HAL
open science

Quelles propositions thérapeutiques pour le diabétique de type 2 de demain ?

Jon Renier

To cite this version:

Jon Renier. Quelles propositions thérapeutiques pour le diabétique de type 2 de demain ? . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01615890

HAL Id: dumas-01615890

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01615890

Submitted on 12 Oct 2017

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.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2016 – 2017 Thèse n°88

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2017 à Bordeaux

Par **Jon RENIER**

Né le 2 septembre 1990 à Saint Jean de Luz

Quelles propositions thérapeutiques pour le diabétique de type 2 de demain ?

Directeur de thèse

Docteur Françoise AMOUROUX

Jury

Monsieur Le Doyen Bernard MULLER	Professeur	Président
Madame Françoise AMOUROUX	Docteur en pharmacie	Juge
Monsieur Thibaut MARTIN	Docteur en pharmacie	Juge

REMERCIEMENTS

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Bernard MULLER

Pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

Madame Françoise AMOUROUX

Pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse malgré un emploi du temps titanesque.

Pour votre constante disponibilité et votre implication dans ce travail, je vous remercie. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

Monsieur Thibault MARTIN

Pour m'avoir fait confiance et donné envie de continuer sur cette voie, pour m'avoir remotivé et donné envie de suivre tes traces ; je ne te remercierai jamais assez.

A mes parents, ma famille,

La route fut longue et pas facile ; pour votre soutien, pour vos encouragements et surtout votre patience, merci. Je ne pourrais jamais assez-vous le rendre.

Ama, Aita, merci de m'avoir poussé à poursuivre mes études et de me permettre ainsi d'écrire ces quelques lignes pour vous. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Nahiz eta ez den sekulan erraiten gure familian, begi bistako gauza da, milesker egin duzuen guztiarentzat, bihotz barnetik maite zaituztet.

A mes amis,

Je ne citerai personnes de peur d'en oublier, je vous remercie pour tous ces moments et toutes ces périodes qu'on a traversés ensemble, bonnes, et moins bonnes. Certes une page se tourne mais je ne pense pas que cela changera grand-chose entre nous.

Vous avez toujours su être là pour moi et j'espère bien vous le rendre un jour car je n'en serais certainement pas là aujourd'hui sans vous.

Un grand merci du fond du cœur à la Peña et à toutes les rencontres que j'ai pu faire durant mes études.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS 2
SOMMAIRE 4
TABLES DES FIGURES 7
TABLE DES TABLEAUX 8
TABLE DES ABREVIATIONS 9
VALEURS BIOLOGIQUES 10
INTRODUCTION 11
I. LE DIABETE DE TYPE 2 14
I.1 Présentation de la pathologie 14
I.1.1 Définition 14
I.1.2 Epidémiologie 14
I.1.3 Physiopathologie du diabète de type 2 16
I.1.3.1 Facteurs génétiques 16
I.1.3.2 Troubles métaboliques 17
I.1.3.2.1 L'insulinorésistance (IR) 17
I.1.3.2.2 Troubles de l'insulinosécrétion (insulinodéficience) 18
I.1.3.2.3 Conséquences des troubles métaboliques 18
I.1.3.2.4 Facteurs environnementaux 19
I.1.4 Diagnostic 21
I.1.4.1 Circonstances de découverte 21
I.1.4.2 Diagnostic du « diabète » 21
I.1.4.3 Diagnostic du « type 2 » : les différents critères à analyser 22
I.1.5 Evolution 24
I.1.5.1 Complications métaboliques aigües 25
I.1.5.2 Complications dégénératives chroniques 27
I.1.5.2.1 La micro-angiopathie diabétique 27
I.1.5.2.2 La macro-angiopathie diabétique 28
I.1.5.2.3 La susceptibilité aux infections 29

I.2 Prise en charge du patient diabétique 30
I.2.1 Généralités 30
I.2.2 Objectifs glycémiques 31
I.2.3 Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique 33
I.2.3.1 Monothérapie 35
I.2.3.2 Bithérapie 36
I.2.3.3 Trithérapie 37
I.2.3.4 Insulinothérapie 38
I.2.3.5 Auto Surveillance glycémique (ASG) 40
II. TRAITEMENTS DANS LA PRISES EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2 42
II.1 Médicaments actuels 42
II.1.1 Biguanides 43
II.1.2 Sulfamides hypoglycémiants 46
II.1.3 Glinides 50
II.1.4 Inhibiteurs des alpha-glucosidases (IAG) 52
II.1.5 La voie des incrétines 55
II.1.5.1 Analogue du GLP-1 56
II.1.5.2 Inhibiteur du DPP4 ou Gliptines 59
II.1.6 Association fixe d'antidiabétiques oraux 62
II.1.7 Insulines et analogues 63
II.2 Nouveaux antidiabétiques 69
II.2.1 Inhibiteurs de cotransporteur sodium-glucose de type 2 ou GLIFOZINES 69
II.2.1.1 Liste des médicaments actuellement disponibles 69
II.2.1.2 Pharmacodynamie 70
II.2.1.3 Pharmacocinétique et intéractions 73
II.2.1.4 Indication et posologie 74
II.2.1.5 Evaluation de l'efficacité et de la tolérance 75
II.2.1.6 Informations administratives et règlementaires 78
II.2.1.7 Avantages et inconvénients 79

II.2.2 Incrétinomimétiques à libération prolongée 81
II.2.2.1 Liste des Médicaments 81
II.2.2.2 Pharmacodynamie 81
II.2.2.3 Pharmacocinétique et interactions 81
II.2.2.4 Indications et posologie 85
II.2.2.5 Evaluation de l'efficacité et de la tolérance 88
II.2.2.6 Avantages et inconvénients 89
II.2.2.7 Présentation des stylos 91
II.2.3 Nouvelles insulines 93
II.2.3.1 Insuline glargine : Toujeo® 300U/ml 93
II.2.3.1.1 Pharmacodynamie 93
II.2.3.1.2 Pharmacocinétique et interactions 93
II.2.3.1.3 Indication et posologie 95
II.2.3.1.4 Evaluation de l'efficacité et de la tolérance 96
II.2.3.1.5 Avantages et inconvénients 96
II.2.3.2 Insuline dégludec : TRESIBA® 98
II.2.3.2.1 Pharmacodynamie 98
II.2.3.2.2 Pharmacocinétique et intéractions 98
II.2.3.2.3 Indication et posologie 99
II.2.3.2.4 Evaluation de l'efficacité et de la tolérance 100
II.2.3.2.5 Informations administratives et règlementaires 101
II.2.3.2.6 Avantages et inconvénients 101
II.2.3.3 Biosimilaires 102
II.2.3.3.1 Médicaments biologiques et biosimilaires 102
II.2.3.3.2 AMM des biosimilaires 103
II.2.3.3.3 Bon usage des médicaments biosimilaires 103
II.2.3.3.4 Biosimilaires des insulines 104
II.2.4 Association fixe d'antidiabétiques injectables 105
II.2.4.1 XULTOPHY® 105
CONCLUSION 107
RESSOURCES BIBLIOGRAPHIQUES 110
SERMENT DE GALIEN 116

TABLES DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence du diabète de type 2 en fonction de l'âge..... 15
Figure 2 : Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2..... 20
Figure 3 : Déclin aggravé de la fonction des cellules Béta lorsque le diabète est mal contrôlé 24
Figure 4 : Diabète de type 2 41
Figure 5 : Cibles des antidiabétiques oraux 42
Figure 6 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose (voie dépendant des canaux K^+ sensibles à l'adénosine triphosphate (ATP). SUR1 : récepteur aux sulphonylurées. 1 à 6 : les différentes étapes du couplage stimulus-sécrétion..... 46
Figure 7 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par un sulfonyluré dans un DT2 47
Figure 8 : Cinétique des insulines et analogues 65
Figure 9 : Besoin insulinique physiologique et insulinothérapie avec schéma basal-bolus 65
Figure 10 : Rappel anatomique du rein..... 70
Figure 11 : Topographie et rôle respectifs des SGLT1 et SGLT2 dans le néphron dans la réabsorption du glucose..... 71
Figure 12 : Rôle des reins dans l'homéostasie du glucose, réabsorption du glucose par un transport actif dans le tubule proximal SGLT (cotransporteur sodium-glucose), GLUT (transporteur de diffusion facilité)..... 72
Figure 13 : Hydrolyse graduelle d'une microsphère libérant les molécules d'exenatide..... 82
Figure 14 : Dulaglutide 84
Figure 15 : Schéma du stylo prérempli BYDUREON®2mg (poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongé)..... 91
Figure 16 : Schéma du stylo prérempli TRULICITY® 1,5mg (solution injectable à libération prolongé) 92
Figure 17 : Profil d'action maintenu chez des patients DT1 dans une étude de clamp euglycémique de 36 heures. 93
Figure 18 : Taux moyen de perfusion de glucose (GIR) – Insuline dégludec à l'état d'équilibre dans un DT2..... 98

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Diagnostic biologique 10
Tableau 2 : Surveillance biologique..... 10
Tableau 3 : Fréquence estimée du diabète de type 2 chez les apparentés de diabétiques.... 16
Tableau 4 : Objectif glycémique selon le profil du patient 33
Tableau 5 : Action des Incrétines 55
Tableau 6 : Service médical rendue des iSGLT2 77
Tableau 7: Service médical rendue GLP-1 88

TABLE DES ABREVIATIONS

AG : acides gras

ASMR : amélioration du service médical rendu

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASG : auto surveillance glycémique

CI : contre-indication

DFG : débit de filtration glomérulaire

DNID : diabète non insulinodépendant

DPP-4 : dipeptidylpeptidase 4

DT1 : diabète de type 1

DT2 : diabète de type 2

EI : effet-indésirable

GLP-1 : glucagon-like peptide 1

Hb : hémoglobine

HbA1c : hémoglobine glyquée

IAG : inhibiteurs des alpha glucosidases

IL6 : interleukine 6

IM : intramusculaire

IMC : indice de masse corporelle

IR : insulino-résistance

iSGLT 1 : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 1

iSGLT 2 : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2

IV : intraveineux

LP : libération prolongée

SC : sous cutané

SMR : service médical rendu

SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

TNF α : tumor necrosis factor alpha

VALEURS BIOLOGIQUES [1] [2]

	Glycémie à jeun (8 à 12h de jeune)	**Glycémie au hasard et signes cliniques**	**Glycémie 2h après HGPO*** ***(Hyperglycémie provoquée par voie orale)***
Normal	0,7 à 1 g/L (3,9 à 5,5 mmol/L)		< 1,4 g/L (7,8 mmol/L)
Diabète	≥ 1,26 g/L (7,7 mmol/L)	≥ 2 g/L (11,1 mmol/L)	≥ 2 g/L (11,1 mmol/L)

*Lors d'une HGPO *(Hyperglycémie provoquée par voie orale)* la glycémie est prise 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (critères proposés par l'Organisation mondiale de la sante).

Tableau 1 : Diagnostic biologique

Glycémie normale avant repas	0,7 à 1,2 g/L
Glycémie normale post- prandiale	< 1,8 g/L
Valeurs usuelles Hb A1c	Entre 3,5 et 6,5 %

Tableau 2 : Surveillance biologique

INTRODUCTION [3] [4] [5] [6]

Le diabète sucré est une affection métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique (taux de glucose dans le sang trop élevé), qui conduit avec le temps à des atteintes graves de nombreux systèmes organiques et plus particulièrement des nerfs et des vaisseaux sanguins.

Cette maladie survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline (hormone hypoglycémiante) ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement cette même hormone.

Si on s'attarde sur l'étymologie du mot, « diabète » signifie en Grec « passage ». Ici on parle donc du transfert de sucre, d'où le nom de diabète sucré. Ceci étant, il existe beaucoup de sortes de diabètes, par exemple le diabète insipide qui correspond à un passage important d'urines diluées au niveau des reins (>3 L/24 h), suite à un déficit en hormones antidiurétiques (ADH) ou à un défaut de réabsorption des tubules rénaux. [7]

C'est 4000 ans avant J.C. en Chine que le diabète a été mentionné pour la première fois. On parlait alors d'urine sucrée ou d'urine de miel. En 1500 avant J.C. le papyrus d'Ebers, décrit des symptômes similaires à ceux du diabète (soif intense et amaigrissement). Depuis la découverte des îlots de Langerhans par Paul Langherhans en 1869, la recherche continue ses avancées technologiques avec pour objectif l'amélioration du quotidien des patients diabétiques et la guérison de la maladie.

Le diabète constitue un problème de santé publique majeur. À l'échelle mondiale, on estime que 422 millions d'adultes vivaient avec le diabète en 2014, comparé à 108 millions en 1980. Ce premier rapport mondial de l'OMS sur le diabète souligne l'énorme ampleur du problème. En France, il concerne environ 3,3 millions de personnes traitées en 2015. [8]

Cette maladie chronique est d'origine multiple, c'est pourquoi on distingue différents types de diabètes, dont les deux principaux sont le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2).

Le DT1, appelé précédemment diabète insulinodépendant, est beaucoup moins fréquent (environ 6 % des cas de diabète traité de l'adulte). Il est causé par la destruction auto-immune des cellules bêta des îlots de Langerhans au niveau du pancréas, ce qui se répercutera par une diminution voir une absence de sécrétion en insuline. Sans traitement, la diminution voire l'absence totale de cette hormone, peut être fatale (évolution rapide vers l'acidocétose). Les injections d'insuline avec des schémas journaliers particuliers sont donc vitales pour ces personnes (le schéma basal-bolus est l'un des plus utilisé). Cette forme de diabète survient essentiellement chez les enfants et les jeunes adultes.

Le DT2 est la forme la plus fréquente du diabète (plus de 92 % des cas de diabète traité de l'adulte). Il est caractérisé par une résistance à l'insuline et/ou une carence relative de sécrétion de cette même hormone. Cette forme de diabète survient essentiellement chez les sujets d'âge mûr mais peut également survenir à un âge plus jeune, voire même pendant l'adolescence.

Il existe d'autres formes de diabète sucré, comme le diabète gestationnel (correspondant à une intolérance au glucose chez les femmes enceintes) ou des cas de diabète secondaires, déclenchés par iatrogénie ou par une pathologie :

- pancréatique (cancer du pancréas, pancréatite aigüe…)
- hépatique (cirrhose, hémochromatose)
- endocrinienne (hyperthyroïdie, hypercorticisme, acromégalie…)
- génétique (Turner, mutation de l'ADN mitochondrial, MODY: maturity-onset diabetes of the young. C'est une maladie monogénique de transmission autosomique dominante qui est similaire au diabète de type 2. Il survient chez un sujet jeune et engendre une anomalie de la sécrétion d'insuline suite à la baisse de la sensibilité des cellules bêta pancréatiques au glucose) [3] [9] [10]
- iatrogénie (diabètes transitoires suite à la prise de certains traitements : corticoïdes, œstrogènes (ethynil estradiol), diurétiques thiazidiques, catécholamine, salbutamol, terbutaline, etc).

L’objectif de cette thèse sera de présenter dans un premier temps le diabète type de 2 ainsi que les traitements habituellement utilisés dans cette pathologie.

Puis dans un deuxième temps, nous aborderons les récentes classes d’antidiabétiques qui pourraient apporter de nouvelles solutions dans la prise en charge de la maladie.

I. LE DIABETE DE TYPE 2

I.1 Présentation de la pathologie

I.1.1.1 Définition

Le diabète de type 2 (appelé auparavant diabète non insulinodépendant (DNID) ou diabète du sujet d'âge mûr) résulte de l'utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme. Il est souvent la conséquence d'un excès pondéral et de l'inactivité physique chez des personnes génétiquement prédisposées. [11]

C'est une maladie d'évolution lente et insidieuse : il s'écoule en moyenne 5 à 10 ans entre l'apparition des premières hyperglycémies et le diagnostic.

Dans ce type de diabète deux types d'anomalies sont responsables de l'hyperglycémie chronique [12] :

- Troubles de l'insulinosécrétion
- L'insulinorésistance.

I.1.1.2 Epidémiologie

Le diabète de type 2 représente environ 90 % des cas de diabètes en France et dans le monde.

Selon l'OMS, la prévalence mondiale du diabète (nombre de diabétique de type 2 par rapport au nombre d'habitant) chez les plus de 18 ans est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014 [11].

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France est de 5% en 2015, soit plus de 3,3 millions de personnes traitées pour un diabète [8]. Ce chiffre est sous-estimé puisqu'il ne tient pas compte des personnes non traitées ou non diagnostiquées. Or, compte tenu du caractère silencieux de la maladie, environ 20 % des personnes diabétiques âgées de 18 à 74 ans ne sont pas diagnostiquées. Dans les publications françaises, la prévalence du diabète augmente fortement dans les deux sexes au-delà de 45 ans.

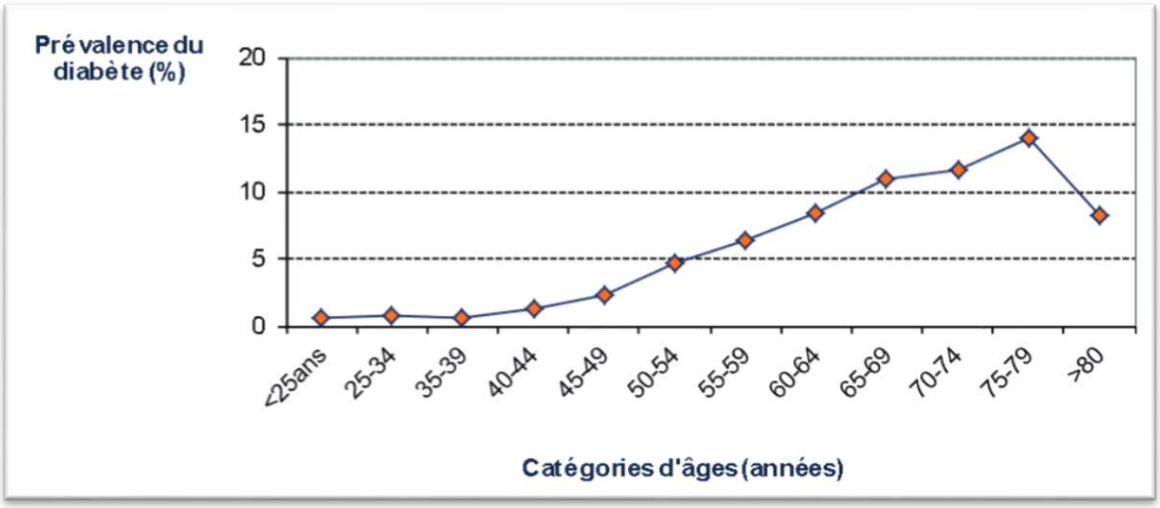

Figure 1 : Prévalence du diabète de type 2 en fonction de l'âge [13]

Il est important de rappeler que la tendance est plus marquée dans certaines populations, notamment dans les départements d'Outre-mer et les départements les moins favorisés d'un point de vue socio-économique.

L'incidence (nombre de nouveaux cas par an) augmente de façon globale, en particulier avec l'âge. La maladie se manifeste généralement après 40 ans et elle est diagnostiquée à un âge moyen proche de 65 ans.

L'incidence est maximale entre 75 et 79 ans avec 20 % des hommes et 14 % des femmes traités pour cette maladie. Cependant, le diabète de type 2 touche aussi des sujets plus jeunes, y compris des adolescents, voire des enfants [14].

L'augmentation de ces données épidémiologiques est corrélée au vieillissement de la population, à l'augmentation de l'espérance de vie mais aussi à une hygiène de vie délétère.

I.1.2 Physiopathologie du diabète de type 2 [10]

Le diabète de type 2 est une pathologie fréquente et dans la plupart des cas du sujet d'âge mûr. Dans ce type de diabète l'insulinopénie n'est pas constante et ne survient que dans un stade avancé de la maladie. Dans ce cas-là le diabète est dit insulino-requérant.

Il y a 3 éléments qui sont à l'origine de l'hyperglycémie :

I.1.2.1 Les facteurs génétiques

Le mode de transmission de cette maladie est inconnu mais il existe une très forte influence génétique.

