

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE 2011

THESE N°

Les nouveaux antidiabétiques « oraux » :
Les incrétinomimétiques et les inhibiteurs
de la dipeptidyl-peptidase-4

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 06 mai 2011

par

Aurélie DOMENZI

née le 23 avril 1985, à Brive-la-Gaillarde.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur BUXERAUD JacquesPrésident
Mme POUGET Christelle, Maître de ConférencesJuge
M. DARON Olivier, Docteur en PharmacieJuge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE 2011

THESE N°

Les nouveaux antidiabétiques « oraux » :
Les incrétinomimétiques et les inhibiteurs
de la dipeptidyl-peptidase-4

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 06 mai 2011

par

Aurélie DOMENZI

née le 23 avril 1985, à Brive-la-Gaillarde.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur BUXERAUD JacquesPrésident
Mme POUGET Christelle, Maître de ConférencesJuge
M. DARON Olivier, Docteur en PharmacieJuge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences
2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES

PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE – HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES, INFORMATIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALERS DES
DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATIQUE
---------------------------------	---------------------------------

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

Table des matières

Remerciements	10
Introduction.....	12
Chapitre 1 : Rappels sur la pathologie du diabète de type 2 et la prise en charge du patient.....	14
1. Définition	14
2. Epidémiologie.....	16
2.1. Données générales.....	16
2.2. Epidémiologie du diabète de type 2.....	18
3. Physiopathologie du diabète de type 2.....	18
3.1. Régulation de l'homéostasie glucidique et pancréas	19
3.2. Déroulement en trois phases	20
3.2.1. Insulinorésistance initiale compensée par une hypersécrétion pancréatique d'insuline.....	20
3.2.2. Hyperglycémie secondaire : absence de compensation suffisante de l'insulinorésistance, diabète non insulinorequérant	21
3.2.3. Insulinopénie tardive : « épuisement » pancréatique, diabète insulinorequérant.....	22
3.3. Terrain génétique.....	23
4. Diagnostic	24
4.1. Dépistage.....	24
4.2. Contexte	24
4.3. Signes fonctionnels.....	25
5. Evolution	26
6. Traitements	26
6.1. Objectifs du traitement	26
6.2. Moyens thérapeutiques.....	26
6.2.1. Règles hygiéno-diététiques	27
6.2.2. Antidiabétiques oraux.....	27
6.2.3. Insulinothérapie	28
6.3. Séquences thérapeutiques	29
6.4. Education du patient	31
7. Complications.....	31
7.1. Complications métaboliques aiguës.....	31
7.2. Complications chroniques.....	32
8. Prévention du diabète de type 2.....	33
Chapitre 2 : Classification des antidiabétiques oraux.....	34
1. Les insulinosécréteurs.....	34
1.1. Les sulfamides hypoglycémiantes ou sulfonyles.....	34
1.1.1. Spécialités.....	34
1.1.2. Mode d'action.....	35
1.1.3. Structure et pharmacocinétique.....	35
1.1.4. Indications et modalités de prise	36
1.1.5. Effets indésirables	36
1.1.6. Contre-indications et interactions médicamenteuses	36
1.1.7. Bénéfices.....	36
1.1.8. Risques	37
1.2. Les glinides	37
1.2.1. Spécialités, mode d'action, structure et pharmacocinétique.....	37
1.2.2. Indications et modalités de prise	38

1.2.3.	Effets indésirables	38
1.2.4.	Contre-indications et interactions médicamenteuses	38
1.2.5.	Bénéfices et risques	38
2.	Les biguanides	39
2.1.	Les spécialités	39
2.2.	Mode d'action.....	39
2.3.	Structure et pharmacocinétique	39
2.4.	Indications, posologies et modalités de prise.....	40
2.5.	Effets indésirables.....	40
2.6.	Contre-indications et interactions médicamenteuses.....	40
2.7.	Bénéfices et risques.....	40
3.	Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	41
3.1.	Spécialités et mode d'action	41
3.2.	Structure et pharmacocinétique	41
3.3.	Indications et modalités de prise.....	42
3.4.	Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses.....	42
3.5.	Bénéfices et risques.....	42
4.	Glitazones ou thiazolidinédiones	42
4.1.	Les spécialités	42
4.2.	Mode d'action.....	43
4.3.	Structure et pharmacocinétique	44
4.4.	Indications et modalités de prise.....	44
4.5.	Effets indésirables.....	44
4.6.	Contre-indications et interactions médicamenteuses.....	45
4.7.	Bénéfices	45
4.8.	Risques.....	45
5.	Médicaments ayant un effet insulinosécréteur et β -protecteur	46
Chapitre 3 : Les incrétinomimétiques et les inhibiteurs de la DPP-4.....		47
1.	Les incrétones	47
1.1.	Synthèse, sécrétion et dégradation du GLP-1	48
1.2.	Mécanisme d'action du GLP-1	49
1.3.	Effets physiologiques du GLP-1.....	50
1.3.1.	Stimulation de la sécrétion de l'insuline.....	50
1.3.2.	Inhibition de la sécrétion du glucagon	50
1.3.3.	Effets sur la prise alimentaire, la vidange gastrique et le poids.....	50
1.3.4.	Autres actions du GLP-1	51
1.4.	Stratégies thérapeutiques basées sur le GLP-1.....	51
2.	Les inhibiteurs de la DPP-4.....	54
2.1.	Spécialités	54
2.2.	Formes pharmaceutiques et présentations.....	55
2.3.	Structures et compositions.....	56
2.4.	Mode d'action.....	58
2.5.	Données cliniques.....	60
2.5.1.	Indications thérapeutiques.....	60
2.5.2.	Posologies et modalités de prises	62
2.5.3.	Contre-indications	63
2.5.4.	Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	63
2.5.5.	Interactions médicamenteuses.....	65
2.5.6.	Grossesse et allaitement.....	67
2.5.7.	Conduite et utilisation de machines.....	68
2.5.8.	Effets indésirables	69

2.5.8.1.	Sitagliptine	69
2.5.8.2.	Vildagliptine	70
2.5.8.3.	Saxagliptine	72
2.5.8.4.	Janumet® et Velmetia®	73
2.5.8.5.	Eucréas®	75
2.5.9.	Surdosage	76
2.6.	Propriétés pharmacologiques	77
2.6.1.	Propriétés pharmacodynamiques	77
2.6.2.	Propriétés pharmacocinétiques	83
2.6.3.	Données de sécurité pré-clinique	85
2.7.	Données pharmaceutiques	87
3.	Les incrétinomimétiques	89
3.1.	BYETTA ® : exénatide	89
3.1.1.	Formes et présentations	89
3.1.2.	Structure et composition	90
3.1.3.	Mode d'action	90
3.1.4.	Données cliniques	93
3.1.4.1.	Indications	93
3.1.4.2.	Posologies	93
3.1.4.3.	Contre-indications	94
3.1.4.4.	Mises en garde et précautions	94
3.1.4.5.	Interactions médicamenteuses	95
3.1.4.6.	Grossesse et allaitement	96
3.1.4.7.	Conduite et emploi de machines	96
3.1.4.8.	Effets indésirables	96
3.1.4.9.	Surdosage	98
3.1.5.	Propriétés pharmacologiques	99
3.1.5.1.	Pharmacodynamie	99
3.1.5.2.	Pharmacocinétique	102
3.1.5.3.	Données de sécurité pré-clinique	103
3.1.6.	Incompatibilités	103
3.1.7.	Conditions de conservation	103
3.1.8.	Modalités de manipulation et d'élimination	104
3.1.9.	Prescription, délivrance et prise en charge	104
3.1.10.	Utilisation du stylo	105
3.2.	VICTOZA ® liraglutide	108
3.2.1.	Formes et présentations	108
3.2.2.	Composition	108
3.2.3.	Indications	108
3.2.4.	Posologies et mode d'administration	109
3.2.5.	Contre-indications	109
3.2.6.	Mises en garde et précautions d'emploi	110
3.2.7.	Interactions médicamenteuses	110
3.2.8.	Grossesse et allaitement	111
3.2.9.	Conduite et utilisation de machines	112
3.2.10.	Effets indésirables	112
3.2.11.	Surdosage	115
3.2.12.	Pharmacodynamie	115
3.2.13.	Pharmacocinétique	119
3.2.14.	Données de sécurité pré-clinique	120
3.2.15.	Incompatibilités	121
3.2.16.	Modalités de conservation	121

3.2.17. Modalités de manipulation et d'élimination.....	121
3.2.18. Prescription, délivrance et prise en charge	121
Chapitre 4 : Place des nouveaux antidiabétiques oraux	122
1. Recommandations de la Haute Autorité de Santé	122
1.1. Recommandations générales et objectifs	122
1.2. Prise en charge non médicamenteuse.....	123
1.2.1. Diététique et hygiène de vie	123
1.2.2. Education thérapeutique.....	123
1.3. Médicaments destinés à normaliser la glycémie.....	123
1.4. Stratégie thérapeutique pour obtenir la normalisation glycémique.....	124
1.4.1. Traitement initial	124
1.4.2. HbA1C > à 6,5 % malgré 6 mois de prise en charge hygiéno- diététique.....	124
1.4.3. Echec des monothérapies : HbA1C > 6,5 % après 6 mois.....	125
1.4.4. Echec de la bithérapie : l'HbA1c dépasse 7 % après 6 mois ou plus	125
1.4.5. Echec de la trithérapie : HbA1c à 8%.....	125
1.4.6. Insulinothérapie du diabète de type 2.....	125
2. L'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)	126
3. Place des inhibiteurs de la DPP-4 et des analogues du GLP-1	128
3.1. Sitagliptine	128
3.1.1. Etude de pharmacodynamie chez le sujet sain	128
3.1.2. Etude de pharmacodynamie chez le diabétique de type 2	130
3.1.3. Sitagliptine seule (metformine contre-indiquée ou non tolérée)....	131
3.1.4. Efficacité et tolérance de le sitagliptine en association à la metformine	132
3.1.5. Sitagliptine en association avec un agoniste des récepteurs PPAR γ	137
3.1.6. Sitagliptine en association à un sulfamide \pm metformine.....	138
3.1.7. Addition de sitagliptine chez des patients non contrôlés par la metformine et un agoniste PPAR γ	140
3.1.8. Sitagliptine ajoutée à l'insuline seule ou en association à la metformine	141
3.2. Vildagliptine.....	143
3.2.1. Effets de la vildagliptine sur le contrôle glycémique	143
3.2.2. Efficacité et tolérance de la vildagliptine comparée au glimepiride, chez des patients insuffisamment équilibrés sous metformine.....	146
3.2.3. Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de la vildagliptine et de la pioglitazone en association à la metformine.....	148
3.3. Saxagliptine	150
3.3.1. Efficacité et tolérance de la saxagliptine ajouté à la metformine ..	150
3.3.2. Saxagliptine ajoutée à une thiazolidinedione.....	152
3.4. Exenatide.....	155
3.4.1. Effets de l'exenatide sur le contrôle glycémique chez des patients diabétiques de type 2 traités par la metformine et un sulfamide	155
3.4.2. Effets de l'exenatide sur le contrôle glycémique et le poids chez des patients diabétiques de type 2 traités par metformine.....	157
3.4.3. Effets de l'exenatide sur le contrôle glycémique chez des patients diabétiques de type 2 traités par sulfamide hypoglycémiant.	159
3.5. Liraglutide	160
3.5.1. Liraglutide en association à un sulfamide hypoglycémiant.....	160
3.5.2. Liraglutide en association à la metformine	162

3.5.3. Liraglutide en comparaison au glimepiride en monothérapie	164
3.5.4. Liraglutide versus exenatide	166
3.6. Place dans la stratégie thérapeutique	168
Conclusion	173
Bibliographie	175

Remerciements

A Monsieur Jacques BUXERAUD,
Professeur de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique,

Qu'il soit remercié de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence et la direction de cette thèse. Je le prie de trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A Madame Christelle POUGET,
Maître de Conférences de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique,

Je lui exprime ma reconnaissance pour avoir bien voulu juger ce travail. Qu'elle veuille accepter mes remerciements et l'assurance de mon profond respect.

A Monsieur Olivier DARON,
Docteur en pharmacie,

Qui m'a prodigué de précieux conseils et qui me fait l'honneur de faire partie de mon jury. Merci pour votre accueil au sein de votre équipe officinale.

A Madame Françoise DARON,
Docteur en pharmacie,

Qui a participé avec son époux et toute l'équipe officinale à assurer ma formation. Qu'elle reçoive ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mes parents, Romain, mon frère, ma grand-mère, ma famille et mes amis,

Pour l'affection et le réconfort que je trouve toujours
auprès d'eux.

Introduction

Le diabète de type 2 est une maladie complexe de part son étiopathogénie (effets combinés de la prédisposition génétique et de l'environnement) et sa physiopathologie (bipolarité avec déficit insulinosécrétoire et insulino-résistance). Par ailleurs, il s'agit d'une maladie dynamique qui s'aggrave progressivement avec le temps, ce qui requiert des ajustements thérapeutiques successifs.

Le traitement pharmacologique comprend soit des médicaments insulinosécréteurs, soit des médicaments insulinosensibilisateurs, soit généralement dans un second temps une combinaison des deux (classiquement, metformine et sulfamides hypoglycémifiants).

En cas d'échec du traitement antidiabétique oral optimisé, associé aux mesures hygiéno-diététiques, la seule solution, jusqu'à présent, était d'envisager le passage à l'insuline, seule ou en combinaison avec des antidiabétiques oraux. Certes, l'insulinothérapie est capable d'améliorer le contrôle glycémique, mais elle impose diverses contraintes et notamment des injections (pluri)-quotidiennes, la pratique d'une autosurveillance glycémique, l'ajustement des doses d'insuline aux résultats glycémiques et la survenue possible d'accidents hypoglycémiques.

De plus, l'insulinothérapie chez le patient diabétique de type 2 favorise une prise pondérale, d'autant plus marquée que le patient est mal équilibré lors du passage à l'insuline et qu'il n'adhère pas correctement aux conseils diététiques prescrits. Cette prise de poids est particulièrement délétère chez des patients qui, dans près de 80 % des cas, sont déjà en surpoids et présentent un syndrome métabolique aggravé par l'adiposité abdominale, responsable d'un risque élevé de maladies cardiovasculaires.

L'idéal serait donc de disposer d'un médicament qui améliore le contrôle glycémique, sans entraîner un risque exagéré d'hypoglycémie, tout en favorisant une perte pondérale.

Parmi les stratégies thérapeutiques novatrices envisagées, celles fondées sur le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et l'effet « incréline » paraissent particulièrement prometteuses.

L'effet « incrétine » correspond à la stimulation de la sécrétion d'insuline par des hormones intestinales : le GIP (glucose-dependent insulintropic peptide) et le GLP-1. Ces deux hormones sont stimulées par la prise alimentaire et sécrétées au niveau de l'estomac et de l'intestin proximal. Elles ont plusieurs actions :

- stimulation de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose (action uniquement glucose-dépendante), produisant un effet initiateur et potentialisateur de l'insulinosécrétion ;
- inhibition de la sécrétion de glucagon ;
- ralentissement de la vidange gastrique et diminution de la prise alimentaire, et ainsi perte de poids ;
- effets sur la croissance et la survie des cellules β : augmentation de la masse β cellulaire par une stimulation de la prolifération et de la néogenèse des cellules β , et/ou par une réduction de l'apoptose de ces mêmes cellules.

Deux types de médicaments ont été développés pour utiliser l'effet « incrétine » en thérapeutique.

- Les incrétinomimétiques ou agonistes du GLP-1 : ils agissent comme le GLP-1 naturel en stimulant les récepteurs de celui-ci ; ils induisent une concentration élevée pharmacologique de GLP-1. Il existe actuellement deux molécules sur le marché : le liraglutide (VICTOZA®) et l'exénatide (BYETTA®).
- Les inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4, enzyme qui inactive le GLP-1) : ils inhibent la dégradation du GLP-1 endogène ce qui permet d'augmenter sa demi-vie et sa concentration plasmatique et ainsi son effet insulinosécréteur physiologique. Il existe actuellement trois molécules sur le marché : la sitagliptine (JANUVIA® et XELEVIA®), la vildagliptine (GALVUS®) et la saxagliptine (ONGLYZA®). Ces molécules peuvent être associées à la metformine dans EUCREAS® (vildagliptine), JANUMET® et VELMETIA® (sitagliptine).

Chapitre 1 : Rappels sur la pathologie du diabète de type 2 et la prise en charge du patient

Le diabète est une maladie lourde de conséquences du fait de ses complications et constitue un véritable problème de santé public sur un plan humain et économique. A l'heure actuelle, les recommandations concernent l'ensemble des actions thérapeutiques ainsi que la précocité de la prise en charge et du diagnostic.

1. Définition [1]

Le diabète est une affection métabolique complexe liée à des facteurs génétiques et environnementaux, et caractérisée par la présence d'une hyperglycémie chronique résultant d'une déficience de la sécrétion d'insuline, d'anomalies de son action sur les tissus cibles, ou de l'association des deux.

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), « le diabète sucré est une affection chronique due soit à une insuffisance génétique ou acquise de la production d'insuline (principale hormone hypoglycémisante de l'organisme permettant notamment l'entrée du glucose dans les cellules) par le pancréas, soit au fait que cette insuline n'est pas assez active. Cette insuffisance provoque une augmentation de la glycémie qui conduit à son tour à des lésions affectant plusieurs appareils ou systèmes et en particulier les vaisseaux et les nerfs ». [2]

D'un point de vue biologique, le diabète se définit par une glycémie à jeun dans le plasma veineux supérieure ou égale à 1,26 g/l soit 7,0 mmol/l et ceci à deux reprises au moins. Il est également caractérisé par une glycémie sur plasma veineux supérieure ou égale à 2 g/l soit 11,1 mmol/l quelque soit le moment par rapport à un repas (avec ou non présence de symptômes de diabète tels que polyurie, polydipsie ou amaigrissement). Il est à noter que l'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) n'est quasiment plus utilisée excepté dans le dépistage du diabète gestationnel (glycémie sur plasma veineux deux heures après l'ingestion de 75 grammes de glucose). Si la glycémie à jeun est comprise entre 1,1 et 1,26 g/l, on parle d'hyperglycémie modérée à jeun et ceci est un facteur de risque de développer un diabète (Tableau 1).

Concentrations de glucose en g/l (mmol/l)			
Sang total			
	Sang veineux	Sang capillaire	Plasma veineux
Diabète			
Glycémie à jeun	≥ 1,10 (6,1)	≥ 1,10 (6,1)	≥ 1,26 (7,0)
2h après l'HGPO	≥ 1,8 (10,0)	≥ 2,00 (11,1)	≥ 2,00 (11,1)
Intolérance au glucose			
Glycémie à jeun	< 1,10 (6,1)	< 1,10 (6,1)	< 1,26 (7,0)
2h après l'HGPO	1,20 – 1,79 (6,7 – 9,9)	1,40 – 1,99 (7,8 – 11,0)	1,40 – 1,99 (7,8 – 11,0)
Hyperglycémie modérée à jeun			
Glycémie à jeun	1,00 – 1,09 (5,6 – 6,0)	1,00 – 1,09 (5,6 – 6,0)	1,10 – 1,25 (6,1 – 6,9)
2h après de l'HGPO	< 1,20 (6,7)	< 1,40 (7,8)	< 1,40 (7,8)

Tableau 1 : Critères diagnostiques du diabète, de l'intolérance au glucose et de l'hyperglycémie modérée à jeun suivant les conditions de prélèvement. [1]

Le mot « diabète » rassemble plusieurs affections, qui ont en commun une hyperglycémie et des complications dégénératives, mais de pathogénies différentes et donc de traitements différents. On distingue deux grandes formes de diabète :

- le diabète de type 1 pour lequel le pancréas ne produit pas l'insuline. Il survient le plus souvent pendant l'enfance ou l'adolescence, mais aussi parfois à l'âge adulte. Il existe une forme auto-immune et idiopathique ;

- le diabète de type 2 qui se caractérise par une inaptitude de l'organisme à réagir convenablement à l'action de l'insuline sécrétée par le pancréas ; il est le plus fréquent et représente environ 90 % des cas ; il apparaît généralement à l'âge adulte mais peut survenir pendant l'adolescence ; il est le plus souvent asymptomatique et sa découverte se fait de manière fortuite ; son diagnostic, face à une hyperglycémie, repose sur l'existence de facteurs de risque.

Il existe d'autres formes : le diabète gestationnel (intolérance au glucose chez les femmes enceintes) ou des diabètes résultant de conditions spécifiques ou génétiques (diabètes dits secondaires). L'intolérance au glucose et les troubles de la glycémie à jeun sont des stades intermédiaires entre l'état normal et le diabète.

2. Epidémiologie

2.1. Données générales [1] [3]

Le diabète peut être considéré comme un véritable problème de santé publique et on parle de plus en plus « d'épidémie de diabète ». Même si le diabète de type 1 est en légère augmentation, c'est avant tout le diabète de type 2 qui fait peser la menace.

L'organisation mondiale de la santé a estimé, à l'échelle mondiale, la prévalence (nombre de cas observés dans une population rapporté au nombre total d'individus de cette population) du diabète, chez l'adulte de plus de 20 ans, à 4 % (soit environ 135 millions de personnes) en 1995 et prévoit que cette prévalence atteindra 5,4 % (soit 299 millions de personnes) en 2025 (Figure 1).

