabète est insuffisamment contrôlé par des mesures hygièno-diététiques, un traitement avec metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinadione ou une bithérapie associant deux des trois classes précédentes (Tableau 11) (Buse J., 2013).

En absence de comparaison directe entre Bydureon® et Victoza® 1,2 mg quotidien, une méta-analyse a établi une comparaison indirecte entre les deux en terme de réduction du taux d'HbA1c. Les résultats ont constaté une différence moyenne du taux d'HbA1c de -1,01% (IC 95% [-1.18 à -0.85]) en faveur du liraglutide 1,2 mg quotidien et de -1,18% (IC 95% [-1,32 ; -1,04]) en faveur du liraglutide 1,8mg quotidien versus exénatide 2mg hebdomadaire, tandis que cette différence était de 1,15% (IC 95% [-1,31 ; - 1,00]) en faveur de l'exénatide 2 mg hebdomadaire versus placebo (Scott D-A, 2013).

Tableau 11 : **Résultats de l'étude DURATION 6 (Buse J., 2013)**

Etude	Duration 6	
Spécialité administrée	Exénatide 2mg hebdomadaire	Liraglutide 1,8mg quotidien
Population en ITT	461	450
HbA1c à l'inclusion (%) (moy±ET)	8,5±1,0	8,5±1,0
HbA1c en fin de suivi (%) (moy±ET)	7,1±1,1	6,8±1,0
Variation ajustée (%) (moy ajustée±ES [IC95%])	-1,28±0,05[-1,38 ; -1,18]	-1,48±0,05[-1,58 ; -1,38]
Différence (%) (moy ajustée±ES [IC95%])	0,21±0,07-[0,08 ; 0,30]	
Hypothèse de non infériorité	Non démontrée	
Patients sous les 7% d'HbA1c (%)	53	60
Différence entre les 2 groupes (%)	-6,9 IC95%[-13,3 ; -0,6]	
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L)	-1,76 IC95%[-1,98 ; -1,54]	-2,12 IC95%[-2,34 ; -1,89]
Différence entre les 2 groupes (mmol/L)	0,36 IC95%[0,05 ; 0,66]	
Réduction pondérale (kg)	-2,68	-3,57
Différence entre les 2 groupes (kg)	0,90 IC95%[0,39 ; 1,40]	

moy : moyenne / ET : Ecart-type / IC : Intervalle de confiance / HbA1c : Hémoglobine glycosylée / ES : Ecart-type standardisé / ITT : Intention de traiter

III.4 Indications et modalités de prescription et de remboursement

Bydureon® est un médicament appartenant à la liste I remboursable par l'assurance maladie si celui-ci est prescrit dans le cadre des indications qui suivent.

III.4.1 Indications

Bydureon® est indiqué dans le traitement du diabète de type II chez l'adulte dont le contrôle glycémique est insuffisant aux doses maximales de metformine ou/et de sulfamides hypoglycémiants.

Le recours aux analogues du GLP-1 dont Bydureon® est préconisé dans le cadre d'une bithérapie l'associant à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant ou d'une trithérapie l'associant à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant. Cette instauration s'effectue pour plusieurs situations bien définies : un écart supérieur d'au moins 1% d'HbA1c avec l'objectif thérapeutique, un indice de masse corporelle supérieur à 30 ou la survenue d'hypoglycémies préoccupantes. Les mesures hygiéno-diététiques doivent être poursuivies tout au long du traitement (European Medicines Agency, Juin 2011 et Haute Autorité de Santé, Octobre 2014a et Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits de la Femme, Mai 2015a).

Il est estimé aujourd'hui que 102 000 patients sont susceptibles d'avoir recours à Bydureon® pour les indications précédentes (Druet C., 2012).

III.4.2 Modalité de remboursement

L'inscription de Bydureon® à la liste des spécialités remboursées par l'assurance maladie a suivi une procédure complexe qui a permis la fixation du prix.

III.4.2.1 Condition de fixation du prix des médicaments

La Haute Autorité de Santé fait l'objet, tout d'abord, d'une demande de remboursement par le laboratoire commercialisant la spécialité concernée. La Commission de Transparence (CT), donne un avis, évaluant le niveau du Service Médical Rendu (SMR) ainsi que le niveau de l'Amélioration du SMR (ASMR) pour le médicament concerné à partir de l'ensemble des publications et données disponibles.

Le SMR permet de vérifier l'intérêt thérapeutique du médicament dans la pathologie d'indication. Le SMR prend en compte le rapport bénéfice/risque du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, son caractère préventif, curatif ou symptomatique ainsi que son utilité en terme d'amélioration de la santé publique. Le SMR s'évalue selon quatre niveaux: important, modéré, faible ou insuffisant.

L'ASMR permet d'évaluer l'amélioration apportée, en terme de valeur ajoutée, par le médicament par rapport aux autres médicaments déjà disponibles. Elle s'évalue via cinq niveaux : majeur, important, modéré, faible et insuffisant.

Puis la CT, après avoir traité le dossier, émet un avis définitif qui est transmis ensuite au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM). Ces dernières fixent respectivement le prix du médicament et son taux de remboursement par la sécurité sociale. Le prix est fixé sur la base de l'ASMR, le prix des médicaments ayant la même indication thérapeutique, les volumes de ventes prévus, la population ciblée et les prix à l'étranger. Le taux de remboursement du médicament, lui, est fixé, en fonction du SMR et de la gravité de la pathologie indiquée pour ce médicament.

Pour finir, la décision ou non du remboursement est validée par le Ministère de la Santé qui la publie au Journal Officiel (Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits de la Femme, 2014).

III.4.2.2 Fixation du prix du Bydureon®

Le laboratoire ASTRAZENECA et le CEPS sont parvenus à un accord sur le prix de vente de Bydureon®. L'ASMR fixée comme inexistante, n'apporte aucune amélioration dans le traitement du diabète. Le prix de vente se fixe aujourd'hui à 22,755 euros par unité commune de dispensation, soit 91,02 euros pour une boite de Bydureon®. Le coût annuel est donc de 1092,92 euros pour chaque patient diabétique de type II traité par Bydureon®, auquel il doit être ajouté les prix de la metformine et/ou du sulfamide hypoglycémiant qui lui sont associés, ainsi que l'honoraire de dispensation (Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits de la Femme, Mai 2015b et Haute Autorité de Santé, Octobre 2014).

Le rapport du CT a évalué le SMR de Bydureon® comme important. Son intérêt thérapeutique étant significatif dans le traitement du diabète, le taux de remboursement de Bydureon® a été fixé à 65% par l'UNCAM. Ce remboursement n'est possible que si les conditions de prescription dans les indications fixées par la CT de la Haute Autorité de Santé sont respectées (III.4.1) (Haute Autorité de Santé, Octobre 2014a et Sécurité Social, 2015).