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

Tableau 3 : Fréquence estimée du diabète de type 2 chez les apparentés de diabétiques [10]

I.1.2.2 Les troubles métaboliques [10] [15]

Dans cette maladie plusieurs anomalies métaboliques sont en cause et s'auto entretiennent (Là encore il existe des composantes génétiques) :

I.1.2.2.1 L'insulinorésistance (IR)

Elle se définit comme un défaut d'action de l'insuline sur les tissus insulino-sensibles :

- Au niveau du foie, l'IR engendre une baisse de la captation du glucose (diminution de la mise en réserve) et une augmentation de la production hépatique de glucose à jeun.
- Au niveau des muscles, il y a une baisse de la captation du glucose et donc de la mise en réserve de ce dernier par glycogénogénèse.
- Au niveau du tissu adipeux, l'insuline empêche la libération d'acides gras (AG) par son action anabolisante (mise en réserve de l'énergie). En cas d'IR il existe un afflux d'AG, qui par conséquent conduit à une augmentation du taux de triglycérides et de LDL-cholestérol (et diminution du HDL-cholestérol).

L'IR s'accompagne fréquemment d'un ensemble de troubles métaboliques appelés syndrome métabolique ou facteurs de risques vasculaires (composé d'une obésité androïde, d'une dyslipidémie, d'une hypertension artérielle et/ou d'un trouble de la glycémie).

I.1.2.2.2 Troubles de l'insulinosécrétion (insulinodéficience)

A quantité d'insuline égale, la glycémie des insulino-résistants est donc augmentée, dans ce cas-là il existe deux cas de figures :

- Le pancréas, fonctionnant correctement, réagira à cette hyperglycémie par un hyperinsulinisme compensatoire ce qui permet de maintenir les valeurs biologiques normales.
- Soit le pancréas ne peut pas s'adapter (ne sécrète plus assez d'insuline) et on parle d'un trouble de l'insulinosécrétion, qui est d'évolution progressive.

L'IR associée à un trouble de l'insulinosécrétion empêche le pancréas de répondre correctement à une hyperglycémie.

I.1.2.2.3 Conséquences des troubles métaboliques

Il existe 2 phénomènes qui découlent de ces troubles métaboliques :

- Une glucotoxicité : L'hyperglycémie constante élève le seuil « glucose sensor » des cellules bêta pancréatiques nécessitant un plus haut taux de glucose pour obtenir une insulinosécrétion. Il y a donc une aggravation du trouble d'insulinosécrétion ainsi que de l'IR.
- Une lipotoxicité : La dyslipidémie provoquée par manque d'insuline et par IR élève aussi le seuil « glucose sensor » de l'insulinosécrétion.

En résumé, le trouble s'auto-entretient et s'aggrave. Les besoins en insuline ne seront plus couverts par la sécrétion des cellules bêta. Le patient se retrouvera en carence relative en insuline provoquant une hyperglycémie chronique qui, lorsque les critères sont atteints, aboutit au diabète.

I.1.2.3 Les facteurs environnementaux

L'obésité androïde (abdominale) joue un rôle important dans la survenue d'un diabète de type 2 puisqu'elle est le principal facteur favorisant l'IR.

Le tissu adipeux (surtout au niveau abdominal) est une source pro-inflammatoire importante dans l'obésité ainsi que dans le diabète de type 2. Les adipocytes hypertrophiés sécrètent des médiateurs nommés adipocytokinines (leptine, resistine, adiponectine, RBP4, LCN2…) et dans ce cas d'obésité androïde, la balance penche pour les facteurs pro-inflammatoires plutôt que les anti-inflammatoires. A cela s'ajoute une infiltration du tissu par les macrophages circulant, qui sécréteront essentiellement du TNF α et des interleukines 6 (IL 6).

Tout cela produit un léger état pro-inflammatoire chronique qui contribue à accentuer l'IR et donc augmente le risque de diabète ainsi que les maladies cardiovasculaires. [16]

La sédentarité, intervient à un moindre niveau.

Le diabète de type 2 est une maladie à déterminisme génétique, associant obligatoirement un trouble de l'insulinosécrétion et une IR, favorisée par des facteurs environnementaux, l'obésité androïde étant le principal.

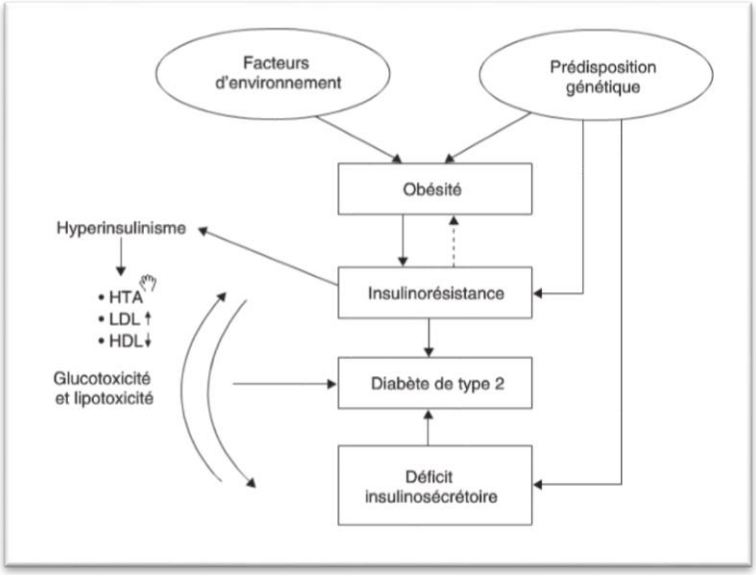

Figure 2 : Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2

I.1.3 Diagnostic

I.1.3.1 Circonstances de découverte

Au moment du diagnostic, l'âge moyen d'un diabétique de type 2 est élevé car la maladie est souvent asymptomatique.

Sa découverte se fait dans la plupart des cas de façon fortuite (par un bilan de routine, une évaluation du risque cardiovasculaire, un dépistage si facteurs de risque de DT2) ou lors de l'apparition d'une complication spécifique ou non (en cas de pathologie cardiovasculaire et/ou présence de facteurs de risques tels que l'obésité, une dyslipoprotéinémie, une HTA, tabac).

Ceci étant, il y a la possibilité de diagnostiquer un DT2 suite à un syndrome cardinal (association de certains signes cliniques), ce qui est plus rare. Cela témoigne d'une carence sévère en insuline (insulino-requérance).

D'autre part, du fait de l'âge, du terrain et de l'association fréquente à d'autres troubles métaboliques, le DT2 s'accompagne souvent d'une macroangiopathie sévère. [15]

I.1.3.2 Diagnostic du « diabète » : [15] [17]

- Selon la Haute Autorité de Santé (HAS) le dépistage recommandé est la mesure de la glycémie veineuse à jeun : (Il n'est pas recommandé de doser l'hémoglobine glyquée pour diagnostiquer un diabète).
  - Glycémie ≥ à 2 g/L (11,1 mmol/L) : confirmation/affirmation du diagnostic (qu'il y ait ou non des symptômes de diabète associés).
  - Glycémie ≥ à 1,26 g/L (7 mmol/L) et < à 2 g/L (11,1 mmol/L) : confirmation du diagnostic par un second test.
  - Glycémie entre 1,10 g/L et 1,25 g/L (6,0 et 6,8 mmol/L) : confirmation d'une hyperglycémie modérée (pré-diabète).

    Dans ce dernier cas le dépistage du DT2 est renouvelé un an plus tard.

- D'autre part, l'utilisation de bandelettes urinaires (BU) est systématique lors de la suspicion d'un diabète, elle permet ainsi de mettre en évidence deux paramètres :
  - La glycosurie (présence de glucose dans les urines) : importante chez le diabétique du fait de l'hyperglycémie chronique.
  - Cétonurie (présence de corps cétoniques dans les urines) : elle peut être faible lors d'une cétose de jeûne (quasi-physiologique) ou bien importante lors de complications (céto-acidose diabétique).

I.1.3.3 Diagnostic du « type 2 » : les différents critères à analyser [15]

- Le terrain :
  - surpoids et obésité
  - âge mûr généralement > à 40 ans (apparition possible chez les adolescents obèses).

- Les antécédents familiaux :
  - DT2
  - intolérance au glucose
  - diabète gestationnel.

- Les antécédents personnels :
  - intolérance au glucose
  - diabète gestationnel
  - syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (témoigne d'une insulinorésistance).

Le SOPK se caractérise par une augmentation inhabituelle de la production d'androgènes (hormones mâles) dans les ovaires, ce qui perturbe la production d'ovules. Au lieu d'être libérés au moment de l'ovulation, les ovules se transforment en kystes qui s'accumulent dans les ovaires et augmentent parfois de volume. Le SOPK est également lié à une résistance à l'insuline (comme le diabète). [18]

- Les éléments du syndrome métabolique (ou facteurs de risques vasculaires) :
  - hypertriglycéridémies ou dyslipidémie mixte avec HDL-cholestérol abaissé
  - HTA
  - obésité androïde
  - trouble de la glycémie.

- Très rarement le DT2 peut être diagnostiqué suite à un syndrome cardinal. Il apparait suite à une insulinopénie non traitée et se traduit par plusieurs signes cliniques :
  - glycosurie (lorsque la glycémie dépasse 1,8 g/L)
  - polyurie (urines abondantes)
  - déshydratation due à la fuite d'eau, entrainant une soif intense (polydipsie)
  - amaigrissement et asthénie suite à une perte énergétique, par fuite du glucose de l'organisme. Cela peut aussi engendrer une polyphagie compensatrice.

- Dernièrement il peut y avoir la présence de complications dégénératives, qui sont fréquentes au moment du diagnostic du fait du caractère asymptomatique de la maladie.

I.1.4 Evolution

Avec le temps, il y a une aggravation de l'insulinopénie, et dans la majorité des cas, le diabète devient insulino-requérant. Cela est lié à l'IR qui engendre un mauvais équilibre glycémique, produisant une glucotoxicité et une lipotoxicité (voir conséquence des troubles métaboliques). La maladie s'auto entretient et s'aggrave. [10]

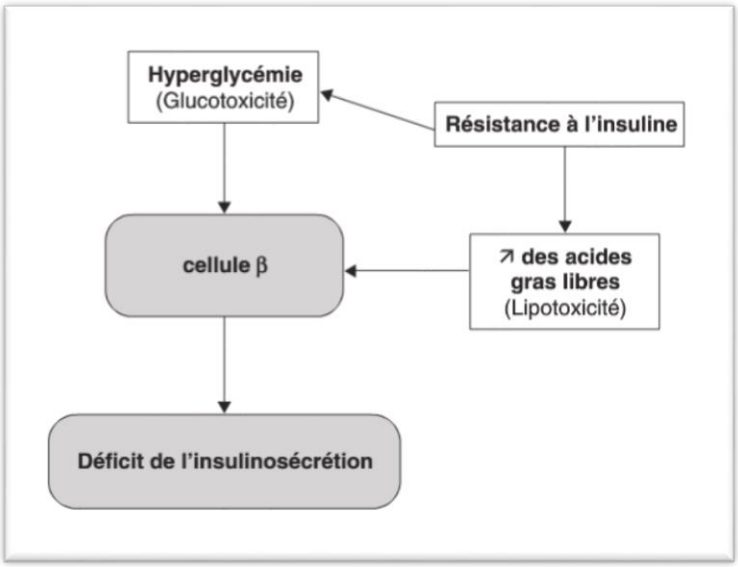

Figure 3 : Déclin aggravé de la fonction des cellules Béta lorsque le diabète est mal contrôlé [10]

L'évolution de cette pathologie est donc marquée par la survenue de complications, qui ont une incidence sur le pronostic vital et fonctionnel. Il existe deux types de complications :

- complications métaboliques aigues
- complications dégénératives chroniques.

Aujourd'hui les complications chroniques chez le diabétique représentent les causes essentielles de morbidité et de mortalité. Cela s'explique par les progrès réalisés en réanimation et en thérapeutique, qui permettent de traiter correctement et prévenir les complications métaboliques aigües (la principale cause de décès à l'époque était la céto-acidose). L'essentiel réside maintenant dans l'équilibration parfaite du diabète afin de prévenir la lente dégradation induite par la maladie.

I.1.4.1 **Complications métaboliques aigües** [15] [10]

Il existe quatre complications métaboliques aigües :

- La céto-acidose diabétique : Elle est due à une carence en insuline qui survient dans deux cas : Dans un diabète de type 1 à cause de la carence absolue en insuline ou après arrêt de l'insulinothérapie (volontairement ou non). Soit dans un diabète de type 2 avec un déficit relatif en insuline. Dans ce cas-là, l'insulinodépendance n'est pas obligatoire, elle peut être due à une insulino-requérance associée à un facteur surajouté tel qu'un infarctus, une infection ou bien une corticothérapie.
  Dans un premier temps, il apparait une phase de cétose qui correspond à un syndrome cardinal aggravé, associé à des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales). Il s'en suit une phase de céto-acidose caractérisée par une dyspnée de Kussmaul, associée à des troubles de la conscience et à une déshydratation.
  Le traitement est simple, il faut injecter par voie veineuse de l'insuline ultra-rapide ou rapide et réhydrater le patient.

- Le coma hyperosmolaire : Il s'agit le plus souvent d'une décompensation du sujet âgé diabétique de type 2, peu autonome dont la sensation de soif a été altérée et dont le traitement est d'efficacité médiocre.
  La physiopathologie est proche de la céto-acidose mais l'insulinosécrétion persiste évitant le phénomène de lipolyse, il n'y a donc pas de cétogenèse.
  Les signes cliniques observés sont une déshydratation intense associée à un trouble de la vigilance.
  Dans ce cas, la priorité est de réhydrater le patient par voie veineuse.

- L'hypoglycémie : Est inévitable chez les diabétiques mais elle ne participe pas aux complications du diabète. Elle peut survenir suite à une complication iatrogène (due à l'action des sulfamides hypoglycémiants, glinides ou à une insulinothérapie excessive), par la prise d'un repas insuffisant ou par son oubli, ou bien par une activité physique trop importante.

  Lors d'une hypoglycémie modérée il y a l'apparition de certains signes cliniques tels que des sueurs, une pâleur, des troubles de l'humeur. Lorsqu'elle n'est pas prise en charge elle peut s'aggraver et conduire à des convulsions, voire à un coma.

  Le resucrage est indispensable et varie selon l'hypoglycémie (aliment à index glycémique élevé, injection de glucagon ou perfusion de sérum glucosé).

- L'acidose lactique : Potentiellement mortelle et exceptionnelle, elle traduit un défaut de transformation du lactate en pyruvate. Il y a différents signes annonciateurs tels qu'une asthénie sévère, des troubles digestifs, une dyspnée, des crampes musculaires, une oligurie, une anorexie etc. Cela impose l'arrêt immédiat du traitement, une alcalinisation massive et rapide et/ou une épuration extrarénale. [2]

  Une hyperproduction d'acide lactique peut survenir en cas de mauvaise oxygénation tissulaire (lors d'états de choc, cardiogéniques, hémorragiques ou septiques par exemple). Les anémies sévères, ou les intoxications à l'oxyde de carbone peuvent également en être responsables.

  Un foie normal est capable de métaboliser de fortes productions périphériques d'acide lactique (jusqu'à 3 400 mmol de lactate par 24 heures). Une insuffisance hépatique (lié à une cirrhose, une hépatite, une intoxication alcoolique … ou bien la prise de biguanides) a donc un rôle important dans la constitution d'une acidose lactique.

  La prescription des biguanides est formellement contre indiquée en cas d'insuffisance rénale. Elle est aussi contre indiquée en cas d'insuffisance hépatique, d'insuffisance cardiaque, d'athérosclérose sévère et d'alcoolisme. [19]

I.1.4.2 Complications dégénératives chroniques [10] [15]

Il existe deux principaux facteurs qui influencent l'apparition et la précocité de ces complications : l'équilibre glycémique et la durée d'évolution de la maladie. On distingue trois groupes de complications :

I.1.4.2.1 La micro-angiopathie diabétique

Dans ce cas-là, le mécanisme physiopathologique est simple. Dans un premier temps, l'hyperglycémie chronique engendre une glycation des protéines et notamment une glycation de l'hémoglobine. Cela induit une toxicité augmentant la fragilité capillaire et formant des lésions. L'hypertension artérielle y joue un rôle aggravant.

Hémoglobine (Hb) glyquée (HbA1c) :

- La glycation des protéines est le principal mécanisme de production des lésions secondaires à l'hyperglycémie. Cela correspond à la fixation du glucose sur certaines protéines, dont l'Hb par un mécanisme non enzymatique.
- Dans le cas de l'hémoglobine, la glycation s'effectue durant toute la durée de vie de l'hématie, soit 90 à 120 jours. Le taux d'HbA1c reflète les variations de l'équilibre glycémique des 3 derniers mois, elle est donc utilisée pour le suivi du patient diabétique. (Ce dosage n'a aucun intérêt pour le diagnostic).
- Valeurs usuelles de l'HbA1c (voir annexe : valeurs biologiques)

On peut donc retrouver différentes lésions qui évoluent simultanément (les 2 principaux organes touchés sont l'œil et le rein) :

- ➔ Les Rétinopathies et néphropathies diabétiques : Elles sont liées à l'hyperglycémie chronique qui engendre l'épaississement de la membrane basale des capillaires. Suite à ce phénomène 3 conséquences sont observables : une augmentation de la perméabilité et de la fragilité capillaire, et même une occlusion des capillaires.
  Sans traitement, la rétinopathie aboutit à une cécité et la néphropathie à une insuffisance rénale chronique.

- ➔ Neuropathies diabétiques : Elles aussi liées à l'hyperglycémie chronique, elles aboutissent à un œdème neuronal puis à une dégénérescence axonale avec démyélinisation. Le tout peut être aggravé par des lésions ischémiques. Il en résulte des neuropathies périphériques (les polynévrites sont les plus fréquentes) et/ou des neuropathies végétatives avec atteinte de l'appareil digestif, uro-génital (50% des diabétiques sont atteints de troubles sexuelles), cardiovasculaire et même une atteinte des glandes sudoripares. Elle participe aussi en synergie avec d'autres facteurs aux plaies du pied diabétique.

I.1.4.2.2 La macro-angiopathie diabétique

Le mécanisme pathogène est lié aux facteurs de risques cardiovasculaires. Il existe obligatoirement une lésion, qui est la plaque d'athérome, souvent associée à des lésions de médiacalcose (calcification des parois vasculaires).

Les manifestations cliniques sont celles de l'athérome mais elles sont plus fréquentes, plus précoces et plus graves. Le risque des différents tableaux d'athérosclérose est donc augmenté par le diabète :

- artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) surtout tibiale et pédieuse
- accident vasculaire cérébrale (AVC)
- insuffisance coronaire
- sténose de l'artère rénale.

La majorité des diabétiques de types 2 meurent d'une complication cardiovasculaire, c'est pour cela que la surveillance de ces risques fait partie d'un bilan systématique.

I.1.4.2.3 La susceptibilité aux infections

Chez les diabétiques il existe une baisse de l'immunité non spécifique (réponse inflammatoire) et de l'immunité cellulaire. Cela aboutit à des infections plus fréquentes et plus graves.

Le diabétique est prédisposé aux infections et ces infections ont tendance à déséquilibrer le diabète.

Il y a de nombreux sites qui peuvent être atteints, les plus fréquents sont :

- L'œil
- Les reins et les voies urinaires
- Le système nerveux
- Le cœur et les vaisseaux
- Les pieds.

I.2 Prise en charge du patient diabétique

I.2.1 Généralités [20]

Le traitement du diabète (type 1 ou 2) repose sur l'alimentation, l'exercice physique et des traitements médicaux : médicaments par voie orale ou injectable (insuline). Il s'adapte en permanence au profil du patient et à l'évolution de la maladie. Il n'y a donc pas de prise en charge « unique » contre le diabète mais un ensemble de mesures qui composent le traitement antidiabétique.

Le traitement de référence du diabète de type 2 est l'optimisation des habitudes de vie qui peuvent être suffisantes pour contrôler la glycémie, soit :

- une perte de poids si nécessaire
- une activité physique régulière
- et une alimentation équilibrée.