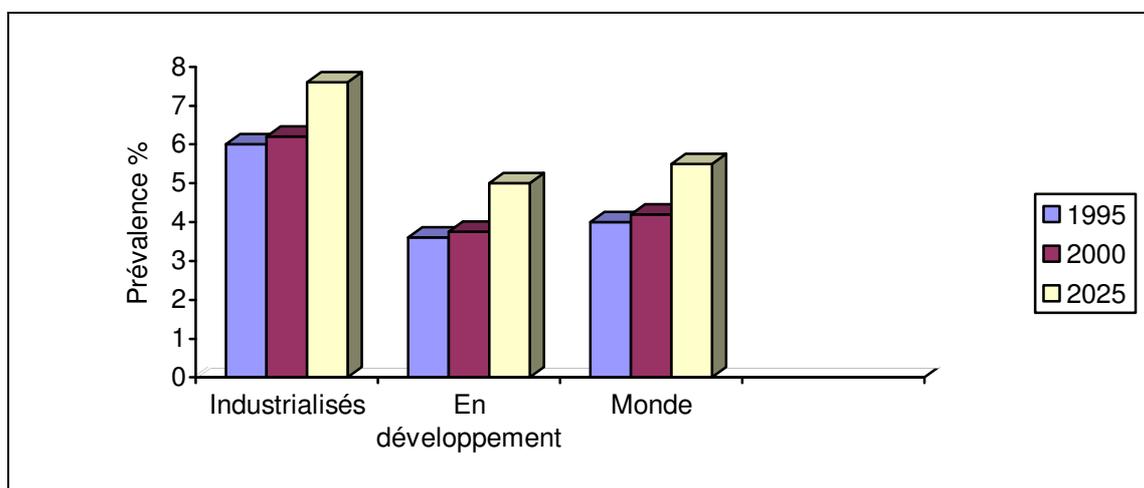


Figure 1 : Prévission à 30 ans de la prévalence (%) du diabète de l'adulte. [1]

Ces chiffres semblent sous-estimés étant donné que l'OMS n'a tenu compte pour établir ces prévisions que de l'évolution démographique et avec l'allongement de l'espérance de vie attendue partout dans le monde, et n'ayant pas pris en considération la croissance de l'obésité, réalité pourtant présente. La prévalence du diabète de type 2 peut atteindre 20 à 30 % dans les pays sous-développés.

En 2005, la prévalence du diabète traité était estimée à 3,8 % en métropole, (en 1999, la prévalence était de 3,2 % soit 1 846 000 cas). Elle est plus élevée dans les départements et territoires d'outre-mer où le passage d'un mode de vie « traditionnel » à un mode « occidental » favorise le développement du diabète. On estime que 80 à 90 % sont des diabètes de type 2. Le taux de prévalence maximum était constaté dans la classe d'âge 70 à 79 ans (10 % environ) en 2005.

Le sexe ratio Homme/Femme est environ de 1. L'âge moyen des diabétiques en France est environ de 63 ans. L'accroissement de la prévalence est environ de 3,2 % par an.

Une augmentation de la prévalence est attendue dans les années futures en raison du vieillissement de la population, de la progression de l'obésité, de l'accroissement démographique, des régimes alimentaires déséquilibrés et de la sédentarité. L'impact de ces facteurs a été évalué par l'INVS (institut national de veille sanitaire), prévoyant un million de diabétiques supplémentaires en 2016 par rapport à 1999 (prévalence de 4,5 %).

D'après les estimations, 1,1 millions de personnes sont mortes du diabète en 2005 dont près de 80 % dans les pays à revenu faible ou moyen. L'OMS prévoit que les décès vont augmenter au cours des dix prochaines années.

Le diabète a un impact financier important du fait du taux élevé de complications. En effet, la principale cause de décès des diabétiques de type 2 sont les complications cardiovasculaires : la morbidité et la mortalité cardiovasculaire y sont multipliées par un facteur 2 à 3 chez l'homme et 4 à 5 chez la femme.

Les mises en dialyse liées à des néphropathies du diabète n'ont cessé de croître en France métropolitaine au cours des dix dernières années (environ 20 % des diabétiques). De 35 à 50 % des diabétiques développent une rétinopathie après 20 ans d'évolution. Une polyneuropathie périphérique affecterait 45 % des patients après 25 années d'évolution, alors qu'une neuropathie végétative toucherait 15 % des malades après 10 années d'évolution. Enfin, le diabète est la première cause d'amputation traumatique et de cécité (avant 50 ans) dans les pays développés.

De plus, le diabète est une maladie coûteuse, pour le malade et sa famille, mais aussi pour les autorités sanitaires en raison de sa chronicité, de la gravité de ses complications et des moyens qui doivent être mis en œuvre pour les combattre.

La progression du diabète de type 2 revêt actuellement une allure pandémique. Cette évolution accélérée touche les pays industrialisés et en voie de développement.

Il est donc essentiel, par des moyens de prévention et de prise en charge adaptés, de surveiller sa fréquence, sa progression, ses particularités, ainsi que la qualité de la prise en charge médicale des personnes diabétiques.

2.2. Epidémiologie du diabète de type 2 [1]

Les sujets atteints de diabète de type 2 représentent plus de 90 % des diabétiques. A l'échelle de la planète, la prévalence du diabète de type 2 peut être assimilée en première approximation à la prévalence du diabète tous types confondus. La prévalence est plus élevée actuellement dans les pays industrialisés.

En France, grâce au SIAM (Système d'Information de l'Assurance Maladie), des données précises concernant la prévalence du diabète sont disponibles depuis 1998. Le SIAM enregistre toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux, en particulier les médicaments.

Ainsi, en France métropolitaine, la prévalence a été estimée à environ 3 % en 1998. La répartition en fonction du mode de traitement indique que 14,8 % de ces patients sont traités par l'insuline seule. A cela, il faut ajouter les diabétiques de type 2 non diagnostiqués qui ne sont pas dénombrés. Le nombre avoisine très certainement les 2.000.000 en France. La prévalence du diabète traité subit un accroissement de 3,2 % par an. En France, l'incidence annuelle du diabète diagnostiqué et traité est estimée à un peu plus de 2 pour mille.

En 2002, le diabète figurait au deuxième rang dans la fréquence de prise en charge des affections longues durées (ALD). En 1999, on a dénombré 9779 décès par diabète en cause initiale (2/3 après 75 ans). La part du diabète dans la mortalité générale est de 1,8 % mais elle varie en fonction de l'âge (maximale entre 65 et 74 ans). Le taux de décès, standardisé par âge, est de 16,0 pour 100 000 pour l'ensemble de la population. Ce taux est plus élevé chez les hommes que chez les femmes et augmente fortement avec l'âge.

3. Physiopathologie du diabète de type 2

Le diabète de type 2 dans sa forme « commune » est une maladie hétérogène et surtout multifactorielle qui résulte de la conjonction de facteurs génétiques et environnementaux. Il se caractérise par deux anomalies essentielles :

- altération de l'insulinosécrétion des cellules β (parallèlement à l'importance de l'hyperglycémie ou « glucotoxicité » et à l'ancienneté du diabète) ;
- anomalie des effets de l'insuline sur ses tissus cibles dont le muscle squelettique et le foie (insulinorésistance).

3.1. Régulation de l'homéostasie glucidique et pancréas [4]

Le système de régulation de l'homéostasie glucidique repose sur un état d'équilibre entre les apports de glucose dans la circulation sanguine (R_a) et le captage du glucose sanguin par les tissus utilisateurs (R_d). Les organes producteurs de glucose sont le foie, les reins et l'intestin. Les organes utilisateurs sont l'intestin, le cerveau, les muscles squelettiques, les tissus adipeux et les reins (Figure 2).

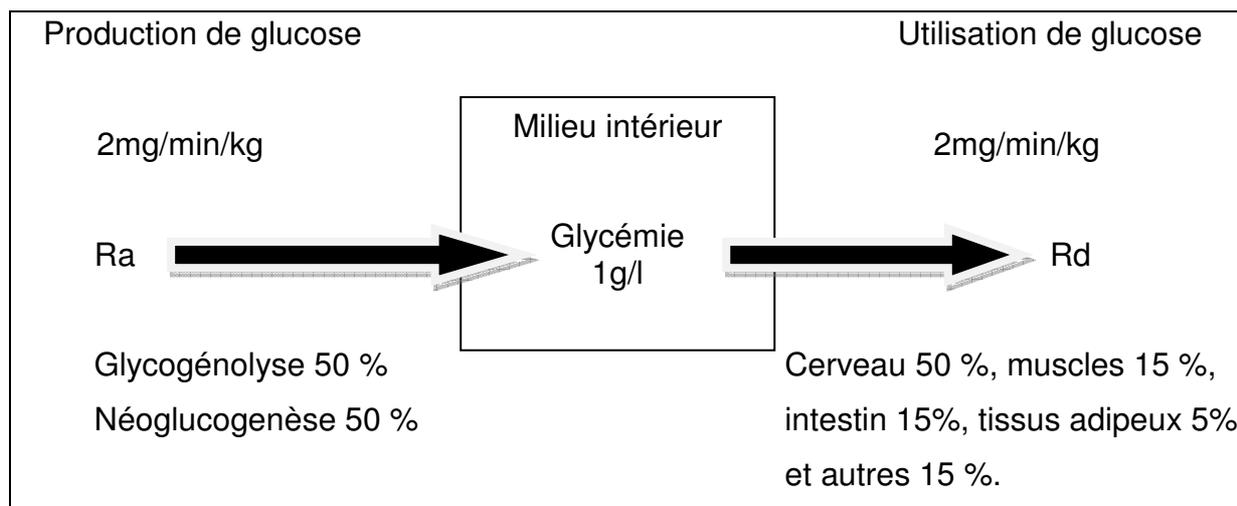


Figure 2 : Homéostasie glucidique en période post-absorptive. [4]

Le pancréas est constitué d'un tissu exocrine qui produit les enzymes nécessaires à la digestion, et d'un tissu endocrine (îlots de Langerhans) qui synthétise et sécrète les principales hormones régulatrices de l'homéostasie énergétique : l'insuline (par les cellules β) et le glucagon (par les cellules α).

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante. Sa production et sa sécrétion par la cellule β du pancréas sont très étroitement contrôlées. La transcription du gène de l'insuline est sous le contrôle de nombreux facteurs. Le glucose est le régulateur le plus important, mais des hormones (glucagon-like peptide-1, growth hormone, prolactine...) sont aussi capables de moduler l'expression du gène. Le contrôle de la sécrétion de l'hormone fait appel à une boucle élémentaire de régulation qui lie la concentration des nutriments, en premier lieu le glucose, à la sécrétion d'insuline. Des agents modulateurs, hormonaux ou nerveux se greffent sur cette boucle pour atténuer ou amplifier cette sécrétion. L'insuline stimule l'utilisation du glucose par les tissus périphériques en participant au transport du glucose. Elle stimule également la synthèse de glycogène, des lipides et des protéines.

3.2. Déroulement en trois phases [4] [5] [6]

La régulation glycémique normale dépend d'une balance entre la production hépatique de glucose, la consommation par les tissus périphériques et la production d'insuline par la cellule β . Chez le sujet normal, la fonction cellulaire β s'adapte à la sensibilité périphérique des tissus en augmentant l'insulinosécrétion de façon à prévenir une hyperglycémie à jeun. Dans le diabète de type 2, l'élévation de la glycémie à jeun témoigne d'une défaillance de la cellule β engendrant une production d'insuline insuffisante par rapport aux besoins, la production hépatique de glucose n'est plus alors suffisamment contrôlée et augmente contribuant ainsi à l'élévation de la glycémie. Le défaut de l'insulinosécrétion est la conséquence soit d'un dysfonctionnement des îlots soit d'une diminution de leur nombre, soit de l'association des deux.

L'hyperglycémie est ainsi due à une réduction du captage du glucose et à une production glucosée hépatique excessive, liées à une diminution de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité.

3.2.1. Insulinorésistance initiale compensée par une hypersécrétion pancréatique d'insuline

Au stade initial, l'insuline est sécrétée en excès par le pancréas (hyperinsulinisme) pour combattre l'insulinorésistance des tissus périphériques. Cette insulinorésistance signifie qu'il faut une sécrétion plus importante d'insuline, à un niveau de glycémie identique, pour normaliser la glycémie en raison d'une diminution de l'efficacité périphérique de l'insuline. Cette insulinorésistance est essentiellement musculaire et hépatique.

Au niveau musculaire, il a été observé une diminution du transport du glucose, de l'oxygénation du glucose et de la synthèse du glycogène, sous l'effet de l'insuline. La résistance musculaire à l'insuline a des mécanismes multiples :

- défaut du transport musculaire du glucose et de la synthèse musculaire du glycogène, en partie génétiquement déterminés ;
- augmentation du taux d'acides gras libres circulants provenant d'un excès de graisses péri-viscérales ;
- dépôts de triglycérides intramusculaires et auto-aggravation de la résistance musculaire par l'hyperglycémie chronique elle-même.

Au niveau hépatique il a été observé une augmentation de la néoglucogénèse. L'hyperproduction hépatique de glucose serait secondaire au flux portal des acides gras libres qui favorisent la synthèse des triglycérides et stimulent la néoglucogénèse.

L'insulinorésistance survient sur un terrain génétique de susceptibilité puisqu'elle est retrouvée au niveau musculaire chez les enfants ayant une tolérance glucidique strictement normale mais ayant deux parents diabétiques de type 2. Le vieillissement de la population et les habitudes de vie des sociétés industrialisées sont en cause dans le déterminisme de l'insulinorésistance. Les facteurs favorisants sont :

- le surpoids (Indice de masse corporelle ou IMC > 25) et l'obésité (IMC > 28) ; l'insulinorésistance est liée à l'obésité car l'obèse non diabétique est insulino-résistant mais garde une tolérance normale au glucose ; les acides gras libres diminuent l'entrée du glucose dans les tissus s'opposant à l'action de l'insuline ;
- la répartition abdominale androïde des graisses et la sédentarité.

3.2.2. Hyperglycémie secondaire : absence de compensation suffisante de l'insulinorésistance, diabète non insulinorequérant

Avec l'âge ou l'aggravation de l'obésité, l'insulinorésistance augmente et la sensibilité à l'insuline diminue. Les cellules β pancréatiques essaient de compenser cette diminution de sensibilité en augmentant leur sécrétion d'insuline mais pas suffisamment. Chez des sujets sans prédispositions génétiques, l'augmentation des besoins en insuline est compensée par une insulinosécrétion accrue, ce qui permet de garder une glycémie normale. En revanche, chez les sujets prédisposés à un diabète de type 2, l'incapacité de la cellule β à répondre à l'augmentation des besoins conduit à une élévation progressive de la glycémie puis à un diabète franc. Ce mécanisme est appelé « phénomène de compensation » de l'insulinorésistance par la cellule β , et c'est sa défaillance qui est à l'origine du diabète de type 2.

Le défaut de l'insulinosécrétion est la conséquence d'anomalies fonctionnelles des îlots (altération de la pulsabilité insulinosécrétoire de l'îlot, diminution de la réponse sécrétoire, anomalie sécrétoire avec augmentation du rapport pro-insuline/insuline) ou d'une perte de masse cellulaire β ou des deux. Une fois l'hyperglycémie installée, l'insulinosécrétion décline avec le temps du fait de la glucotoxicité et de la lipotoxicité.

3.2.3. Insulinopénie tardive : « épuisement » pancréatique, diabète insulinorequérant

L'insulinorésistance progresse et l'hyperglycémie chronique devient toxique pour le pancréas (glucotoxicité) qui ne parvient plus à augmenter sa sécrétion d'insuline (insulinopénie). L'insulinodéficiência est également aggravée par l'augmentation des acides gras circulants (lipotoxicité). Ce n'est qu'au stade où le diabète de type 2 devient insulinorequérant (ou insulinopénique) qu'une insulinothérapie sera envisagée (Figure 3).

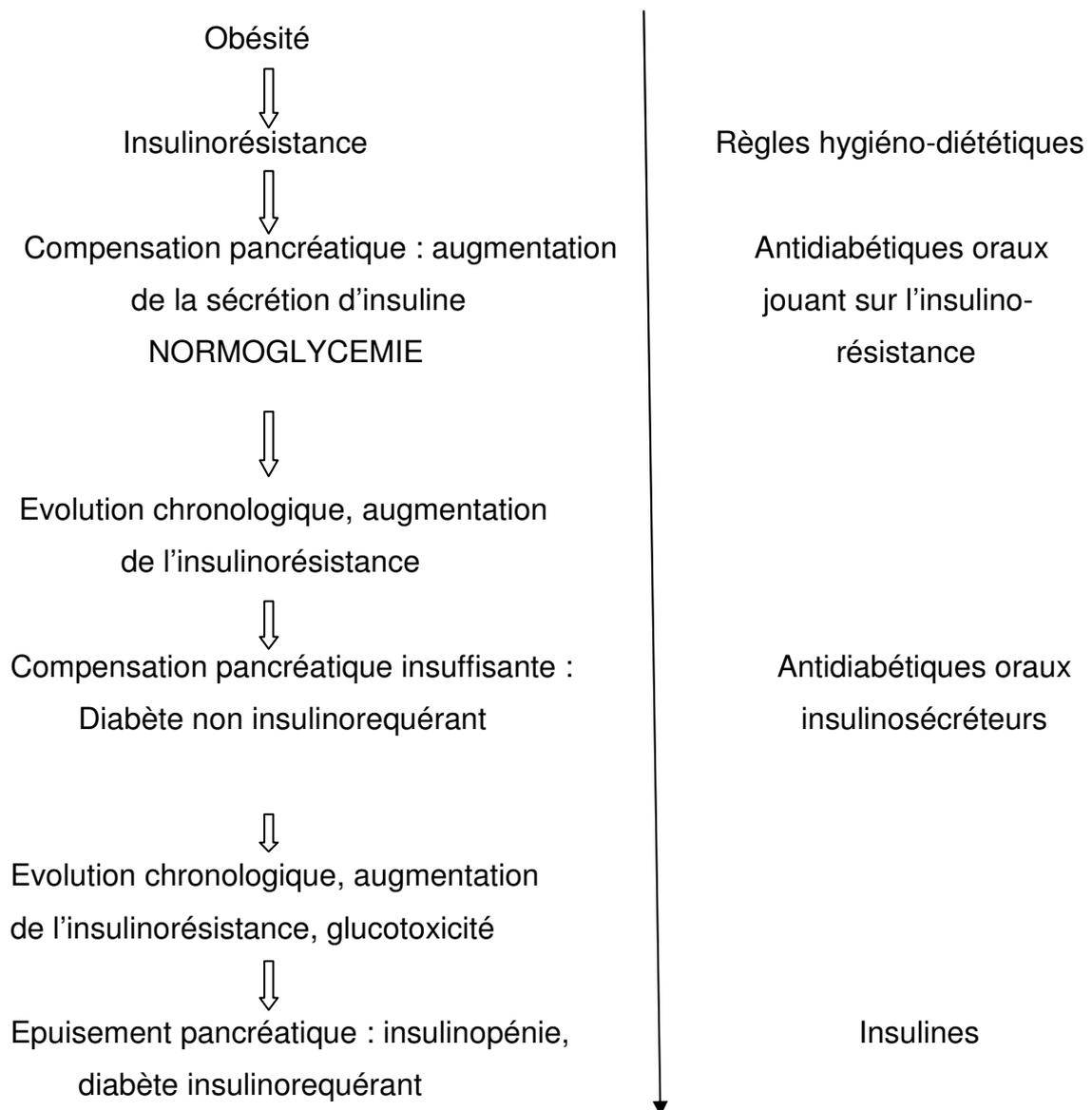


Figure 3 : Installation du diabète insulinorequérant. [5]

3.3. Terrain génétique [5]

La prédisposition héréditaire est importante dans le diabète de type 2 : lorsque l'un des parents est diabétique, le risque pour les enfants est de 30 %, lorsque les deux parents sont diabétiques, le risque est d'environ 50 %. La prédisposition génétique favoriserait l'insulinorésistance musculaire, la répartition androïde des graisses, et possiblement une défaillance de la cellule β insulinosécrétrice (Figure 4).

Un interrogatoire, à la recherche d'antécédents familiaux de diabète chez les sujets obèses est systématiquement réalisé.

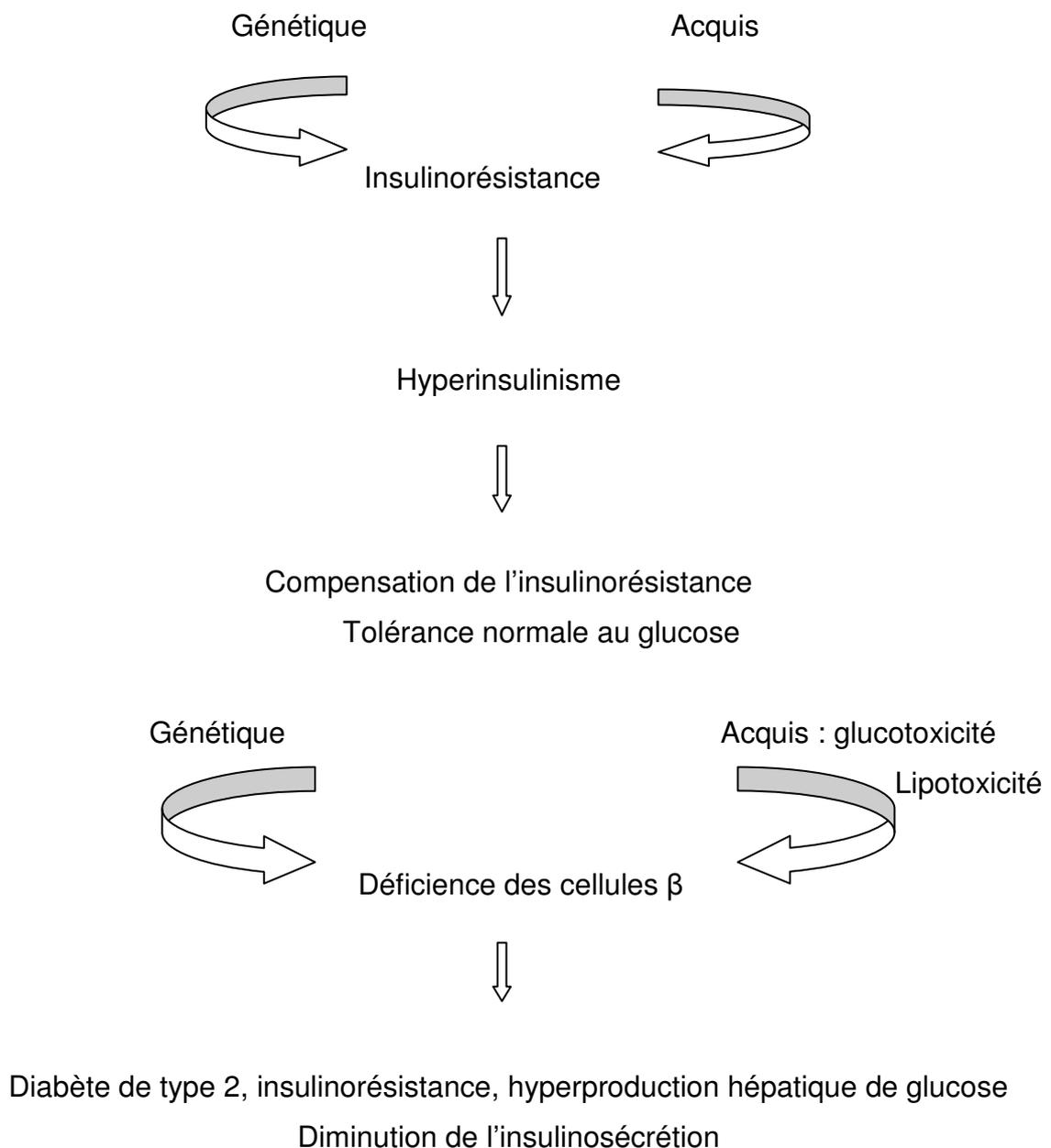


Figure 4 : Etiologies du diabète de type 2. [5]

4. Diagnostic [1] [5]

On a pu constater qu'une hyperglycémie existe souvent de nombreuses années avant la découverte du diabète. Le retard de diagnostic a été évalué à 5 ans.