III.4.2.3 Comparatif du coût avec les autres classes d'antidiabétiques oraux en France

Tableau 8 : **Coût mensuel des différentes molécules indiquées dans le diabète de type II (Sécurité Social, 2015).**

Classes	Molécule	Nom Commercial	Posologie	Coût du Traitement Mensuel(1)
Biguanides	Metformine	Glucophage®	1000-3000 mg/j en 2-3 prises	4,01-11,76€
		Génériques		3,33-9,34€
		Stagid®	2100 mg/j en 3 prises	8,26€
Sulfamides hypoglycémiants	Glibenclamide	Daonil®	2,5-15mg/j en 2-3 prises	1,15-6,92€
		Génériques		0,96-5,78€
	Glimépéride	Amarel®	1-4mg/j (exceptionnellement 6mg/j) en règle générale en 1 prise	3,17-8,14€
		Génériques		2,49-6,45€
	Gliclazide	Diamicron® 60mg	30-120mg/j en 1 prise	4,53-9,06€
		Génériques (Gliclazide® 30mg		4,53-18,13€
	Glipizide	Glibenese®/Minidiab®	2,5-20mg/j en 2-3 prises	1,34-10,57€
		Génériques		1,68-13,44€
		Ozidia®	5-20mg/j en 1 prise	5,91-22,90€
Autres Molécules				
Glinides	Repaglinide	Novonorm®	0,5-16mg/j (max 4 mg/prise)	3,92-31,36€
		Génériques		2,50-20.00€
Inhibiteurs de l'alpha glucosidase	Acarbose	Génériques/Glucor®	150-300mg/j en 3 prises	10,87-14,87€
	Miglitol	Diastabol®	150-300mg/j en 3 prises	14,70-20,07€
Gliptines (inhibiteurs DPP4)	Saxagliptine	Onglyza®	5mg/j en 1 prise	41,51€
	Vildagliptine	Galvus®	100mg/j en 2 prises	39,04€
	Sitagliptine	Januvia®/Xelevia®	100mg/j en 1 prise	38,99€
Analogues du GLP-1	Exénatide	Byetta®	10-20µg/j en 2 injections	107,84€
		Bydureon®	2mg/7j en 1 injection	97,52€
	Liraglutide	Victoza®	0,6-1,8mg/j en 1 injection	53,92-161,76€

(1)Ces coûts correspondent aux prix publics TTC des plus grands conditionnements princeps et génériques disponibles en ville, à la posologie minimale et maximale rapportés sur 30 jours.

Le tableau 8 met en comparaison le coût que représente chaque molécule indiquée dans le diabète de type II. Bydureon® apparait comme l'une des thérapies les plus coûteuses avec les autres analogues du GLP-1. Cependant, ce dernier constitue une alternative moins onéreuse qu'une thérapie par Byetta® ou par Victoza® à 1,8mg par jour. En revanche Bydureon® est plus cher que Victoza® pour des posologies à 0,6 à 1,2mg par jour.

III.5 Tolérance et sécurité d'emploi

III.5.1 Effets Indésirables

Plusieurs événements indésirables ont été recensés au cours des différents essais cliniques menés. Certains sont directement responsables de la sortie du cadre de l'essai en provoquant l'arrêt du traitement par Bydureon®. Ainsi 2,6% (DURATION 6) à 6,9% (DURATION 2) des patients ont dû stopper le traitement par Bydureon® pour cause de survenue d'effets indésirables (Drucker D., 2008 ; Bergenstal R., 2010 ; Diamant M., 2010 ; et Blevins T., 2011 et Buse J., 2013).

Le nombre d'évènements indésirables graves survenus au cours des essais cliniques, chez les patients traités par exénatide 2 mg étaient moindres comparés à sitaglipatine (2,5% contre 3%) (Bergenstal R., 2010) et à l'exénatide 20 µg à 24 semaines (2,3% contre 4,1%) (Blevins T., 2011). La fréquence de ces derniers était supérieure dans les essais comparant l'exénatide 2 mg au liraglutide (2,8% contre 1,6%) (Buse J., 2013). et à l'exénatide 20 µg à 30 semaines (5,4% contre 3,4%) (Drucker D., 2008), mais similaire dans l'étude comparant l'exénatide 2 mg à l'insuline glargine (4,7% contre 4,5%) (Diamant M., 2010).

L'exposition à l'exénatide 2 mg à plus long terme durant les phases d'extension des essais DURATION 1,2 et 3 a induit des effets indésirables comparables sur le plan qualitatif et quantitatif aux phases de court terme placebo (Scott D-A, 2013 ; Wysham C., 2015 et HAS, 2014a).

Parmi les évènements indésirables les plus rencontrés dans les essais, il est retrouvé des troubles gastro-intestinaux, des réactions sur site d'injection, des hypoglycémies, des résistances immunologiques et des pancréatites. Parmi les décès recensés durant les études, aucun n'a été mis en corrélation directe avec la prise de l'exénatide 2 mg.

III.5.1.1 Troubles gastro-intestinaux

Les nausées ont été les plus fréquentes durant les essais. Elles étaient plus importantes chez les patients traités par l'exénatide 2 mg que pour ceux traités par la sitagliptine (23,8% contre 9,6%) (Bergenstal R., 2010) et l'insuline glargine (12,9% contre 1,3%) (Diamant M., 2010). En revanche, les nausées ont été moins fréquentes chez les patients traités par l'exénatide 2mg que ceux traités par l'exénatide 20 µg à 30 semaines (26,4% contre 34,5%) (Drucker D., 2008) et par le liraglutide (9,3% contre 20,7%) (Buse J., 2013).

Il a été également recensé des vomissements et diarrhées. Les vomissements étaient moindres chez les patients du groupe exénatide 2 mg par rapport à ceux des groupes exénatide 20 µg à 30 semaines (10,8% contre 18,6%) (Drucker D., 2008) et liraglutide (3,7% contre 10,7%) (Buse J., 2013), et étaient plus fréquents pour le groupe sitagliptine (11,3% contre 2,4%) (Bergenstal R., 2010). Les diarrhées étaient, en revanche, globalement plus fréquentes dans le groupe exénatide 2 mg que dans les autres groupes comparateurs (Drucker D., 2008 ; Bergenstal R., 2010 ; Diamant M., 2010 ; Blevins T., 2011), hormis celui du liraglutide (3,7% contre 10,7%) (Buse J., 2013).