En seconde intention, des antidiabétiques oraux et/ou injectables sont prescrits pour contrôler la glycémie. Lorsque le diabète évolue, il peut nécessiter la mise en place d'un traitement par insuline. [20]

La Haute Autorité de Santé propose aux professionnels de santé des recommandations de bonne pratiques (RBP) afin d'élaborer au mieux la stratégie thérapeutique d'un diabète de type 2. Ces recommandations visent à définir des objectifs glycémiques cibles, une stratégie médicamenteuse adaptée et la place de l'auto surveillance glycémique (ASG) pour les cas particuliers.

I.2.2 Objectifs glycémiques [21]

Dans un premier temps, il est nécessaire de fixer un objectif individualisé du contrôle glycémique selon le profil du patient. Il convient :

- d'expliquer le choix de l'objectif au patient et de l'inscrire dans un programme d'éducation thérapeutique
- d'encourager la personne à atteindre et maintenir son objectif individualisé
- de mobiliser les moyens thérapeutiques recommandés pour atteindre la cible d'HbA1c, en commençant avec des mesures hygiéno-diététiques
- de réévaluer l'objectif et/ou les moyens si les effets secondaires altèrent sensiblement la qualité de vie ou s'il y a une modification du profil clinique du patient
- d'informer la personne ayant une HbA1c au-delà de l'objectif fixé, qu'une diminution de ce paramètre vers sa cible thérapeutique s'accompagne de bénéfices pour sa santé.

En cas de difficulté sur la définition de l'objectif glycémique, un avis spécialisé (endocrinologue, gériatre, etc.) sera demandé. Le médecin fixe donc cet objectif selon le profil des patients (voir tableau 4). La HAS classe ces différents profils de la manière suivante :

- le cas général, pour la pluparts des diabétiques
- les personnes âgées qui peuvent être « vigoureuses », « fragiles » ou « malades »
- les patients ayant un antécédent cardio-vasculaire connu
- les patients ayant une insuffisance rénale chronique
- les patientes enceintes et/ou envisageant de l'être.

<u>Par exemple :</u>

Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7% est recommandée. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%. Pour les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans, et sans antécédent cardio-vasculaire la recommandation de l'objectif glycémique est inférieur ou égal à 6,5%.

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

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

[2] Stades 3A : DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) entre 45 et 59 ml/min/1,73 m², 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m², stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m² et 5 : < 15 ml/min/1,73 m²

Tableau 4 : Objectif glycémique selon le profil du patient [21]

I.2.3 Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique [21]

En premier lieu, quelle que soit l'étape de la stratégie thérapeutique du contrôle glycémique, il est recommandé :

- de prendre en compte l'environnement social, familial et culturel du patient (activité professionnelle, rythme des repas, etc.)
- de réévaluer l'application des mesures hygiéno-diététiques et de les renforcer si nécessaire.

Le rythme des consultations doit être fixé en fonction des caractéristiques du patient. Une consultation tous les 3 mois est généralement suffisante.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, un traitement médicamenteux sera débuté.

Afin de favoriser leur tolérance, les traitements seront démarrés aux doses minimales recommandées et augmentées progressivement jusqu'aux doses maximales tolérées ou jusqu'à atteindre l'objectif.

Certaines recommandations prévoient plusieurs options thérapeutiques non hiérarchisées. Dans ce cas, et si le profil du patient le permet, le traitement le moins couteux doit être privilégié.

La réévaluation du traitement est nécessaire après un intervalle de 3 à 6 mois ou plus rapidement en cas de signes cliniques liés à l'hyperglycémie ou d'intolérance au traitement (hypoglycémie, prise de poids ou autres effets secondaires).

Dans tous les cas, il est recommandé d'informer le patient des avantages et inconvénients des traitements proposés et de tenir compte de leur acceptabilité. Un patient sera dit non répondeur lorsqu'au bout de 6 mois de traitement à la dose maximale bien tolérée, et sous réserve d'une bonne observance, l'objectif n'est pas atteint ou le taux d'HbA1c n'a pas diminué d'au moins 0,5 point.

En l'absence de signes cliniques (syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement), le traitement est débuté par une monothérapie.

Par contre, en cas de symptômes ou de diabète très déséquilibré avec des glycémies répétées supérieures à 3 g/L ou un taux d'HbA1c supérieur à 10%, une bithérapie voire une insulinothérapie peuvent être instaurées d'emblée. Dans ce genre de situation, lors de la réévaluation du traitement, si le diabète est bien contrôlé, on pourra être amené à passer d'une bithérapie à une monothérapie voire à l'arrêt du traitement, ou d'une insulinothérapie à un traitement oral.

Il est aussi important de souligner que l'association de deux médicaments de même mécanisme d'action n'est pas recommandée.

I.2.3.1 Monothérapie [21] [22]

La metformine est le traitement oral de 1ère intention. Ce n'est qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine que peut être prescrit un sulfamide hypoglycémiant.

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants, d'autres alternatives sont possibles :

- les repaglinides si la prise alimentaire est irrégulière, en raison de leur administration à chaque repas (demi-vie courte)
- les inhibiteurs des alphaglucosidases si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante.

Le profil de patients qui pourraient bénéficier des inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidylpeptidase 4 ou gliptines) est proche de ceux pouvant bénéficier des inhibiteurs des alphaglucosidases. Les gliptines disposent également d'une AMM en monothérapie dans les cas d'intolérance ou CI aux traitements habituels, mais la HAS estime que leur service médical rendu (SMR) en monothérapie est insuffisant pour une prise en charge par la sécurité sociale. De plus il n'y a pas suffisamment de recul sur leurs effets à long terme. Pour ces raisons, les inhibiteurs de la DPP-4 ne peuvent être utilisés en monothérapie qu'en dernier recours, après avis d'un diabétologue.

Si l'objectif n'est pas atteint malgré cette monothérapie, l'objectif doit être redéfini.

I.2.3.2 Bithérapie [21] [22]

Dans le cas d'une monothérapie par metformine ou l'objectif glycémique n'est pas atteint, l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant est recommandé en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.

En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants avec un écart à l'objectif inférieur à 1% d'HbA1c, différents schémas thérapeutiques peuvent être proposés :

- association metformine + repaglinide si irrégularité de la prise alimentaire
- association metformine + inhibiteurs des alphaglucosidases si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante
- association metformine + inhibiteurs de la DPP-4 si la survenue d'hypoglycémies et/ou la prise de poids est préoccupante.

En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants avec un écart à l'objectif supérieur à 1% d'HbA1c, ou en cas d'échec de la bithérapie orale, différents schémas thérapeutiques peuvent être proposés :

- association metformine + insuline
- association metformine + analogues du GLP-1 si l'Indice de Masse Corporelle (IMC) ≥ 30 ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante.

Dans le cas d'une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (intolérance ou une contre-indication à la metformine), les associations restent identiques qu'avec la metformine SAUF pour le répaglinide, car il possède un mécanisme d'action équivalent aux sulfamides hypoglycémiants. (L'association sulfamides hypoglycémiant + répaglinide n'est pas recommandée).

Dans le cas d'une monothérapie par un autre antidiabétique (répaglinide, inhibiteurs des alphaglucosidases ou inhibiteurs de la DPP-4) suite à une intolérance ou une contre-indication à la metformine et sulfamides hypoglycémiants, il est recommandé d'introduire l'insulinothérapie si l'objectif glycémique n'est pas atteint.

Il n'est pas recommandé d'associer de l'insuline à une gliptine en bithérapie selon la HAS.

I.2.3.3 Trithérapie [21] [22]

Dans le cas d'une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant ou l'objectif glycémique n'est pas atteint avec un écart à l'objectif inférieur à 1% d'HbA1c, différents schémas thérapeutiques peuvent être proposés :

- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alphaglucosidases
- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4 (lors de la rédaction de la recommandation, seule la sitagliptine (Januvia®, Xelevia ®, Janumet®, Velmetia®) est autorisée et remboursable par l'Assurance maladie en trithérapie).

Dans le cas d'une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant où l'objectif glycémique n'est pas atteint avec un écart à l'objectif supérieur à 1 % d'HbA1c, ou si l'objectif glycémique n'est toujours pas atteint malgré une trithérapie orale incluant metformine + sulfamide hypoglycémiant, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + insuline
- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP-1 si IMC ≥ 30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.

I.2.3.4 Insulinothérapie [21] [22]

L'instauration d'une insulinothérapie nécessite la définition d'objectifs glycémiques clairs, la réalisation d'une autosurveillance glycémique (ASG), l'adaptation des doses d'insuline en fonction des objectifs glycémiques, la connaissance des moyens de prévention et de correction des hypoglycémies, et la réalisation adéquate de l'injection d'insuline.
Ce traitement est donc complexe et nécessite un apprentissage par le patient (et/ou son entourage) dans le cadre de l'éducation thérapeutique.

Le choix de démarrer une insulinothérapie dépend donc de plusieurs paramètres :

- le choix du patient (accepte-t-il le traitement ? Le nombre d'injections ?)
- les objectifs glycémiques et la capacité du patient à les atteindre
- l'autonomie du patient (peut-il gérer son traitement ? En cas d'impossibilité, son entourage peut-il y suppléer ou le passage d'un(e) infirmier(ère) est-il obligatoire ?)
- les profils glycémiques (hyperglycémie à jeun isolée ou associée à une ou plusieurs hyperglycémies post-prandiales ?)
- le mode de vie du patient (selon son alimentation et ses activités physiques).

L'intérêt de maintenir les antidiabétiques non insuliniques doit être évalué en fonction des bénéfices attendus pour chacune des molécules :

- la metformine sera poursuivie
- la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou du repaglinide sera adaptée
- les inhibiteurs de la DPP-4 et les inhibiteurs des alphaglucosidases seront arrêtés
- l'association insuline + analogues du GLP-1 (glucagon-like peptide 1 ou incrétinomimétiques) relève d'un avis spécialisé (Lors de la rédaction de la recommandation, seul l'exenatide (BYETTA ®) est autorisé en association avec l'insuline, et n'est pas remboursable par l'Assurance maladie dans cette indication).

La quadrithérapie ne se justifie pas en général.

Lors de la mise en place de l'insulinothérapie, il est recommandé de débuter :

- de préférence par une insuline intermédiaire (NPH) au coucher
- ou par une insuline analogue lente si le risque d'hypoglycémie nocturne est préoccupant.

L'instauration se fera en suivant certaines règles :

- prescription d'une dose initiale faible, de 6 à 10 UI par 24 heures
- mise en place d'une autosurveillance glycémique pour la prévention des hypoglycémies et l'adaptation des doses d'insuline (au moins 2 mesures glycémiques capillaires par jour à l'initiation de l'insulinothérapie : au coucher pour prévenir les hypoglycémies et au réveil pour suivre l'objectif)
- définition d'un objectif pour la glycémie à jeun au réveil, selon l'objectif d'HbA1c du patient
- adaptation des doses d'insuline tous les 3 jours en fonction des glycémies au réveil et de l'objectif fixé. La dose peut être augmentée ou réduite de 1 ou 2 UI.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place de l'insulinothérapie, celle-ci sera intensifiée. Les différents schémas possibles sont :

- schéma basal-bolus : insuline ou analogue d'action lente et insuline ou analogue d'action rapide ou ultrarapide avant un ou plusieurs repas de la journée
- schéma de 1 à 3 injections par jour d'insuline biphasique (mélange d'insuline à action rapide ou ultrarapide et d'insuline à action intermédiaire ou lente)
- en cas de diabète très déséquilibré, avec des glycémies supérieures à 3 g/L répétées et/ou une HbA1c > 10%, un schéma insulinique intensifié pourra être instauré d'emblée âpres avis d'un endocrinologue.

I.2.3.5 Auto Surveillance glycémique (ASG) [21]

L'autosurveillance glycémique s'inscrit dans une démarche d'éducation thérapeutique du patient. Lors de la prescription d'un dispositif d'ASG, il est indispensable de lui expliquer et d'organiser avec lui cette autosurveillance, de définir les moments, la fréquence, les objectifs et les décisions à prendre en fonction des résultats. Les résultats recueillis serviront de support de discussion entre le patient et l'équipe soignante.

L'ASG est recommandée :

- chez les patients DT2 traités par insuline afin d'adapter les doses d'insulines et de prévenir les hypoglycémies
- pour les patientes enceintes ou envisageant de l'être.

L'ASG peut être utile :

- chez les patients DT2 traités par sulfamides ou glinides afin de prévenir et de détecter d'éventuelles hypoglycémies
- pour évaluer l'effet de modifications du style de vie ou des traitements
- en cas de risque de déséquilibre aigu (infections, corticothérapie, interruption du traitement antidiabétique...)
- pour les patients dont l'HbA1c n'est pas interprétable (hémolyse…).

La réalisation systématique de l'ASG chez les patients sous antidiabétiques oraux ne provoquant pas d'hypoglycémie n'est pas recommandée.

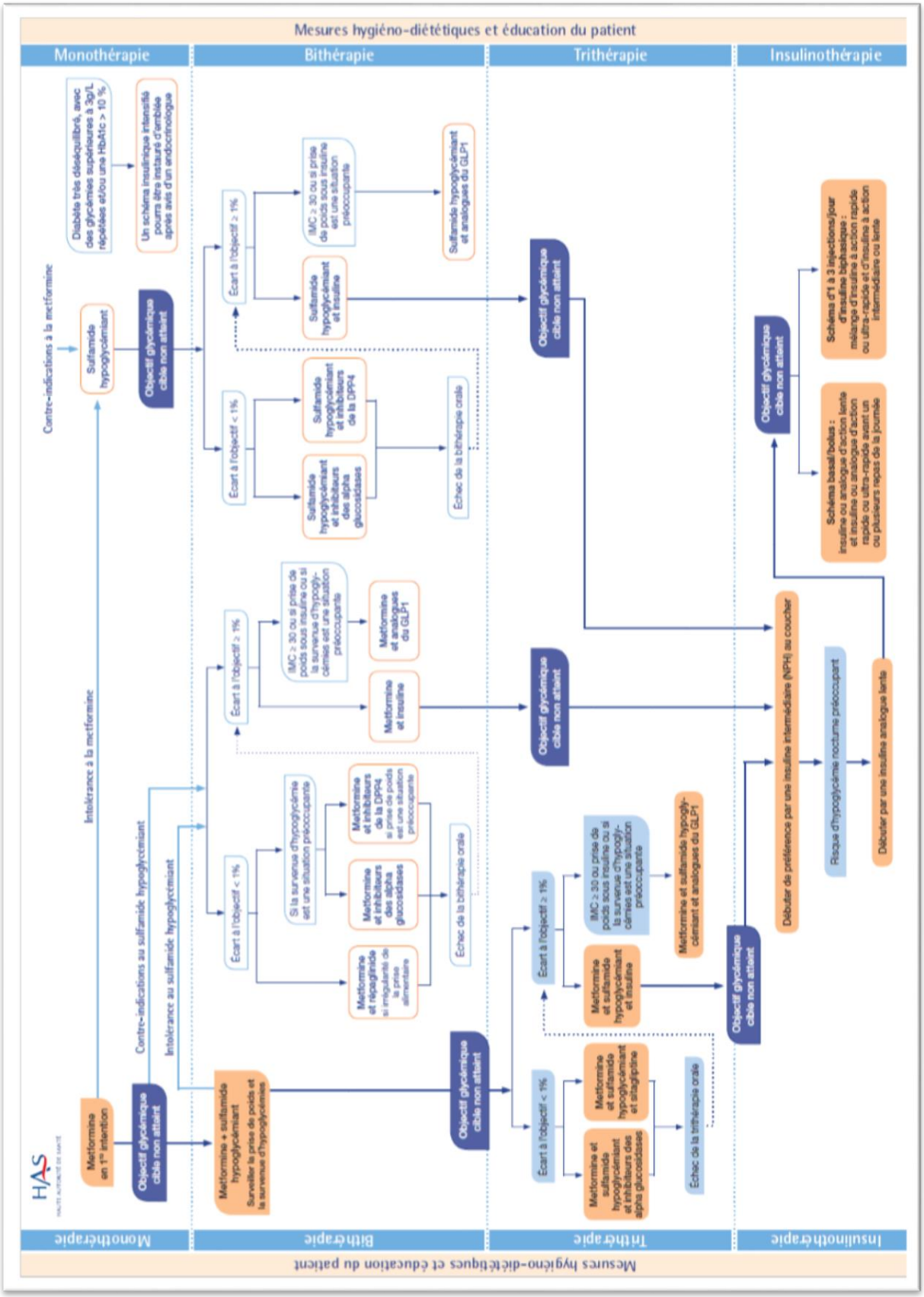

Figure 4 : Diabète de type 2 [21]

II. TRAITEMENTS DANS LA PRISES EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2

II.1 Médicaments actuels

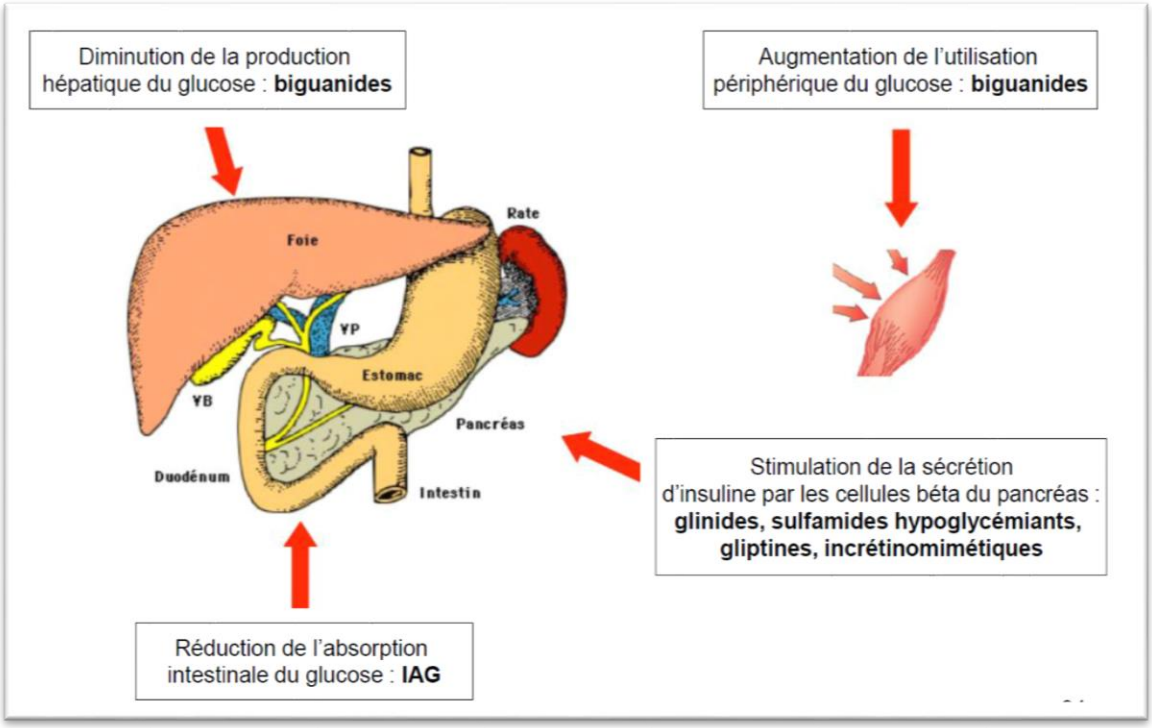

Figure 5 : Cibles des antidiabétiques oraux [2]

II.1.1 Biguanides [2] [22] [23] [24]

Liste des Médicaments

La Metformine ou Diméthylbiguanide fait partie de la famille des biguanides. Il y a de nombreuses spécialités sur le marché comportant cette molécule :

- METFORMINE® 1000mg / 850mg / 500mg
- GLUCOPHAGE® (chlorhydrate de metformine) 1000mg / 850mg / 500mg
- STAGID® 700mg (Embonate de metformine)

Mécanisme d'action

Action avant tout extra-pancréatique :

- réduit l'insulinorésistance hépatique et musculaire, sans modifier l'insulinosécrétion
- retarde l'assimilation du glucose comme celle des lipides au niveau de l'intestin
- diminue la néoglucogenèse hépatique et la glycogénolyse
- augmente la sensibilité à l'insuline in vivo.

Indications et posologie

Traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Le bénéfice thérapeutique de la metformine sur la survenue des complications à long terme a été documenté dans l'essai UKPDS. C'est le seul antidiabétique oral à avoir fait la preuve, en monothérapie, d'une réduction de la mortalité cardiovasculaire dans le DT2 [25].