4.1. Dépistage

Le dépistage « opportuniste » se fait sur des critères de facteurs de risque :

- personnes de plus de 45 ans ;
- surpoids, surtout si la répartition des graisses est abdominale ou si le surpoids est associé à une inactivité physique ;
- antécédents familiaux (parents ou fratrie) de diabète de type 2 ;
- origine ethnique non caucasienne et/ou migrant ;
- antécédents de diabète gestationnel ou d'accouchement d'un nouveau-né pesant plus de 4 kg ou antécédent de diabète transitoire à l'occasion d'un stress majeur ou d'une corticothérapie, dyslipidémie, hypertension artérielle...

L'outil de dépistage est la mesure de la glycémie (à jeun, lors d'une HGPO, à n'importe quel moment) sur prélèvement capillaire ou veineux ou sur le dosage de l'HbA1c ou hémoglobine glyquée, représentée par un pourcentage. L'HbA1c est le reflet des glycémies des 2 à 3 derniers mois. Le glucose se fixe sur les différentes protéines et en particulier l'hémoglobine au prorata de son niveau dans le sang. La glycation augmente quand la glycémie chronique est élevée. L'hémoglobine glyquée dont la fraction A1c est la mieux caractérisée, évalue le niveau glycémique des trois derniers mois. Un diabète est bien équilibré entre 6,5 et 7 %. Pour établir définitivement le diagnostic, il est nécessaire de réaliser deux mesures de la glycémie à jeun sur prélèvement veineux.

4.2. Contexte

Le diabète de type 2 se caractérise typiquement par la découverte fortuite d'une hyperglycémie chez un sujet de plus de 40 ans avec un surpoids ou une obésité. Le plus souvent, on retrouve une hérédité familiale de diabète non insulino-dépendant. Il est souvent associé à une hypertension artérielle essentielle et/ou à une hypertriglycéridémie et/ou à une hypo HDL-cholestérolémie.

4.3. Signes fonctionnels

Au stade initial, la symptomatologie clinique est très pauvre. Le plus souvent, la découverte se fait de façon fortuite dans le cadre d'un bilan systématique, d'une évaluation des facteurs de risques cardiovasculaires, d'une surveillance chez un patient en surpoids avec des antécédents familiaux de diabète ou après un épisode inaugural d'infarctus du myocarde.

Sur le plan clinique, la phase non insulinorequérante est silencieuse. Très rarement, le diabète de type 2 sera découvert en présence d'une hyperglycémie élevée avec une défaillance insulinique se traduisant par un syndrome cardinal (polyuro-polydipsie et amaigrissement associés très rarement à une cétonurie) et donc une évolution vers l'insulinorésistance. Ce tableau de décompensation fait habituellement suite à une prise de poids progressive sur de nombreuses années, le poids ayant atteint son maximum avant l'apparition des signes fonctionnels.

On procède à un interrogatoire concernant :

- l'histoire du poids (surpoids, obésité, régimes éventuels...) ;
- les autres facteurs de risques cardiovasculaires (tabagisme, hypertension, dyslipidémie, antécédents de coronaropathie, sédentarité...) ;
- les antécédents familiaux de diabète de type 2 ou de diabète gestationnel ou d'enfants macrosomes ;
- les signes pouvant faire évoquer un diabète secondaire (absence de surpoids, altération de l'état général, amaigrissement...).

On réalise un examen clinique complet à la recherche de complications (dans 30 % des cas de diabète de type 2 une complication chronique est déjà présente à la découverte du diabète). Cet examen comprend :

- poids, taille et indice de masse corporelle ($\text{poids}/\text{taille}^2$) ;
- tension artérielle, pouls, auscultation cardiaque et recherche d'œdème des membres inférieurs ou de plaies au niveau des pieds ;
- signes d'hypercholestérolémie (xanthomes) et bilan lipidique ;
- recherche de complications avec la réalisation d'un examen ophtalmique (fond d'œil, test de l'acuité visuelle), d'un électrocardiogramme et la mesure de la protéinurie des 24 heures, créatininémie, uricémie, microalbuminurie...

Pour confirmer le diagnostic un dosage de la glycémie à jeun est réalisé.

5. Evolution [5]

Le diabète de type 2 évolue systématiquement vers une insulino-requérance. Il est nécessaire d'informer le patient de la nécessité à recourir à l'insuline à un moment de l'évolution de la pathologie. Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et de l'efficacité de la prise en charge qui doit être optimale en termes de glycémie (HbA1c < 6,5 %) mais aussi pour les autres facteurs de risques cardiovasculaires.

6. Traitements [3] [5] [7]

6.1. Objectifs du traitement

L'objectif est d'une part d'assurer le contrôle glycémique c'est à dire ramener les glycémies à des taux aussi proches que possible de la normale (contrôle de l'HbA1c à adapter en fonction de l'âge, de l'ancienneté du diabète et du risque d'hypoglycémie) et d'autre part de contrôler les facteurs de risques associés c'est à dire minimiser le risque d'apparition ou de progression des complications.

Le but du traitement est d'obtenir une HbA1c inférieure à 7 % soit une moyenne glycémique inférieure à 1,50 g/l. En présence de plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires, l'objectif glycémique sera plus strict (HbA1c < 6 %). Afin de prévenir les macroangiopathies, il faut normaliser les facteurs de risques :

- pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg ;
- taux de triglycérides inférieur à 1,5 g/l, taux de HDL-cholestérol supérieur à 0,45 g/l et taux de LDL-cholestérol inférieur à 1,0 g/l en prévention primaire (voire 1g/l en prévention secondaire) ;
- arrêt d'une intoxication tabagique.

Chez les personnes ayant une espérance de vie inférieure à 10 ans et ne présentant aucune complication microvasculaire, l'objectif glycémique doit être révisé afin d'éviter tout risque d'hypoglycémie (glycémie comprise entre 1,5 et 2,5 g/l).

6.2. Moyens thérapeutiques

En première intention, l'objectif est un changement de comportement du patient sur le plan diététique et physique. Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, on introduira un traitement médicamenteux.

6.2.1. Règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques sont indispensables et constituent la première étape du traitement lors de la phase initiale du diabète de type 2. Elles sont toujours appliquées par le patient même sous traitement antidiabétique oral ou insuline d'où l'importance de l'éducation thérapeutique du patient. La perte de poids et les régimes de restriction calorique sont les moyens les plus simples et les plus efficaces pour réduire l'hyperglycémie, l'hyperinsulinisme et l'insulinorésistance chez les patients en surcharge pondérale. Une enquête alimentaire, permettant d'évaluer les apports alimentaires, est systématiquement réalisée lors du bilan initial puis régulièrement.

Le régime proposé est normocalorique et normoglycémique sauf en cas de surcharge pondérale où le régime est hypocalorique de 30 % des rations habituelles. Le régime est équilibré avec :

- 50 à 55 % de glucides ; chaque repas comprend des sucres lents en quantité régulière ; une collation peut être ajoutée en cas d'activité physique ; il faut éviter les sucres à indice glycémique élevé sauf en cas d'hypoglycémie ; les sucres lents à indice glycémique moyen ou bas sont privilégiés ;
- 30 à 35 % de lipides ; il faut diminuer les acides gras saturés (1/3), les acides gras mono-insaturés (1/3) et les acides gras poly-insaturés (1/3) ; les graisses saturées favorisent l'insulinorésistance et l'athérosclérose ;
- 10 à 15 % de protides : 0,8 à 1 g/kg/j.

Pour éviter les grignotages, il faut 3 repas par jour (plus 2 collations). Il faut arrêter le tabac et pratiquer une activité physique régulière (1 heure de marche par jour, 1 à 2 heures de vélo par semaine ou 30 minutes de jogging par semaine).

6.2.2. Antidiabétiques oraux

Les antidiabétiques oraux sont introduits après trois mois d'échec de régime. Un des critères de choix des antidiabétiques oraux est la surcharge pondérale.

On distingue les antidiabétiques qui ont une action sur l'insulinorésistance (biguanides, thiazolidinediones) principalement indiqués chez les patients diabétiques obèses, ceux qui ont une action sur l'insulinosécrétion (sulfamides, glinides) indiqués en première intention chez les patients présentant une obésité peu sévère et les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase indiqués chez les patients présentant des glycémies à la limite supérieure.

Les principaux modes d'action des antidiabétiques oraux sont les suivants :

- stimulation de la sécrétion d'insuline : sulfamides, glinides ;
- diminution de la production hépatique de glucose : metformine ;
- augmentation de la captation musculaire du glucose : glitazones ;
- diminution de l'absorption intestinale des sucres alimentaires : inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ;
- diminution de l'insulinorésistance : sulfamides, glinides, glitazones et metformine ;
- potentialisation de l'action de l'insuline au niveau musculaire : metformine.

Deux nouvelles classes d'agents antidiabétiques viennent d'être présentées : les agonistes des récepteurs du glucagon like peptide-1, mimétiques de l'incrétine, et les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 potentialisant l'activité de l'incrétine.

6.2.3. Insulinothérapie

L'insulinothérapie est instaurée devant un diabète déséquilibré malgré une trithérapie antidiabétique orale à dose maximale et des règles hygiéno-diététiques suivies, et dans lequel l'HbA1c reste supérieure à 7 %. Le diabète est alors insulino-requérant. L'un des premiers signes évocateurs est un amaigrissement puis un syndrome cardinal. En effet, la nécessité de recourir à l'insuline signe l'épuisement pancréatique, en l'absence de compensation de l'hyperglycémie par l'augmentation de la sécrétion insulinique. Cet épuisement survient en moyenne au moins dix ans après la découverte du diabète.

L'insulinothérapie peut être instaurée en association avec des antidiabétiques oraux. Les insulines de durée d'action prolongée (24 heures) sont utilisées pour normaliser la glycémie à jeun et « aider » l'action des antidiabétiques oraux pendant la journée. L'insuline de durée d'action intermédiaire est proposée au coucher pour normaliser la glycémie nocturne et à jeun et les antidiabétiques oraux donnés à partir du matin vont ainsi avoir comme seul effet de normaliser les glycémies post-prandiales. Au stade suivant, si les glycémies sont toujours déséquilibrées, il faudra arrêter les antidiabétiques oraux et passer à un schéma d'insulinothérapie optimisé.

Une autre indication de l'insulinothérapie concerne les contre-indications aux antidiabétiques oraux ou les plaies et infections intercurrentes nécessitant un équilibre glycémique optimal (insulinothérapie transitoire).

6.3. Séquences thérapeutiques

Les séquences thérapeutiques correspondent aux recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé en cas de diabète de découverte récente (Figure 5). Ces recommandations soulignent le caractère indispensable des règles hygiéno-diététiques et de l'activité physique.

L'objectif est une HbA1c inférieure à 6,5 %. Le traitement de première intention est essentiellement la metformine. Il faut se laisser le temps et assurer une progression thérapeutique : règles hygiéno-diététiques, monothérapie, bithérapie, bithérapie et insuline au coucher puis insulinothérapie exclusive.

Il existe des cas particuliers qui n'entrent pas dans cet algorithme thérapeutique :

- chez le sujet âgé où l'HbA1c est moins strict ;
- chez les sujets dont le diabète est d'emblée très déséquilibré, le traitement est une bithérapie (metformine et insulinosécréteur) associée à des règles hygiéno-diététiques et une activité physique ; en cas d'absence d'efficacité (HbA1c > 7 %) au bout de trois mois, l'insulinothérapie doit être envisagée.

L'auto-surveillance glycémique, qui n'est pas nécessaire pour les antidiabétiques oraux, le devient au stade insulinorequérant pour adapter les doses d'insuline.

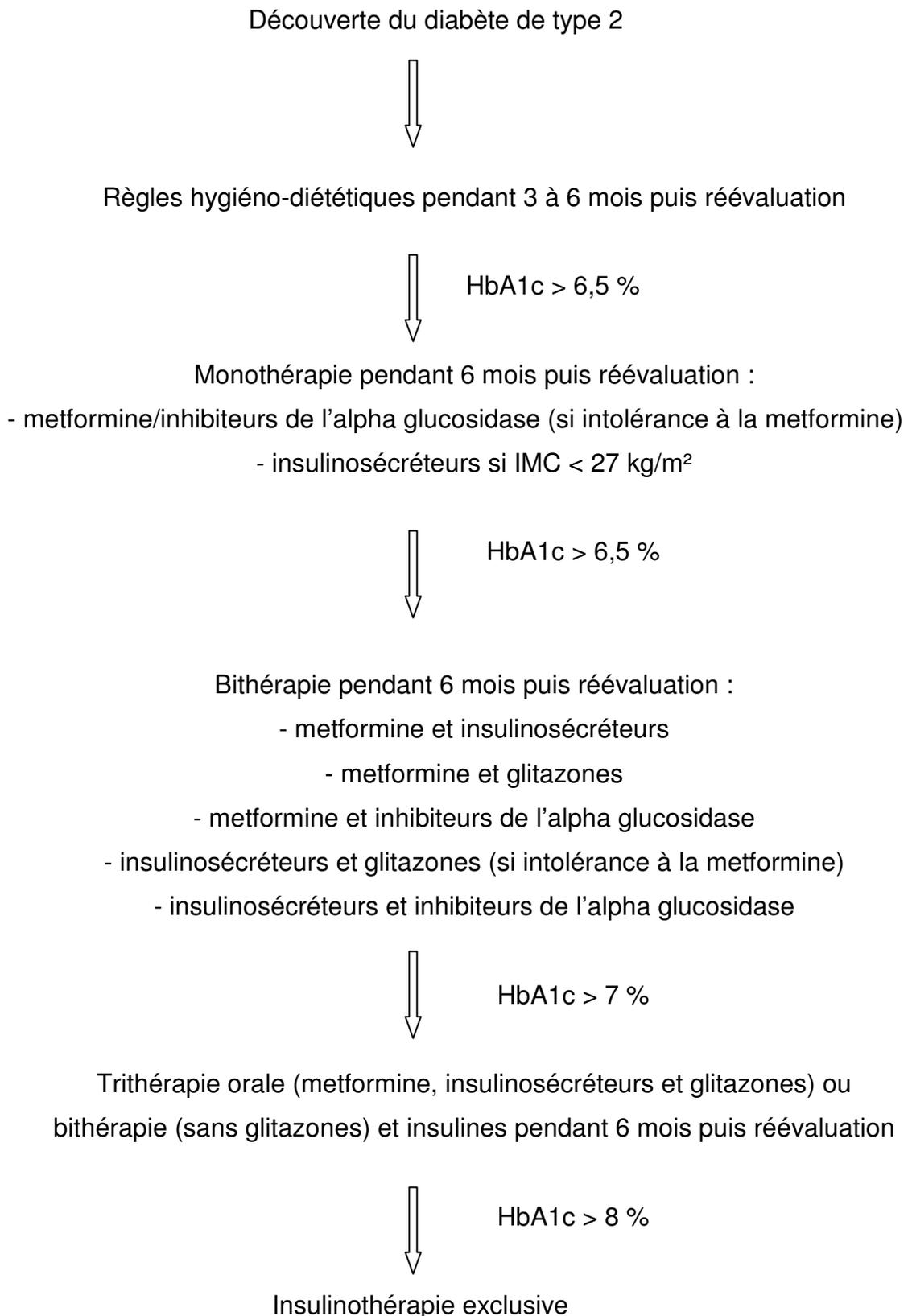


Figure 5 : Séquences thérapeutiques du diabète de type 2. [5]

6.4. Education du patient

Le diabète de type 2 évolue vers le stade d'insulinorequérance d'où l'intérêt porté à l'HbA1c qui reflète la glycémie des trois derniers mois. Il faut réaliser un bilan annuel des complications (examen régulier des pieds et soins par un pédicure, bilan dentaire régulier, fond d'œil, dosage du cholestérol total et des triglycérides, créatininémie et microalbuminurie) et un traitement des autres facteurs de risques cardiovasculaires et en particulier un sevrage tabagique. Il y a un objectif pondéral, lipidique et tensionnel à atteindre. Un suivi par un diabétologue est nécessaire au moins une fois par an. Les règles hygiéno-diététiques étant indispensables, le patient doit avoir une éducation alimentaire et une activité physique adaptée.

Le patient doit être informé des effets secondaires des antidiabétiques oraux, de la conduite à tenir et de la nécessité de l'observance thérapeutique. Au stade de l'insulinothérapie, l'autosurveillance glycémique est indispensable au moins avant chaque injection afin d'adapter les doses d'insuline. Le patient doit être informé des techniques d'injection et de la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie. Les grossesses doivent être planifiées et nécessitent un équilibre glycémique optimal. La contraception doit être adaptée aux risques cardiovasculaires.

7. Complications

Il existe deux grands types de complications : aiguës et chroniques.

7.1. Complications métaboliques aiguës [3] [5] [8] [9] [10]

Les principales complications métaboliques aiguës du diabète pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient sont au nombre de quatre.

- Le coma acidocétosique : l'acidocétose est la conséquence habituelle d'une carence profonde en insuline, rare dans le diabète de type 2 où elle peut survenir à l'occasion d'une prise de poids majeure avec une grande insulinorésistance. Les signes sont une hyperglycémie, une glycosurie, une cétonurie, une acidose métabolique avec une diminution des bicarbonates et du sodium, une hyperkaliémie et une insuffisance rénale fonctionnelle. Le traitement nécessite des doses parfois massives d'insuline.

- Le coma hyperosmolaire : il peut survenir lorsqu'un diabète est brutalement décompensé par une infection, un stress chirurgical ou une corticothérapie. Il est plus fréquent chez le sujet âgé qui ne se réhydrate pas en présence d'une polyurie osmotique. Il se caractérise par une déshydratation massive globale, avec une hyperglycémie majeure, une hyponatrémie, une glycosurie et une hyperosmolarité plasmatique. Le traitement repose sur la réhydratation et l'insulinothérapie intraveineuse.
- Le coma avec acidose lactique : il est plus fréquent chez le sujet âgé ou chez le patient traité par des biguanides. Il se caractérise par une hyperglycémie, une acidose avec un trou anionique élevé et une hyperkaliémie. Le traitement repose sur une oxygénothérapie et une correction de l'acidose (bicarbonates...).
- L'hypoglycémie : la glycémie est inférieure à 2,2 mmol/l soit 0,4 g/l et est associée à des signes de neuroglucopénie. Elle est secondaire au traitement par sulfamides hypoglycémisants ou glinides. Les étiologies sont les médicaments hypoglycémisants (insuline, sulfamides, bêta-bloquants...), l'alcool, le stress, une infection, un traumatisme... Les signes sont des sueurs, des tremblements, une pâleur, une asthénie, des céphalées, des troubles visuels. Le traitement consiste en l'administration de sucres (15 grammes *per os*) ou de sérum glucosé.

Ce sont des urgences médicales nécessitant la mise en place d'un traitement spécifique sans délai. Une recherche systématique, d'un facteur déclenchant ou d'une pathologie intercurrente souvent à l'origine d'une décompensation, est effectuée. Ces complications nécessitent le renforcement de l'éducation du patient et de son entourage pour reconnaître les situations à risques et agir en conséquence.

7.2. Complications chroniques [3] [5]

Le diabète est une maladie chronique dont les complications sont essentiellement liées à l'hyperglycémie chronique et à la durée de l'évolution de la maladie.

- Les complications microangiopathiques (par atteinte des artérioles de moins de 200 μm) sont les rétinopathies, les néphropathies et les neuropathies diabétiques (polynévrites...). Elles sont liées en majeure partie à l'hyperglycémie. L'hypertension artérielle joue un rôle important dans l'aggravation de la microangiopathie diabétique (rétinopathie, glomérulopathie, neuropathie).

- Les complications macroangiopathiques sont liées à une atteinte des gros vaisseaux par une artérosclérose accélérée et conduisent à l'infarctus du myocarde, l'angor, l'hypertension artérielle, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs... La constitution de la macroangiopathie diabétique (maladie coronarienne, vasculocérébrale et artériopathie périphérique), fait intervenir, en plus de la toxicité vasculaire du glucose, l'hypertension artérielle et les anomalies lipidiques. D'où l'importance de la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires et notamment les dyslipidémies qui y sont souvent associées. La macroangiopathie diabétique est considérablement aggravée par le tabagisme qui affecte 20 % des diabétiques.
- Autres complications : infectieuses, psychologiques, mal perforant plantaire...

Ces complications sont des causes essentielles de morbidité et de mortalité du sujet diabétique et elles altèrent considérablement sa qualité de vie d'où la nécessité d'un examen clinique et paraclinique régulier.

8. Prévention du diabète de type 2 [11]

La morbidité due aux complications macro et microvasculaires du diabète de type 2 (principalement les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux, les amputations et les insuffisances rénales) reste lourde malgré les traitements disponibles car elle altère l'état de santé des patients diabétiques, réduit leur espérance de vie, et est une cause de coûts médicaux importants. Ces conséquences du diabète de type 2 représentent un problème de santé publique qui justifie de définir et d'évaluer des stratégies médicales destinées à assurer la prévention du diabète, ou à en retarder le développement. Comme toutes stratégies de prévention, celle du diabète implique de disposer de moyens d'identification des sujets à risque et de paramètres mesurables pour évaluer la progression vers la pathologie à prévenir. La mesure de la glycémie est un test fiable pour détecter l'état pathologique. L'âge, les antécédents familiaux de diabète de type 2, ou personnels de diabète gestationnel, l'indice de masse corporelle, les valeurs glycémiques prédiabétiques, enfin l'existence d'une hypertension artérielle ou d'une dyslipidémie du syndrome métabolique permettent d'évaluer le risque de développer un diabète de type 2.