III.5.1.2 Hypoglycémies

La survenue d'épisodes hypoglycémiques est restée rare (entre 0 et 3%). La fréquence d'apparition des hypoglycémies était similaire à l'exénatide 20 µg (1,1% à 30 semaines) (Drucker D., 2008), au sitagliptine (3,0%) (Bergenstal R., 2010) et au liraglutide (2,6%) (Buse J., 2013). Ces dernières étaient nettement moins fréquentes que pour l'insuline glargine (3,0% contre 19,1%). Les hypoglycémies sévères ne sont survenues que dans le cadre d'une association à un sulfamide hypoglycémiant (Drucker D., 2008 ; Bergenstal R., 2010 ; Diamant M., 2010 ; et Blevins T., 2011 et (Buse J., 2013). Enfin les hypoglycémies nocturnes rencontrées sous insuline glargine (7% des cas) ont été nettement améliorées sous exénatide 2 mg (1,8% des cas) (Diamant M., 2010).

III.5.1.3 Réactions au site d'injection

Le type de réactions couramment rencontrées au niveau du site d'injection pour l'exénatide 2 mg a été le prurit (18,2% contre 1,4% avec exénatide 20 µg) (Drucker D., 2008), l'érythème (7,4% contre 0,0% avec exénatide 20 µg) (Blevins T., 2011) et le nodule (10,4% contre 1,1%

avec liraglutide et 5,6% contre 0,0% avec insuline glargine) (Diamant M., 2010 et Buse J., 2013).

Dans l'étude DURATION 1, 80% des patients traités par l'exénatide 2 mg ont signalé la formation de nodules (Figure 28) asymptomatiques. Ces nodules n'ont pas été pris en compte dans le comptage des évènements indésirables quand ils n'ont pas déclenchés un prurit, un érythème ou une douleur. La taille des ces nodules variait de 0,5 à 0,75cm et ces nodules se résorbaient dans le temps. Ils n'étaient pas toujours visibles et ont été mis en évidence par palpation (aspect granuleux) (De Young. M-B., 2011).

<u>Figure 28 :</u> Exemple de nodules observés après une injection sous cutanée de Bydureon® (De Young. M-B., 2011).

III.5.1.4 Résistances immunologiques

Les études DURATION 1 et 5 ont établi que 39,9% à 50,7% des patients avaient développé des anticorps contre l'exénatide et que 6,1 à 22,8% d'entre eux possédaient un titre élevé d'anticorps (Drucker D., 2008 et Blevins T., 2011).

Les patients ayant développé ces anticorps ont eu plus de réactions au niveau du site d"injection comme des rougeurs ou des démangeaisons. Il n'y a pas eu de cas de choc anaphylactique ou de symptômes respiratoires consécutifs à la formation d'anticorps (De Young. M-B., 2011).

III.5.1.5 Pancréatite

Quatre cas de pancréatites ont été rapportés durant les essais cliniques à court terme. Trois de ces pancréatites étaient liées au traitement et toutes ont été soignées à l'arrêt du traitement (Drucker D., 2008 ; Bergenstal R., 2010 ; Diamant M., 2010 ; et Blevins T., 2011 et (Buse J., 2013).

III.5.2 Populations à risque

Bydureon® peut faire l'objet de précautions d'emploi pour les populations à risque suivantes: les insuffisants rénaux, les femmes en âge de procréer, enceintes ou allaitantes, les enfants et les conducteurs ou manipulateurs de machines.

III.5.2.1.Insuffisants rénaux

L'emploi de Bydureon® est déconseillé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et modérée en raison du mode d'élimination de l'exénatide. Il sera important de tenir compte de l'âge des patients puisque la fonction rénale peut s'altérer lors du vieillissement. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère (Haute Autorité de Santé, Octobre 2014a).

III.5.2.2 Femmes en âge de procréer, enceintes ou allaitantes

Bydureon® n'est pas indiqué pendant la grossesse en raison du faible nombre de données pertinentes. Il est admis que Bydureon® peut engendrer une toxicité sur la reproduction chez l'animal. Il doit être mis en place une contraception efficace sous traitement par Bydureon®. En cas d'arrêt de Bydureon®, celle-ci devra être poursuivie durant 3 mois en raison de la rémanence de l'exénatide dans l'organisme. L'insuline devra être instaurée en relais pendant la grossesse qui ne pourra débuter que trois mois après l' arrêt de Bydureon®. Ce dernier ne pourra pas être administré durant l'allaitement en raison de la faiblesse des données sur le passage de l'exénatide dans le lait maternel (European Medicines Agency, Juin 2011).

III.5.2.3 Population pédiatrique

En revanche, en raison de l'absence de données suffisantes, l'usage de Bydureon® n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans (Haute Autorité de Santé, Octobre 2014a).

III.5.2.4 Conducteurs et manipulateurs de machines

L'emploi du Bydureon® en association avec un sulfamide hypoglycémiant doit tenir compte du risque majoré d'hypoglycémie dans le cadre de la conduite ou de l'usage de machines. Le patient doit, dans ce cas, être averti sur les signes précoces de manifestation d'une hypoglycémie (European Medicines Agency, Juin 2011).

III.6 Posologie et modalités d'administration

Bydureon® constitue une nouvelle forme thérapeutique contenant de l'exénatide avec un nouveau schéma posologique et un nouveau mode d'administration.

III.6.1 Posologie

Les recommandations préconisent une injection hebdomadaire de 2 mg d'exénatide. Le jour d'administration doit rester le même chaque semaine. Dans le cas d'un oubli, l'injection devra être effectuée immédiatement en modifiant le calendrier d'injection au jour de la dernière administration.

De plus, l'instauration de Bydureon® ne nécessite pas d'adaptation posologique de la metformine en cas d'association à la metformine. Cependant il est important d'envisager une diminution de la posologie des sulfamides hypoglycémiants dans le cadre de leur association au Bydureon®. Il est aussi possible d'observer des troubles glycémiques transitoires chez les patients qui effectuent un relais de Byetta® par Bydureon®. Ces troubles sont couramment observés durant la première semaine de traitement par le Bydureon®.

Enfin tout relais de Bydureon® par un autre antidiabétique nécessite la prise en compte de la libération résiduelle d'exénatide (III.2.1) (European Medicines Agency, Juin 2011 et Haute Autorité de Santé, Octobre 2014a).