En général, sa posologie est en 2 à 3 prises par voie orale soit 1000 à 3000mg par jour.

Effets indésirables (EI) et interactions médicamenteuses

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs (douleurs, crampes abdominales, diarrhées, saveur métallique dans la bouche, perte d'appétit). Ils surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement, et régressent dans la plupart des cas.

Il est important de souligner le fait que la metformine n'engendre pas d'hypoglycémie.

L'EI à éviter est l'acidose lactique qui est potentiellement mortelle. Afin d'éviter ce risque, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire lors de l'association de certains médicaments à la metformine :

- anti inflammatoire non stéroïdiens (AINS)
- inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX)
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
- antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA II)
- diurétiques (de l'anse en particulier).
- produit de contraste iodé pour examen radiologique
- produits pour anesthésie générale.

Contre-Indications (CI)

- hypersensibilité à la metformine
- insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min)
- toute pathologie pouvant dégrader la fonction rénale (infection grave, choc, déshydratation, etc.)
- maladie aigüe (ou chronique aggravée) susceptible d'entrainer une hypoxie cellulaire (insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus récent). Une insuffisance cardiaque ou une pathologie coronarienne stabilisée ne constituent pas une CI
- insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

Précautions d'emplois

L'augmentation progressive des doses permet d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. Il est recommandé d'administrer la metformine en deux ou trois prises quotidienne, au cours ou à la fin des repas. Parfois les EI peuvent être liés à la forme galénique du produit, ils peuvent donc être diminués en changeant de spécialité.

Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.

En cas d'anesthésie générale, il faut :

- interrompre le traitement 2 jours avant
- le reprendre 2 jours après.

En cas d'examen radiologique avec injection de produit de contraste iodé (produit néphrotoxique pouvant entrainer une tubulopathie), il faut :

- arrêter le traitement la veille de l'injection
- le reprendre 2 jours plus tard après vérification de la fonction rénale.

D'autres parts, pendant la grossesse et/ou lorsqu'elle est envisagée, la metformine doit être substituée par l'insuline.

II.1.2 **Sulfamides hypoglycémiants** [2] [22] [23] [26]

Liste des Médicaments

Il y a quatre molécules sur le marché et de nombreuses spécialités :

- Glibenclamide :
  - DAONIL®5mg ; HEMIDAONIL® 2,5mg et GLIBENCLAMIDE® 5mg et 2,5mg
- Gliclazide :
  - DIAMICRON® 30mg LM / 60mg / 80mg et GLICLAZIDE® 30mg / 60mg / 80mg
- Glimépiride :
  - AMAREL® 1mg / 2mg / 3mg / 4mg et GLIMEPIRIDE® 1mg / 2mg / 3mg / 4mg
- Glipizide :
  - OZIDIA® 5 et 10mg ; MINIDIAB®5mg ; GLIBENESE® 5mg et GLIPIZIDE® 5mg

Mécanisme d'action

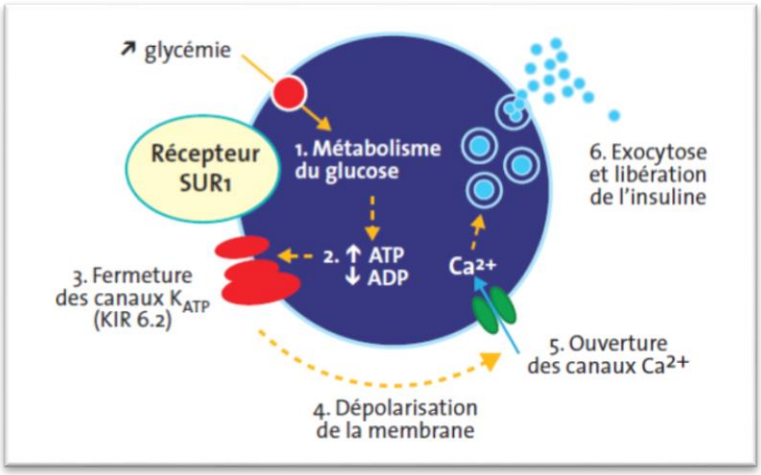

Figure 6 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose (voie dépendant des canaux K^+ sensibles à l'adénosine triphosphate (ATP). SUR1 : récepteur aux sulphonylurées. 1 à 6 : les différentes étapes du couplage stimulus-sécrétion. [2]

La sécrétion d'insuline est liée à l'entrée du glucose dans la cellule β pancréatique par l'intermédiaire du transporteur spécifique GLUT-1. Il est phosphorylé en glucose-6-phosphate (considéré comme le *glucose sensor*) par l'enzyme glucokinase. Une fois phosphorylé, il est utilisé principalement par la voie de la glycolyse et de la respiration oxydative. La forte génération d'ATP conduit à l'inactivation des canaux potassiques, entraînant une dépolarisation membranaire et l'ouverture de canaux Calciques (Ca^{2+}) voltage-dépendants. L'augmentation intra cytoplasmique de calcium engendre la sécrétion d'insuline par exocytose.

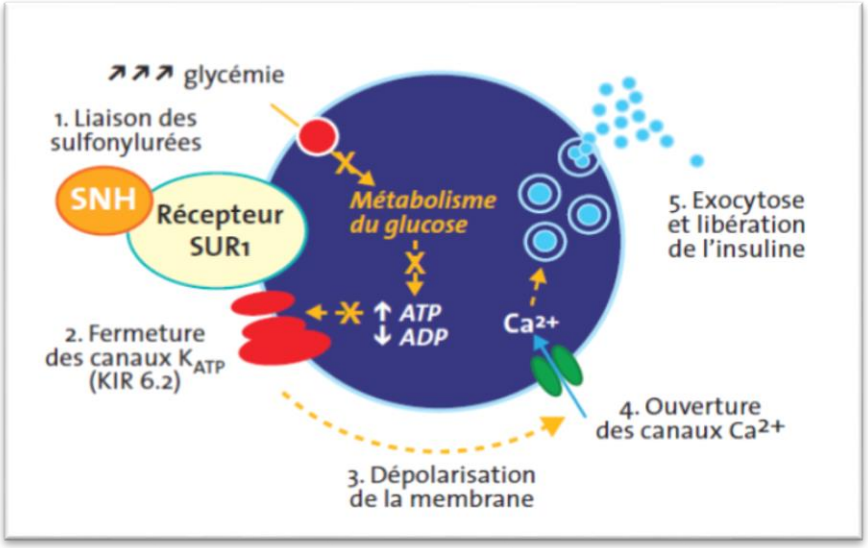

Figure 7 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par un sulfonyluré dans un DT2 [2]

Les sulfamides hypoglycémiants agissent sur le récepteur SUR1 des canaux potassiques sensibles à l'adénosine triphosphate (ATP) nommés « KIR 6.2 ». En inactivant directement ces canaux, ils induisent une insulinosécrétion et donc une baisse de la glycémie. [27]

Indications et posologie

Traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique. Ils sont utilisés en 2ème intention pour une monothérapie (en cas d'intolérance à la metformine), et en bi ou trithérapie.

L'administration de ces médicaments insulinosécréteurs, se fait juste avant ou au début des repas, en une prise unique par jour, au petit déjeuner généralement (sauf pour le glibenclamide pour qui la dose est répartie entre les 2 ou 3 principaux repas).

Effets indésirables (EI) et interactions médicamenteuses

Le principal effet indésirable est l'hypoglycémie. Tout déséquilibre (surdosage du médicament ou réduction de l'apport glucidique) peut entraîner une hypoglycémie. Les patients doivent être informés des symptômes annonciateurs (sueurs, asthénie, troubles de l'attention, etc.) et savoir faire le nécessaire pour se re-sucrer. Les autres facteurs de risques pouvant entrainer une hypoglycémie doivent être connus (interactions médicamenteuses, alcool, activité physique, insuffisance rénale). Une hypoglycémie prolongée est une urgence médicale nécessitant une perfusion de glucose hypertonique. Non traitée elle peut conduire à des troubles neuropsychiatriques et entraîner le décès du patient.

Plus rarement il peut y avoir des troubles digestifs (nausées et vomissements), des éruptions cutanéomuqueuses, un effet antabuse après absorption d'alcool, des anomalies hématologiques, des troubles hépatiques, des troubles métaboliques, etc.

Il existe aussi un risque relatif de prise de poids si la diététique du patient est mal contrôlée.

Contre-Indications

Les sulfonylurés sont contre indiqué en cas de :

- diabète insulinodépendant ou de type 1, en particulier diabète juvénile, diabète acidocétosique, précoma diabétique
- insuffisance rénale ou hépatique sévère
- porphyries
- traitement par miconazole (majoration de l'effet hypoglycémiant)
- allaitement.

Précautions d'emplois

Les sulfamides sont déconseillés pendant la grossesse et doivent être remplacés par l'insuline pendant cette période.

Il est nécessaire de renoncer à la prise des sulfamides si elle n'est pas suivie d'un repas car le risque d'hypoglycémie est important.

II.1.3 **Glinides** [2] [22] [23] [28]

Liste des Médicaments

Le Répaglinide fait partie de la famille des glinides ou métiglinides. Les spécialités sur le marché comportant cette molécule sont :

- REPAGLINIDE® 0,5mg / 1mg / 2mg
- NOVONORM® 0,5 mg / 1mg / 2mg

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action est quasiment identique à celui des sulfamides hypoglycémiants se liant sur les canaux potassiques, mais leurs sites de liaison diffèrent. Il n'y a donc pas de raison pharmacologique de les associer.

Indications et posologie

Traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique. En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants, ils sont utilisés en monothérapie si la prise alimentaire est irrégulière, en raison de leur administration à chaque repas (demi-vie courte). Ils sont aussi utilisés en bithérapie (principalement avec la metformine).

L'absorption est rapide et complète avec une demi-vie courte. L'administration se fait donc immédiatement avant les repas ou 30 min avant. Les glinides permettent de réguler de façon ciblée la glycémie postprandiale. Ils exercent également une activité sur la glycémie à jeun.

Effets indésirables (EI) et interactions médicamenteuses

Le principal effet indésirable est l'hypoglycémie. Des troubles digestifs (douleurs abdominales et diarrhées) sont fréquemment rapportés.

Contre-Indications

Pour les glinides les métabolites sont excrétés à 92% par voie biliaire. Il n'y a donc pas d'élimination par voie urinaire, ce qui rend l'administration possible chez l'insuffisant rénal (CI chez l'insuffisant hépatique sévère).

Précautions d'emplois

Il est nécessaire d'adapter individuellement la dose :

- 0,5 mg ou 1 mg / repas si traitement antidiabétique antérieur
- augmentation jusqu'à 4 mg / repas, soit 12 à 16 mg / jour.

II.1.4 Inhibiteurs des alpha-glucosidases (IAG) [2] [22] [23] [29]

Liste des Médicaments

Il y a deux molécules sur le marché et de nombreuses spécialités :

- Acarbose :
  - ACARBOSE® 50mg et 100mg ; GLUCOR® 50mg et 100mg
- Miglitol :
  - DIASTABOL® 50mg et 100mg

Mécanisme d'action

Les Alphaglucosidases sont des enzymes de la bordure en brosse du jéjunum hydrolysant les disaccharides alimentaires.

Les IAG eux sont des tétrasaccharides d'origine microbienne. Ils agissent en diminuant la dégradation intestinale des glucides complexes (di et polysaccharides) en monosaccharides absorbables, réduisant l'absorption de ces derniers par inhibition compétitive et réversible au niveau des enzymes.

Indications et posologie

Traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique. En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants, ils sont utilisés en monothérapie si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante. Ils sont aussi utilisés en bi et trithérapie.

Ils permettent de contrôler la glycémie postprandiale en diminuant le pic hyperglycémique et en réduisent la réponse insulinique.

Ils potentialisent d'autres hypoglycémiants et constituent une alternative ou un complément aux glinides.

Ils sont prescrits :

- chez des patients dont le diabète a été diagnostiqué récemment et chez lesquels le régime alimentaire est un échec
- en cas de contrôle insuffisant de l'HbA1c malgré la prescription d'un traitement oral à posologie maximale.

Effets indésirables (EI) et interactions médicamenteuses

Ils n'entraînent pas d'hypoglycémies.

Leurs effets indésirables les plus fréquents sont les troubles digestifs. L'assimilation des glucides est décalée vers le segment colique, ce qui favorise leur fermentation provoquant des flatulences, du météorisme, et des diarrhées. Ces signes sont dose dépendants et transitoires mais parfois mal vécus.

L'incidence est réduite par l'instauration du traitement par paliers de 6-8 semaines et par une administration avant les repas (ou croquée avec les premières bouchées).

Contre-Indications

Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère.

L'acarbose est contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère contrairement au miglitol (élimination presque exclusivement rénale et sous forme inchangée).

En raison de ses possibles effets indésirables digestifs, il est CI en cas de :

- maladies chroniques associant des troubles de la digestion et de l'absorption
- maladies inflammatoires de l'intestin
- ulcérations du côlon
- hernie intestinale majeure
- obstruction intestinale partielle ou prédisposition à l'obstruction intestinale.

Précautions d'emplois

En cas de malaise, il est recommandé d'effectuer un apport de monosaccharides (glucose) et non de disaccharides (saccharose = sucre du commerce).

II.1.5 La voie des incrétines

Les incrétines (GLP-1 = glucagon-like-peptide-1 et GIP = glucose-dependent insulinotropic peptide) sont des substances libérées au début des repas. Leur rôle principal est de stimuler la sécrétion d'insuline lors d'un repas de manière glucose-dépendante. Ces incrétines ont de nombreuses autres fonctions au niveau du pancréas mais aussi au niveau d'autres organes. Par exemple, elles inhibent la sécrétion du glucagon (hormone hyperglycémiante), ralentissent la vidange gastrique, induisent une sensation de satiété etc. [30]

Cible	GLP-1
Cellule beta du pancréas	↑ Sécrétion d'insuline (glucose dépendante) ↑ Prolifération des cellules bêta ↓ Apoptose des cellules bêta
Cellules alpha et bêta du pancréas	↓ Sécrétion glucagon (glucose dépendante) ↑ Sécrétion somatostatine
Vidange gastrique	↓
Sécrétion gastrique acide	↓
Poids et appétit	↓
Foie	↓ production de glucose (néoglucogenèse)
Intestin	↓ résorption intestinale de glucose
Os	↑ formation et ↓ résorption
Tissus adipeux et muscle	↑ consommation de glucose
Cerveau	↑ sensation de satiété
Cœur	• Action positive sur les facteurs de risque cardiovasculaires (tension artérielle, lipidémie, inflammation) • Cardioprotection suggérée par certaines études
Neuroprotection	Suggérée par des études précliniques

Tableau 5 : Action des Incrétines [2]

Il existe deux catégories de médicament utilisant la voie des incrétines :

- les analogues du GLP-1
- les inhibiteurs de la DPP4, qui inhibent les enzymes qui dégradent le GLP-1.

II.1.5.1 Analogue du GLP-1 [2] [22] [23] [30] [31] [32]

Liste des Médicaments

Il y a trois molécules sur le marché et de nombreuses spécialités :

- Liraglutide:
  - VICTOZA® 6mg/ml en solution injectable (stylo prérempli)
- Exénatide:
  - BYETTA® 5µg et 10µg en solution injectable (stylo prérempli)
  - BYDUREON® LP 2mg en poudre/solvant pour suspension injectable (stylo prérempli).
- Dulaglutide :
  - TRULICITY® 0,75mg et 1,5mg en solution injectable (stylo prérempli)

Le BUDYREON® et le TRULICITY® seront abordés dans la deuxième partie de ce même chapitre suite à leur mise à disposition récente sur le marché.

Nous ne parlerons pas du lixisénatide (LYXUMIA®) suite à l'avis du 8 juin 2016 de la commission de transparence de la HAS qui estime que ce médicament n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique du DT2. [33]

Mécanisme d'action

Ces médicaments sont des analogues de l'incrétines GLP-1, leur production est faite par la technique de l'ADN recombinant sur Saccharomyces cerevisiae. La séquence d'acides aminés ainsi créé correspond partiellement à celle du GLP-1 humain. Les modifications apportées permettent d'augmenter la demi-vie de la molécule dans l'organisme.

Ces peptides se fixent donc de manière spécifique sur le récepteur GLP-1 et y exercent une action agoniste.

Indications et posologie

Traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Ils ne sont pas utilisés en monothérapie.

Ils sont recommandés par la HAS en bi et trithérapie en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant lorsque ces traitements ne sont pas suffisamment actifs aux doses maximales tolérées. L'association à une insulinothérapie relève d'un avis spécialisé.

L'ASG n'est pas nécessaire pour ajuster la dose d'incrétinomimétique.

Les injections se réalisent en sous cutané (SC) (jamais en intraveineux (IV) ou intramusculaire (IM)) et préférentiellement aux niveaux des bras, puis de l'abdomen, puis les cuisses et dernièrement le dos (B > A > C > D). Selon les molécules la posologie est différente :

- 1 injection par jour pour le liraglutide (VICTOZA® 6mg/ml)
- 2 injections par jour (au moins 6h d'intervalle) pour l'exénatide (BYETTA® 5µg et 10µg)

Effets indésirables (EI) et interactions médicamenteuses

On ne connait pas encore tous les EI au long terme car les molécules sont trop récentes.

On sait qu'ils n'entraînent pas d'hypoglycémies en association à la metformine (le risque devient léger à modéré en association avec un sulfamide hypoglycémiant).

Les EI les plus fréquents sont des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées). Il existe de rares cas de pancréatite aigüe sous ces traitements.

Une perte de poids est généralement observée lors de l'initiation du traitement.

Pour le liraglutide (VICTOZA® 6mg/ml) il existe quelques risques particuliers :

- risque de cancer médullaire thyroïdien
- risque d'insuffisance rénale aiguë
- risque d'augmentation de l'INR (saignements si AVK).

Contre-Indications

Il existe peu de CI à ces médicaments (Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients). Il faut respecter les précautions d'emplois selon l'état des patients.

Pour l'exénatide (BYETTA® 5µg et 10µg) :

- CI en cas d'insuffisance rénale sévère (CL < 30mL/min)
- Prise en charge particulière en cas d'insuffisance rénale modérée (30 < CL < 50mL/min)

Pour le liraglutide (VICTOZA® 6mg / ml)

- Non recommandé en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère

Précautions d'emplois

Il y de nombreuses précautions d'emplois à prendre en compte selon les cas :

- lors d'insuffisance rénale (pour l'exénatide (BYETTA® 5µg et 10µg) qui a une élimination principalement urinaire contrairement au liraglutide (VICTOZA® 6mg/ml)
- il est aussi nécessaire d'informer les patients sur les risques de pancréatites aiguës. Les symptômes sont caractéristiques avec une douleur abdominale sévère et persistante. Cela nécessite l'arrêt du traitement.
- lors de maladie gastro-intestinale.

II.1.5.2 Inhibiteur du DPP4 ou Gliptines [2] [22] [23] [30] [34]

Liste des Médicaments

Il y a trois molécules sur le marché et de nombreuses spécialités :

- Saxagliptine :
  - ONGLYZA® 5mg comprimé
- Sitagliptine :
  - JANUVIA® 50mg et 100mg comprimé
  - XELEVIA® 50mg et 100mg comprimé
- Vildagliptine :
  - GALVUS® 50mg comprimé

Mécanisme d'action

L'activité des incrétines (GLP-1 et GIP) est limitée par l'enzyme DPP-4, qui hydrolyse rapidement ces hormones en produits inactifs. Les gliptines empêchent cette hydrolyse, et permettent donc d'avoir une concentration plasmatique en incrétines plus élevé. Les effets de ces hormones seront donc proportionnellement augmentés (effet glucose-dépendant).

Indications et posologie

Traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Ils sont recommandés par la HAS en bi et trithérapie en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant lorsque ces traitements ne sont pas suffisamment actifs aux doses maximales tolérées. L'association à une insulinothérapie relève d'un avis spécialisé.

Ils sont utilisés en monothérapie qu'en cas de dernier recours et après avis d'un diabétologue.