Chapitre 2 : Classification des antidiabétiques oraux

Le diabète de type 2 résulte de l'interaction complexe de deux anomalies principales, l'insulinorésistance et le déficit insulinosécrétoire. Le maintien au long cours de l'équilibre glycémique, condition essentielle de la prévention des complications macro et microangiopathiques, nécessite le recours à des associations d'agents pharmacologiques dotés de modes d'action complémentaires dès lors que les mesures hygiéno-diététiques et la monothérapie initiale ne permettent plus d'atteindre les objectifs glycémiques. La classification comprend les insulinosécréteurs, les insulinosensibilisateurs et les inhibiteurs de l' α -glucosidase.

1. Les insulinosécréteurs [5] [7] [12] [13]

Les insulinosécréteurs regroupent les sulfamides et les glinides. On peut également y placer les incrétinomimétiques et les incrétinomodulateurs. Ces traitements sont indiqués en première intention chez les patients présentant un diabète de type 2 et une obésité peu sévère et donc une insulinorésistance modérée.

1.1. Les sulfamides hypoglycémisants ou sulfonylurées

1.1.1. Spécialités (Tableau 2)

Dénominations	Spécialités
Carbutamide	GLUCIDORAL [®] : comprimés à 500 mg
Glibenclamide	DAONIL FAIBLE [®] : comprimés à 1,25 mg DAONIL [®] : comprimés à 5 mg * HEMIDAONIL [®] : comprimés à 2,5 mg *
Glibornuride	GLUTRIL [®] : comprimés à 25 mg
Gliclazide	DIAMICRON [®] : comprimés à 60 mg et 30 mg LM*
Glimépiride	AMAREL [®] : comprimés à 1, 2, 3, 4 mg *
Glipizide	GLIBINESE [®] : comprimés à 5 mg * MINIDIAB [®] : comprimés à 5 mg OZIDIA [®] LP : comprimés à 10 mg ou 5 mg

Tableau 2 : Sulfamides (* et médicaments génériques correspondants). [13]

1.1.2. Mode d'action

Le mécanisme d'action principal est un effet insulinosécréteur correspondant à une libération d'insuline préformée. Les sulfamides ont une action directe sur les récepteurs des canaux potassiques situés sur les cellules β du pancréas. En effet, la liaison aux récepteurs entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants, source d'une dépolarisation membranaire et de l'ouverture secondaire des canaux calciques. L'afflux de calcium dans le cytoplasme des cellules β induit l'exocytose des vésicules contenant l'insuline d'une façon similaire à celle observée après stimulation par le glucose. La durée d'action varie entre 8 et 24 heures. Secondairement, les sulfamides diminuent la néoglucogénèse hépatique et donc la synthèse du glucose. Ces médicaments ont également une action retard en sensibilisant les cellules β du pancréas à l'action de l'insuline.

1.1.3. Structure et pharmacocinétique

Les sulfamides ont une structure commune de sulfonylurée (Figure 6) et sont entièrement et rapidement absorbés au niveau digestif. La biodisponibilité est de 90 %. Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques, métabolisés totalement ou partiellement dans le foie et excrétés principalement dans les urines. La demi-vie plasmatique ne reflète pas la durée de l'effet hypoglycémiant.

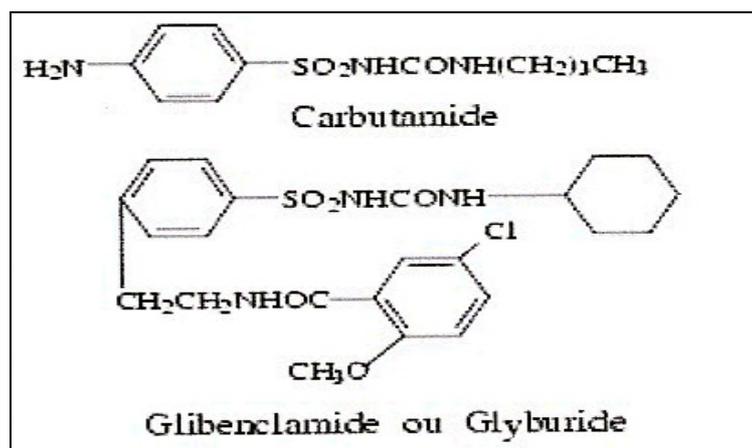


Figure 6 : Structure des sulfonylurées. [13]

1.1.4. Indications et modalités de prise

L'indication des sulfamides est le diabète de type 2 de l'adulte, non équilibré par un régime bien conduit. Les sulfamides se prennent 15 à 30 minutes avant les repas en une à trois prises pour sécréter l'insuline pendant le pic hyperglycémique.

1.1.5. Effets indésirables

Les sulfamides sont en général assez bien tolérés. Les principaux effets secondaires sont les suivants : troubles digestifs, cutanés et hématologiques, risque d'hypoglycémie, prise de poids et effet antabuse. L'hypoglycémie constitue l'effet indésirable le plus fréquent et le plus souvent il s'agit d'accidents mineurs survenant en fin d'après-midi et favorisés par une activité physique inhabituelle.

1.1.6. Contre indications et interactions médicamenteuses

Les principales contre-indications des sulfamides hypoglycémifiants sont : diabète de type 1, antécédents d'allergie aux sulfamides, insuffisance rénale (clairance créatinine < 30 à 40 ml/min) ou hépato-cellulaire, grossesse, allaitement, enfants...

Les sulfamides sont des médicaments à marge thérapeutique étroite. Certains médicaments potentialisent l'effet hypoglycémifiant : miconazole (contre-indication), phénylbutasone (association déconseillée), bêta-bloquants, anticoagulants de type coumarines, alcool. D'autres médicaments augmentent la glycémie : chlorpromazine, bêta-stimulant, danazol...

1.1.7. Bénéfices

Les sulfamides sont capables de normaliser ou de réduire l'hyperglycémie des diabétiques de type 2 sans et avec surpoids (diminution de l'HbA1c de l'ordre de 1 % à 1,5 %). Dans l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), ils ont réduit les complications microangiopathiques oculaires et rénales proportionnellement à l'abaissement du taux d'HbA1c. En cas d'inefficacité d'un sulfamide à dose maximale, il n'y a aucun bénéfice à en essayer un autre.

1.1.8. Risques

L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus sérieux associé à l'utilisation des sulfamides ; environ 20 % des patients traités ont présenté une hypoglycémie dans l'étude UKPDS. Les sujets âgés et les patients ayant une insuffisance rénale sont les plus exposés. Les autres facteurs de risque de survenue d'accidents hypoglycémiques sont : boissons alcoolisées, suppression d'un repas, exercice physique inhabituel, prise de médicaments potentialisateurs, majoration trop rapide des doses de sulfamides, malnutrition et hépatopathie. Les épisodes hypoglycémiques surviennent plus fréquemment avec les sulfamides à durée d'action longue et/ou les plus puissants (glibenclamide) et lors de l'utilisation de la forme galénique retard du glipizide (Ozidia®). Cependant tous les sulfamides sont susceptibles d'engendrer des hypoglycémies, surtout lors de l'initiation du traitement.

1.2. Les glinides

1.2.1. Spécialités, mode d'action, structure et pharmacocinétique

Les glinides sont représentés par une seule molécule, le répaglinide (Figure 7) et une spécialité commercialisée en France : NOVONORM ® 0,5 mg, 1 mg ou 2 mg.

Le répaglinide est un dérivé de l'acide carbamoylméthylbenzoïque qui stimule la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane de la cellule β pancréatique. Il agit sur un récepteur spécifique.

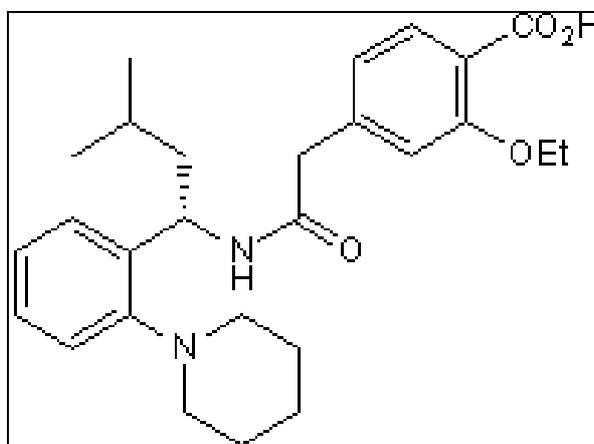


Figure 7 : Structure chimique du répaglinide. [13]

Le répaglinide est rapidement absorbé et sa concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure qui suit sa prise. La biodisponibilité absolue est de l'ordre de 60 %. La liaison aux protéines plasmatiques est forte. Sa demi-vie d'élimination est courte. Il est métabolisé par le foie et excrété principalement par la bile. Par rapport aux sulfamides, l'action est plus rapide mais la durée d'action est plus courte.

1.2.2. Indications et modalités de prise

Le répaglinide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte de poids normal, non équilibré par un régime bien conduit, avec une glycémie post-prandiale élevée. Il peut être associé à la metformine. Les posologies varient de 0,5 à 2 mg matin, midi et soir uniquement avant les repas.

1.2.3. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont : hypoglycémies, troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales, diarrhées), réactions cutanées allergiques...

1.2.4. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Les principales contre-indications sont : hypersensibilité, diabète de type 1, insuffisance hépatique sévère, grossesse, allaitement...

Les principales interactions sont avec des médicaments hypoglycémiants (anti-inflammatoires non stéroïdiens, bêta-bloquants non sélectifs...) ou hyperglycémiants (contraceptifs oraux, corticostéroïdes...) et inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques.

1.2.5. Bénéfices et risques

Le répaglinide est un insulinosécréteur d'action rapide et de courte durée. Le pouvoir hypoglycémiant est proche de celui des sulfamides (diminution de l'HbA1c de l'ordre de 1 %). L'association avec un sulfamide n'apporte aucun bénéfice par rapport à l'usage de chacun séparément aux doses maximales efficaces. Au cours des études, la fréquence des hypoglycémies était plus faible qu'avec le glibenclamide. Le répaglinide n'est pas contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale.

2. Les biguanides [5] [7] [12] [13]

2.1. Les spécialités

La metformine est le seul représentant. Les spécialités commercialisées sont :

- GLUCOPHAGE® 500, 850 et 1000mg (et médicaments génériques) ;
- STAGID® 700 mg ;
- GLUCOVANCE® metformine 500 mg et glibenclamide 2,5 ou 5 mg ;
- AVANDAMET® metformine 500 ou 1000 mg et rosiglitazone 1, 2 ou 4 mg (supprimées) et COMPETACT® metformine 850 mg et pioglitazone 15 mg.

2.2. Mode d'action

La metformine n'agit pas directement sur le pancréas et n'a aucune action insulinosécrétoire. Elle agit de trois façons : diminution de la production hépatique de glucose, augmentation de l'utilisation du glucose par les tissus et les muscles en activant des transporteurs du glucose insulinosensibles et retard de l'absorption intestinale du glucose alimentaire. La metformine augmente l'insulinosensibilité au niveau hépatique et musculaire. La durée d'action est de 8 heures environ.

2.3. Structure et pharmacocinétique

La metformine a une structure de diméthylbiguanide (Figure 8). [13]

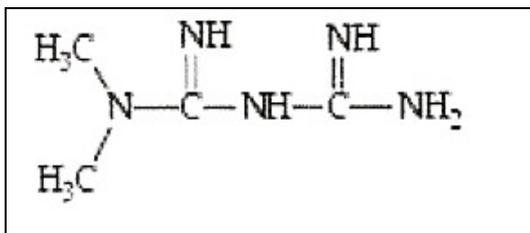


Figure 8 : Structure de la metformine.

L'absorption intestinale est incomplète (70 à 80 %). Un pic de concentration est obtenu 1 à 2 heures après la prise orale. La biodisponibilité est de 50 à 60 %. Elle se distribue rapidement dans son espace de diffusion et s'accumule dans le tube digestif, les glandes salivaires et le rein. Elle ne se lie pas aux protéines plasmatiques et est éliminée par voie rénale sous forme inchangée. La demi-vie est de 6,5 heures.

2.4. Indications, posologies et modalités de prise

L'indication principale est le diabète de type 2 associé à une obésité. Une autre indication est le diabète de type 1 insulino-résistant associé à une insulinothérapie.

La posologie est de 1 à 3 comprimés par jour à prendre pendant ou à la fin du repas. Il faut commencer par un comprimé par jour puis augmenter progressivement.

2.5. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont des troubles digestifs (nausées, crampes épigastriques, ballonnements, inconfort abdominal, diarrhées motrices...). Le risque principal est une acidose lactique qui peut être mortelle (1 cas pour 40000 années/malades) et dont les signes précurseurs sont des crampes, des troubles digestifs et une asthénie.

2.6. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Les contre-indications sont les suivantes : hypersensibilité, cétose, hypoxie, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque décompensée, ischémie coronarienne instable et évolutive, insuffisance respiratoire sévère, grossesse, allaitement...

Les principales interactions sont : produits de contraste iodés (arrêt 48 heures avant et 48 heures après l'examen) car l'iode peut entraîner une insuffisance rénale passagère, les médicaments hyperglycémisants (corticoïdes, chlorpromazine...).

2.7. Bénéfices et risques

La metformine est capable de normaliser ou de réduire l'hyperglycémie indépendamment du niveau pondéral, de l'âge et de l'ancienneté du diabète (diminution de l' HbA1c de l'ordre de 1 à 1,5 %). Dans l'étude UKPDS la metformine, seule, a réduit l'hyperglycémie des diabétiques en surpoids ou obèses et a diminué la survenue des complications. C'est le seul à avoir fait la preuve, en monothérapie, d'une réduction de la mortalité cardiovasculaire. Elle peut contribuer à la perte de poids ou à la stabilité pondérale. Elle n'induit pas d'hypoglycémie par elle-même. Les effets secondaires les plus fréquents sont des effets digestifs mais ils sont moins fréquents si le médicament est pris aux repas et si les posologies sont majorées lentement ou limitées chez certains patients.

3. Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase [5] [7] [12] [13]

3.1. Spécialités et mode d'action

Les spécialités commercialisées en France sont : GLUCOR® acarbose à 50 ou 100 mg et DIASTABOL® miglitol à 50 ou 100 mg.

L'acarbose et le miglitol inhibent de façon compétitive et réversible l'alpha-glucosidase qui dans le tube digestif transforme les polysaccharides en monosaccharides résorbables. En effet, les glucides absorbés sont dégradés par l'amylase salivaire et pancréatique en disaccharides puis par les alpha-glucosidases (maltases, lactases, saccharases) en monosaccharides. Ils inhibent donc le dernier stade de la digestion des sucres qui ne pouvant être absorbés, continuent leur périple dans l'intestin et subissent la fermentation colique bactérienne en acides gras volatiles ou sont éliminés dans les selles. La conséquence est de retarder l'absorption des glucides et de diminuer l'hyperglycémie post-prandiale.

3.2. Structure et pharmacocinétique

Il s'agit de pseudo-tetrasaccharides d'origine bactérienne, analogues structuraux des oligosaccharides alimentaires. L'acarbose (Figure 9) n'est pas ou faiblement absorbé par le tractus digestif à la différence du miglitol. L'élimination est urinaire et fécale. La durée d'action est brève soit quelques heures après les repas.

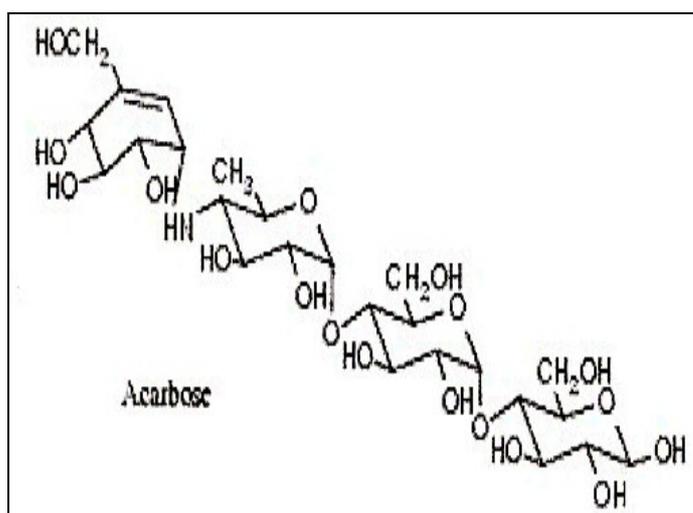


Figure 9 : Structure chimique de l'acarbose. [13]

3.3. Indications et modalités de prise

L'indication principale est le diabète de type 2 de l'adulte, non acidocétosique et non équilibré par un régime bien conduit. Ils sont rarement utilisés seuls. Ils peuvent être prescrits en première intention chez des patients de poids normal avec des glycémies à la limite supérieure ou chez les sujets en surpoids présentant une contre-indication à la metformine. La posologie est de 3 comprimés avant les repas.

3.4. Effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses

Les principaux effets indésirables sont : troubles digestifs (flatulences, météorismes, douleurs digestives conduisant souvent à un arrêt du traitement), occlusions ou subocclusions, élévation des transaminases, réactions cutanées.

Les principales contre-indications sont : insuffisance rénale sévère, maladies chroniques du tube digestif, maladies inflammatoires du côlon, ulcération colique.

Les principales interactions médicamenteuses sont avec les absorbants intestinaux.

3.5. Bénéfices et risques

Leur pouvoir hypoglycémiant est de l'ordre de - 0,5 à - 1 % d'HbA1c. Ils sont principalement actifs sur la glycémie postprandiale et ne peuvent induire d'hypoglycémie par eux-mêmes. Les effets secondaires digestifs, fréquents mais sans gravité, sont observés en moyenne chez 30 % des patients. L'étalement progressif des posologies permet de prévenir ou de diminuer cette symptomatologie.

4. Glitazones ou thiazolidinediones [5] [7] [12] [13]

4.1. Les spécialités

Les spécialités commercialisées en France sont : ACTOS® pioglitazone à 15 ou 30 mg, AVANDIA® rosiglitazone à 2, 4 ou 8 mg, AVANDAMET® (rosiglitazone et metformine) et COMPETACT® (pioglitazone et metformine).

Les spécialités à base de rosiglitazone (AVANDIA® et AVANDAMET®) ont vu leurs autorisations de mise sur le marché suspendues le 24 septembre 2010.

4.2. Mode d'action

Les thiazolidinediones potentialisent l'action de l'insuline sans en stimuler la sécrétion. Ils se lient à des récepteurs nucléaires, les PPAR-gamma (Peroxisome Profilerator Activated Receptors ou Récepteurs Activateurs de la Prolifération des Peroxysomes Gamma) qui sont principalement exprimés dans les tissus adipeux. Ils diminuent l'insulinorésistance au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux où ils stimulent la différenciation adipocytaire (formation de petits adipocytes métaboliquement actifs et sensibles à l'insuline). Ils diminuent la libération des acides gras libres et leur taux circulant, diminuant ainsi l'insulinorésistance musculaire. Ces molécules diminuent également la production hépatique du glucose et augmentent l'utilisation cellulaire du glucose (Figure 10).

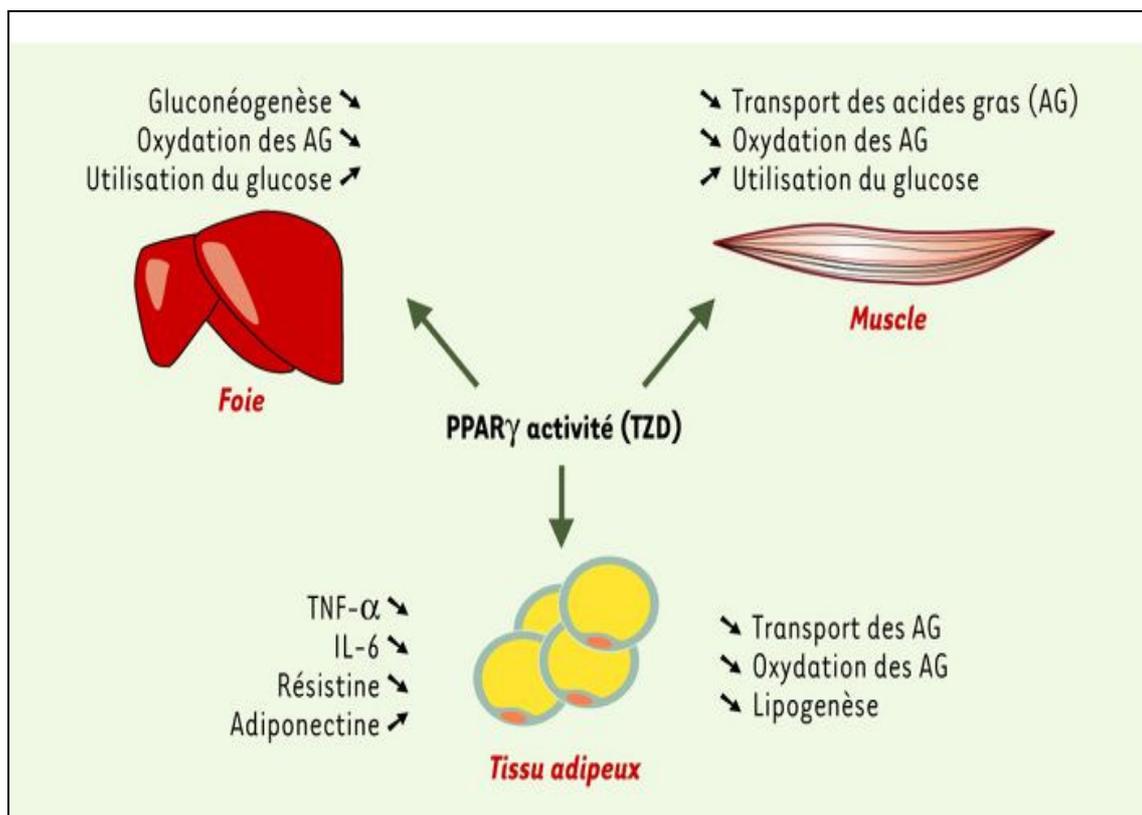


Figure 10 : Mécanisme d'action des glitazones. [13]

4.3. Structure et pharmacocinétique

La rosiglitazone (Figure 11) et la pioglitazone ont une structure de thiazolidinedione. Ces molécules sont rapidement absorbées (pics de concentrations plasmatiques de 1 à 2 heures) et ont une bonne biodisponibilité (80 – 90 %). Le métabolisme est hépatique et l'élimination est rénale (demi-vie de 3 à 6 heures). La liaison aux protéines plasmatiques est importante (> 90 %).