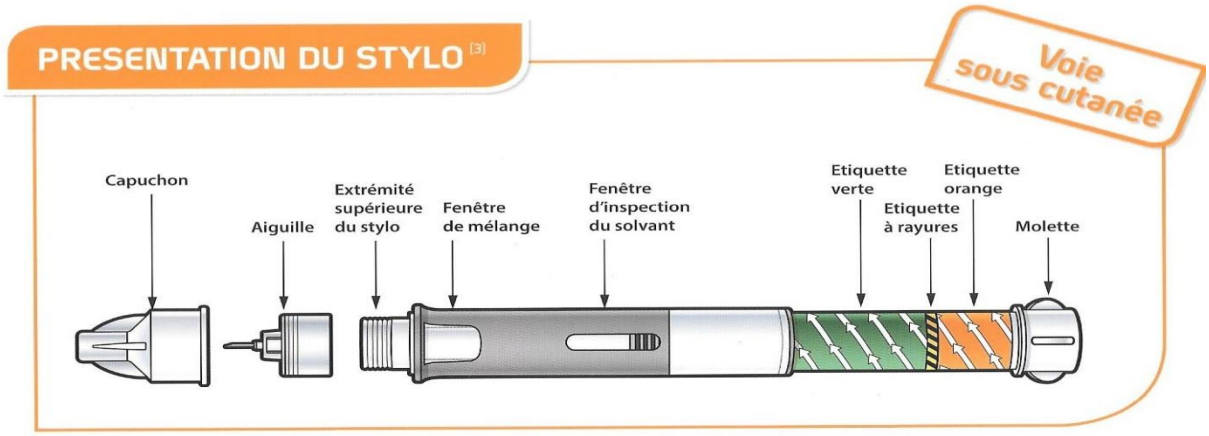
III.6.2 Durée de prise et observance par rapport aux autres analogues du GLP-1

Une étude rétrospective menée par Divino V., en 2014 a mis en évidence que l'observance des patients traités par l'exénatide 2 mg hebdomadaire était en moyenne supérieure à celle observée chez les patients traités par l'exénatide 20 µg quotidien et le liraglutide 1,8mg quotidien. Ce phénomène pourrait s'expliquer par un mode de prise plus contraignant de l'exénatide 20µg (2 injections par jour) et du liraglutide (1 injection par jour) par rapport à l'exénatide 2mg (1 injection par semaine).

Une autre étude rétrospective, réalisée par Johnston S. en 2015 évalue aussi une observance supérieure chez les patients traités par exénatide 2 mg hebdomadaire versus liraglutide 1,8 mg ou 1,2mg.

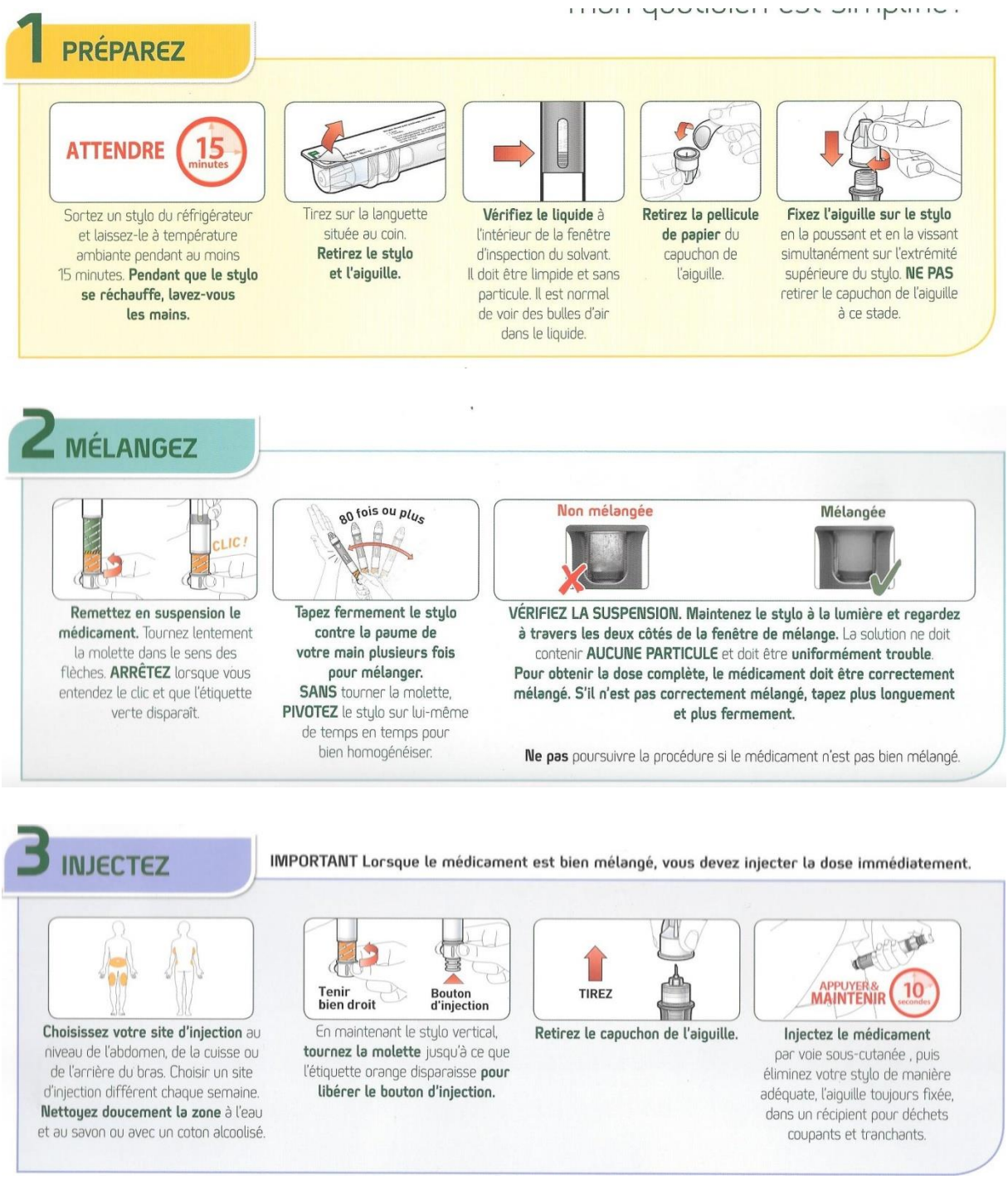
Yu M. en 2015, une étude de cohortes, vient confirmer les résultats obtenus par Johnston S. et Divino.V prouvant la supériorité de l'observance au traitement par exénatide hebdomadaire versus liraglutide.

III.6.3 Modalités d'administration



<u>Figure 29 :</u> Stylo pour injection sous cutanée fourni dans la spécialité Bydureon® (European Medicines Agency, Juin 2011).

L'administration s'effectue par le patient lui-même ou par un tiers en voie sous cutanée avec un stylo contenant une unique dose d'exénatide. Ce stylo est muni de deux compartiments contenant respectivement poudre et solvant (Figure 29).



<u>Figure 30 :</u> Différentes étapes d'injection de Bydureon® (European Medicines Agency, Juin 2011)

La délivrance de la dose d'exénatide s'effectue alors en trois temps rappelés en Figure 30 : la préparation du stylo (Figure 30-1), la remise en suspension du principe actif (Figure 30-2) et l'injection de la dose (Figure 30-3) (European Medicines Agency, Juin 2011).