L'effet des gliptines en termes de réduction de l'HbA1c est modeste par rapport aux autres alternatives thérapeutiques. Aucune des trois molécules n'a démontré un avantage clinique dans le diabète de type 2. Ces 3 gliptines seront donc recommandées dans des circonstances particulières en mono, bi ou trithérapie. Par ailleurs, la HAS estime que la bithérapie gliptines/insuline n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Selon les molécules la posologie est différente :

- 1 comprimé par jour pour la Sitagliptine (JANUVIA® et XELEVIA®) et Vildagliptine (GALVUS®)
- 2 comprimés par jour pour la Saxagliptine (ONGLYZA®)

Effets indésirables (EI) et interactions médicamenteuses

Ils n'entraînent pas d'hypoglycémies en association à la metformine (le risque devient léger à modéré en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline).

Des EI graves incluant des pancréatites et des réactions d'hypersensibilités ont été rapportés (anaphylaxie, angiooedèmes, lésions cutanées exfoliatrices, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique ou NET). Ils nécessitent l'arrêt du traitement.

Certains EI ont été constatés plus fréquemment : des troubles digestifs (nausées, douleurs coliques, diarrhées), des troubles du système nerveux (somnolence, céphalées), des signes cutanés (urticaires, prurit, éruptions cutanées), des signes rhumatologiques (arthrites), des infections (grippes, infections urinaires, respiratoires).

Avec la saxagliptine, la survenue d'insuffisance cardiaque est possible en cas de cardiopathie préexistante.

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses et doivent être vérifiées au cas par cas.

Contre-Indications

Il existe peu de CI à ces médicaments (hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients). Il faut respecter les précautions d'emplois selon l'état des patients.

Précautions d'emplois

Il y de nombreuses précautions d'emplois à prendre en compte selon les cas :

- lors d'insuffisance rénale il est recommandé d'adapter les posologies
- il est aussi nécessaire d'informer les patients sur les risques de pancréatites aiguës. Les symptômes sont caractéristiques avec une douleur abdominale sévère et persistante. Cela nécessite l'arrêt du traitement.
- en cas d'insuffisance hépatique sévère les gliptines ne sont généralement pas recommandées.

II.1.6 Association fixe d'antidiabétiques oraux [2] [22] [23]

Les associations fixes d'antidiabétiques oraux associent metformine et glibenclamide ou gliptine (saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine). Ces associations ont l'AMM dans le diabète de type 2, lorsque la metformine en monothérapie, à dose maximale tolérée, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Liste des Médicaments

Il y a trois molécules sur le marché et de nombreuses spécialités :

- Metformine + glibenclamide :
  - GLUCOVANCE® 1000mg/5mg ; 500mg/2,5mg ; 500mg/5mg comprimé
- Metformine + saxagliptine :
  - KOMBOGLYZE® 2,5/1000mg comprimé
- Metformine + sitagliptine :
  - JANUMET® 50mg/1000mg comprimé
  - VELMETIA® 50mg/1000mg comprimé
- Metformine + vildagliptine :
  - EUCREAS® 50mg/1000mg comprimé

Effets indésirables (EI) et interactions médicamenteuses

Les associations fixes d'antidiabétiques oraux entraînent les effets indésirables de chacun des médicaments.

II.1.7 Insulines et analogues [2] [22] [23] [35] [36]

Généralités

La liaison de l'insuline à ses récepteurs régule la glycémie. Elle joue un rôle dans le métabolisme glucidique, lipidique et protéique.

L'insuline et ses analogues sont produits par génie génétique. Une insuline analogue est une insuline qui a été modifiée au niveau de la séquence d'acides aminés par rapport à l'insuline native physiologique (d'où leur dénomination par exemple glargine). Cette modification permet de conserver une activité biologique identique au niveau de la glycémie. Le but des modifications apportées est de modifier les propriétés pharmacocinétiques, notamment au niveau du délai d'action.

Les insulines se classent en plusieurs catégories :

- Insuline rapide
  - délai d'action 35-60 min / pic 2-4 h / durée d'action 5-8 h
  - elles se présentent sous forme de flacons, de cartouches pour stylos et de stylos préremplis jetables.
  - leur concentration est de 100 UI/ml.
  - ACTRAPID® ; INSUMAN® ; UMULINE RAPIDE®

- Analogue rapide de l'insuline (ultrarapide)
  - délai d'action 15-35 min / pic 1-3h / durée d'action de 3-5h
  - ils se présentent sous forme de flacons, de cartouches pour stylos, de stylos préremplis jetables et de cartouches pour pompe.
  - leur concentration est de 100 UI/ml ou de 200 UI/ml (uniquement pour HUMALOG 200 UI/ml).
  - insuline asparte (NOVORAPID®) ; glusiline (APIDRA®) ; lispro (HUMALOG®)

- Insulines de durée d’action intermédiaire
    - délai d'action 2-4h / pic 4-12h / durée d'action de 12-24h
    - les insulines à durée d'action intermédiaire sont des insulines NPH (Neutre Protamine Hagedorn) dans lesquelles l’insuline et la protamine sont dans un rapport moléculaire de 6/1 (mélange isophane). Ce mélange permet de prolonger l’action de l’insuline.
    - leur concentration est de 100 UI/ml
    - INSULATARD® ; UMULINE NPH®

- Analogue lents de l’insuline
    - insuline glargine : délai d'action 2-4h / durée d'action 24h
    - insuline détémir : délai d'action variant selon la dose / durée d’action 12-24h
    - les analogues lents de l'insuline sont destinés à couvrir les besoins basaux en insuline et doivent être obligatoirement associés à une injection préprandiale d'insuline rapide ou d'analogue rapide pour couvrir les besoins prandiaux en insuline.
    - insuline glargine (LANTUS® ; ABASAGLAR® ; TOUJEO®)
    - insuline détémir (LEVEMIR®)

- Insulines prémélangées
    - les insulines prémélangées résultent d'un mélange en proportions variées d'insuline rapide (ou d'analogue rapide) et d'insuline isophane : 10-90, 15-85, 20-80, 25-75, 30-70, 40-60 et 50-50 (seule la quantité d'insuline ou analogue rapide est reprise dans la dénomination du médicament).
    - insuline (MIXTARD® ; UMULINE PROFIL®)
    - insuline asparte (NOVOMIX®)
    - insuline lispro (HUMALOG MIX®)

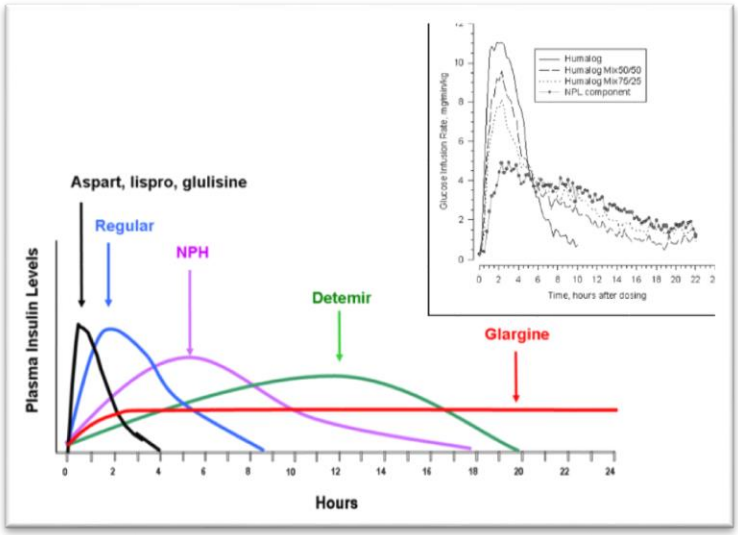

Figure 8 : Cinétique des insulines et analogues [2]

Dans un DT1 le schéma insulinique standard est le <u>schéma basal-bolus avec 4-5 injections par jours</u> avec : Une <u>insuline rapide (ou analogue rapide)</u> avant chacun des principaux repas associé à une <u>insuline intermédiaire</u> matin et soir <u>ou analogue lent</u> une fois par jour de préférence le soir au coucher.

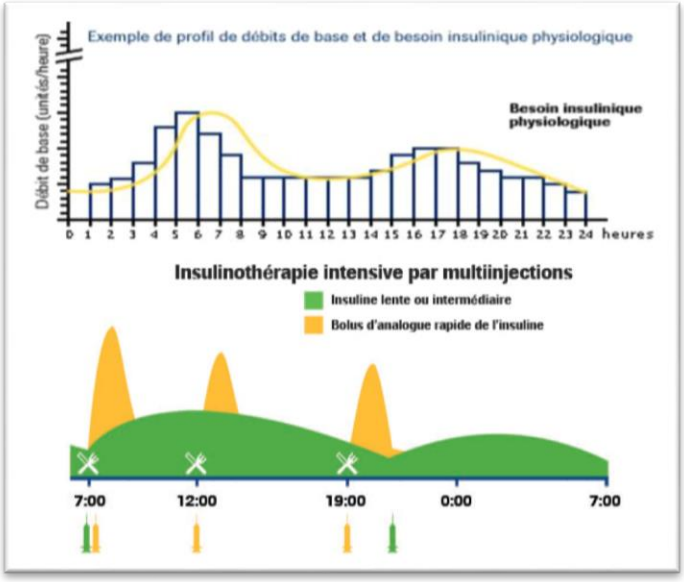

Figure 9 : Besoin insulinique physiologique et insulinothérapie avec schéma basal-bolus [2]

Liste des Médicaments utilisés dans le DT2

- insuline glargine (LANTUS® ; ABASAGLAR® ; TOUJEO®)
- insuline détémir (LEVEMIR®)
- insuline NPH (INSULATARD® ; UMULINE NPH®)

Indications

Dans certaines formes de diabète de type 2, l'utilisation d'insulines et analogues peuvent être recommandées.

Elle est classiquement utilisée en association à la metformine prescrite seule, selon un schéma « bed time ». L'association d'une insulinothérapie à une bithérapie orale n'est pas recommandée à titre systématique. Lorsqu'elle est indiquée elle consiste, en première intention, à ajouter à la bithérapie une insuline au coucher (NPH ou analogue lent). Les analogues lents (insuline détémir et glargine) entraînent un contrôle glycémique comparable à celui de l'insuline NPH et ne réduisent pas les hypoglycémies sévères par rapport à l'insuline NPH.

Effets indésirables (EI) et interactions médicamenteuses

L'EI le plus fréquemment rapporté est l'hypoglycémie (avec asthénie, sensation de faim, sueurs, céphalées, tremblements, troubles visuels, irritabilité, confusion puis coma). Il est conseiller de se re-sucrer ou d'utiliser du GLUCAGON (hormone hyperglycémiante).

Il y a aussi des risque d'hyperglycémie en cas de sous dosage.

Les EI moins fréquents sont des réactions locales au point d'injection (érythème, douleur au point d'injection, lipo-dystrophie (atrophie ou hypertrophie) lors d'injections répétées sur le même site), des réactions allergiques locales, et des possibilités d'hypokaliémie.

Il est important de souligner aussi la prise de poids sous insuline.

Il y a beaucoup de médicaments ayant une interaction avec la prise d'insuline mais il n'y a pas de contre-indication à leur utilisation. Le patient devra apprendre à renforcer son auto-surveillance glycémique :

- médicaments susceptibles d'induire des hyperglycémies (corticoïdes, diurétiques, œstrogènes et progestatifs, phénothiazine, β-2 mimétiques, hormones thyroïdiennes)
- médicaments susceptibles d'induire des hypoglycémies (inhibiteur de l'enzyme de conversion, fibrates, fluoxétine, IMAO, salicylés, sulfamides)
- médicaments pouvant masquer les symptômes de l'hypoglycémie (Par exemple pour les β-bloquants les palpitations et la tachycardie).
- la consommation d'alcool ou de médicaments en contenant peuvent augmenter la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique).

Contre-Indications

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- injection IV (sauf pour les insulines d'action rapide et ultrarapide)

Précautions d'emplois

Il est important de rappeler que seules les insulines rapides et ultrarapides s'injectent en IV ou IM en cas d'urgence. Sinon l'utilisation normale est SC.

L'éducation du patient doit comporter les possibilités d'adapter la posologie, de prendre en charge une hyperglycémie et une hypoglycémie.

Les insulines :

- se conservent entre 2 et 8°C (ne pas congeler) à l'abri de la lumière
- en cours d'utilisation elles restent stables à température ambiante (entre 15° et 25°C pendant 1 mois environ)
- les insulines limpides (rapides et analogues lents) sont sensibles à l'agitation
- les insulines laiteuses contenant un dépôt doivent être remisent en suspension homogène avant l'injection (insulines NPH et mélanges de rapide et NPH).Il est conseillé de rouler les flacons ou d'agiter les cartouches délicatement
- avant l'injection il est aussi conseillé de réchauffer les insulines conservées au réfrigérateur dans la main quelques minutes.

L'insuline se substitue aux antidiabétiques oraux pendant la grossesse et/ou lorsqu'elle est envisagée.

II.2 Nouveaux antidiabétiques

II.2.1 Inhibiteurs de cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) ou GLIFOZINES

Depuis peu, une nouvelle classe de médicaments a fait son apparition sur le marché européen pour traiter le DT2 : Il s'agit des inhibiteurs de cotransporteur sodium-glucose de type 2. L'originalité des iSGLT2 est d'agir sur le rein, un acteur de la physiopathologie du DT2 oublié jusqu'à présent.

Dans cette partie nous parlerons essentiellement de la molécule sur laquelle il y a le plus de recul, soit la Dapaglifozine.

II.2.1.1 Liste des médicaments actuellement disponibles

Pour le moment il y a trois molécules sur le marché européen, qui ne sont pas encore commercialisées en France : [23]

- Canaglifozine :
  - INVOKANA® 100mg et 300mg comprimé
  - VOKANAMET® 50mg ou 100mg (en association à 1000mg de metformine)
- Dapaglifozine :
  - FORXIGA® 10mg
- Empaglifozine :
  - JARDIANCE® 10mg ou 25mg

II.2.1.2 Pharmacodynamie

Cotransporteur SGLT2 et homéostasie glucidique [37]

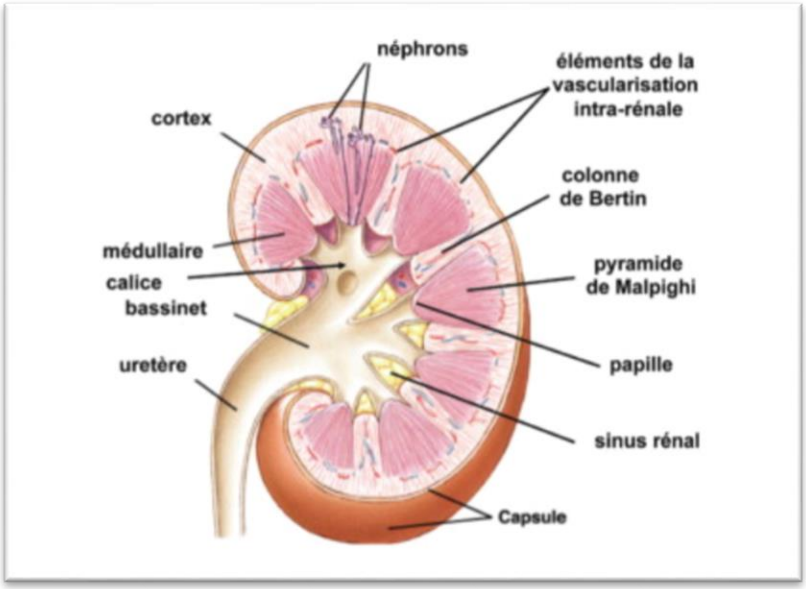

Figure 10 : Rappel anatomique du rein [38]

Le cortex rénal est capable de produire du glucose par néoglucogenèse. Ce glucose est majoritairement utilisé par la médullaire rénale mais dans certaines circonstances, il peut contribuer à l'hyperglycémie d'un patient diabétique.

Dans les conditions de vie habituelle, la néoglucogenèse rénale ne participe que faiblement au contrôle de l'homéostasie glycémique. La contribution du rein réside dans sa capacité à excréter du glucose en cas d'hyperglycémie dépassant le seuil de réabsorption rénal.

Le glucose est un substrat essentiel pour le métabolisme énergétique cellulaire. Cependant, cette molécule hautement polarisée ne franchit pas la bicouche phospholipidique des membranes cellulaires. Ce passage est facilité par des protéines membranaires appelées «transporteurs du glucose».

Il en existe de deux types :

- les transporteurs du glucose «GLUT» facilitent le passage transmembranaire du glucose selon un gradient de concentration (ils ne consomment pas d'énergie).
- les cotransporteurs sodium-glucose «SGLT» favorisent activement le passage du glucose transmembranaire contre un gradient de concentration (consommation d'énergie). Il existe six sous-types de SGLT. Les SGLT1 et SGLT2 sont essentiellement présents dans l'intestin et les reins.

Chez un sujet normoglycémique, on estime que les reins filtrent environ 180 litres de plasma, contenant environ 90mg/dl (5mmol/l) de glucose, par 24 heures (soit 162g de glucose filtrés). Normalement, la totalité de ce filtrat est réabsorbée par les tubules glomérulaires ce qui évite une glucosurie physiologique.

La grande majorité (90%) du glucose filtré est réabsorbée dans la partie initiale des tubules proximaux (S1) via les SGLT2 (transporteurs à haute capacité et faible affinité). Le reste est réabsorbé dans la partie distale des tubules proximaux (S3) via des SGLT1 (transporteurs à basse capacité et haute affinité).

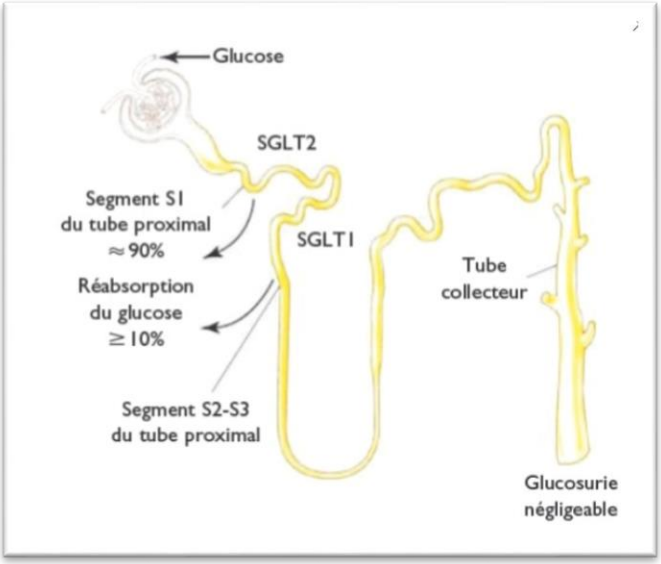

Figure 11 : Topographie et rôle respectifs des SGLT1 et SGLT2 dans le néphron dans la réabsorption du glucose [37]

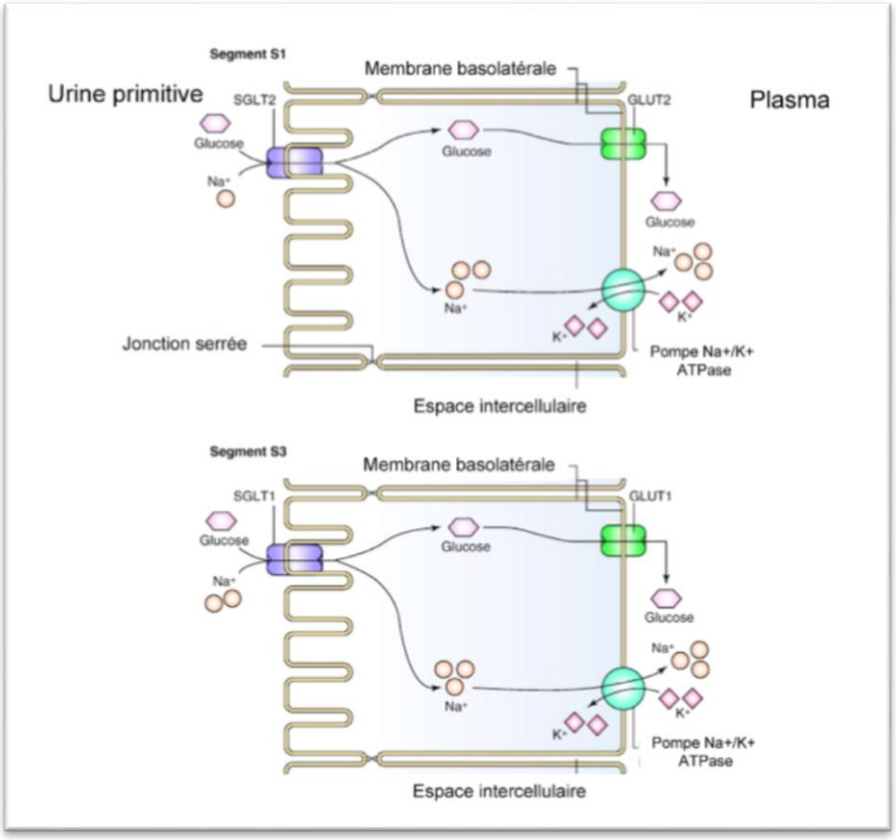

Figure 12 : Rôle des reins dans l'homéostasie du glucose, réabsorption du glucose par un transport actif dans le tubule proximal SGLT (cotransporteur sodium-glucose), GLUT (transporteur de diffusion facilité) [39]

Développement des inhibiteurs de SGLT2 [37]

La phlorizine, était un inhibiteur non sélectif des SGLT. Elle était accompagnée de manifestations indésirables qui ont empêchées son développement clinique. Les SGLT1 sont en partie présents dans le tractus intestinal et leur inhibition peut entraîner une diminution de l'absorption digestive du glucose, ce qui pourrait entrainer une diarrhée osmotique. Il est donc nécessaire de développer des inhibiteurs spécifiques des SGLT2 sans inhiber les SGLT1.