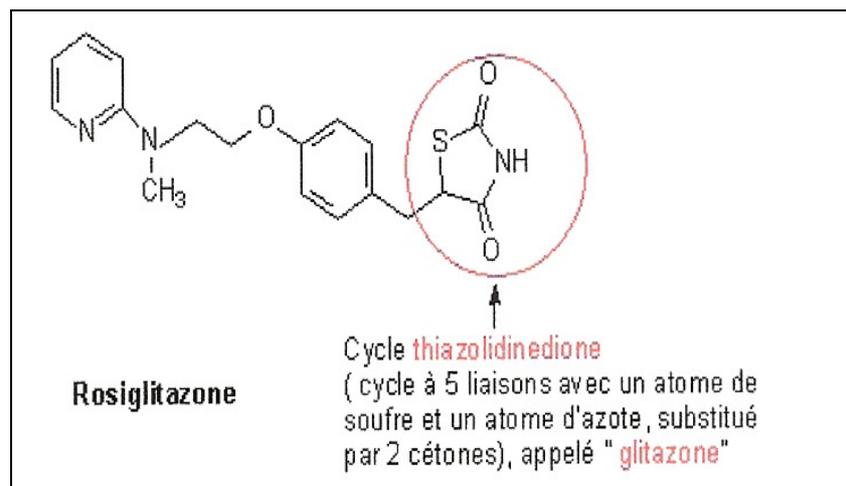


Figure 11 : Structure de la rosiglitazone. [13]

4.4. Indications et modalités de prise

La rosiglitazone et la pioglitazone sont indiquées dans le diabète de type 2 chez l'adulte en monothérapie en deuxième intention (chez les patients en surpoids non contrôlés par un régime seul et ayant une contre-indication ou une intolérance à la metformine) ou en association à la metformine et/ou à un sulfamide. La posologie est d'une prise par jour pour la pioglitazone et une à deux prises pour la rosiglitazone.

4.5. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont : prise de poids, œdème des membres inférieurs par rétention hydrosodée (contre-indication dans les insuffisances cardiaques de classe I à IV ou en association avec l'insuline et les anti-inflammatoires non stéroïdiens) et risque d'insuffisance cardiaque, troubles visuels, hypoglycémies, troubles hépatiques...

4.6. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Les principales contre-indications sont : insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère, grossesse, allaitement, enfants...

Les principales interactions médicamenteuses sont : insuline (contre-indication), anti-inflammatoires non stéroïdiens, inducteurs enzymatiques...

4.7. Bénéfices

Les glitazones agissent en réduisant l'insulinorésistance musculaire et hépatique. Elles ont fait la preuve de leur effet hypoglycémiant en monothérapie (diminution de l'HbA1c de l'ordre de 1 %), ainsi qu'en bithérapie, en association à la metformine ou aux sulfamides et enfin en trithérapie (metformine + insulinosécréteurs + glitazones). Les glitazones ne peuvent induire d'hypoglycémies par elles-mêmes.

4.8. Risques

La prise de poids moyenne au cours des essais cliniques est de 2 à 4 kg. Des oedèmes par rétention hydrosodée ont été rapportés chez 3 à 9 % des patients. Dans une étude, il a été noté une augmentation significative de décompensations d'insuffisance cardiaque. Il en résulte que l'insuffisance cardiaque et les antécédents d'insuffisance cardiaque (classe I à IV) constituent une contre-indication formelle. Le risque de rétention hydrosodée et donc d'insuffisance cardiaque pourrait être accru en association avec l'insuline (contre-indication).

Les glitazones font l'objet d'études visant à mieux apprécier leur rapport bénéfique / risque. Les résultats ont amené à modifier la place de la rosiglitazone en suspendant l'Autorisation de Mise sur le Marché des spécialités AVANDIA® et AVANDAMET® dans tous les pays de l'Union Européenne. En effet, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) a conclu que les bénéfices de la rosiglitazone ne contrebalançaient plus les risques (tolérance cardio-vasculaire).

Du fait du mode d'action pharmacologique des glitazones, les effets métaboliques optimaux ne sont observés qu'après 3 à 6 mois de traitement. De même ces effets peuvent persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. On en tiendra compte dans l'adaptation du traitement en particulier pour les bithérapies ou trithérapies ainsi que pour la surveillance et l'évolution des effets indésirables.

5. Médicaments ayant un effet insulinosécréteur et β -protecteur [15]

Ce sont les analogues du GLP-1 (hormone peptidique sécrétée par des cellules L de l'intestin en réponse à un repas) et les inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4, enzyme dégradant le GLP-1). Chez le diabétique de type 2, la sécrétion de GLP-1 est réduite, mais la cellule β reste sensible à l'hormone. Le GLP-1 est rapidement dégradé par la DPP-4. Les propriétés biologiques du GLP-1 sont les suivantes :

- stimulation de la sécrétion d'insuline d'une façon glucodépendante ;
- inhibition de la sécrétion post-prandiale de glucagon ;
- diminution de la prise alimentaire et ralentissement de la vidange gastrique ;
- effets sur la croissance et la survie des cellules β .

On parle d'effet « incrétine » qui correspond au différentiel de la sécrétion d'insuline induite par une charge glucosée orale par rapport à celle induite par une administration intraveineuse de glucose reproduisant des glycémies identiques. Cet effet sur la stimulation de la sécrétion d'insuline, est attribué à deux hormones intestinales, le GIP et le GLP-1 qui sont stimulées par la prise alimentaire et sécrétées au niveau de l'estomac et de l'intestin proximal (cellules L de l'iléon).

Deux types de médicaments ont été développés pour utiliser l'effet « incrétine » en thérapeutique.

- Les incrétinomimétiques ou analogues du GLP-1 : ils agissent comme le GLP-1 naturel en stimulant les récepteurs de celui-ci ; ils induisent une concentration élevée, pharmacologique, de GLP-1. Les spécialités commercialisées sont BYETTA® (exenatide) et VICTOZA® (liraglutide).
- Les inhibiteurs de la DPP-4 (enzyme qui inactive le GLP-1) : ils inhibent de façon compétitive la dégradation du GLP-1 endogène ce qui permet d'augmenter sa demi-vie et sa concentration plasmatique et ainsi son effet insulinosécréteur physiologique. Les spécialités commercialisées sont JANUVIA® et XELEVIA® (sitagliptine), JANUMET® et VELMETIA® (sitagliptine et metformine), GALVUS® (vildagliptine), EUCREAS® (vildagliptine et metformine) et ONGLYZA® (saxagliptine).

Chapitre 3 : Les incrétinomimétiques et les inhibiteurs de la DPP-4

1. Les incrétines [14] [15] [16]

Le concept des « incrétines », proposé par Albert V. Moorre, est apparu au début du vingtième siècle. Plus tard, le glucose dependent insulinotropic peptide (GIP) et le glucagon like peptide-1, se sont avérés être les principaux acteurs de ce que l'on appelle l'effet « incrétine ». Cet effet se définit comme l'augmentation de l'insulinosécrétion en réponse au glucose oral comparativement à celle obtenue en réponse au glucose administré par voie intraveineuse de manière à obtenir le même profil glycémique (Figure 12). Il est principalement dû à la potentialisation de l'insulinosécrétion, de façon glucodépendante, exercée par le GLP-1 et le GIP. On estime que 50 à 70 % de la sécrétion d'insuline sont liés à l'effet « incrétine ».

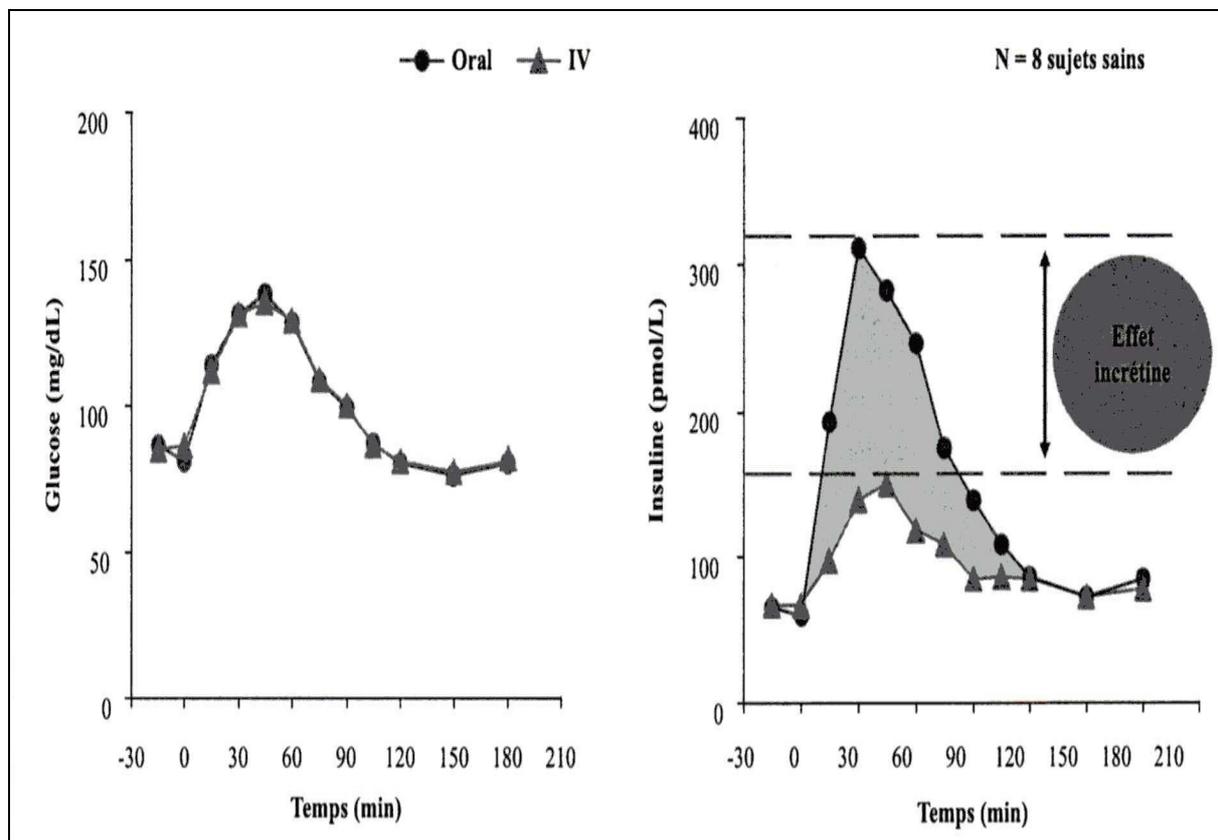


Figure 12 : Effet « incrétine » (IV = intraveineuse). [15]

Le GIP (peptide de 42 acides aminés) et le GLP-1 (37 acides aminés) sont sécrétés par des cellules endocrines de l'épithélium intestinal qui sont respectivement les cellules K du duodénum et L de l'iléon et du côlon proximal en réponse au repas. Leur action passe par leur liaison à des récepteurs spécifiques, mais dépend aussi de mécanismes indirects impliquant le système nerveux. Les structures du GIP et du GLP-1 sont les suivantes [16] :

GIP : Tyr¹-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Met-Asp-Lys-Ile-His-Gln-Gln-Asp-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Lys-Gly-Lys-Lys-Asn-Asp-Trp-Lys-His-Asn-Ile-Thr-Gln⁴².

GLP-1 (7-36) amide :

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

GLP-1 (7-37) :

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

Au cours du diabète de type 2, l'effet « incrétine » est globalement réduit. La majorité des données disponibles montrent que la sécrétion du GLP-1 est diminuée alors que celle du GIP est maintenue, et que l'action insulinothrope du GLP-1 est préservée alors que celle du GIP est altérée. Ainsi, des deux hormones, le GLP-1 s'est avéré être le candidat de choix pour le développement de médicaments.

1.1. Synthèse, sécrétion et dégradation du GLP-1

Le GLP-1 est un produit du gène du proglucagon, localisé sur le bras long du chromosome 2. Ce gène code non seulement pour le GLP-1, mais aussi pour le glucagon et d'autres peptides. Ainsi le GLP-1 est libéré par un processus de maturation post-transcriptionnel. Dans la cellule α insulaire, l'un des principaux produits post-translationnels est le glucagon et dans la cellule L intestinale, le GLP-1 est produit.

La libération du GLP-1 est secondaire au contact des nutriments dans la lumière digestive. Le GLP-1 est sécrété sous deux formes bioactives, le GLP-1₇₋₃₆ amide qui est la forme circulante active majoritaire (80 %) et le GLP-1₇₋₃₇ amide. Ces deux peptides ont une activité biologique et une demi-vie équivalente. Le principal stimulus de la sécrétion est le glucose par voie orale, dont l'administration entraîne une augmentation d'environ 6 à 8 fois la concentration de GLP-1. Les autres stimuli oraux, moins puissants, sont les acides aminés.

Malgré la localisation distale des cellules L intestinales, le GLP-1 est sécrété dans la circulation dans les minutes qui suivent l'ingestion de nutriments, suggérant que sa sécrétion est contrôlée par des facteurs neuro-endocriniens initiés par l'entrée des aliments dans la partie proximale du tube digestif, plutôt que par une action directe des nutriments sur la cellule L.

Les concentrations plasmatiques de GLP-1 sont extrêmement faibles à jeun et augmentent rapidement en réponse à la prise alimentaire. Le peptide est par la suite rapidement dégradé par la dipeptidyl-peptidase-4 qui clive la partie N-terminale générant un peptide inactif (GLP-1₉₋₃₆), voire ayant une action antagoniste. Ainsi, la demi-vie du GLP-1 est de l'ordre de 60 à 90 secondes. L'élimination du GLP-1 se fait en majeure partie par voie rénale.

La DPP-4 est exprimée de manière ubiquitaire, en particulier, dans la moelle osseuse, la bordure en brosse des entérocytes et dans l'endothélium vasculaire. Il s'agit d'une glycoprotéine membre d'une grande famille de prolyl-oligopeptidases qui hydrolyse les petits peptides, en raison des difficultés d'accès au site d'action.

1.2. Mécanisme d'action du GLP-1

L'action du GLP-1 est médiée par sa fixation à des récepteurs spécifiques à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G dont les seconds messagers sont l'AMP cyclique et le calcium. Le récepteur est exprimé au niveau du tractus gastro-intestinal, du pancréas endocrine, des poumons, des reins, du cœur et de plusieurs régions cérébrales. La fixation est responsable d'une activation de l'adénylate cyclase avec comme conséquence, une augmentation intracellulaire de l'AMP cyclique. Il s'en suit une activation de la protéine kinase A. Le GLP-1 induit aussi une dépolarisation cellulaire, entraînant une augmentation de la concentration cytosolique de calcium qui, dans le cas de la cellule β , stimule l'exocytose des granules de sécrétion d'insuline.

1.3. Effets physiologiques du GLP-1

1.3.1. Stimulation de la sécrétion de l'insuline

Chez l'homme, le GLP-1 stimule l'insulinosécrétion en réponse au glucose par les cellules β . Cet effet est strictement dépendant du glucose, c'est-à-dire qu'il disparaît pour des concentrations plasmatiques de glucose normales (glycémie inférieure à 0,55 g/l). À côté de ces effets insulinosécrétagogues, le GLP-1 active la transcription du gène de l'insuline et toutes les étapes de la biosynthèse de l'insuline, augmentant ainsi la disponibilité de l'insuline pour sa propre sécrétion.

1.3.2. Inhibition de la sécrétion du glucagon

Le GLP-1 inhibe la sécrétion du glucagon, hormone pancréatique hyperglycémiant, par une action directe sur la cellule α insulaire. Cet effet est aussi glucodépendant. Il permet d'expliquer les effets bénéfiques de celui-ci sur la production hépatique de glucose qui est diminuée.

1.3.3. Effets sur la prise alimentaire, la vidange gastrique et le poids

Le GLP-1 possède un effet inhibiteur sur la motilité gastro-intestinale et en particulier sur la vidange gastrique. Cet effet est dose-dépendant et implique certainement le nerf vague et le système parasympathique. Cela entraîne un ralentissement de l'absorption du glucose. Parallèlement, l'administration chronique de GLP-1 chez l'homme diminue la prise alimentaire et entraîne une perte de poids. Cet effet est probablement direct au niveau des zones du système nerveux central contrôlant la satiété, car dans les études expérimentales, l'administration intraventriculaire cérébrale de GLP-1 diminue la prise alimentaire alors que l'injection concomitante d'un antagoniste des récepteurs du GLP-1 abolit cet effet. Les nausées, qui représentent l'effet secondaire le plus fréquent et l'inhibition de la vidange gastrique pourrait aussi y contribuer. Le GLP-1 exerce un effet anorexigène.

1.3.4. Autres actions du GLP-1

D'autres actions du GLP-1 pouvant apporter un bénéfice certain dans la prise en charge du diabète de type 2 ont été rapportées : abolition de l'augmentation postprandiale des triglycérides et réduction des concentrations élevées d'acides gras libres (à jeun ou en postprandial) chez l'homme diabétique et non diabétique. Ont aussi été décrits l'amélioration de la dysfonction endothéliale chez l'homme diabétique ayant une maladie coronaire stable, et chez le rat un effet protecteur direct du myocarde contre les lésions d'ischémie et de reperfusion.

Le GLP-1 peut également contribuer à améliorer la survie des cellules β car dans les modèles animaux, il a un effet trophique sur la cellule β en stimulant la différenciation de cellules progénitrices et la prolifération de cellules β et en réduisant l'apoptose. Le GLP-1 favorise également la formation de cellules fonctionnelles à partir de cellules pancréatiques précurseurs indifférenciées *in vitro* et *in vivo*. Ces données obtenues chez l'animal n'ont pas été confirmées chez l'homme. Ceci pourrait avoir un effet régulateur à long terme en participant au maintien d'une masse β fonctionnelle.

1.4. Stratégies thérapeutiques basées sur le GLP-1

« L'effet incrétine » est diminué au cours du diabète de type 2, alors que, chez le sujet non diabétique, environ 60 % de la sécrétion d'insuline, après un repas, sont liés à cet effet, celui-ci ne permettant qu'une potentialisation d'environ 8 % chez le diabétique de type 2 (Figure 13). L'administration de GLP-1 induit une augmentation de la réponse insulinosécrétoire similaire à celle observée chez des sujets témoins, alors que l'effet du GIP est absent chez des diabétiques. Cette diminution de l'effet « incrétine » semble être une conséquence plutôt qu'une cause du diabète. On ne connaît pas avec précision l'origine de ces anomalies.

Ainsi, le GLP-1 est un très bon candidat au développement de molécules dans le traitement du diabète de type 2. L'intérêt particulier qui a été porté sur du GLP-1 tient du bénéfice clinique de ses effets physiologiques (Figure 14). Une baisse de la glycémie à jeun moyenne d'environ 4,3 mmol/l, une baisse du taux d'HbA1c d'environ 1,3 % et une perte pondérale significative d'environ 1,9 kg après six semaines de traitement ont pu être obtenues. En outre, le caractère glucodépendant de son action insulinothrompe rend insignifiant le risque d'hypoglycémie.

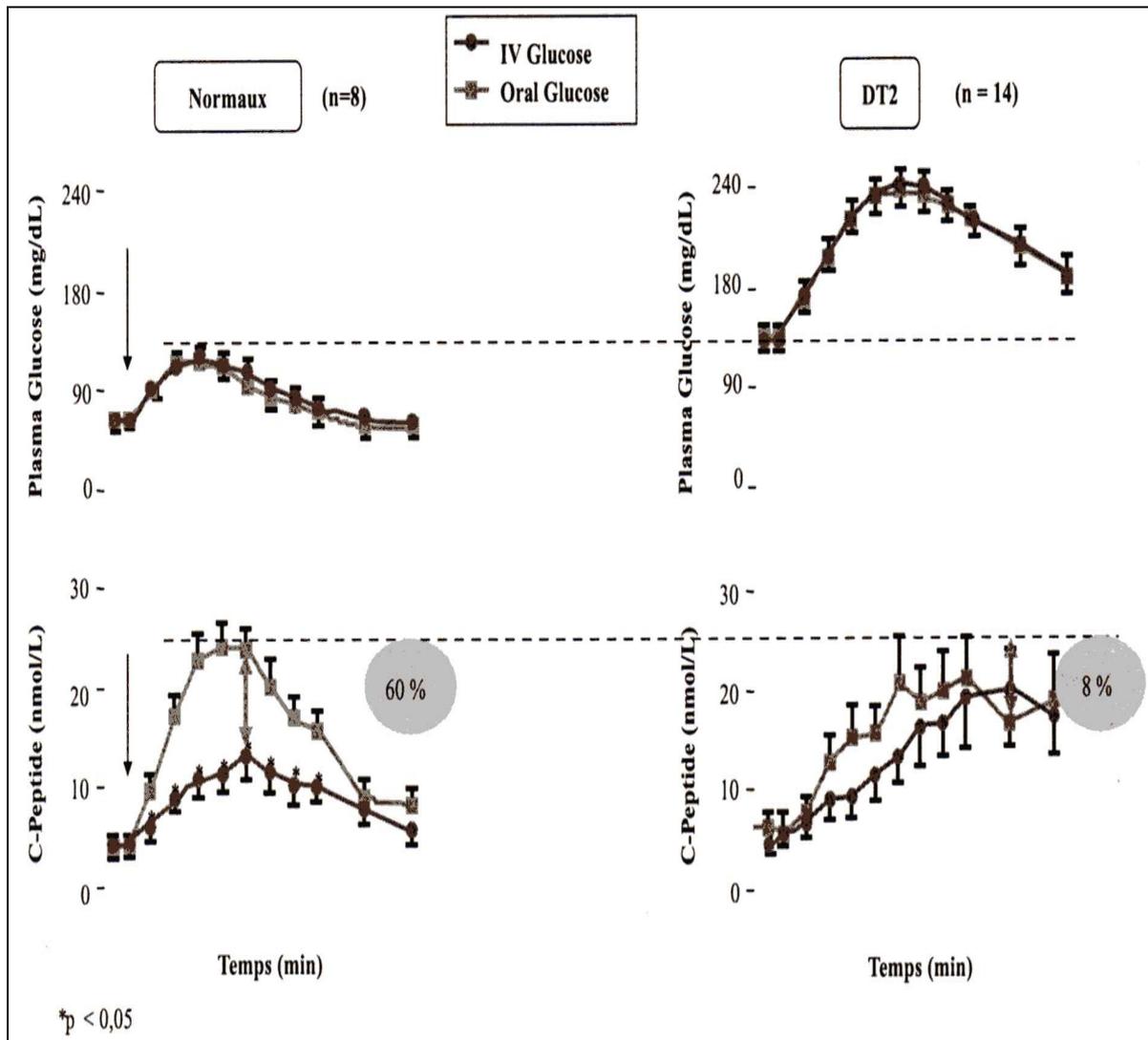


Figure 13 : Diminution de l'effet « incrétine » au cours du diabète de type 2 (DT2).
[15]

De nombreuses classes de médicaments basées sur le GLP-1 et dédiées au traitement du diabète de type 2 sont en cours de développement, et deux d'entre elles sont sur le marché : les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4.