CONCLUSION

L'arsenal thérapeutique mis à disposition du corps médical est aujourd'hui très diversifié pour le traitement du diabète de type II. Bydureon® apparait comme une option globalement efficace et bien tolérée chez les patients ayant un IMC ≥ 30 et un taux d'HbA1c ≥ 8% suite à l'échec d'un traitement par antidiabétiques oraux en monothérapie, en bithérapie ou en trithérapie. La population cible, en France, a été estimée en 2013 à 102 000 patients d'après l'HAS.

Les indications de Bydureon® en bithérapie ou trithérapie associé à la metformine et/ou à un sulfamide hypoglycémiant, découlent de l'absence de conclusion quant à la supériorité de Bydureon® par rapport à la metformine en monothérapie dans l'étude DURATION 4. De plus, le coût élevé de Bydureon®, soit environ 10 fois celui de la metformine apparaît comme un obstacle à son usage en monothérapie de première intention.

Bydureon® n'apporte pas d'améliorations particulières sur les constantes glycémiques et sur la réduction pondérale au sein même de la classe des analogues du GLP-1. Les études DURATION 1 et 5 ont évalué des effets similaires entre ce dernier et Byetta®, tandis que l'étude DURATION 6 a démontré la supériorité de Victoza® sur Bydureon® pour une dose d'administration de 1,8mg par jour. En revanche, Bydureon® constitue une avancée probante, en terme d'observance des patients au traitement, au sein même de la classe des analogues du GLP-1 et les résultats d'études rétrospectives tendent dans ce sens. En effet, ce dernier ne nécessite plus qu'une seule d'injection hebdomadaire, versus 2 injections quotidiennes pour Byetta® et 1 injection quotidienne pour Victoza®. De plus le temps de couverture du principe actif est meilleur que les autres principes actifs de la classe, du fait de sa libération prolongée et de sa rémanence de 15 jours après la dernière injection. Bydureon® présente aussi l'avantage d'être un peu moins onéreux que Byetta® et Victoza® à la dose de 1,8mg par jour.

Bydureon constituerait, en outre, une bonne alternative à l'insuline chez les diabétiques de type II présentant un excès de poids. En effet, l'insuline engendre une prise de poids et donc aggrave les facteurs de risques cardiovasculaires imputables au diabète, là où Bydureon® a un impact bénéfique.

Enfin, la supériorité de Bydureon® sur le Januvia®, utilisés en association à la metformine dans l'étude DURATION 2, a été démontrée dans l'amélioration des constantes glycémiques et de la masse pondérale. La supériorité de Bydureon sur l'ensemble des inhibiteurs de DPP-4

reste cependant à démontrer. De plus, un traitement par Bydureon demeure nettement plus coûteux qu'un traitement par un inhibiteur de DPP-4, quelque soit la spécialité.

Cependant quel sera l'avenir de Bydureon® au sein de l'arsenal thérapeutique du diabète de type II, étant donné la sortie récente de Trulicity®en janvier 2016 ? Trulicity® est un autre analogue du GLP-1 à libération prolongée à base de Dulaglutide. En effet, ce dernier vient concurrencer directement Bydureon® sur le plan de l'observance car il ne nécessite également qu'une injection par semaine.

Est-ce que la nouvelle classe des inhibiteurs du SLT_2 rénal, dont l'action est dépendante de l'hyperglycémie sera à l'avenir privilégiée aux autres classes d'antidiabétiques qui, elles, sont dépendantes d'une insulinémie résiduelle ? Certaines spécialités disposent déjà de l'AMM et devraient être disponibles prochainement.

BIBLIOGRAPHIE

Abdul-Ghani M-A., Norton L., DeFronzo R-A. Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT 2) Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes. Endocrine Reviews, Volume 32, Issue 4, Août 2011, Pages 515-531

Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Glucophage. Résumé des Caractéristiques du Produit, Janvier 2011, http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0187344.htm

Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Liste des Excipients à Effet Notoire. Mise à Jour de la Liste et des Libellés selon le Guideline 2003, Mars 2009, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf

Baggio L-L., Drucker D-J. Biology of Incretins : GLP-1 and GIP. Gastroenterology, Volume 132, Issue 6, Mai 2007, Pages 2131-2157

Battu C. La Prise en Charge Nutritionnelle d'un Adulte Atteint d'un Diabète de Type 2. Actualités Pharmaceutiques, Volume 53, Issue 533, Février 2014, Pages 57-60

Bergenstal R., Wysham C., MacConell L., Malloy J., Walsh B., Yan P., Wilhelm K., Malone J., Porter L. Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly Versus Sitagliptin or Pioglitazone as an Adjunct to Metformin for Treatment of Type 2 Diabetes (DURATION-2) : a Randomised Trial. The Lancet, Volume 376, Issue 9739, Août 2010, Pages 431-439

Blevins T., Pullman J., Malloy J., Yan.P, Taylor K., Schulteis C., Trautmann M., Porter L. DURATION-5: Exenatide Once Weekly Resulted in Greater Improvements in Glycemic Control Compared with Exenatide Twice Daily in Patients with Type 2 Diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Volume 96, Issue 5, Mai 2011, Pages 1301-1310

Blicklé J.F., Andres E., Brogard J.M. Actualités dans le Traitements du Diabète de Type II : Les Inhibiteurs des Alpha-Glucosidases. La Revue de Médecine Interne, Volume 20, Supplément 3, Aout 1999, Pages 379s-383s

Bosquet F. Hartemann-Heurtier A. Insulinothérapie dans le Diabète de Type II. Elsevier Masson Consulte-Endocrinologie, Volume 1, Issue 1, Janvier 2004, Pages 55-65

Bradley D-P., Kulstad R., Schoeller D-A. Exenatide and Weight Loss. Nutrition, Volume 26, Issue 3, Mars 2010, Pages 243-249

Buldak L., Machnik G., Buldak R-J., Labuzek K., Boldys A., Belowski D., Basiak M., Okopien B. Exenatide (a GLP-1 Agonist) Expresses Anti-Inflammatory Properties in Cultured Human Monocytes / Macrophages in a Protein Kinase A and B / Akt Manner. Pharmacological Reports, Volume 68, Issue 2, Avril 2016, Pages 329-337

Burcelin R., Bertolini M. Caractéristiques Physiologiques et Pharmacologiques des Agonistes des Récepteurs au GLP-1 pour le Traitement du Diabète de Type 2. Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 7, Issue 4, Septembre 2013, Pages 331-339

Buse J., Nauck M., Forst T., Sheu W., Shenouda S., Heilmann C., Hoogwerf B., Gao A., Boardman M., Fineman M., Porter L., Schemthaner G. Exenatide Once Weekly Versus Liraglutide Once Daily in Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-6) : a Randomised, Open-Label Study. The Lancet, Volume 381, Issue 9861, Janvier 2013, Pages 117-124