Depuis, d'autres molécules ont été développées :

- les dérivés de la phlorizine (également abandonnés suite à un mauvais profil de tolérance)
- et plus récemment, des molécules dotées d'une plus grande sélectivité pour les cotransporteurs SGLT2. La dapagliflozine (commercialisée par le laboratoire Astra Zeneca) est la molécule sur laquelle il y a le plus de recul actuellement.

Mécanisme d'action [23]

Les glifozines sont des inhibiteurs du SGLT2 situées dans les cellules du tube contourné proximal.

La dapaglifozine réduit la réabsorption rénale du glucose et favorise ainsi son excrétion urinaire. Son efficacité est indépendante de la sécrétion et de l'action de l'insuline. L'élimination est de l'ordre de 70g/24h.

II.2.1.3 Pharmacocinétique et intéractions [23] [37]

La dapagliflozine :

- absorption rapide par voie orale, atteignant une concentration plasmatique deux heures après l'ingestion
- fortement liée aux protéines plasmatiques (97-98%)
- excrétion urinaire faible (2-4%)
- l'action glucosurique de la dapagliflozine ne résulte pas uniquement de l'inhibition des cotransporteurs SGLT2 suite à la présence de la molécule dans la lumière des tubules rénaux. L'effet résulterait surtout de l'action d'un conjugué glucuronoside, qui est le principal métabolite de la dapagliflozine
- La demi-vie d'élimination est de 17 h à 18 h, ce qui permet une seule administration quotidienne [40]

La dapagliflozine n'est ni inducteur, ni inhibiteur des enzymes du cytochrome P450. Même à des doses suprathérapeutiques (20 ou 50 mg), cette molécule n'interfère pas avec les paramètres pharmacocinétiques d'autres antidiabétiques oraux (metformine, glimépiride, sitagliptine etc.).

II.2.1.4 Indication et posologie [23] |41]

La Dapaglifozine (FORXIGA®) et ses homologues sont indiqués chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de DT2 pour améliorer le contrôle glycémique.

La prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladie métaboliques ou en médecine interne.

En monothérapie, lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou une contre-indication.

En association, avec d'autres médicaments hypoglycémiants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

La dose recommandée est 10 mg une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémiants incluant l'insuline. Une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue d'insuline (sulfamide hypoglicémiant etc.) peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsque la dapaglifozine leur est associée.

Insuffisance rénale :

L'efficacité de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale et son efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

FORXIGA® n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère.

Insuffisance hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

II.2.1.5 Evaluation de l'efficacité et de la tolérance

La Commission de la Transparence est une instance scientifique de la HAS composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables.

Pour soutenir sa demande, le laboratoire dépose un dossier qui est examiné par les membres de la Commission avec le soutien du service évaluation des médicaments (SEM) de la Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique (DEMESP) de la Haute Autorité de santé, et le recours, si le besoin se fait sentir, à des rapporteurs externes.

L'analyse des différentes études cliniques ont permis à la commission de donner un avis, au ministre de la Santé et à la Sécurité sociale, sur la prise en charge de ces médicaments (par la sécurité sociale et /ou pour leur utilisation à l'hôpital).

Pour cela, la commission utilise deux critères :

- Le service médical rendu (SMR) qui prend en compte la gravité de la pathologie, l'efficacité, les effets indésirables du médicament, et sa place dans la stratégie thérapeutique
- Et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles. [42]

Même si la molécule sur laquelle nous avons le plus de recul est la dapaglifozine, c'est la canaglifozine qui pour le moment, suite aux analyses des études cliniques, dispose du meilleur avis dans l'ensemble de cette classe thérapeutique :

Service médical rendu [41] [43] [44]

SMR	FORXIGA® (dapaglifozine)	JARDIANCE® (empagliflozine)	INVOKANA® (canagliflozine)
Insuffisant	• en monothérapie • en bithérapie en addition à l'insuline	• en monothérapie • en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiants ou à l'insuline.	• en monothérapie • en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiants ou à l'insuline.
Modérée	• en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide • en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine.	• en bithérapie en association à la metformine • en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide • en trithérapie en association à la metformine et l'insuline	• en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.
Important			• en bithérapie en association à la metformine • en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide.

Tableau 6 : Service médical rendue des iSGLT2

Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Compte tenu du contrôle glycémique très modeste observé par rapport au placebo, des doutes sur le profil de tolérance notamment infectieux, cardiovasculaire et carcinogène, et de la difficulté à définir une place dans la stratégie thérapeutique, la Commission ne peut reconnaitre un progrès pour FORXIGA®.

Aussi, la Commission de la transparence considère que FORXIGA®, JARDIANCE® et INVOKANA® n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou à un sulfamide et en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine.

II.2.1.6 Informations administratives et règlementaires

Ces 3 molécules ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2013 par procédure centralisée. Ce qui leur permet d'avoir une seule AMM valable dans tous les états membres de l'Union européenne. [45]

La canagliflozine (INVOKANA®) et l'empagliflozine (JARDIANCE®), déjà évaluées par la Commission de la transparence, de même que la dapagliflozine, ne sont pas encore inscrites sur les listes de la sécurité sociale et des collectivités. [41]

Actuellement ces trois molécules sont inscrites sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée de l'ANSM et ne sont pas encore commercialisées en France. [46]

II.2.1.7 Avantages et inconvénients [37]

Avantages

Les inhibiteurs des SGLT2 agissent positivement sur de nombreux facteurs, ils permettent :

- une diminution de la glycémie
- une perte de poids corporel
- une diminution de la pression artérielle
- une diminution de l'uricémie
- une légère amélioration du profil lipidique.

Il est important de rappeler que le patient DT2 est à haut risque sur le plan cardiovasculaire. Il y a donc la possibilité d'améliorer le pronostic de ces patients en jouant sur les facteurs de risques.

Comme cela a déjà été observé chez les patients DT2 insulino-traités, il n'est pas impossible que les inhibiteurs des SGLT2 soient aussi utilisés comme traitement adjuvant du DT1 en combinaison avec l'insuline. Il y aurait la possibilité de réduire les instabilités glycémiques en diminuant les pics hyperglycémiques. [47]

Inconvénients

Les manifestations indésirables les plus fréquemment rapportées ont été une augmentation des infections génitales d'origine mycosiques, plus fréquemment chez les femmes (vulvovaginite) que chez les hommes (balanite), et, dans une moindre mesure, une augmentation des infections urinaires bénignes. Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence d'infections urinaires graves (de type pyélonéphrite, par exemple).

Ces manifestations indésirables peuvent s'expliquer par le mécanisme d'action des inhibiteurs SGLT2 et l'augmentation chronique de la glucosurie qui en résulte.

Les différentes études réalisées n'ont pas permis de détecter un risque accru d'hypoglycémies avec les inhibiteurs SGLT2. Lorsque ceux-ci sont ajoutés à un traitement par insuline (ou par sulfamides), il est sans doute plus prudent, en fonction de la situation clinique du patient, de réduire la posologie de ces médicaments pour diminuer le risque d'hypoglycémies.

Les autres manifestations indésirables à redouter en fonction du mécanisme d'action des iSGLT2 pourraient être des épisodes d'hypotension (orthostatique, notamment), de déshydratation ou encore de dégradation de la fonction rénale.

II.2.2 Incrétinomimétiques à libération prolongée

II.2.2.1 Liste des Médicaments [22] [23]

Actuellement il y a deux molécules sur le marché :

- Exenatide :
  - BYDUREON® 2mg poudre/solvant pour suspension injectable à libération prolongée (stylo prérempli)
- Dulaglutide :
  - TRULICITY® 0,75mg et 1,5mg en solution injectable (stylo prérempli)

II.2.2.2 Pharmacodynamie

Mécanisme d'action

(Voir le chapitre II.1.5.1. Analogue du GLP-1)

II.2.2.3 Pharmacocinétique et interactions

L'avancée majeure, outre le fait que ces médicaments disposent d'un mécanisme d'action particulier (vu précédemment), réside essentiellement dans leur pharmacocinétique.

En effet, par rapport à leurs homologues BYETTA® et VICTOZA® (qui s'injectent 2 fois par jour pour le premier et une fois par jour pour le second), ces nouvelles formulations et/ou conceptions permettent une seule administration hebdomadaire.

BYDUREON [48] [49] [50]

La conception du BYDUREON® est particulière. La durée de vie du médicament est augmentée par l'utilisation d'une technologie particulière de microsphères, appelées Medisorb, qui permet de libérer le médicament progressivement dans l'organisme (le RISPERDAL CONSTA® est un antipsychotique utilisant cette même technologie). Cette formulation à libération prolongée, contient la même molécule que dans le BYETTA®, qui contrairement au BYDUREON® s'utilise en deux injections quotidiennes.

Dans le BYDUREON®, la molécule est donc encapsulée dans des dispositifs médicaux particuliers qui sont des microsphères faisant 0,06mm de diamètre. Elles sont composées d'un polymères biodégradables de PLG (poly-D,L-lactide-co-glycolide) et permettent de modifier la pharmacocinétique du médicament.

Après une préparation mécanique (remise en suspension) et une injection SC du médicament par le patient, les microsphères s'hydratent in situ et par un phénomène d'adhérence, elles s'agglomèrent les unes aux autres formant une petite masse.

La matrice de PLG s'hydrolyse en acide lactique et en acide glycolytique, qui seront éliminées par l'organisme sous forme d'eau et de dioxyde de carbone.

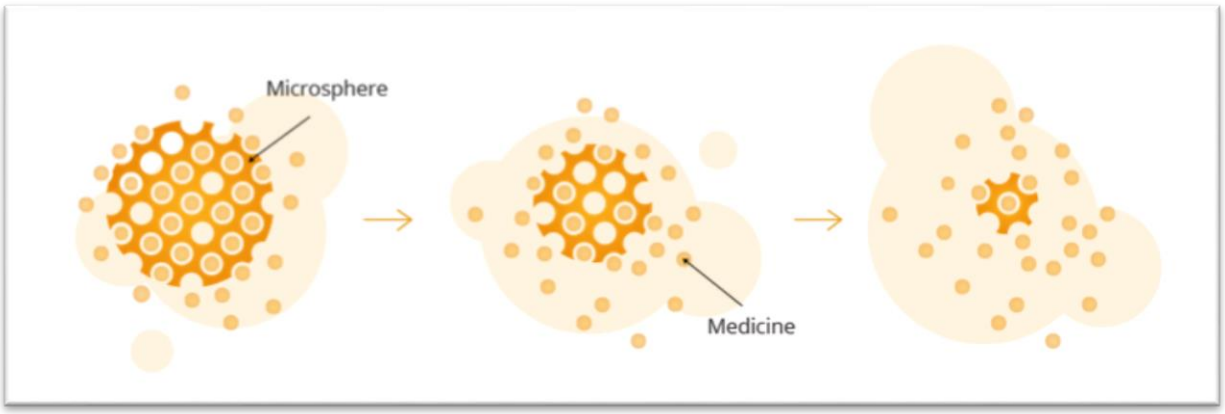

Figure 13 : Hydrolyse graduelle d'une microsphère libérant les molécules d'exenatide [51]

Une faible quantité d'exenatide, moins de 1%, se trouvant en surface de cet agglomérat est libérée dans les premières heures de l'injection. Les molécules se trouvant dans des interstices plus profonds de cette matrice se répandent plus lentement dans l'organisme. Il faut environ 2 semaines de traitement pour obtenir une concentration moyenne efficace (soit 50µg/ml). Les molécules initialement inaccessibles (entièrement encapsulées au milieu de l'agglomérat) ne sont disponibles qu'au bout de 6 à 7 semaines.

La conception particulière de cet agoniste du GLP-1 lui confère donc:

- une concentration moyenne efficace atteinte en 2 semaines avec une concentration approximative d'exenatide de 50 µg/ml
- un état d'équilibre au bout de 6 à 7 semaines avec une concentration approximative d'exenatide de 300 µg/ml
- la concentration d'exenatide à l'état d'équilibre est maintenue entre les deux injections hebdomadaires
- une élimination approximative de la molécule 10 semaines après l'arrêt du traitement (diminution sous les concentrations minimales détectables), principalement rénale
- aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction du poids, de l'âge, de la fonction rénale ou hépatique.

TRULICITY® [52] [53]

La conception du TRULICITY® est très différente du BYDUREON®.

La conception particulière de cet agoniste du GLP-1 allonge sa durée de vie et lui confère une pharmacocinétique adaptée à une administration hebdomadaire avec en plus :

- une efficacité rapide en 48h
- un état d'équilibre atteint dès la deuxième semaine de traitement
- une demi-vie d'élimination d'environ 5 jours
- aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction du poids, de l'âge, de la fonction rénale ou hépatique.

Le dulaglutide est une protéine de fusion Fc recombinante constituée de deux chaines polypeptidiques identiques, contenant chacune la séquence amino-acidique correspondant à un analogue du GLP-1 humain.

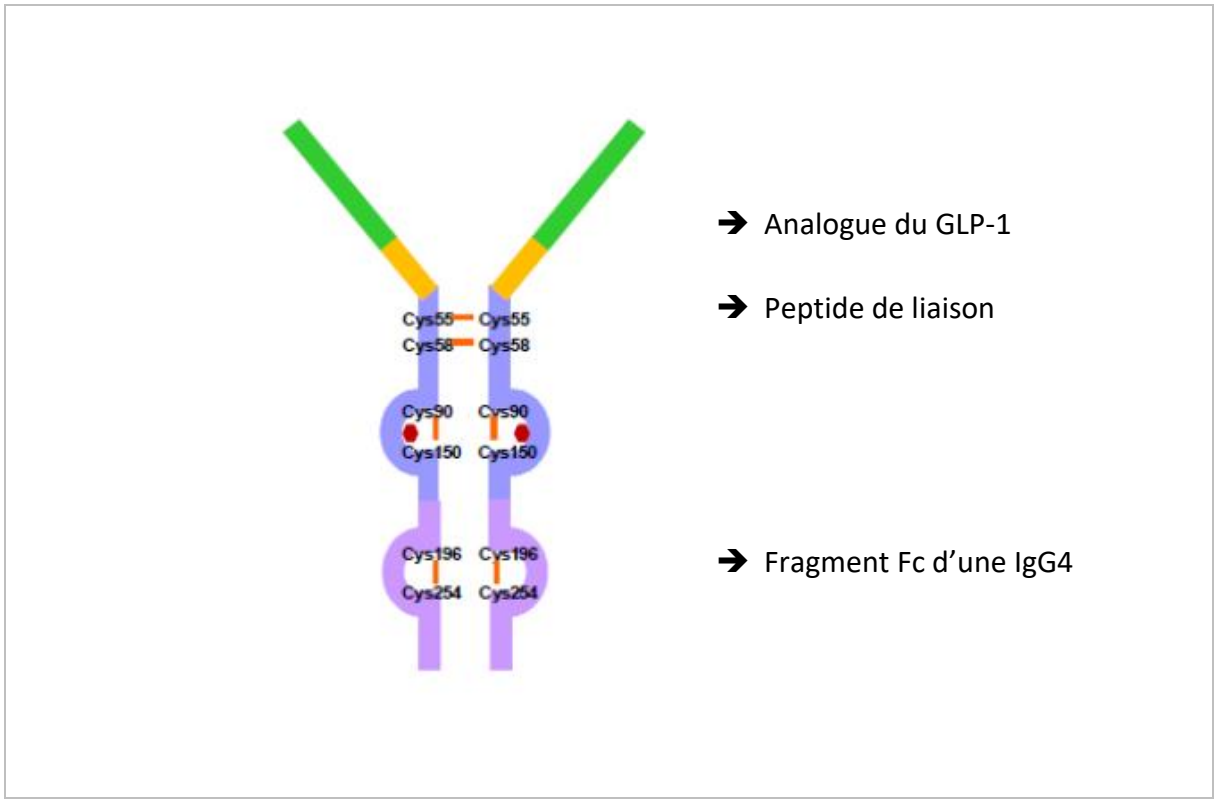

Figure 14 : Dulaglutide [54]

Le fragment Fc est issu d'une IgG4 humaine modifiée. Cet agoniste du récepteur du GLP-1 recombinant est doté d'une durée de vie prolongée grâce à quelques innovations :

- la fusion avec le fragment Fc de l'IgG4 ralentit son absorption et diminue son élimination rénale
- la substitution amino-acidique en position 8 de la portion analogue du GLP-1 lui confère une résistance à la dégradation par la DPP-4.

II.2.2.4 Indications et posologie

Un analogue du GLP-1 peut être prescrit dans des conditions d'association particulières ET SI l'IMC ≥ 30kg/m^2 ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupantes.

BYDUREON® [55]

BYDUREON® est indiqué dans le traitement du DT2 en association :

- à la metformine
- aux sulfamides hypoglycémiants
- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

Il est utilisé chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.

La dose recommandée est de 2mg une fois par semaine. Lorsqu'il est associé à un sulfamide hypoglycémiant, la diminution du sulfonyluré peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. L'utilisation de BYDUREON® ne nécessite pas d'auto surveillance de la glycémie.

Patients âgés (>65 ans) :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge.

Insuffisants rénaux :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. BYDUREON® n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Insuffisants hépatiques :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

TRULICITY® [56]

TRULICITY® est indiqué chez l'adulte atteint de DT2 :

En monothérapie, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine suite à une intolérance ou à une contre-indication. La dose recommandée est de 0,75mg une fois par semaine.

En association, avec d'autres hypoglycémiants (y compris l'insuline) lorsque ces derniers associés à un régime alimentaire et à une activité physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. La dose recommandée est de 1,5mg une fois par semaine.

Lorsqu'il est associé à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une diminution posologique de ces médicaments peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. L'utilisation de TRULICITY® ne nécessite pas d'auto surveillance de la glycémie.

Patients âgés (> 65 ans) :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. En revanche, l'expérience thérapeutique chez les patients de 75 ans et plus étant très limitée, il est préférable de débuter le traitement avec une dose de 0,75mg.

Insuffisants rénaux :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. TRULICITY® n'est pas recommandé chez ces patients avec une insuffisance rénale sévère.

Insuffisants hépatiques :

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

II.2.2.5 Evaluation de l'efficacité et de la tolérance

Service médical rendu [55] [56]

SMR	BYDUREON® (Exenatide)	TRULICITY® (Dulaglutide)
Insuffisant		• en monothérapie • en bithérapie avec l'insuline
Modérée		
Important	• en bithérapie en association à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémiants • en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant	• en bithérapie en association à la metformine • en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine ou en association à la metformine et sulfamide hypoglycémiant

Tableau 7: Service médical rendue GLP-1

Comme indiqué dans le tableau, malgré son AMM en monothérapie et en bithérapie associé à l'insuline, le SMR insuffisant du TRULICITY® signifie qu'il ne sera pas pris en charge par la Sécurité sociale.

Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Malgré les nombreuses études comparatives d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance pour le BYDUREON® et le TRULICITY®, la commission estime que ces deux nouveaux médicaments n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients DT2 dans les conditions respectives de leur AMM.

II.2.2.6 Avantages et inconvénients

BYDUREON® [48] [50] [55]

Les manifestations indésirables les plus fréquemment rapportées sont principalement gastro-intestinales avec une augmentation des nausées, diarrhées, vomissements, généralement d'intensités légères à modérées.

Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiants), et des céphalées ont été observées. Depuis que l'exénatide à libération immédiate a été mis sur le marché, l'apparition de pancréatites aiguës et d'insuffisances rénales aigües ont été rapportées avec une fréquence indéterminée.

Ceci étant, la libération progressive de BUDYREON® dans l'organisme tend à améliorer la tolérance de ce dernier, en diminuant les effets indésirables fréquents.

Les administrations de BYDUREON® peuvent être associées à la formation de nodules palpables sous la peau, liée à la formation d'agglomérats de PLG. Ils se résorbent généralement par hydrolyse de la matrice (sans intervention médicale).

TRULICITY® [52] [53] [56]

Les manifestations indésirables les plus fréquemment rapportées ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. Moins de 2% des patients ont présentés des réactions au site d'injection.

Les pancréatites aigues font partie des risques importants identifiés dans le plan de gestion de risque pour la classe thérapeutique.

Les caractéristiques biotechnologiques du dulaglutide lui assurent une très bonne solubilité. La liaison au fragment Fc d'IgG4 et la substitution amino-acidique d'une glycine par un acide glutamique en position 22 permettent en effet une formulation soluble dans un dispositif prêt à l'emploi sans nécessité de reconstitution.

L'homologie forte du dulaglutide avec le GLP-1 humain minimise le risque d'immunogénicité, mais deux autres éléments limitent aussi son potentiel immunogène :

- la substitution d'une glycine par une arginine en position 36 dans la portion analogue du GLP-1, qui élimine le potentiel epitope des cellules T
- et la sélection de l'isotype G4 de l'IgG diminue le potentiel de cytotoxique, dépendant de l'activation du récepteur Fc gamma.

II.2.2.7 Présentation des stylos

Dans cette partie nous montrerons le fait que les stylos de ces deux spécialités sont différents ainsi que leur mode de préparation.

BYDUREON® [48] [50] [55]

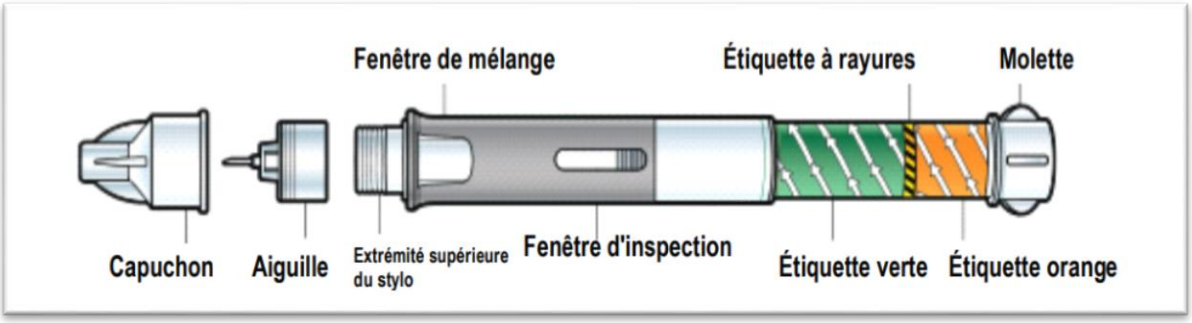

Figure 15 : Schéma du stylo prérempli BYDUREON®2mg (poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongé) [57]

Le BYDUREON® se présente sous forme d'un stylo auto-injecteur à usage unique, ergonomique et simple à utiliser. Il ne requiert pas de sélection de dose. Sa particularité est qu'il nécessite une manipulation pour la remise en suspension du produit.

TRULICITY®

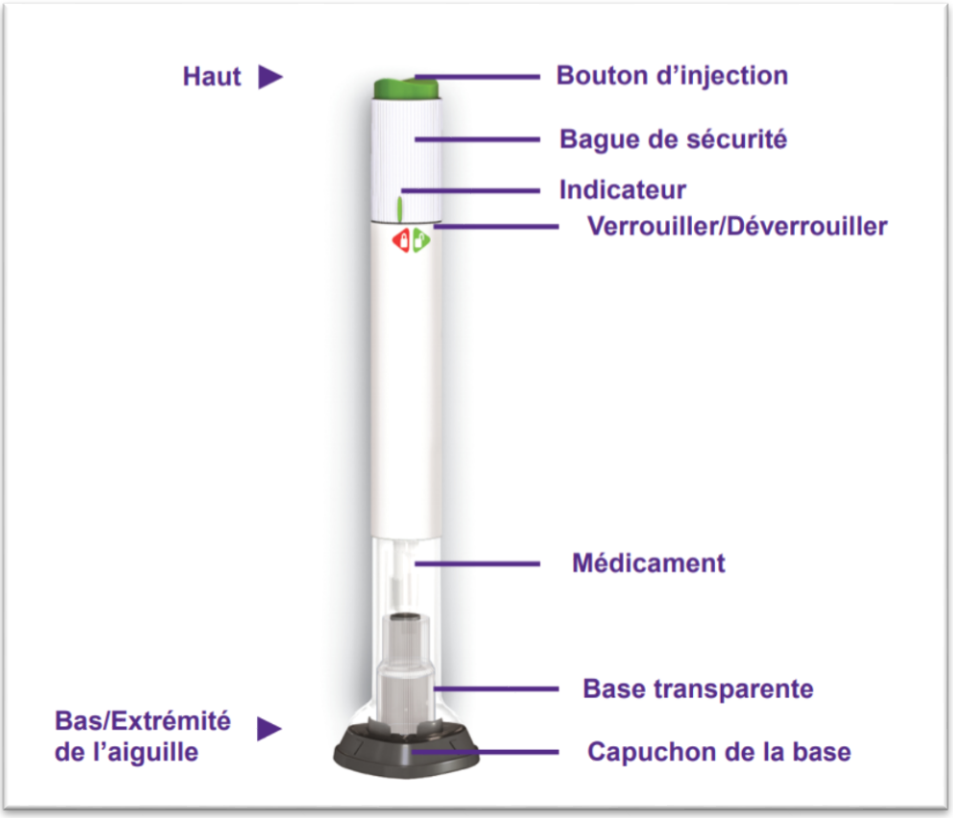

Figure 16 : Schéma du stylo prérempli TRULICITY® 1,5mg (solution injectable à libération prolongé) [58]

TRULICITY® se présente sous forme d'un stylo auto-injecteur à usage unique, ergonomique et simple à utiliser : il ne requiert ni sélection de dose, ni mélange du produit.

Ce stylo ne demande aucune manipulation de la part du patient, il suffit d'appuyer sur un bouton et l'injection est réalisée sans voir l'aiguille. La finesse de l'aiguille et le faible volume injecté limitent les effets locaux.

II.2.3 Nouvelles insulines

II.2.3.1 Insuline glargine : Toujeo® 300 U/ml [59]

TOUJEO® se présente en solution injectable à 300unités/mL contenue dans une cartouche de 1,5mL, scellée dans un stylo injecteur prérempli SOLOSTAR® qui est jetable.

Il s'agit d'une insuline basale indiquée dans le traitement du diabète sucré de l'adulte (DT1 et DT2). Cette nouvelle formulation d'insuline glargine (insuline d'action lente) est 3 fois plus concentrée que les spécialités déjà commercialisées à 100unités/mL d'insuline glargine, soit la LANTUS® et son biosimilaire l'ABASAGLAR®.

II.2.3.1.1 Pharmacodynamie

Mécanisme d'action

(Voir le chapitre II.1.7. Insuline et analogues)

II.2.3.1.2 Pharmacocinétique et interactions

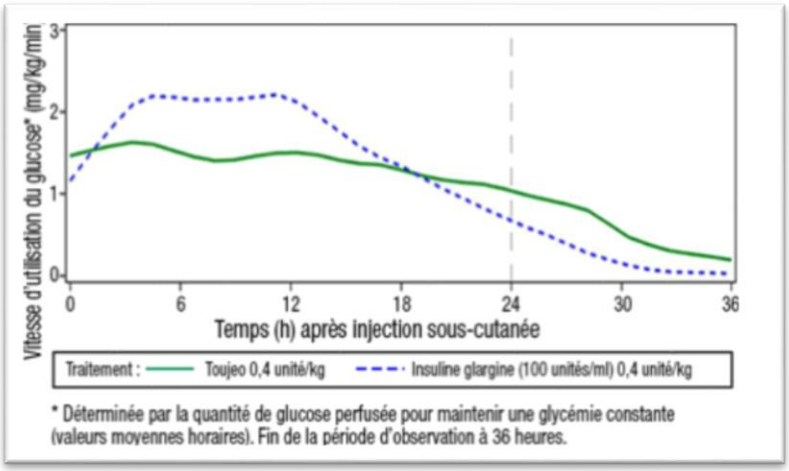

Figure 17 : Profil d'action maintenu chez des patients DT1 dans une étude de clamp euglycémique de 36 heures.

Il s'agit d'une méthode lourde réservée à la recherche. Son principe repose sur une perfusion à débit continu ou à une injection d'insuline exogène associée à une perfusion variable de glucose, adaptée de façon à maintenir la glycémie constante. Elle permet entre autre de mesurer la sensibilité à l'insuline.

L'insuline glargine est un analogue de l'insuline humaine. Elle est totalement soluble dans son conditionnement (à pH 4) et peu soluble à pH neutre. Ce qui fait qu'après son injection dans le tissu sous-cutané, la solution acide est neutralisée, induisant la formation de microprécipités à partir desquels de petites quantités d'insuline sont libérées de façon continue. La libération de l'insuline glargine à partir des microprécipités de TOUJEO® est prolongée du fait de la réduction au 2/3 du volume injecté, par rapport à une insuline glargine à 100U/ml. Cela s'explique par une réduction de la surface de contact entre le produit microprécipité et les tissus adjacents.

L'insuline glargine est ensuite métabolisée en 2 métabolites actifs M1 et M2. Ces trois molécules ont la même affinité que l'insuline humaine vis-à-vis des récepteurs à l'insuline.

La particularité de TOUJEO® est liée à son effet qui est prolongé au-delà de 24 heures, aux doses cliniques appropriées (jusqu'à 36 heures).

La conception particulière de cette insuline lui confère une pharmacocinétique particulière avec :

- une absorption plus lente et plus prolongée, entraînant un profil temps-concentration plus plat
- un état d'équilibre dans la marge thérapeutique après 3 ou 4 jours d'administration quotidienne
- une demi-vie d'élimination après injection SC de 18 à 19 heures.

II.2.3.1.3 Indication et posologie

Dans la prise en charge du DT1, il s'agit d'un traitement de 1ère intention associé à une insuline prandiale (rapide).

Dans le DT2, cette spécialité est un traitement de 2ème intention. Elle représente une alternative à une insuline d'action intermédiaire (NPH) si le risque d'hypoglycémie nocturne sévère est préoccupant. La dose d'initiation recommandée est de 0,2unité/kg, suivie par des ajustements individuels de dose. Elle est généralement associée à d'autres antidiabétiques oraux. [60]

TOUJEO® est une insuline basale, qui doit être administrée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. Le schéma posologique doit être ajusté individuellement.

L'insuline glargine 100U/ml et TOUJEO® ne sont pas bioéquivalentes et ne sont donc pas directement interchangeables.

- La transition de l'insuline glargine (100U/ml) à Toujeo peut se faire unité par unité, mais une dose plus élevée de Toujeo (hausse de 10-18 % approximativement) peut être nécessaire pour atteindre les niveaux de glycémie plasmatique cibles.
- La transition de Toujeo à l'insuline glargine (100U/ml) peut nécessiter une diminution de dose (baisse de 20 % approximativement) pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Populations particulières :

TOUJEO® peut être utilisé chez le sujet âgé, le patient souffrant d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique ; à condition d'adapter les besoins en insuline. Ces besoins sont souvent diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

II.2.3.1.4 Evaluation de l'efficacité et de la tolérance

Service médical rendu

Le service médical rendu par TOUJEO® est important dans l'indication de l'AMM.

Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Compte tenu des données disponibles, à savoir des études de non infériorité versus LANTUS, et de son profil de tolérance, TOUJEO 300 UI/ml n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LANTUS 100 UI/ml.

II.2.3.1.5 Avantages et inconvénients

Avantages

Les patients nécessitant de fortes doses d'insuline en raison de la présence d'anticorps anti-insuline humaine peuvent constater une amélioration de leur réponse à l'insuline.

Flexibilité dans le moment d'administration : Lorsque cela est nécessaire, les patients peuvent administrer TOUJEO® jusqu'à 3 heures avant ou après leur moment d'administration habituel.

Les résultats des études cliniques chez des diabétiques de type 2 ont démontré que la fréquence des hypoglycémies confirmées (à n'importe quel moment de la journée et nocturnes) était plus faible chez les patients traités par TOUJEO®, comparée aux patients traités par de l'insuline glargine 100U/ml, lorsque ceux-ci étaient traités en association avec des médicaments antidiabétiques non insuliniques (réduction de 18%), soit avec de l'insuline rapide (réduction de 21%).
Chez les patients diabétiques de type 1, la fréquence des hypoglycémies était similaire chez les patients traités par TOUJEO® et chez ceux traités par de l'insuline glargine 100U/ml.

Inconvénients, effets indésirables (EI) et interactions médicamenteuses

(Voir le chapitre II.1.7. Insulines et analogues)

Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et pendant les premières semaines qui suivent.

Comme nous avons pu le voir plus haut, l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré est l'hypoglycémie.

II.2.3.2 Insuline dégludec : TRESIBA® [61] [62] [63]

TRESIBA® se présente en stylo préremplis pour injection SC dans des stylos FlexTouch de 3ml.

Il s'agit d'une nouvelle insuline basale nommé dégludec. Elle est indiquée dans le traitement du DT1 et DT2 mais n'est pas commercialisée en France à ce jour.

Deux dosages existent : 100 Unités/ml et 200 Unités/ml.

II.2.3.2.1 Pharmacodynamie

Mécanisme d'action

(Voir le chapitre II.1.7. Insulines et analogues)

II.2.3.2.2 Pharmacocinétique et intéractions

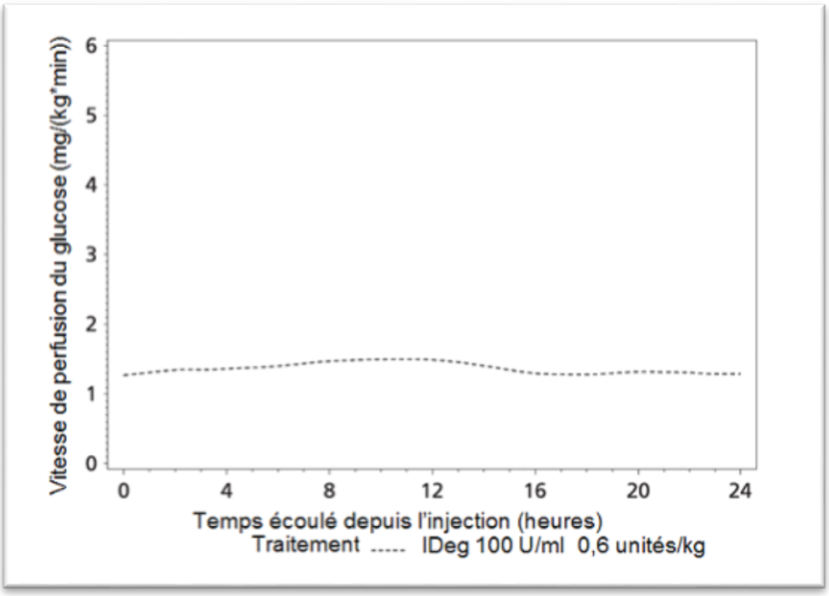

Figure 18 : Taux moyen de perfusion de glucose (GIR) – Insuline dégludec à l'état d'équilibre dans un DT2 [64]

Après injection sous-cutanée, des multi-hexamères solubles et stables se forment, créant un dépôt d'insuline dans le tissu sous-cutané. Les monomères d'insuline dégludec se séparent progressivement des multi-hexamères, ce qui permet une libération lente et continue d'insuline dans la circulation. La dégradation de cette insuline est semblable à celle de l'insuline humaine. Tous les métabolites formés sont inactifs.

La durée d'action de TRESIBA® dans l'intervalle de doses thérapeutiques est supérieure à 42 heures (étude de clamp de glucose).

La conception particulière de cette nouvelle insuline lui confère une pharmacocinétique particulière qui lui est propre avec :

- une absorption plus lente et plus prolongée, entraînant à l'état d'équilibre un profil temps-concentration plus plat et stable
- un état d'équilibre dans la marge thérapeutique après 2 ou 3 jours d'administration quotidienne
- une demi-vie d'élimination après injection SC de 25 heures indépendamment de la dose.

II.2.3.2.3 Indication et posologie [62]

TRESIBA® a l'AMM dans le traitement du diabète de type 1 et de type 2 de l'adulte.

Dans la prise en charge du DT1, elle peut être utilisée comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (en association avec une insuline d'action rapide ou un analogue d'action rapide) au même titre que les autres analogues à longue durée d'action.

Dans le DT2, elle peut être utilisée lors de la mise en place d'une insulinothérapie comme insuline basale (en association avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux).

Il s'agit d'une insuline basale pour administration sous-cutanée en une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. La dose doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose d'insuline en fonction de la glycémie à jeun. Comme pour toutes les insulines, un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

Populations particulières :

À l'état d'équilibre, aucune différence pharmacocinétique n'a été observée chez les patients âgés, les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

II.2.3.2.4 Evaluation de l'efficacité et de la tolérance

Service médical rendu

Le service médical rendu par TRESIBA® est important dans le traitement du diabète de type 1 et de type 2 de l'adulte.

Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Compte tenu :

- du contrôle glycémique obtenu avec TRESIBA® (insuline degludec) comparable à l'insuline glargine (LANTUS®) dans le diabète de type 1 et de type 2 et l'insuline détémir (LEVEMIR®) dans le diabète de type 1
- de la très faible différence observée par rapport aux autres analogues lents en termes de réduction d'hypoglycémies, notamment nocturnes
- de la non-démonstration d'un impact en termes de morbi-mortalité notamment cardio-vasculaire

La Commission considère que TRESIBA® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge par les analogues lents de l'insuline (LANTUS® et LEVEMIR®) des patients adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2.

II.2.3.2.5 Informations administratives et règlementaires

Cette molécule a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) le 21 janvier 2013 par procédure centralisée. Actuellement l'insuline degludec est inscrite sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée de l'ANSM et n'est pas encore commercialisées en France. [46]

II.2.3.2.6 Avantages et inconvénients

Avantages

Par rapport aux insulines basales existantes, il y a une plus grande flexibilité concernant l'heure d'administration du médicament. Par contre un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Il est conseillé aux patients qui oublient une injection de la faire dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour.

Inconvénients, effets indésirables (EI) et interactions médicamenteuses

(Voir le chapitre II.1.7. Insulines et analogues)

II.2.3.3 Biosimilaires

II.2.3.3.1 Médicaments biologiques et biosimilaires

Un médicament biologique est une substance qui est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci (par exemple : les vaccins, les facteurs de croissance ou les médicaments dérivés du sang).

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique de référence qui a déjà été autorisé en Europe. Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Ce médicament doit avoir des propriétés physico-chimiques et biologiques similaires, la même substance pharmaceutique et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence. Dernièrement, l'efficacité et la sécurité doivent être équivalentes au médicament de référence.

La production des médicaments biologiques est complexe puisqu'elle s'appuie sur des cellules ou des organismes vivants. En raison de la variabilité biologique de ces sources de production, certaines différences de fabrication peuvent impacter les propriétés cliniques des produits issus de ces processus.