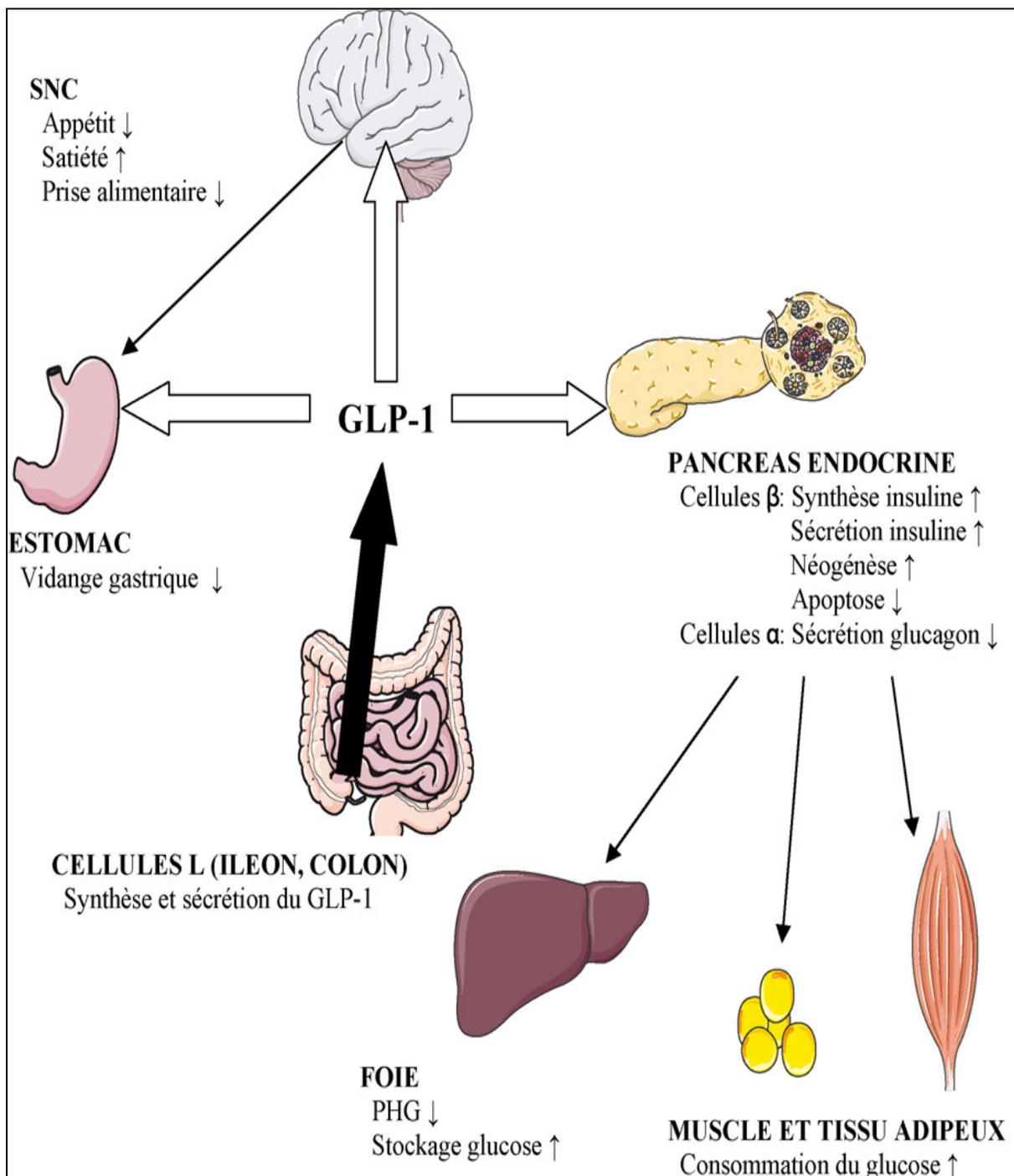


Figure 14 : Récapitulatif des principaux effets des incrétines. [14]

2. Les inhibiteurs de la DPP-4

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont des petites molécules qui inhibent sélectivement la DPP-4, enzyme responsable de la dégradation du GLP-1 et prolongent ainsi la demi-vie du GLP-1 endogène (augmentation de 4 à 6 fois des concentrations endogènes). Ils entraînent une réduction de l'ordre de 0,7 à 1 % de l'HbA1c, sans augmenter les épisodes d'hypoglycémies et sans induire de prise de poids. **[15]**

2.1. Spécialités [12]

Les spécialités commercialisées en France sont les suivantes :

- sitagliptine 100 mg :
 - JANUVIA® : Laboratoires Merck Sharp Dohme-Chibret ;
 - XELEVIA® : Laboratoires Merck Sharp Dohme-Chibret ;
- vildagliptine 50 mg :
 - GALVUS® Laboratoires Novartis ;
- saxagliptine 5 mg :
 - ONGLYZA® Laboratoires Bristol-Myers Squibb ;
- sitagliptine 50 mg et metformine 1000 mg :
 - JANUMET® : Laboratoires Merck Sharp Dohme-Chibret ;
 - VELMETIA® : Laboratoires Merck Sharp Dohme-Chibret ;
- vildagliptine 50 mg et metformine 1000 mg :
 - EUCREAS® : Laboratoires Novartis.

La classification du Vidal® pour ces molécules est la suivante :

- A : Voies digestives et métabolisme ;
- A10 : Médicaments du diabète ;
- A10B : Antidiabétiques, hors insuline ;
- A10BH : Autres antidiabétiques, hors insuline ;
- A10BH01 : inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4.

2.2. Formes pharmaceutiques et présentations (Tableau 3) [12]

Spécialités	Formes	Présentations	Conditionnements
JANUVIA ®	Comprimés pelliculés à 100 mg.	Ronds ; portant l'inscription « 277 » sur une face ; beiges.	Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées. Modèle hospitalier (MH) : Boîte de 50.
XELEVIA ®	Comprimés pelliculés à 100 mg.	Ronds, portant l'inscription « 277 » sur une face ; beiges.	Boîte de 28, sous plaquettes thermoformées.
GALVUS ®	Comprimés à 50 mg.	Ronds, 8 mm de diamètre, plats à bords biseautés ; gravés « NVR » sur une face et « FB » sur l'autre ; blancs à légèrement jaunâtres.	Boîte de 30 ou 60, sous plaquettes thermoformées. MH : Boîte de 90.
ONGLYZA ®	Comprimés pelliculés à 5 mg.	Ronds, biconvexes, portant l'impression à l'encre bleue « 5 » d'un côté et « 4215 » de l'autre, roses.	Boîte de 30 ou 90 sous blisters perforés unitaires.
JANUMET ®	Comprimés pelliculés à 50 mg/ 1000mg.	Forme de gélule, portant l'inscription « 577 » sur une face ; rouges.	Boîte de 56 sous plaquettes thermoformées. MH : boîte de 50.
VELMETIA ®	Comprimés pelliculés à 50 mg/ 1000 mg	Forme de gélule, portant l'inscription « 515 » sur une face ; roses.	Boîte de 56, sous plaquettes thermoformées de 14.
EUCREAS ®	Comprimés pelliculés à 50 mg/ 1000 mg	Ovales, à bords biseautés ; gravés « NVR » sur une face et « FLO » sur l'autre ; jaunes.	Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées. MH : Boîte de 180.

Tableau 3 : Formes et présentations des inhibiteurs de la DPP-4. [12]

2.3. Structures et compositions (Tableau 4) [12]

Spécialités	Principes actifs	Excipients
Januvia®	Sitagliptine phosphate monohydraté exprimée en sitagliptine 100 mg (Figure 15).	Noyau : cellulose microcristalline (E460), hydrogénéphosphate de calcium anhydre (E341), croscarmellose sodique (E468), stéarate de magnésium (E470b), fumarate de stéaryle. Pelliculage : alcool polyvinylique, macrogol 3350, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxydes de fer rouge et jaune (E172).
Xélévia®	Voir januvia®	
Galvus®	Vildagliptine 50 mg (Figure 16).	Lactose anhydre (47,82 mg/comprimé), E460, glycolate d'amidon sodique, E470b.
Onglyza®	Saxagliptine chlorhydrate 5 mg (Figure 17).	Noyau : lactose monohydraté (99 mg), cellulose microcristalline (E460i), E468, E470b. Pelliculage : alcool polyvinylique, macrogol 3350, E171, talc, oxyde de fer rouge. Encre : shellac, laque aluminium indigo carmin (E132).
Janumet®	Sitagliptine à 100 mg et Metformine chlorhydrate à 1000 mg.	Noyau : E460, povidone K29/32 (E 1201), laurylsulfate de sodium, fumarate de stéaryle sodique. Pelliculage : alcool polyvinylique, Macrogol 3350, talc, E171, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir.
Velmetia®	Sitagliptine à 100 mg et Metformine chlorhydrate à 1000 mg.	Noyau : E460, E 1201, laurylsulfate de sodium, fumarate de stéaryle sodique. Pelliculage : alcool polyvinylique, Macrogol 3350, talc, E 171, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir.
Eucreas®	Vildagliptine à 50 mg et metformine chlorhydrate à 1000 mg	Noyau : hypromellose, stéarate de magnésium. Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, macrogol 4000, talc.

Tableau 4 : Compositions des inhibiteurs de la DPP-4. [12]

Les structures chimiques des inhibiteurs de la DPP-4 sont les suivantes :

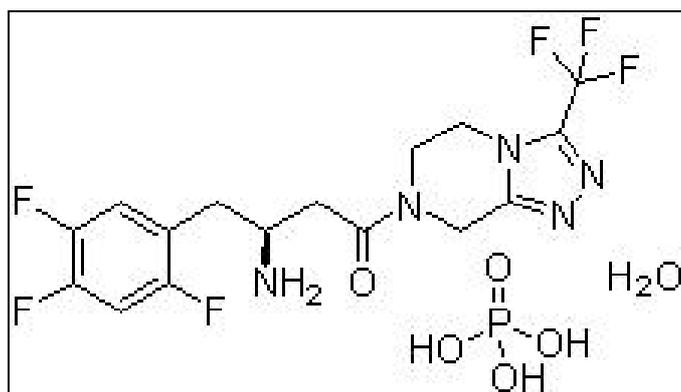


Figure 15 : Structure chimique de le sitagliptine. [16]

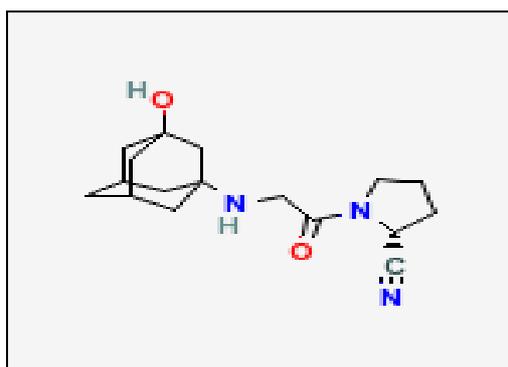


Figure 16 : Structure chimique de la vildagliptine. [16]

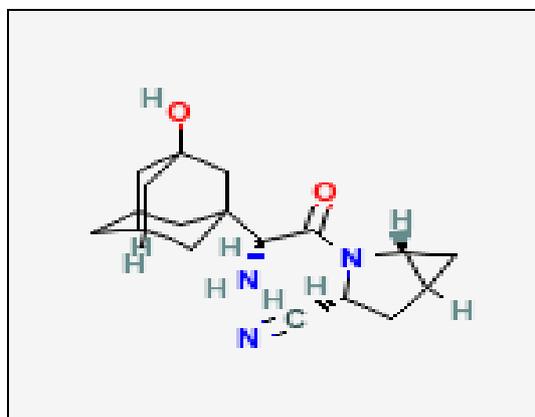


Figure 17 : Structure chimique de la saxagliptine. [16]

2.4. Mode d'action [12] [17]

Les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 inhibent sélectivement la DPP-4 et ainsi, augmentent de manière indirecte les taux d'incrétines (Figure 18). Le GLP-1 sécrété physiologiquement en réponse au repas est moins rapidement dégradé et peut exercer son effet « incrétine » de façon plus marquée et plus prolongée.

Les incrétines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, elles augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules β par des voies de signalisation intracellulaire faisant intervenir l'AMP-cyclique.

En augmentant les taux d'hormones incrétines dans le sang, ils incitent le pancréas à produire plus d'insuline lorsque le taux de glucose dans le sang est élevé. Ils réduisent également la production de glucose par le foie, en augmentant le taux d'insuline et en réduisant le taux de l'hormone glucagon par diminution de sa sécrétion par les cellules α du pancréas. La combinaison de ces actions réduirait le taux de glucose dans le sang et contribuerait à contrôler le diabète de type 2.

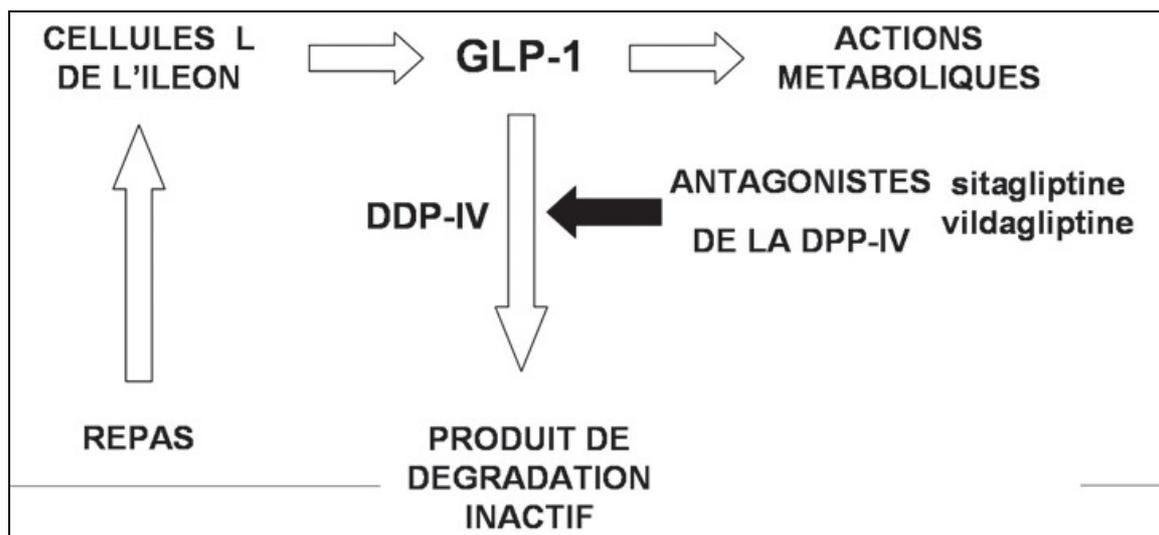


Figure 18 : Mode d'action des inhibiteurs de la DPP- 4. [17]

Les effets du GLP-1 et du GIP sont glucodépendants et lorsque la glycémie est basse, il n'y a pas de stimulation de la libération d'insuline et de suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1.

Un traitement par des inhibiteurs de la DPP-4 dans des modèles animaux de diabète de type 2 aurait également amélioré la sensibilité des cellules β au glucose et stimulé la biosynthèse et la libération d'insuline. Les effets protecteurs et/ou trophiques sur la cellule β ne sont pas encore démontrés chez l'homme.

Le mécanisme d'action de la sitagliptine, premier antagoniste sélectif de la DPP-4 commercialisé, se distingue de celui des sulfamides hypoglycémisants qui augmentent la sécrétion d'insuline même lorsque la glycémie est basse et qui peuvent entraîner une hypoglycémie chez les patients diabétiques et chez les sujets normaux. La sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme DPP-4 et n'inhiberait pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9 aux concentrations thérapeutiques.

Chez les patients diabétiques de type 2 avec hyperglycémie, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon conduiraient à une diminution du taux d'hémoglobine A1c de 0,5 à 1,1 %, sans hypoglycémie ni prise de poids, et une diminution des glycémies à jeun et postprandiales.

La sitagliptine diminuerait l'activité de la DPP-4 d'environ 80 %, augmentant ainsi d'environ 50 % les concentrations de GLP-1 actif. Utilisée en monothérapie pendant 24 semaines chez des diabétiques de type 2 à des doses de 100 et 200 mg en une fois par jour contre placebo, la sitagliptine baisserait le taux d'HbA1c jusqu'à 0,94 %, améliorerait significativement les glycémies pré- et postprandiales et la fonction cellulaire β . En association à la metformine pendant 24 semaines chez des patients non contrôlés par cette dernière, la sitagliptine à 100 mg/j aurait permis d'obtenir une baisse supplémentaire de 0,65 % du taux d'HbA1c.

Chez l'homme, la vildagliptine à la dose de 100 mg/j pendant quatre semaines entraînerait une diminution de plus de 98 % de l'activité de la DPP-IV, un doublement du taux plasmatique de GLP-1, une réduction de la glycémie à jeun et postprandiale et de la glucagonémie, sans prise de poids. Dans les études de phase 3, la vildagliptine associée à la metformine après échec de cette dernière pendant 24 semaines diminuerait le taux d'HbA1c de manière dose dépendante (-0,7 % à 50 mg/jour ; -1,1 % à 100 mg/jour) comparé au placebo. Des résultats similaires ont été obtenus en association avec la pioglitazone.

2.5. Données cliniques [12]

2.5.1. Indications thérapeutiques [12]

Chez les patients diabétiques de type 2, la sitagliptine est indiquée pour améliorer le contrôle de la glycémie :

- en monothérapie : chez les patients insuffisamment contrôlés par un régime et de l'exercice physique (metformine est contre-indiquée ou non tolérée) ;
- en association à la metformine, lorsque celle-ci, utilisée seule avec régime et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat ;
- en association à un sulfamide, lorsque celui-ci, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat et lorsque la metformine est contre-indiquée ou non tolérée ;
- en association à une thiazolidinedione, lorsque celle-ci est appropriée et que son utilisation en monothérapie avec régime et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;
- en association à une thiazolidinedione et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime et exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;
- en association à un sulfamide et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat ;
- en addition à l'insuline lorsqu'une dose stable d'insuline, avec régime et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat.

La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 en bithérapie orale, en association avec :

- la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie ;
- un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée ;
- une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée.

La saxagliptine est indiquée chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie :

- en association avec la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime et de l'exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat ;
- en association avec un sulfamide, lorsque celui-ci seul, associé à un régime et de l'exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est inappropriée ;
- en association avec une thiazolidinedione, lorsque la thiazolidinedione seule, associée à un régime et de l'exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est considérée comme appropriée.

L'association sitagliptine/metformine est indiquée pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine en comprimés séparés ;
- en association à un sulfamide (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat ;
- en trithérapie avec un agoniste des récepteurs PPAR- γ lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de cet agoniste ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat ;
- en addition à l'insuline lorsque celle-ci et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

L'association vildagliptine/metformine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.

2.5.2. Posologies et modalités de prises (Tableau 5) [12]

Spécialités	Modalités de prise	Posologies usuelles	Insuffisance rénale	Insuffisance hépatique	Sujets âgés
Januvia® et Xelevia®	Au cours ou en dehors des repas.	100 mg une fois par jour*.	Non recommandé si modérée ou sévère.	Pas d'adaptation	Prudence après 75 ans.
Galvus®	Au cours ou en dehors des repas.	50 mg matin et soir ou 50 mg/j **.	Non recommandé si modérée ou sévère.	Contre-indication.	Prudence après 75 ans.
Onglyza®	Au cours ou en dehors des repas.	5 mg une fois par jour***.	Non recommandée si modérée ou sévère.	Non recommandée si sévère.	Utilisation très limitée après 75 ans.
Janumet®, Velmetia® et Eucreas®	Pendant ou juste après le repas.	50 mg /1000 mg matin et soir****.	Contre-indication Clairance < 60 ml/min.	Contre-indication.	Surveillance Déconseillé après 75 ans.

Tableau 5 : Posologies et modalités de prise des inhibiteurs de la DPP-4. [12]

* En association, une réduction de la posologie du sulfamide peut être envisagée. En cas d'oubli, il ne faut pas prendre une double dose le même jour.

** En association à un sulfamide, la dose de vildagliptine est de 50 mg par jour.

*** En cas d'oubli d'une dose, il ne faut pas prendre une double dose le même jour.

**** La posologie doit être adaptée au patient sans dépasser la dose maximale quotidienne de 100 mg de sitagliptine. En association à un sulfamide ou à l'insuline, une réduction de leur posologie peut être envisagée.

Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire (dont le régime hypocalorique pour les patients en surpoids).

Compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de tolérance, l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 n'est pas recommandée avant 18 ans.

2.5.3. Contre-indications [12]

Pour Januvia®, Xélévia®, Galvus® et Onglyza® la principale contre-indication est l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Pour Janumet®, Velmetia® et Eucréas® les contre-indications sont celles de la metformine :

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ;
- acidocétose diabétique, précoma diabétique ;
- insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/mn) ;
- affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que déshydratation, infection grave, choc, administration intravasculaire de produits de contraste iodés ;
- maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles qu'insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde, choc.
- insuffisance hépatique ;
- intoxication éthylique aiguë, alcoolisme ; allaitement.

2.5.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [12]

Les inhibiteurs de la DPP-4 ne doivent pas être utilisés chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

L'acidose lactique est une complication métabolique très rare mais grave qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Les cas d'acidose lactique rapportés sont principalement survenus en présence d'une insuffisance rénale significative. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un coma. Devant toute suspicion, le traitement doit être arrêté et le patient doit être hospitalisé d'urgence.

Au cours des essais réalisés avec les inhibiteurs de la DPP-4, seuls ou en association avec des médicaments n'entraînant habituellement pas d'hypoglycémie, l'incidence des hypoglycémies était similaire au placebo. Lorsqu'ils étaient ajoutés à un sulfamide, l'incidence des hypoglycémies était augmentée par rapport au placebo. Pour réduire ce risque, une posologie plus faible du sulfamide peut être envisagée.

L'utilisation de la sitagliptine ou de la saxagliptine en association à l'insuline n'a pas été étudiée de façon suffisante.