Buteau J. Incretins : a New Approch ; GLP-1 Receptor Singnaling : Effects on Pancreatic β-Cell Proliferation and Survival. Diabetes and Metabolisme, Volume 34, Supplement 2, Février 2008, Pages S73-S77

Callaghan B., Cheng H., Stables C., Smith A., Feldman E. Diabetic neuropathy : Clinical Manifestations and Current Treatments. The Lancet Neurology, Volume 11, Issue 6, Juin 2012, Pages 521-534

De Young M-B., Mac Conell L., Sarin V., Trautmann M., Herbert P. Encapsulation of Exenatide in Poly-(D,L-lactide-co-glycolide) Microspheres Produced an Investigational Long-Acting Once-Weekly Formulation for Type 2 Diabetes. Diabetes Technology and Therapeutics, Volume 13, Issue 11, Novembre 2013, Pages 1145-1154

Diamant M., Van Gaal L., Guerci B., Stranks S., Han J., Malloy J., Boardman M., Trautmann M. Exenatide Once Weekly Versus Insulin Glargine for Type 2 Diabetes (DURATION-3) : 3 Years Results of an Open-Label Randomised Trial. The Lancet Diabetes and Endocrinology, Volume 2, Issue 6, Juin 2014, Pages 464-473

Diamant M., Van Gaal L., Stranks S., Northrup J., Cao D., Taylor K., Trautmann M. Once Weekly Exenatide Compared With Insulin Glargine Titrated to Target in Patients with Type 2

Diabetes (DURATION-3): an Open-Label Randomised Trial. The Lancet, Volume 375, Issue 9733, Juin 2010, Pages 2234-2243

Divino V., DeKoven M., Hallinan S., Varol N., Wirta S., Lee W-C., Reaney M. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Treatment Patterns Among Type 2 Diabetes Patients in Six European Countries. Diabetes Therapy, Volume 5, Issue 2, December 2014, Pages 499-520

Drucker D., Buse J., Taylor K., Kendall D., Trautmann M., Zhuang D., Porter L. Exenatide Once Weekly versus Twice Daily for the Treatment of Type 2 Diabetes: a Randomised, Open-Label, Non-Inferiority Study. The Lancet, Volume 372, Issue 9645, Octobre 2008, Pages 1240–1250

Druet C., Roudier C., Romon I., Assogba F., Bourdel-Marchasson I., Eschwege E., Risse-Fleury M., Poutignat N., Gautier A., Chantry M., Weill A., Fosse S., Fagot-Campagna A. Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010. Institut National de Veille Sanitaire, Novembre 2012, http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-synthèses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2012/Echantillon-national-temoin-representatif-des-personnes-diabetiques-Entred-2007-2010

Duclos M., Oppert J-M., Vergès B, Coliche V., Gautier J-F., Guezennec C-Y., Reach G., Strauch G. Activité Physique et Diabète de Type 2 : Référentiel de la Société Francophone du Diabète, 2011. Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 6, Issue 1, Février 2012, Pages 80-96

Dussol B. Equilibre Potassique, Hypokaliémie et Hyperkaliémie. Néphrologie et Thérapeutique, Volume 6, Issue 3, Juin 2010, Pages 180-199

Encyclopédie Wikipédia. Carboxyméthylcellulose. Octobre 2014, https://fr.wikipedia.org/wiki/Carboxym%C3%A9thylcellulose

Encyclopédie Wikipédia. Polysorbate. Avril 2015 , https://en.wikipedia.org/wiki/Polysorbate

Eng J., Kleinman W-A., Singh L., Singh G., Raufman J-P. Isolation and Characterization of Exendin-4, an Exendin-3 Analogue from Heloderma Suspectum Venom. The Journal of Biological Chemestry, Volume 267, Issue 11, Novembre 1992, Pages 7402-7405

European Medicines Agency. Le Byetta. Résumé des Caractéristiques du Produit, Novembre 2011, http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf

European Medicines Agency. Le Bydureon. Résumé des Caractéristiques du Produit, Juin 2011, http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf

European Medicines Agency. Le Januvia. Résumé des Caractéristiques du Produit, Février 2012, http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf

European Medicine Agency. Le Novomorm. Résumé des Caractéristiques du Produit, Aout 2008, http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000187/WC500029905.pdf

Ferrannini E., Ramos S-J., Salsali A., Tang W., List J-F. Dapagliflozin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients with Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise: a Randomized, Double-Blind, Placebocontrolled, Phase 3 Trial. Diabetes Care, Volume 33, Issue 10, Octobre 2010, Pages 2217-2224

Foote C., Perkovic V., Neal B. Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes. Diabetes and Vascular Disease Research, Volume 9, Issue 2, Avril 2012, Pages 117-123

Furman B. The Development of Byetta (exenatide) from the Venom of the Gila Monster as an Antidiabetic Agent. Toxicon, Volume 59, Issue 4, Mars 2012, Pages 464-471

Gautier J-F., Choukem S-P. Les Incrétines. Nutrition Clinique et Métabolisme, Volume 22, Issue 2, Juin 2008, Pages 59-65

Goldenberg R., Z. Punthakee Z. Définition, Classification et Diagnostic du Diabète, du Prédiabète et du Syndrome Métabolique. Canadian Journal of Diabetes, Volume 37, Supplément 5, Octobre 2013, Pages 369-372

Girard J. Les Actions Physiologiques de l'Insuline. Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 2, Supplément 2, Décembre 2008, Pages 124-129

George R.G., Joseph S. A Review of Newer Treatment Approaches for Type-2 Diabetes : Focusing Safety and Efficacy of Incretin Based Therapy. Saudi Pharmaceutical Journal, Volume 22, Issue 5, Novembre 2014, Pages 403-410

Guillausseau P-J., Laloi-Michelin M. Physiopathologie du Diabète de Type 2. La Revue de Médecine Interne, Volume 24, Issue 11, Novembre 2003, Pages 730–737

Guilmot J-L., Ferreira Maldent N., Magnant J. Complications Vasculaires du Diabète. Traité de médecine vasculaire, 2011, Chapitre 28, Pages 541-552

Halimi S. Cancers du Pancréas et Sécurité des Incrétines : Etat des Lieux en 2014. Médecine des Maladie Métaboliques, Volume 8, Issue 4, Septembre 2014, Pages 380-391

Hansen M., Knop F-K., Hare K-J., Holst J-J. Inhibition de la Sécrétion du Glucagon par les Agonistes du GLP-1 et les Inhibiteurs de la DPP-4. Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 5, Issue 2, Avril 2011, Pages 139-145

Haute Autorité de Santé. Le Bydureon. Avis de la Commission de Transparence, Octobre 2014a, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13127_BYDUREON_INS_AVISpostaud3_CT13127.pdf