Dans ces cas-là, le principe de substitution ne sera pas valable entre le médicament de référence et le biosimilaire.

Les médicaments biosimilaires sont évalués par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Il s'agit principalement de facteurs de croissance (hormone de croissance, érythropoïétines, etc.).

II.2.3.3.2 AMM des biosimilaires

L'AMM est délivré sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques, contrairement aux génériques chimiques qui nécessitent uniquement une bioéquivalence.

La démonstration de la similarité nécessite donc de nouveaux essais précliniques et cliniques.

Lorsque le produit de référence est associé à plusieurs indications thérapeutiques, il est nécessaire de justifier l'efficacité et la sécurité du produit biosimilaire pour toutes les indications et les mécanismes d'action impliqués.

La mise sur le marché des médicaments biologiques s'accompagne d'un dispositif de surveillance mis en place par le fabricant. Ce dispositif doit comporter les mêmes mesures que le médicament biologique de référence, mais aussi une surveillance de la réponse immunologique lors de l'administration du produit.

II.2.3.3.3 Bon usage des médicaments biosimilaires

Les médicaments biosimilaires sont en principe autorisés pour traiter les mêmes maladies que le médicament de référence. Un médicament biosimilaire peut toutefois avoir moins d'indications que le médicament de référence, le plus souvent faute d'études probantes d'efficacité et de sécurité dans l'indication concernée alors que le mécanisme d'action exige que ces études soient fournies.

Le concept de biosimilarité suppose que les doses recommandées soient les mêmes que celles du médicament de référence.

Pour un même patient, les changements multiples ou fréquents de traitement entre médicaments déclarés similaires (y compris le médicament de référence) rend difficile le suivi des effets indésirables, en particulier d'origine immunitaire. Il sera en effet impossible d'affirmer lequel des traitements équivalents est responsable de l'effet observé. En conséquence, pour assurer le suivi de pharmacovigilance et la sécurité des patients, l'ANSM recommande de changer le moins possible les traitements avec des médicaments biosimilaires chez un même patient.

II.2.3.3.4 Biosimilaires des insulines

Liste des Médicaments

- Insuline glargine :
    - ABASAGLAR® 100U/ml (actuellement disponible sur le marché).

II.2.4 Association fixe d'antidiabétiques injectables [2] [22] [23] [65]

Il existe plusieurs associations fixes d'antidiabétiques injectables à ce jour contenant une insuline de longue durée d'action (insuline dégludec) et un deuxième composant.

Liste des Médicaments

- Insuline dégludec + liraglutide :
  - XULTOPHY® 100U/ml + 3,6mg/ml solution injectable SC
- Insuline dégludec + insuline aspart :
  - RYZODEG® 100U/ml (AMM obtenue par procédure centralisé le 21 janvier 2013 mais non commercialisé en France) [62]

II.2.4.1 XULTOPHY®

Indication thérapeutique et posologie

Le XULTOPHY® est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux lorsque ceux-ci, seuls ou associés à un agoniste des récepteurs du GLP-1 ou à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

Il permet l'administration d'insuline degludec et de liraglutide en une injection sous-cutanée quotidienne. Elle peut se faire à n'importe quel moment de la journée (de préférence au même moment chaque jour).

Remboursement

Il peut être utilisé en cas d'échec à une association d'insuline basale et d'un (des) antidiabétique(s) oral (oraux).

Le remboursement par la sécurité sociale sera autorisé uniquement après l'avis d'un spécialiste, et uniquement dans le cas où le traitement par trithérapie (metformine + insuline basale + liraglutide) sous forme d'association libre est déjà optimisé (avis de la Commission de la Transparence, HAS, avril 2017). [66]

Effets indésirables (EI) et interactions médicamenteuses

Les associations fixes d'antidiabétiques entraînent les effets indésirables de chacun des médicaments.

CONCLUSION

Le diabète de type 2, problème de santé publique majeur, est une pathologie métabolique complexe, dont l'apparition résulte de facteurs à la fois génétiques et environnementaux.

Dans la prise en charge de cette maladie, le respect strict des mesures hygiéno-diététiques et dans un deuxième temps une association médicamenteuse adaptée, sont essentiels.

De nombreux traitements sont actuellement disponibles pour combattre cette maladie. Cependant leur efficacité sur le contrôle glycémique n'est toujours pas optimale. Et leurs effets indésirables sont nombreux.

De nouvelles classes d'antidiabétiques ont récemment vu le jour :

Les inhibiteurs de cotransporteur sodium-glucose de type 2 sont pourvus d'un mécanisme d'action original. Ils agissent indépendamment de la sécrétion d'insuline, engendrent moins d'hypoglycémies, permettent une perte de poids, une diminution de la pression artérielle etc. Paradoxalement, compte tenu du contrôle glycémique très modeste observé par rapport au placebo, des doutes sur le profil de tolérance notamment infectieux, cardiovasculaire et carcinogène, et de la difficulté à définir une place dans la stratégie thérapeutique, la commission de la transparence ne reconnait pas de réel progrès thérapeutique pour ces molécules.

Par rapport à leur prédécesseurs les nouveaux représentants des agonistes du GLP1 à longue durée d'action présentent l'avantage d'une perte de poids, d'une diminution des troubles digestifs etc. Malgré le résultat de la commission de la transparence (absence de progrès thérapeutique) ces médicaments apportent plus de confort aux patients avec une injection hebdomadaires, contrairement à leurs homologues à action courte qui nécessitent des injections quotidiennes. Ce confort se répercute bien évidement sur l'observance des patients.

Les nouvelles insulines lentes au profil pharmacocinétique plus plat et plus stable, diminuent le nombre d'hypoglycémies diurnes et nocturnes et pourraient peut-être à terme permettre une diminution du nombre d'injection. Mais là encore il n'y a pas réellement d'innovation mise à part une légère amélioration du confort pour le patient avec une plus grande flexibilité concernant l'heure d'administration des médicaments.

Quant aux biosimilaires l'amélioration est économique. Un plus pour la sécurité sociale mais pas de répercussions sur la santé les patients.

Lors des études cliniques, ces nouveaux médicaments ont généralement démontré une efficacité similaire ou supérieure sur le contrôle glycémique par rapport aux comparateurs (médicaments habituellement utilisés). Toutefois ces nouveaux traitements possèdent également leurs lots d'effets indésirables, et des questions demeurent pour certains, quant à leur sécurité. Le suivi de ces traitements sera donc poussé au cours des années à venir. De plus, même si ils apportent une légère amélioration par rapport à l'existant, les conditions de prescriptions et donc d'accès au médicament restent très restreintes.

Il est important de souligner que l'arsenal thérapeutique à notre disposition s'élargit ; rendant possible une médication adaptée à tous les patients diabétique de type 2. Ceci étant, nous ne pouvons pas réellement parler d'innovations, mais plutôt de nouvelles possibilités de traitement dans une pathologie où les classes médicamenteuses sont déjà nombreuses. Cela peut expliquer le fait que le remboursement de ces spécialités, qui ont un coût, soit limité à des situations particulières.

De nos jours, les patients s'impliquent de plus en plus dans la gestion de leur santé, ce qui encourage les entreprises à innover. Sachant que l'autosurveillance glycémique occupe une place de plus en plus importante au sein de la prise en charge de cette pathologie.

Il faut souligner le fait que les réelles avancées se sont surtout faites autour des dispositifs d'auto surveillance glycémique.

Le suivi glycémique ne cesse d'être amélioré. Il est important de rappeler l'existence de nombreux logiciels adaptés aux smartphone et permettant de connecter et de transférer tous les résultats, permettant d'avoir un profil glycémique simple à analyser. Ce qui permet au patient de mieux gérer leur maladie ainsi qu'au médecin de mieux suivre leurs patients. Le marché des autotests est donc en constante progression, et les évolutions technologiques laissent penser que cela va continuer.

Il est important de parler de la sortie récente d'un nouvel appareil, permettant en plus de prendre des glycémies capillaires, de mesurer la glycémie sans piqure, grâce à un système connecté Bluetooth, améliorant considérablement la qualité de vie des patients.

Cependant, malgré toutes ces avancées dans le médicament et dans les dispositifs médicaux, des efforts importants sont à faire au niveau de l'information et de l'éducation thérapeutique du patient. Le pharmacien a donc un rôle considérable à jouer dans la prise en charge de ces patients.

RESSOURCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] HAS. « HAS Le diabète de type 2 : définition, physiopathologie, histoire de la maladie, donnée épidémiologiques ». 2014. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf

[2] Dr Xuereb Fabien, Dr Amouroux Francoise. Pharmacocinétique et Pharmacie clinique des diabètes. février 2015.

[3] InVS. « Le diabète - Généralités / Généralités et chiffres clés / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil ». 2014. Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Generalites-et-chiffres-cles/Le-diabete-Generalites

[4] Organisation Mondiale de la Santé. « Rapport mondial sur le diabète ». 2016. Disponible sur : < http://www.who.int/diabetes/global-report/fr/

[5] Organisation Mondiale de la Santé. « Diabète ». Disponible sur : http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/

[6] VEXIAU Patrick, Association Francaise des Diabétiques. « Les 90 ans de la découverte de l'insuline ». Disponible sur : https://www.federationdesdiabetiques.org/sites/default/files/field/documents/fiche_90_ans_insuline.pdf

[7] Romesh Khardori. « Diabetes Insipidus : Practice Essentials, Background, Etiology ». Juillet 2016. Disponible sur : http://emedicine.medscape.com/article/117648-overview

[8] InVS. « Prévalence et incidence du diabète / Données épidémiologiques / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil ». 2016. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete

[9] Aide aux jeunes diabétiques. Le diabète de type MODY. Disponible sur : http://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/les-autres-types-de-diabete/le-diabete-de-type-mody/

[10] Young J., CEEDMM. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2e éd. Elsevier Masson. 541 p.

[11] Organisation Mondiale de la Santé. « Diabète ». 2016. Disponible sur : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/

[12] Association Francaise des Diabétiques. « Qu'est-ce que le diabète ? ». Disponible sur : https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete

[13] HAS Le diabète de type 2 : définition, physiopathologie, histoire de la maladie, donnée épidémiologiques. Disponible sur :

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf

[14] BOITARD Christian. « Diabète de type 2 ou diabète non insulinodépendant (DNID) ». Disponible sur: http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-2-dnid

[15] Fischer-Ghanassia P. KB endocrinologie-nutrition. 6e éd. 2012. 512 p.

[16] Esteve E., Ricart W., Fernández-Real J. M. « Adipocytokines and Insulin Resistance ». Diabetes Care. 1 novembre 2009. Vol. 32, suppl. 2, p. S362-S367. Disponible sur : https://doi.org/10.2337/dc09-S340

[17] HAS prévention et dépisatge du DT2 et des maladies liées au diabète. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf

[18] Canadian Women's Health Network. « Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ». 2013. Disponible sur : http://www.cwhn.ca/fr/node/44805

[19] Pr.A.Grimaldi. « Faculté de médecine Pierre et Marie Curie - Diabétologie ». Disponible sur : http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.7.html

[20] Fédération Francaise des Diabétiques. « Les traitements ». Disponible sur : https://www.federationdesdiabetiques.org/information/traitement-diabete

[21] HAS. « Haute Autorité de Santé - Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ». 2013. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2

[22] eVidal. « Diabète de type 2 : prise en charge initiale ». 2017. Disponible sur : http://www.evidal.fr/showReco.html?recoId=1440

[23] D. Vital Durand, C. Le Jeune. DOROSZ 2017 guide pratique des médicaments. 36ème : Maloine. 1965 p.

[24] eVidal. « GLUCOPHAGE® 1000mg ». : 2017. Disponible sur : http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=7617

[25] Robert C Turner. « Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) ». The Lancet. septembre 1998. Vol. 352. Disponible sur : http://ac.els-cdn.com.docelec.u-bordeaux.fr/S0140673698070378/1-s2.0-S0140673698070378-main.pdf?_tid=ce5683ea-51c3-11e7-ac7d-00000aacb35d&acdnat=1497528888_248736769d33e31f87ddbf785cc00d58

[26] eVidal. « DAONIL® ; HÉMI-DAONIL® ; glibenclamide ». Disponible sur : http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=4781

[27] Karaca M., Magnan C. « Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique ». 20 février 2013. Disponible sur : http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/781576/resultatrecherche/1

[28] eVidal. « NOVONORM® 1mg ». Disponible sur : http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=12033

[29] eVidal. « GLUCOR® 50mg ». Disponible sur : http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=7619

[30] Docteur Francois-Xavier Salee « diabete type 2, traitement, incretines, incretino mimetiques, analogue du GLP1, inhibiteur de la DPP4, gliptine, Byetta, Victoza, Januvia, Galvus ». Disponible sur : http://www.hegp.fr/diabeto/traitementincretinomimetiques.html

[31] eVidal. « BYETTA® 5 µg ». Disponible sur http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=77854

[32] eVidal. « VICTOZA® 6 mg/ml ». Disponible sur : http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=94254

[33] HAS. « Avis commission de transparence 8 juin 2016 : Lixisénatide ». 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14931_LYXUMIA_PIC_INS_Avis3_CT14931.pdf

[34] eVidal. « JANUVIA® 50mg ». Disponible sur : http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=79131

[35] eVidal. « Diabète de type 1 traitements ». Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/recos/details/1708/diabete_de_type_1/traitements

[36] eVidal. « NOVORAPID® 100U/ml ». Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/novorapid_100_u_ml_sol_inj_en_flacon-8812.html

[37] André J. Scheen, Régis P. Radermecker, Philippe Ernest. « Revue médical Suisse : Inhibiteur du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal pour traiter le DT2 ». 31 aout 2011. Disponible sur : https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-306/Inhibiteurs-du-cotransporteur-du-glucose-SGLT2-renal-pour-traiter-le-diabete-de-type-2

[38] Revue francophone des laboratoires. « Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales ». Elsevier Masson. 2013. Disponible sur : http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X13719932

[39] Girard Jean. Néphrologie et thérapeutique « Role des reins dans l'homéostasie du glucose. Implication du transporteur sodium-glucose SGLT2 dans le traitement du diabète ». Elsevier Masson

[40] Komoroski B., Vachharajani N., Boulton D. « Dapagliflozin a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects ». Clinical Pharmacology and Therapeutics 2009.

[41] HAS. « Avis commission de transparence 7 octobre 2017 : FORXIGA® 10mg ». Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14270_FORXIGA_PIC_EI_Avis2_CT14273&14270.pdf

[42] HAS. « Commission de la transparence ». Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence

[43] HAS. « Avis commission de transparence 5 novembre 2014 INVOKANA® ». Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13512_INVOKANA_PIC_INS_Avis2PostAudition_CT13512.pdf

[44] HAS. « Avis commission de transparence 17 décembre 2014 JARDIANCE® ». Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13754_JARDIANCE_PIC_INS_Avis2_CT13754.pdf

[45] ANSM. Agence nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé : « Autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain ». septembre 2014. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf

[46] ANSM. Agence nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé : « Listes des médicaments sous surveillance renforcée ». 19 mai 2016. Disponible sur : http://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Liste-des-medicaments-sous-surveillance-renforcee/(offset)/1#paragraph_71237

[47] Aude Lecrubier, Miriam E.Tucker. Medscape. « Diabète : la canagliflozine réduit les évènements CV mais augmente les amputations ». 16 juin 2017. Disponible sur : http://francais.medscape.com/voirarticle/3603333

[48] eVidal. « BYDUREON® 2 mg ». Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/bydureon_2_mg_pdre_solv_p_susp_inj_lp_en_stylo_prerempli-148732.html

[49] National center for biotechnology information : « Encapsulation of Exenatide in Poly-(d,l-Lactide-Co-Glycolide) Microspheres Produced an Investigational Long-Acting Once-Weekly Formulation for Type 2 Diabetes ». Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202891/

[50] Astra Zeneca. « Science of BYDUREON® ». Disponible sur : https://www.bydureonhcp.com/science-of-bydureon.html

[51] Astra Zeneca. « Science of BYDUREON® ». Disponible sur : https://www.bydureon.com/get-on-it/how-bydureon-works.html

[52] eVidal. « TRULICITY® 0,75 mg solution injectable en stylo prérempli ». Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/trulicity_0_75_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-149844.html

[53] Lilly/boehringer. « Prise en charge du diabète de type 2 : TRULICITY®. Le premier agoniste du récepteur du GLP-1 hebdomadaire prêt à l'emploi ». Dossier de presse du 21 janvier 2016. Disponible sur : https://presse.lilly.fr/trulicity-dulaglutide-une-molecule-innovante-pour-les-patients-avec-un-diabete-de-type-2/

[54] European Medecines Agency. Rapport d'évaluation du TRULICITY®. 25 septembre 2014. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002825/WC500179473.pdf

[55] HAS. « Avis commission de transparence 22 octobre 2014 BYDUREON® ». Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13127_BYDUREON_INS_AVISpostaud3_CT13127.pdf

[56] HAS. « Avis commission de transparence 29 avril 2015 TRULICITY® ». Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14099_TRULICITY_PIC_INS_Avis2_CT14099.pdf

[57] Le moniteur des Pharmacies. « Manuel d'utilisation : BYDUREON® 2mg ». Disponible sur : http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/ressources/upload/imgnewspha/depot/Lemoniteurdespharmacies.fr/bydureon-manuel-dutilisation.pdf

[58] Lilly. « TRULICITY® (dulaglutide) 1,50mg stylo prérempli Manuel utilisateur ». Septembre 2015. Disponible sur : https://www.lilly.fr/global/img/FR/Nos-medicaments/PDFs/Trulicity/Trulicity-1,50-mg-stylo-prrempli-manuel-ap-25.09.2015.pdf

[59] eVidal. « TOUJEO® 300 /ml solution injectable en stylo prérempli ». Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/toujeo_300_u_ml_sol_inj_en_stylo_prerempli-156160-posologie_et_mode_d_administration.html

[60] HAS. « Avis commission de transparence 7 octobre 2015 TOUJEO® ». Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14452_TOUJEO_PIC_INS_Avis2_CT14452.pdf

[61] Jacques Buxeraud (Professeur des Universités), Sébastien Faure (Professeur des Universités Faculté de pharmacie 2). EM premium. « Les nouveaux médicaments en diabétologie et en endocrinologie ». Disponible sur : http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/1122391/resultatrecherche/5

[62] HAS. « Avis commission de transparence 02 avril 2014 TRESIBA® ». Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1738609/fr/tresiba-insuline-degludec-analogue-lent-de-l-insuline et https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12822_TRESIBA_PIC_INS_Avis3_CT12822.pdf

[63] European Medecines Agency. « TRESIBA® insulin degludec ». 2 mai 2017. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002498/human_med_001609.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

[64] HCL solutions. Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments®. « TRESIBA® ». 10 avril 2017. Disponible sur : https://compendium.ch/mpro/mnr/24030/html/fr

[65] Denis Richard. Le moniteur des pharmacies. Cahier 1. N°3144. Publié le 1er octobre 2016. Pages 30, 31 et 32.

[66] HAS. « Avis commission de transparence 5 avril 2017 : Insuline degludec/liraglutide ». Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15551_XULTOPHY_PIC_EI_Avis3_CT15551.pdf

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

TITRE

Quelles propositions thérapeutiques pour le diabétique de type 2 de demain ?

RESUME

Le diabète de type 2, problème de santé publique majeur, est une pathologie métabolique complexe dont l'apparition résulte de facteurs à la fois génétiques et surtout environnementaux.

Cette thèse permet de faire un état des lieux autour de cette maladie de plus en plus répandue dans notre société.

Dans un premier temps nous abordons les généralités de la pathologie ainsi que la méthodologie pour une prise en charge optimale de la maladie.

Dans un deuxième temps nous présentons les traitements ayant fait leurs preuves depuis un bon nombre d'années, ainsi que les innovations thérapeutiques.

Il est important de connaitre l'étendue de l'arsenal thérapeutique existant et l'apport de ces « nouveautés » afin de prendre en charge au mieux cette pathologie.

Ces nouvelles molécules ont-elles un réel avantage dans la prise en charge des patients ? S'agit-il de réelles innovations ? Où en est vraiment l'avancée thérapeutique ?

MOTS CLES

Diabète de type 2, antidiabétiques, objectifs glycémiques, stratégies médicamenteuses, Glifozine (ISGLT2), incrétinomimétique à libération prolongé, insuline