Compte tenu de l'expérience limitée, les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ne doivent pas être traités par les inhibiteurs de la DPP-4. La créatininémie doit être contrôlée : une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale ; deux à quatre fois par an chez ceux ayant une créatininémie supérieure ou égale à la limite supérieure, et chez les patients âgés.

Depuis leur commercialisation, il a été rapporté, chez des patients traités par sitagliptine et metformine des cas graves de réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-oedème et lésions cutanées exfoliatives, y compris syndrome de Stevens-Johnson. Si un cas est suspecté, il faut arrêter le traitement.

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive de classe I et II selon la classification New York heart association, l'expérience par la vildagliptine ou la saxagliptine est limitée. Leur utilisation devra se faire avec prudence. Il n'y a pas d'expérience chez des patients ayant une insuffisance cardiaque de classe III ou IV, leur utilisation n'est donc pas recommandée.

Galvus® ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique, ou ayant des taux de transaminases avant traitement supérieurs à 3 fois la normale. Des contrôles de la fonction hépatique doivent être effectués avant le traitement puis tous les 3 mois la première année puis régulièrement. Les patients développant un ictère ou d'autres signes de dysfonctionnement hépatique doivent arrêter Galvus®. La saxagliptine doit être utilisée avec précaution en cas d'insuffisance hépatique modérée et n'est pas recommandée si elle est sévère.

Les comprimés de Galvus® et d'Onglyza® contiennent du lactose. Ces médicaments sont contre-indiqués en cas d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

En raison de la présence de metformine dans Velmetia®, Janumet® et Eucréas®, le traitement devra être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale avec anesthésie générale, spinale ou épidurale. Le traitement ne sera repris que 48 heures après, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale. Le traitement devra également être interrompu avant ou au moment d'un examen nécessitant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés et n'être réintroduit qu'après 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale.

Pour la saxagliptine, l'expérience chez les patients de 75 ans et plus est très limitée. Les patients immunodéprimés n'ont pas été étudiés. L'utilisation d'inducteurs du CYP 3A4 peut réduire l'effet hypoglycémiant de la saxagliptine.

2.5.5. Interactions médicamenteuses [12]

- Sitagliptine

En association avec d'autres médicaments, les données cliniques suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives avec la sitagliptine est faible.

- L'administration de 100 mg de sitagliptine et 600 mg de ciclosporine (inhibiteur de la glycoprotéine P) n'a pas entraîné de modifications pharmacocinétiques cliniquement significatives de la sitagliptine. Aucune interaction significative n'est attendue avec les autres inhibiteurs de la glycoprotéine P.
- In vitro, la principale enzyme responsable du métabolisme de la sitagliptine serait le CYP3A4. Avec une fonction rénale normale, le métabolisme ne joue qu'un faible rôle dans la clairance de la sitagliptine mais il peut jouer un rôle important avec une insuffisance rénale sévère ou terminale. Chez ces patients, les inhibiteurs du CYP3A4 peuvent modifier la pharmacocinétique de la sitagliptine.
- In vitro, la sitagliptine est un substrat pour la glycoprotéine P et le système de transport anionique organique OAT3. Son transport par ce système a été inhibé in vitro par le probénécide, bien que le risque d'interactions significatives soit considéré comme faible. Il n'a pas été réalisé d'études in vivo.

Les effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments sont les suivants :

- In vitro, les isoenzymes du CYP450 ne semblent ni inhibées, ni induites par la sitagliptine. Dans les études cliniques, la sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine ou des contraceptifs oraux.
- La sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine et peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P in vivo. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, quand un risque de toxicité de la digoxine est possible, une surveillance doit être effectuée.

- Vildagliptine

Elle a un faible potentiel d'interactions car elle n'est pas un substrat, inhibiteur ou inducteur des enzymes du CYP450 et de ce fait peu susceptible d'interagir avec des substances qui sont des substrats, inhibiteurs ou inducteurs de ces enzymes.

- Les résultats des études cliniques menées avec la pioglitazone, la metformine et le glibenclamide n'ont pas montré d'interactions pharmacocinétiques pertinentes.

- Les études menées chez des sujets sains n'ont pas montré d'interactions pharmacocinétiques pertinentes avec la digoxine, la warfarine, l'amlodipine, le ramipril, le valsartan et la simvastatine. Toutefois, ceci n'a pas été établi dans la population cible.
- L'effet hypoglycémiant de la vildagliptine peut être diminué par certaines substances actives (diurétiques thiazidiques, corticoïdes).

- Saxagliptine

Les données cliniques indiquent que le risque d'interactions cliniquement significatives avec des médicaments est faible.

- Le métabolisme de la saxagliptine est surtout médié par le CYP P450 3A4/5. In vitro, la saxagliptine et son principal métabolite n'ont pas inhibé le CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4 ; ils ne sont pas non plus inducteurs du CYP 1A2, 2B6, 2C9 3A4. Chez les sujets sains, la pharmacocinétique de la saxagliptine ou de son métabolite n'ont pas été modifiées significativement par la metformine, le glibenclamide, la pioglitazone, la digoxine, la simvastatine, l'oméprazole, les antiacides ou la famotidine. En outre, la saxagliptine n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique de ces molécules.
- L'administration de la saxagliptine avec le diltiazem, inhibiteur modéré de CYP3A4/5, augmente la concentration maximale de 63 % et l'aire sous la courbe de la saxagliptine de 2,1 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif sont diminuées respectivement de 44 % et 34 %.
- L'administration de la saxagliptine avec le kétoconazole, inhibiteur puissant de CYP 3A4/5, augmente la concentration maximale et l'aire sous la courbe de la saxagliptine respectivement de 62 % et 2,5 fois, et les valeurs pour le métabolite actif sont diminuées respectivement de 95 % et 88 %. L'administration de la saxagliptine avec la rifampicine réduit sa concentration maximale et l'aire sous la courbe respectivement de 53 % et 76 %. L'exposition du métabolite actif et l'inhibition plasmatique de l'activité DPP-4 n'étaient pas influencées.
- L'administration de la saxagliptine et d'inducteurs du CYP 3A4/5 autres que la rifampicine n'a pas été étudiée. Le contrôle glycémique doit être évalué avec attention.

- Association de la sitagliptine ou de la vildagliptine avec la metformine

Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pharmacocinétique de la sitagliptine ou de la metformine après administration de doses répétées de sitagliptine 50 mg et de metformine 1000 mg deux fois par jour.

Les interactions pharmacocinétiques de Janumet®, Eucréas® ou Velmetia® avec d'autres médicaments n'ont pas été étudiées ; ces études ont toutefois été menées avec chacune des substances actives.

- Metformine

Les associations déconseillées de la metformine sont nombreuses.

- Le risque d'acidose lactique est majoré en cas d'intoxication éthylique aiguë. L'alcool et les médicaments contenant de l'alcool doivent être évités.
- L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une insuffisance rénale et un risque d'acidose lactique.
- Les substances actives cationiques éliminées par sécrétion tubulaire rénale (cimétidine) peuvent interagir avec la metformine et ainsi retarder son élimination, ce qui augmenterait le risque d'acidose lactique.

Les associations nécessitant des précautions d'emploi sont nombreuses.

- Les glucocorticoïdes, bêta-2 agonistes et diurétiques qui possèdent une activité hyperglycémiant intrinsèque.
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent provoquer une baisse de la glycémie. La posologie de l'antihyperglycémiant peut être adaptée.

2.5.6. Grossesse et allaitement [12]

- Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur la sitagliptine, la saxagliptine ou la vildagliptine chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction à forte dose. Le risque en clinique n'est pas connu. Ces molécules ne doivent pas être utilisées au cours de la grossesse.

Des données limitées suggèrent que la metformine chez la femme enceinte n'est pas associée à un risque augmenté de malformation congénitale. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, l'accouchement ou le développement postnatal. Janumet®, Eucréas® ou Velmetia® ne doivent pas être utilisés.

- Allaitement

On ne sait pas si la sitagliptine, la saxagliptine ou la vildagliptine passent dans le lait maternel humain. Les études animales ont montré une excrétion de ces substances dans le lait maternel. Ces molécules ne doivent pas être utilisées.

Des études chez l'animal ont montré que la saxagliptine et/ou son métabolite sont excrétés dans le lait maternel. Il faut choisir entre arrêter l'allaitement et interrompre le traitement en tenant compte du bénéfice de l'un et de l'autre.

Aucune étude n'a été menée chez des animaux avec les substances actives de Janumet® ou Velmetia® associées. Les études réalisées avec chacune des substances ont montré qu'elles sont excrétées dans le lait chez la rate allaitante. La metformine y est excrétée en petites quantités. Ces spécialités ne doivent donc pas être utilisées.

Des études chez l'animal ont montré que la vildagliptine et la metformine sont excrétées dans le lait. En raison du risque potentiel d'hypoglycémie chez le nouveau-né lié à la metformine et l'absence de données chez l'homme avec la vildagliptine, Eucreas® ne doit pas être utilisé.

- Fécondité

L'effet de la saxagliptine sur la fécondité dans l'espèce humaine n'a pas été étudié. Des effets sur la fécondité ont été observés chez les rats mâles et femelles à fortes doses produisant des signes apparents de toxicité.

2.5.7. Conduite et utilisation de machines [12]

Les effets sur la conduite de véhicules et sur l'utilisation de machines n'ont pas été étudiés. Cependant, il faut tenir compte du fait que des étourdissements et une somnolence ont été rapportés. Les patients présentant des effets indésirables à type de sensations vertigineuses doivent éviter de conduire des véhicules ou utiliser des machines. De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque Janumet® ou Velmetia® sont administrés avec des sulfamides hypoglycémifiants ou de l'insuline.

2.5.8. Effets indésirables [12]

2.5.8.1. Sitagliptine

Les données des essais cliniques sont : 2 ans, 2700 patients, sitagliptine seule ou en association (Tableau 6). Les fréquences sont : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables pour la sitagliptine** +			
	metformine (1)	sulfamide ⁽²⁾	metformine et sulfamide ⁽³⁾	piogli- tazone ⁽⁴⁾
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>				
Hypoglycémie*	peu fréquent	très fréquent	très fréquent	fréquent
<i>Affections du système nerveux</i>				
Somnolence	peu fréquent			
<i>Affections gastro-intestinales</i>				
Diarrhée	peu fréquent			
Nausées	fréquent			
Flatulence				fréquent
Constipation			fréquent	
Douleur	peu fréquent			
<i>Troubles généraux</i>				
Œdème				fréquent

Tableau 6 : Fréquence des effets indésirables de la sitagliptine. [12]

* L'incidence des hypoglycémies avec la sitagliptine est similaire à celle du placebo.

** Etude de 24 semaines avec 100 mg/j de sitagliptine.

Les incidences des effets indésirables imputables au médicament sont :

(1) 9,3 % pour la sitagliptine et 10,1 % pour le placebo.

(2) 11,3 % pour la sitagliptine + glimépiride et 6,6 % pour le placebo + glimépiride.

(3) 18,1 % pour la sitagliptine + glimépiride + metformine et 7,1 % pour le placebo.

(4) 9,1 % chez les patients sous sitagliptine et 9,0 % chez ceux sous placebo.

D'autres effets indésirables ont été rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament, et plus fréquemment chez ceux traités par la sitagliptine : infections des voies respiratoires supérieures et rhino-pharyngites (au moins 5 %), arthrose et douleurs des extrémités (incidence supérieure sous sitagliptine de plus de 0,5 % par rapport au groupe contrôle).

Dans une étude de 24 semaines avec sitagliptine et metformine, en traitement initial, 2 fois par jour (50 mg/500 mg ou 50 mg/1000 mg), l'incidence globale des effets indésirables imputables au médicament a été de 14,0 % contre 9,7 % pour le placebo, 14,0 % pour la metformine seule et 6,7 % pour la sitagliptine.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés: réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-oedème, rash, urticaire, et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson ; pancréatite aiguë, y compris pancréatite hémorragique et nécrosante fatale ou non ; altération de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë; vomissements.

2.5.8.2. Vildagliptine

Les données des études contrôlées sont : 3784 patients dont 2264 sous vildagliptine seule et 1520 en association, posologie à 50 mg/j (n=1102) et 50 mg deux fois/j ou 100 mg une fois/j (n=2682), durée d'au moins 12 semaines.

La majorité des effets indésirables observés était modérée et transitoire et n'a pas nécessité d'arrêt. Aucune relation n'a été constatée entre les effets indésirables et l'âge, l'origine ethnique, la durée de l'exposition ou la dose quotidienne. De rares cas de dysfonctionnement hépatique généralement asymptomatiques sans séquelle clinique ont été observés avec un retour à la normale du bilan hépatique après l'arrêt du traitement. De rares cas d'angioedèmes ont été rapportés à un taux comparable à celui des groupes contrôles. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) (Tableau 7).

Après la mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont également été observés (avec une fréquence indéterminée) : urticaire, pancréatite.

Effets	Fréquences des effets indésirables par vildagliptine			
	+ metformine (¹) (n = 208)	+ sulfamide (²) (n = 170)	+Thiazolidinédone (³) (n = 158)	Monothérapie (⁴) (n = 1855)
<i>Affections du système nerveux :</i>				
Tremblements	Fréquent	Fréquent		
Céphalées	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Vertiges	Fréquent	Fréquent		Fréquent
Fatigue	Peu fréquent			
Asthénie		Fréquent	Peu fréquent	
<i>Affections gastro-intestinales :</i>				
Nausées	Fréquent			
Constipation		Peu fréquent		Peu fréquent
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>				
Hypoglycémie	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Prise de poids			Fréquent	
<i>Infections et infestations :</i>				
Rhinopharyngite		Très rare		
Infection respiratoire				Très rare
Nasopharyngite				Très rare
<i>Affections vasculaires :</i>				
Oedèmes			Fréquent	Peu fréquent
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques :</i>				
Arthralgie				Peu fréquent

Tableau 7 : Effets indésirables de la vildagliptine. [12]

(¹) L'incidence des hypoglycémies a été de 1 % avec 100 mg/j de vildagliptine et 0,4 % avec le placebo. Aucune variation du poids n'a été observée.

(²) L'incidence des hypoglycémies a été de 1,2 % avec 50 mg/j de vildagliptine contre 0,6 % avec le placebo. Aucune variation du poids n'a été observée.

(³) Les hypoglycémies ont été de 0,6 % avec la vildagliptine et 1,9 % avec le placebo. Les augmentations de poids étaient respectivement de 2,7 kg et 1,4 kg.

(⁴) Les épisodes d'hypoglycémie ont été de 0,4 % pour la vildagliptine et 0,2 % pour le comparateur actif ou placebo ; aucun événement grave n'a été observé.

2.5.8.3. Saxagliptine

Un total de 4148 patients diabétiques de type 2 incluant 3021 patients sous Onglyza® ont été randomisés dans 6 études cliniques contrôlées en double aveugle. L'incidence globale d'événements indésirables de la saxagliptine 5 mg a été similaire à celle du placebo. Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été de 3,3 % avec la saxagliptine 5 mg et 1,8 % avec le placebo. Les fréquences sont : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$). (Tableau 8).

Effets	Fréquences des effets indésirables par saxagliptine +			
	Monothérapie	Metformine	Glibenclamide	thiazolidinedione
<i>Infections et infestations :</i>				
Voies respiratoires	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
voies urinaires	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Gastroentérites	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Sinusites	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Rhinopharyngites	-	Fréquent	-	-
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>				
Hypoglycémies	-	-	Très fréquent	-
<i>Affections du système nerveux :</i>				
Céphalées	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
<i>Affections gastro-intestinales :</i>				
Vomissements	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
<i>Troubles généraux :</i>				
Œdèmes périphériques	-	-	-	Fréquent

Tableau 8 : Effets indésirables de la saxagliptine. [12]

L'incidence des événements indésirables biologiques a été similaire chez les patients sous saxagliptine et sous placebo. Une légère diminution du nombre absolu de lymphocytes a été observée mais n'a pas été associée à des effets indésirables cliniquement significatifs. Le nombre moyen de lymphocytes est resté stable lors d'une administration quotidienne allant jusqu'à 102 semaines.

D'autres événements indésirables ont été rapportés indépendamment d'une relation de causalité : hypersensibilité (0,6 %) et éruption cutanée (1,4 %).

Les événements, possiblement liés au traitement et rapportés chez au moins 2 patients de plus traités avec la saxagliptine par rapport au contrôle, sont :

- en monothérapie : étourdissements (fréquent) et fatigue (fréquent) ;
- avec la metformine : dyspepsie (fréquent) et myalgie (fréquent) ;
- avec le glibenclamide : dyslipidémie et hypertriglycéridémie (peu fréquent) ;
- en association initiale avec la metformine : gastrite (fréquent), arthralgie, myalgie et dysfonction érectile (peu fréquent).

2.5.8.4. Janumet® et Velmetia®

Aucun essai thérapeutique n'a été mené avec ces spécialités, mais la bioéquivalence avec la sitagliptine et la metformine coadministrées a été démontrée. Les fréquences sont : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; et très rare ($< 1/10\ 000$).

- Metformine (Tableau 9)

Effets indésirables	Fréquences
Goût métallique	Fréquent
Symptômes gastro-intestinaux*	Très fréquent
Urticaire, érythème, prurit	Très rare
Acidose lactique	Très rare
Carence en vitamine B12**	Très rare
Troubles de la fonction hépatique, hépatite	Très rare

Tableau 9 : Effets indésirables de la metformine. [12]

* Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissant en début de traitement et régressant spontanément.

** Une diminution de l'absorption de la vitamine B12 peut, dans de très rares cas, entraîner un déficit en vitamine B12 cliniquement significatif.

- Sitagliptine (voir sitagliptine)
- Sitagliptine et metformine : les effets indésirables sont plus fréquents sous sitagliptine et metformine que sous placebo dans les études (Tableau 10).

Fréquences des effets indésirables dans les études versus placebo			
Effets indésirables	Fréquences avec un traitement par sitagliptine +		
	metformine ⁽¹⁾	metformine et sulfamide ⁽²⁾	metformine et rosiglitazone ⁽³⁾
Temps de l'analyse	Semaine 24	Semaine 24	Semaine 18
<i>Investigations :</i>			
Baisse de la glycémie	Peu fréquent		
<i>Affections du système nerveux :</i>			
Céphalées			Fréquent
Somnolence	Peu fréquent		
<i>Affections gastro-intestinales :</i>			
Diarrhées	Peu fréquent		Fréquent
Nausées	Fréquent		
Constipation		Fréquent	
Douleur abdominale	Peu fréquent		
Vomissements			Fréquent
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>			
Hypoglycémie ⁽⁴⁾		Très fréquent	Fréquent
<i>Troubles généraux :</i>			
Oedème périphérique			Fréquent ⁽⁵⁾

Tableau 10 : Effets indésirables de l'association metformine/sitagliptine. [12]

- (1) L'incidence des effets indésirables imputables au médicament est de 9,3 % contre 10,1 % pour le placebo.
- (2) L'incidence globale a été de 18,1 % et de 7,1 % pour le placebo.
- (3) L'incidence a été de 15,3 % et 10,9 % pour le placebo.
- (4) L'incidence a été de 16,2 % et 9,0 % pour le placebo.

2.5.8.5. Eucreas®

Il n'a pas été mené d'essais thérapeutiques avec Eucreas® mais la bio-équivalence avec la vildagliptine et la metformine coadministrées a été démontrée. Au cours de l'administration concomitante de vildagliptine et metformine, la majorité des effets était modérée et transitoire et n'a pas nécessité d'arrêt de traitement. Aucune relation n'a été constatée entre les effets indésirables et l'âge, l'origine ethnique, la durée de l'exposition ou la dose quotidienne. Les fréquences sont : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) (Tableau 11).

Effets indésirables rapportés en double aveugle avec 100 mg/j de vildagliptine en traitement adjuvant de la metformine par rapport au placebo+metformine.	
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Fréquent	Tremblements
Fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Fatigue
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Fréquent	Nausées
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	
Fréquent	Hypoglycémie

Tableau 11 : Effets indésirables de l'association metformine/sitagliptine. [12]

Aucune sortie d'essai due à des effets indésirables n'a été observée. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie a été de 1 % chez les patients sous vildagliptine et metformine (fréquents) et de 0,4 % chez les patients sous placebo et metformine (peu fréquents). Aucune variation du poids n'a été observée lorsque 100 mg par jour de vildagliptine ont été ajoutés à la metformine (+ 0,2 kg et - 1,0 kg respectivement pour la vildagliptine et le placebo).

2.5.9. Surdosage [12]

- Sitagliptine

Au cours des essais chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été généralement bien tolérées. Des allongements minimes de l'espace QTc ont été observés. En cas de surdosage, les mesures suivantes seront mises en œuvre, si nécessaire : élimination du produit non absorbé du tube digestif, instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et mise en route d'un traitement symptomatique. La sitagliptine est peu dialysable.

- Vildagliptine

Les informations sur les symptômes d'un surdosage proviennent d'une étude chez des sujets sains pendant 10 jours. A la dose de 400 mg, trois cas de myalgies ont été observés et des cas isolés de paresthésies légères et transitoires, de fièvre, d'œdème et d'augmentation transitoire des taux de lipases. A la dose de 600 mg, un sujet a développé un œdème des pieds et des mains et des élévations des taux d'enzymes (créatine phosphokinase, protéine C-réactive...). Trois autres sujets ont présenté un œdème des pieds, avec des paresthésies dans deux cas. Ces événements se sont résolus après l'arrêt du médicament. La vildagliptine ne peut être éliminée par hémodialyse.

- Saxagliptine

L'administration d'Onglyza® s'est révélée sûre et bien tolérée pour des doses orales atteignant 400 mg/j pendant 2 semaines. La saxagliptine et son principal métabolite peuvent être éliminés par hémodialyse.

- Janumet®

Il n'existe pas de données concernant un surdosage par Janumet®. Un surdosage important de metformine (ou risques concomitants d'acidose lactique) peut provoquer une acidose lactique, qui doit être traitée en milieu hospitalier. La méthode pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse.

- Eucréas® (voir vildagliptine et metformine).

2.6. Propriétés pharmacologiques [12]

2.6.1. Propriétés pharmacodynamiques [12]

- Sitagliptine (Tableau 12)

La classe pharmacothérapeutique est « inhibiteur de la DPP-4 ». La sitagliptine est un inhibiteur puissant et sélectif de la DPP-4 et n'inhibe pas les enzymes DPP-8 ou DPP-9 aux concentrations thérapeutiques. Elle a amélioré le contrôle de la glycémie mesuré par des réductions du taux d'HbA_{1c}.