Haute Autorité de Santé. Le Glucophage. Avis de la Comission de Transparence, Avril 2015, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14223_GLUCOPHAGE_PIS_RI_Avis2_CT14223.pdf

Haute Autorité de Santé. Le Stagid. Avis de la Commission de Transparence, Septembre 2012, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/stagid_05092012_avis_ct12419.pdf

Haute Autorité de Santé. Le Victoza. Avis de la Commission de Transparence, Décembre 2009, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/victoza_-_ct-7136.pdf

Haute Autorité de Santé. Prévention et Dépistage du Diabète de Type 2 et des Maladies Liées au Diabète. Actualisation du Référentiel de Pratiques de l'Examen Périodique de Santé, Octobre 2014b, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf

Houchin M-L., Neuenswander S-L., Topp E-M. Effect of Excipients on PLGA film Degradation and the Stability of an Incorpotated Peptide. Journal of Controlled Release, Volume 117, Issue 3, Février 2007, Pages 413-420

Johnston S., Nguyen H., Cappell K-A., Nelson J., Chu B., Kalsekar I. Adherence to Liraglutide Once Daily or Exenatide Once Weekly Over A 12-Month Period among Commercially Insured Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A retrospective Observational Study. Value in Health, Volume 18, Issue 3, Mai 2015, Pages A64

Kasichayanula S., Liu X., Benito M-P., Yao M., Pfister M., Lacreta F-P., Humphreys W-G., Boulton D-W. The Influence of Kidney Function on Dapagliflozin Exposure, Metabolism, and Efficacy in Healthy Subjects and in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. British Journal of Clinical Pharmacology, Volume 76, Issue 3, Septembre 2013, Pages 432-444

Kim D., Mac Conell L., Zhuang D., Kothare P-A., Trautmann M., Fineman M., Taylor K.. Effects of Once-Weekly Dosing of a Long-Acting Release Formulation of Exénatide on Glucose Control and Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. Diabetes Care, Volume 30, Issue 6, Juin 2007, Pages 1487-1493

Le Généraliste. Le Bydureon : Premier Analogue du GLP1 à Administration Hebdomadaire. Actualité Thérapeutique, Juin 2015, http://www.legeneraliste.fr/actualites/article/2015/06/19/bydureonr-premier-analogue-du-glp1-a-administration-hebdomadaire_271416

Lesven S., Gautier J-F., Maréchaud R. Treatment of Diabètes : New Clinical Studies and Effects of GLP-1 on Macrovascular Complications. Annales d'Endocrinologie, Volume 71, Issue 6, Octobre 2010, Pages 505-510

Liang R., Li X., Shi Y., Wang A., Sun K., Liu W., Li Y. Effect of Water on Exenatide Acylation in Poly(lactide-co-glycolide) Microspheres. International Journal of Pharmaceutics, Volume 454, Issue 1, Septembre 2013, Pages 344-353

Magnan C., Ktorza A. Production et Sécrétion de l'Insuline par la Cellule β Pancréatique. Elsevier Masson Consulte - Endocrinologie, Volume 2, Issue 4, Décembre 2005, p. 241-264

Mandereau-Bruno L., Denis P., Fagot-Campagna A., FosseEdorh S. Prévalence du Diabète Traité Pharmacologiquement et Disparités Territoriales en France en 2012. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, Numéro 30-31, Novembre 2014, Pages 493-499,

http://www.invs.sante.fr/beh/2014/30-31/ 2014_30-31_1.html Raymond G. Éditorial. Diabète : des disparités sociales et territoriales importantes. Bull Epidémiol Hebd. 2014;(30-31):492. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/30-31/2014_30-31_0.html

Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits de la Femme. Arrêté du 5 Mai 2015 Modifiant la Liste des Spécialités Pharmaceutiques Remboursables aux Assurés Sociaux. Journal Officiel, Numéro 0109, Texte 18, Mai 2015a, Page 8099 http://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/5/5/AFSS1509511A/jo

Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits de la Femme. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques. Journal Officiel, Numéro 8124, Texte 83, Mai 2015b, Page 8124

Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits de la Femme. Prix et Taux de Remboursement. Circuit du Médicaments, Juillet 2014, http://www.sante.gouv.fr/prix-et-taux-de-remboursement.html

Mohammedi K., Olivier S., Roussel R. La Sitagliptine, Inhibiteur de la DPP-4 : Un Nouvel Antidiabétique Oral. Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 2, Issue 2, Mars 2008, Pages 160-165

Moon M-J, Park S., Kim D-K., Cho E-B., Hwang J-I., Vaudry H., Seong J-Y. Structural and molecular conservation of glucagon-like peptide-1 and its receptor confers selective ligand-receptor interaction. Frontiers in Endocrinology, Volume 141, Issue 3, Novembre 2012, http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2012.00141

Mudaliar S., Henry R-R. Effects of Incretin Hormones on β-Cell Mass and Function, Body Weight, and Hepatic and Myocardial Function. The American Journal of Medicine, Volume 123, Issue 3, Supplement, Mars 2010, Pages S19-S27

Nielsen L-L., Young A-A., Parkes D-G. Pharmacology of Exenatide (Synthetic Exendin-4): a Potential Therapeutic for Improved Glycemic Control of Type 2 Diabetes. Regulatory Peptides, Volume 117, Issue 2, Février 2004, Pages 77-88

Nisly S-A., Kolanczyk D-M., Walton A-M. Canagliflozin, a New Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, in the Treatment of Diabetes. American Journal of Health-System Pharmacy, Volume 70, Issue 4, Février 2013, Pages 311-319

Norwood P., Liutkus J., Haber H., Pintilei E., Boardman M., Trautmann M. Safety of Exenatide Once Weekly in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With a Thiazolidinedione Alone or in Combination With Metformin for 2 Years. Clinical Thérapeutics, Volume 34, Issue 10, Octobre 2012, Pages 2082-2090

Orban J.C., Ichai C. Complications Métaboliques Aigües du Diabète. Réanimation, Volume 17, Issue 8, Décembre 2008, Pages 761-767

Paisley, A-N., Yadav R., Younis N., Rao-Balakrishna P., Soran H. Dapagliflozin: a Review on Efficacy, Clinical Effectiveness and Safety. Expert Opinion on Investigational Drugs, Volume 22, Issue 1, Janvier 2013, Pages 131-140

Parkes D., Jodka C., Smith P., Nayak S., Rinehart L., Gingerich R., Chen K., Young A. Pharmacokinetic Actions of Exendin-4 in the Rat: Comparison with Glucagon-Like Peptide-1. Drug Development Research, Volume 53, Issue 4, Aout 2001, Pages 260-267.

Pernot B., Beaufils E., Hommet C., Constans T., Mondon K. Diabète de Type 2 et Troubles Cognitifs : une Revue de Littérature. Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie, Volume 15, Issue 88, Aout 2015, Pages 219-224

Prévost G., Boulanger E., Fontaine P. Le Diabète Accélère le Vieillissement Artériel : Aspects Morphologiques et Fonctionnels. Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 4, Issue 4, Septembre 2010, p. 402-406

Rahmoune H., Thompson P-W., Ward J-M., Smith, C-D., Hong G., Brown J. Glucose Transporters in Human Renal Proximal Tubular Cells Isolated from the Urine of Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes. Diabetes, Volume 54, Issue 12, Décembre 2005, Pages 3427-3434

Raskin P. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibition: Therapeutic Potential for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metabolism Research and Reviews, Volume 29, Issue 5, Juillet 2013, Pages 347-356

Russel-Jones D., Cuddihy R., Hanefeld, M., Kumar A., Gonzalez J., Chan M., Wolka A., Boardman M. Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly Versus Metformin, Pioglitazone, and Sitagliptin Used as Monotherapy in Drug-Naive Patients with Type 2 Diabetes (DURATION-4): a 26-Week Double-Blind Study. Diabetes Care, Volume 35, Issue 2, Février 2012, Pages 252-258

Sayadi H., Boubaker F., Klii R., Jemel M., Arfa S., Graja S., Marmouche H., Khochtali I. Diabète et Infection : à Propos de 45. Annales d'Endocrinologie, Volume 76, Issue 4, Septembre 2015, Page 540

Scheen A-J., Radermecker R-P., Ernest P., Jandrain B-J. Inhibiteurs du Cotransporteur du Glucose SGLT2 Rénal pour Traiter le Diabète de Type 2. Revue Medicale Suisse, Volume 7, Numéro 306, Août 2011, Pages 1621-1629

Scott D-A., Boye K-S., Timlin L., Clark J-F., Best J-H. A Network Meta-Analysis to Compare Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Exenatide Once Weekly or Liraglutide Once Daily in Comparison with Insulin Glargine, Exenatide Twice Daily or Placebo. Diabetes, Obesity and Metabolism, Volume 15, Issue 3, Mars 2013, Pages 213-223

Sécurité Sociale. Base des Médicaments et Informations Tarifaires. Assurance Maladie en Ligne, 2015, http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-d-etablissements-de-sante/codage/medicaments/base-des-medicaments-et-informations-tarifaires.php

Shilling M., Raphael J. Diabetes, Hyperglycemia and Infections. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, Volume 22, Issue 3, Septembre 2008, Pages 519-535

Structure chimique de l'exénatide. Décembre 2015, http://www.lookchem.com/UserFilesUpload/141732-76-5.gif

Tang J., Kern T. Inflammation in Diabetic Retinopathy. Progress in Retinal and Eye Research. Volume 30, Issue 5, Septembre 2011, Pages 343-358

Thomas S., Karalliedde J. Diabetic Nephropathy. Medicine, Volume 43, Issue 1, Janvier 2015, Pages 20-25

Tielmans A., Laloi-Michelin M., Coupaye M., Virally M., Maes T., Guillausseau P-J. Traitement Médicamenteux du Diabète de Type 2 (première partie). La Presse Médicale, Volume 36, Issue 2, Part 2, Février 2007, Pages 269-278

Vidal. Fiches Médicaments. Base de données des prescripteurs en ligne, Mars 2016, https://www.vidal.fr/fiches-medicaments/

Waton J. L'Allergie à l'Insuline : Mise au Point!. Revue Française d'Allergologie, Volume 51, Issue3, Avril 2011, Pages 336-342

Wilding J-P., Woo V., Soler N-G., Pahor A., Sugg J., Rohwedder K., Parikh S. Dapagliflozin 006 Study Group. Long-Term Efficacy of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Receiving High Doses of Insulin: a Randomized Trial. Annals of Internal Medicine, Volume 156 Issue 6, Mars 2012, Pages 405-415

Winslow R. Monstre de Gila. Smug Mug, 2007, http://www.robertwinslowphoto.com/Animals/Reptiles/Gila-Monsters/i-sDsF2x6/A

Wright S-G., Christenson T., Yeah T-Y., Rickey M-E., Hotz J-M., Kumar R., Costantino H-R. Alkermes Incorporeted, Assignee Polymer-Based Sustained Release Device. United States Patent US7456254 B2, Novembre 2008

Wysham C., MacConell L., Maggs D., Zhou M., Griffin P., Trautmann M. Five-Year Efficacy and Safety Data of Exenatide Once Weekly : Long-Term Results from the DURATION-1 Randomized Clinical Trial. Mayo Clinic Proceedings, Volume 90, Issue 3, Mars 2015, Pages 356-365

Yu M., Xie J., Fernandez Lando L., Kabul S., Swindle R. Liraglutide Versus Exenatide Once Weekly: Persistence, Adherence, and Early Discontinuation. Clinical Therapeutics, Volume 38, Issue 1, Janvier 2016, Pages 149-160

Zeadin M., Petlura C., Werstuck G. Molecular Mechanisms Linking Diabetes to the Accelerated Development of Atherosclerosis. Canadian Journal of Diabetes, Volume 37, Issue 5, Octobre 2013, Pages 345-35

Antoine LELONG

TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE II PAR BYDUREON®

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2016

Mots clefs : Bydureon®, Exénatide LP, Analogue du GLP-1, Incrétino-mimétiques, Antidiabétiques oraux, Incrétines, Diabète de type II

RESUME

La prévalence du diabète de type II est aujourd'hui en constante augmentation. Cette dernière est profondément liée aux changements des modes de vie et des habitudes alimentaires des individus. Le diabète de type II représente aujourd'hui un enjeu majeur de santé public et de dépense publique. Parmi l'ensemble des spécialités disponibles, les analogues du GLP-1 permettent un bon contrôle des constantes glycémiques, avec l'avantage d'avoir un impact significatif sur la masse pondérale. Ils réduisent ainsi la survenue des complications imputables au diabète de type II. Cependant, ces derniers présentent les inconvénients d'être chers et de s'administrer par voie sous cutanée. Ce mode d'administration impacte négativement l'observance des patients et augmente le risque d'échec thérapeutique pour des raisons de commodités de prise. Bydureon®, dont la description fait l'objet de cette thèse, est une nouvelle spécialité appartenant à la classe des analogues du GLP-1 et contenant de l'exénatide à libération prolongée. Cette nouvelle formulation galénique permet d'entrevoir une amélioration de l'observance chez les patients diabétiques de type II traités par cette même classe. En effet, elle présente l'avantage de nécessiter d'une seule injection hebdomadaire et de permettre une exposition continue et constante au principe actif.

JURY Président : Jean Marc CHILLON

Membres : Jean Louis NAFTEUX et Dominique DELPLANQUE