Taux d'HbA_{1c} versus placebo en monothérapie et en association*			
Études	Taux d'HbA _{1c} initiaux moyens (%)	Variation moyenne d'HbA _{1c} par rapport aux valeurs initiales (%) [*] à la 24 ^e semaine	Variation moyenne d'HbA _{1c} par rapport au placebo (%) à la 24 ^e semaine [*] (IC 95 %)
Études en monothérapie : 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour			
N = 193 ^{***}	8,0	- 0,5	- 0,6 ^{**} (- 0,8 ; - 0,4)
N = 229	8,0	- 0,6	- 0,8 ^{**} (- 1,0 ; - 0,6)
Études en association : ajout de sitagliptine (100 mg/j) à			
Metformine (N = 453)	8,0	- 0,7	- 0,7 ^{**} (- 0,8 ; - 0,5)
Pioglitazone (N = 163)	8,1	- 0,9	- 0,7 ^{**} (- 0,9 ; - 0,5)
Glimépiride (N = 102)	8,4	- 0,3	- 0,6 ^{**} (- 0,8 ; - 0,3)
Association glimépiride/ metformine (N = 115)	8,3	- 0,6	- 0,9 ^{**} (- 1,1 ; - 0,7)
Études en association : traitement initial (2 fois/j) 50 mg sitagliptine + metformine			
A 500 mg (N = 183)	8,8	- 1,4	- 1,6 ^{**} (- 1,8 ; - 1,3)
A 1000 mg (N = 178)	8,8	- 1,9	- 2,1 ^{**} (- 2,3 ; - 1,8)

Tableau 12 : Taux d'HbA_{1c} dans les études réalisées sur la sitagliptine. [12]

* Population tous patients traités (analyse en intention de traiter) et moyenne des moindres carrés (fonction du traitement précédent et valeur initiale).

** p < 0,001 comparé au placebo ou au placebo + traitement associé.

*** Taux d'HbA_{1c} (%) à la semaine 18.

Chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule, une étude comparant l'efficacité et la tolérance de l'ajout de sitagliptine 100 mg/j ou de glipizide a montré que la diminution du taux d'HbA_{1c} était similaire. L'interruption du traitement pour manque d'efficacité a été plus fréquente dans le groupe sitagliptine. Les patients sous sitagliptine ont présenté une diminution moyenne du poids contre un gain de poids pour le glipizide. Le rapport pro-insuline/insuline, marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération de l'insuline, a été amélioré avec la sitagliptine et détérioré avec le glipizide. L'incidence d'hypoglycémie avec la sitagliptine (4,9 %) a été significativement plus faible que sous glipizide (32,0 %).

- Vildagliptine

La classe pharmacothérapeutique est « inhibiteurs de la DPP-4 ». La vildagliptine a amélioré les marqueurs de la fonction cellulaire β , le rapport pro-insuline/insuline, les mesures de la sensibilité des cellules β après un repas test et la sensibilité des cellules α au glucose. L'augmentation des taux de GLP-1 retarde la vidange gastrique mais cet effet n'est pas observé avec la vildagliptine.

5759 patients diabétiques de type 2 ont participé à 13 études, d'au moins 12 semaines en double aveugle, contrôlées versus placebo ou comparateur actif. La vildagliptine a été administrée à 3784 patients à des doses de 50 mg/j, 50 mg deux fois/j ou 100 mg une fois/j. La vildagliptine seule ou avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant et une thiazolidinedione a amélioré le contrôle glycémique, en diminuant le taux d'HbA_{1c} (voir tableau). Dans une étude en double aveugle de 52 semaines, le taux d'HbA_{1c} initial a diminué de - 1 % sous vildagliptine versus - 1,6 % sous metformine. Les effets indésirables gastro-intestinaux ont une incidence plus faible chez les patients sous vildagliptine. Dans une autre étude, la vildagliptine a été comparée à la rosiglitazone. Chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA_{1c} de 8,7 %, les diminutions moyennes ont été de - 1,20 % avec la vildagliptine et de - 1,48 % avec la rosiglitazone. Les patients sous rosiglitazone ont présenté une augmentation moyenne du poids (+ 1,6 kg) alors que ceux sous vildagliptine n'ont pas pris de poids (- 0,3 kg). L'incidence des oedèmes périphériques a été plus faible pour la vildagliptine (Tableau 13).

Efficacité de la vildagliptine dans les études en monothérapie contrôlées contre placebo et en association :			
	HbA1c	Variation de l'HbA1c moyenne (%) à la semaine 24 par rapport :	
	initiale (%)	Aux valeurs initiales	Au placebo (IC à 95 %)
Études en monothérapie Vildagliptine 50 mg 2 fois/jour contrôlées contre placebo :			
Étude 2301 : n = 90	8,6	- 0,8	- 0,5 (- 0,8, - 0,1)
Étude 2384 : n = 79	8,4	- 0,7	- 0,7 (- 1,1, - 0,4)
Études en association :			
Vildagliptine 50 mg 2 fois/j + metformine (n = 143)	8,4	- 0,9	- 1,1 (- 1,4, - 0,8)
Vildagliptine 50 mg/j + glimépiride (n = 132)	8,5	- 0,6	- 0,6 (- 0,9, - 0,4)
Vildagliptine 50 mg 2 fois/j + pioglitazone (n = 136)	8,7	- 1,0	- 0,7 (- 0,9, - 0,4)

Tableau 13 : Taux d'HbA1c dans les études réalisées avec la vildagliptine. [12]

- Saxagliptine (Tableau 14)

La classe est « inhibiteur de la DPP-4 ». La saxagliptine est un inhibiteur très puissant, sélectif, réversible et compétitif. Après une charge orale de glucose, cette inhibition a entraîné une multiplication par 2 à 3 des concentrations circulantes des hormones incrétines actives, une diminution des concentrations de glucagon et une augmentation de la capacité de réponse au glucose des cellules β . Un total de 4148 patients diabétiques de type 2 incluant 3021 patients sous saxagliptine ont été randomisés dans 6 études contrôlées en double aveugle. Le traitement par la saxagliptine à 5 mg/jour, a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et postprandiale comparativement au placebo. Les études réalisées sont les suivantes :

- deux études en double aveugle contrôlées versus placebo de 24 semaines, avec la saxagliptine en monothérapie, chez des patients diabétiques de type 2 ;
- une étude en ajout ou en association comme traitement initial à la metformine ;
- une étude en ajout au glibenclamide ou en association à une thiazolidinedione.

Efficacité de la saxagliptine à 5 mg /jour dans les essais contrôlés contre placebo et dans les essais en « add-on thérapie »			
	HbA1c moyenne initiale (%)	Variation de l'HbA1c moyenne (%) à la semaine 24 par rapport au	
		Valeur initiale (1)	Au placebo (IC à 95 %)
<i>Études en monothérapie</i>			
n = 103	8,0	- 0,5	- 0,6 (- 0,9, - 0,4) ⁽³⁾
n = 69	7,9	- 0,7 (matin)	- 0,4 (- 0,7, - 0,1) ⁽⁴⁾
n = 70	7,9	- 0,6 (soir)	- 0,4 (- 0,6, - 0,1) ⁽⁵⁾
<i>Études en ajout/Études en association initiale :</i>			
Ajout de metformine (n = 186)	8,1	- 0,7	- 0,8 (- 1,0, - 0,6) ⁽³⁾
Ajout de sulfamides ⁽²⁾ (n = 250)	8,5	- 0,6	- 0,7 (- 0,9, - 0,6) ⁽³⁾
Ajout de thiazolidinédione (183)	8,4	- 0,9	- 0,6 (- 0,8, - 0,4) ⁽³⁾
<i>Association initiale avec metformine ⁽⁶⁾</i>			
Population totale (n = 306)	9,4	- 2,5	- 0,5 (- 0,7, - 0,4) ⁽⁷⁾
Valeur initiale d'HbA1c ≤ 10 % (n = 107)	10,8	- 3,3	- 0,6 (- 0,9, - 0,3) ⁽⁸⁾

Tableau 14 : Taux d'HbA1c dans les études réalisées avec la saxagliptine. [12]

⁽¹⁾ Variation moyenne ajustée par rapport à l'inclusion et la valeur initiale (ANCOVA).

⁽²⁾ Groupe placebo : augmentation de la dose de glibenclamide de 7,5 à 15 mg/j.

⁽³⁾ p < 0,0001 par rapport au placebo ⁽⁴⁾ p = 0,0059 et ⁽⁵⁾ p = 0,0157.

⁽⁶⁾ Augmentation de la metformine de 500 à 2000 mg/j en fonction de la tolérance.

⁽⁷⁾ Différence entre saxagliptine + metformine et metformine seule (p < 0,0001).

⁽⁸⁾ Différence entre saxagliptine + metformine et metformine seule.

- Sitagliptine et metformine

Le groupe pharmacothérapeutique est « associations d'agents hypoglycémisants oraux ». Ce sont deux agents ayant des mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique : le phosphate de sitagliptine, un inhibiteur de la DPP-4 et le chlorhydrate de metformine, un biguanide.

Dans une étude de 2 jours chez des sujets sains, la sitagliptine seule a augmenté la concentration de la forme active du GLP-1 alors que la metformine seule a augmenté la concentration totale du GLP-1 et celle de sa forme active dans des proportions similaires. L'administration simultanée de ces molécules a eu un effet additif sur les concentrations de la forme active du GLP-1. La sitagliptine augmente la concentration de la forme active du GIP, mais pas la metformine (Tableau 15).

Taux d'HbA1c versus placebo avec sitagliptine et metformine ⁽¹⁾			
Études	Taux d'HbA1c	Variation moyenne des taux d'HbA1c (%) ⁽²⁾ par rapport	
	initiaux (%)	aux valeurs initiales	au placebo (IC 95 %)
Ajout de 100 mg/j de sitagliptine à :			
Metformine (N = 453) ⁽³⁾	8,0	- 0,7	- 0,7 ⁽⁴⁾ (- 0,8, - 0,5)
Glimépiride+metformine (N = 115) ⁽³⁾	8,3	- 0,6	- 0,9 ⁽⁴⁾ (- 1,1, - 0,7)
Rosiglitazone/metformine (N = 170)			
Semaine 18	8,8	- 0,1	- 0,7 ⁽⁴⁾ (- 0,9, - 0,5)
Semaine 54	8,8	- 1,0	- 0,8 ⁽⁴⁾ (- 1,0, - 0,5)
Traitement initial (2 fois par jour) ⁽³⁾ : 50 mg de sitagliptine + metformine à :			
500 mg (N = 183)	8,8	- 1,4	- 1,6 ⁽⁴⁾ (- 1,8, - 1,3)
1000 mg (N = 178)	8,8	- 1,9	- 2,1 ⁽⁴⁾ (- 2,3, - 1,8)

Tableau 15 : Taux d'HbA1c dans les études réalisées avec la vildagliptine. [12]

⁽¹⁾ Population tous patients traités (analyse en intention de traiter).

⁽²⁾ Moyenne des moindres carrés.

⁽³⁾ Taux d'HbA1c (%) à la semaine 24.

⁽⁴⁾ p < 0,001 comparé au placebo ou au placebo + traitement associé.

La metformine est un biguanide qui peut agir par 3 mécanismes : diminution de la synthèse hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse ; dans les muscles, augmentation légère de la sensibilité à l'insuline, favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose ou enfin retard de l'absorption intestinale du glucose.

Elle stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase et augmente la capacité de transport de certains types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4). Chez l'homme, elle a des effets bénéfiques sur le métabolisme des lipides en diminuant les taux de cholestérol total, de LDL-C et de triglycérides.

L'étude UKPDS a démontré le bénéfice à long terme d'un contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2. L'analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- une réduction du risque absolu de toutes complications liées au diabète et du risque absolu de mortalité globale dans le groupe metformine par rapport au régime alimentaire seul et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémifiants ou insuline ;
- une réduction du risque absolu de mortalité liée au diabète et du risque absolu d'infarctus du myocarde par rapport au régime seul.

- Vildagliptine et metformine

La classe pharmacothérapeutique est «associations d'hypoglycémifiants oraux ». Il s'agit d'une association de deux antidiabétiques ayant des mécanismes d'action complémentaires afin d'améliorer le contrôle glycémique : la vildagliptine, qui amplifie l'effet « incrétine » sur les îlots de Langerhans, et le chlorhydrate de metformine, qui est un biguanide. La vildagliptine administrée en traitement adjuvant chez des patients dont le contrôle glycémique n'était pas satisfaisant malgré un traitement par la metformine en monothérapie a induit, après six mois de traitement, des réductions moyennes supplémentaires du taux d'HbA1c par rapport au placebo (différences intergroupes de - 0,7 % à - 1,1 % respectivement pour la vildagliptine 50 mg et 100 mg). Le pourcentage de patients ayant obtenu une diminution du taux d'HbA1c \geq 0,7 % par rapport aux valeurs initiales a été plus élevé dans les deux groupes de la vildagliptine plus la metformine (46 % et 60 % respectivement) que dans le groupe de la metformine plus le placebo (20 %).

2.6.2. Propriétés pharmacocinétiques [12]

- Absorption

- Sitagliptine : le temps pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) est de 1 à 4 heures, l'aire sous la courbe plasmatique moyenne (ASC) est de 8,52 µM x h, la concentration maximale (C_{max}) est de 950 nM et la biodisponibilité absolue est d'environ de 87 %.
- Vildagliptine : le T_{max} est de 1,7 heure et la biodisponibilité d'environ 85 %.
- Saxagliptine : le T_{max} est de 2 à 4 heures, l'ASC pour la saxagliptine est de 78 ng x h/ml contre 214 ng x h/ml pour son principal métabolite et les C_{max} plasmatiques sont respectivement de 24 et 47 ng/ml.
- Metformine : le T_{max} est de 2,5 heures, la biodisponibilité absolue de 500 mg est environ de 50 à 60 %, la fraction non absorbée dans les fèces est de 20 à 30 %, les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures et sont inférieures à 1 µg/ml, la C_{max} est inférieure à 4 µg/ml.

- Distribution

- Sitagliptine : le volume moyen de distribution est environ de 198 litres, la fraction liée réversiblement aux protéines plasmatiques est de 38 %.
- Vildagliptine : la liaison aux protéines plasmatiques est faible (9,3 %), le volume moyen de distribution à l'équilibre est de 71 litres.
- Saxagliptine : la liaison aux protéines dans le sérum humain est négligeable.
- Metformine : la liaison aux protéines plasmatiques est négligeable, la diffusion s'effectue dans les érythrocytes et le volume de distribution moyen est compris entre 63 et 276 litres.

- Métabolisme

- Sitagliptine : l'élimination se fait dans l'urine sous forme inchangée (79 %), les enzymes responsables du métabolisme sont le CYP3A4 et le CYP2C8.
- Vildagliptine : le métabolisme est de 69 %, le principal métabolite (LAY 151) est inactif (57 %), la vildagliptine n'est pas métabolisée par le CYP450.
- Saxagliptine : la biotransformation principale s'effectue par le CYP 3A4/5, le principal métabolite est un métabolite actif.
- Metformine : l'excrétion se fait dans l'urine sous forme inchangée.

- Élimination
 - Sitagliptine : l'élimination s'effectue dans les fèces (13 %) ou dans l'urine (87 %), la demi-vie apparente terminale est d'environ 12,4 heures et la clairance rénale est d'environ 350 ml/min.
 - Vildagliptine : environ 85 % de la dose excrétée est retrouvée dans les urines et 15 % dans les fèces, l'élimination rénale sous forme inchangée est de 23 %, les clairances plasmatiques et rénales totales sont de 41 et 13 l/h, la demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 2 heures (administration intraveineuse) à 3 heures (administration orale).
 - Saxagliptine : la demi-vie plasmatique est de 2,5 heures (saxagliptine) et 3,1 heures (métabolite principal), la demi-vie pour l'inhibition de la DPP-4 plasmatique est de 26,9 heures, l'élimination est rénale et hépatique, la clairance rénale moyenne est d'environ 230 ml/min.
 - Metformine : la clairance rénale est supérieure à 400 ml/min, la filtration est glomérulaire et la sécrétion est tubulaire, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.

- Populations particulières
 - Sitagliptine
 - Insuffisance rénale : ASC plasmatique doublée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et quadruplée avec une insuffisance sévère ou terminale sous hémodialyse par rapport aux témoins sains.
 - Insuffisance hépatique : aucune adaptation de posologie.
 - Sujets âgés : aucune adaptation de posologie.
 - Enfants : aucune étude n'a été réalisée avec la sitagliptine.
 - Autres : aucune adaptation de posologie n'est nécessaire en fonction du sexe, de l'origine ethnique ou de l'indice de masse corporelle.

 - Vildagliptine
 - Sexe et âge : l'inhibition de la DPP-4 n'est pas influencée.
 - Insuffisance hépatique : il n'existe pas de corrélation entre la sévérité de l'atteinte hépatique et les modifications de l'exposition à la vildagliptine.
 - Insuffisance rénale : l'exposition systémique est augmentée et clairance corporelle totale diminuée.
 - Groupe ethnique : il n'y a pas d'influence majeure.

➤ Saxagliptine

- Insuffisance rénale : pour une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, les expositions à la saxagliptine étaient 1,2, 1,4 et 2,1 fois plus élevées qu'avec une fonction rénale normale.
- Insuffisance hépatique : pour une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, les expositions à la saxagliptine étaient 1,1, 1,4 et 1,8 fois plus élevées.
- Sujets âgés (> ou = 65 ans) : aucune adaptation de la dose.

Une étude de bioéquivalence chez des volontaires sains a démontré que l'association composant Velmetia® et Janumet® (sitagliptine/metformine) est bioéquivalente à la sitagliptine et à la metformine co-administrées sous forme de comprimés séparés. La bioéquivalence entre Eucreas® et l'association libre de comprimés de vildagliptine et de metformine a été démontrée.

2.6.3. Données de sécurité pré-clinique [12]

• Sitagliptine

- Une toxicité rénale et hépatique a été observée chez des rongeurs à 58 fois l'exposition humaine ; la dose sans effet toxique est 19 fois supérieure à la dose humaine.
- Des anomalies des incisives ont été observées chez des rats à 67 fois l'exposition clinique ; la dose sans effet toxique est 58 fois supérieure à la dose humaine sur 14 semaines.
- Des signes physiques transitoires (certains évocateurs d'une neurotoxicité) ont été observés chez des chiens à 23 fois l'exposition clinique : respiration bouche ouverte, écoulement de salive, vomissements mousseux blancs ...
- Une dégénérescence des muscles squelettiques, très légère à légère, a été observée à environ 23 fois l'exposition humaine. Une dose sans effet toxique a été notée à une exposition de 6 fois l'exposition clinique.
- La sitagliptine est non génotoxique et non carcinogène chez la souris. Chez le rat, on a noté une augmentation de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatiques à 58 fois l'exposition humaine. Ces modifications néoplasiques ne sont pas considérées comme pertinentes pour l'homme.
- Aucun effet sur la fertilité ou le développement pré/postnatal chez les rats.

- Une augmentation de l'incidence des malformations costales des fœtus dans la descendance de rats a été observée à plus de 29 fois l'exposition humaine.
 - Une toxicité maternelle chez des lapins a été observée à plus de 29 fois l'exposition humaine. Ces observations ne suggèrent pas qu'il y ait un risque pertinent pour la reproduction humaine. La sitagliptine est sécrétée en quantités importantes dans le lait des rates allaitantes.
- Vildagliptine
 - Des retards de conduction intracardiaque ont été observés chez le chien (dose sans effet de 15 mg/kg) et une accumulation pulmonaire de macrophages alvéolaires spumeux a été observée chez le rat et la souris.
 - Des symptômes gastro-intestinaux ont été observés chez le chien.
 - La vildagliptine est non mutagène in vitro et in vivo.
 - La vildagliptine n'a pas d'effets délétères sur la fertilité, la capacité de reproduction ou le développement embryonnaire précoce.
 - Une étude de carcinogénicité de deux ans a été réalisée chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 900 mg/kg mais aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée. Une autre étude chez la souris à des doses orales allant jusqu'à 1000 mg/kg a montré une incidence accrue d'adénocarcinomes mammaires et d'hémangiosarcomes avec une dose sans effet de 500 mg/kg et de 100 mg/kg. L'incidence accrue de ces tumeurs chez la souris n'est pas considérée comme représentant un risque pour l'homme.
 - Dans une étude de toxicologie de 13 semaines chez le singe, des lésions cutanées aux extrémités ont été observées à des doses \geq 5 mg/kg/jour.
 - Saxagliptine
 - Des lésions cutanées réversibles au niveau des extrémités chez des singes ont été observées à des doses \geq 3 mg/kg/jour.
 - Une hyperplasie lymphoïde non progressive minimale au niveau de la rate, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse sans aucune séquelle a été observée chez toutes les espèces à partir de 7 fois la dose recommandée.
 - Une toxicité gastro-intestinale a été observée chez le chien à des doses élevées avec une absence d'effet pour une exposition de 4 et 2 fois la dose recommandée pour l'homme de saxagliptine et de son métabolite.
 - La saxagliptine n'est pas génotoxique in vitro et in vivo.

- Des effets sur la fertilité ont été observés chez les rats à des doses élevées. La saxagliptine n'a pas montré d'effet tératogène aux doses auxquelles elle a été évaluée chez le rat et le lapin. À des doses élevées chez le rat, elle a entraîné un retard de l'ossification du pelvis fœtal et une diminution du poids corporel du fœtus. Chez le lapin, les effets se sont limités à des variations mineures du squelette à des doses toxiques pour la mère. Lors d'une étude chez le rat, la saxagliptine a causé des diminutions du poids de la progéniture.
- Velmetia® et Janumet® n'ont pas été étudiés chez l'animal. Dans des études de 16 semaines au cours desquelles les chiens étaient traités par la metformine seule ou par l'association metformine/sitagliptine, aucune toxicité supplémentaire n'a été observée avec l'association. La dose sans effet observé représentait 6 fois environ l'exposition humaine pour la sitagliptine et 2,5 fois environ pour la metformine. Des études chez l'animal ont été réalisées avec les substances associées dans Eucreas®. Aucune nouvelle toxicité n'a été mise en évidence.
- Metformine : les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

2.7. Données pharmaceutiques [12]

- Januvia®

Les autorisations de mise sur le marché (AMM) sont : EU/1/07/383/014 ; CIP 3792504 (révision 26/11/2010) 28 comprimés et EU/1/07/383/018 ; CIP 5707454 (révision 26/11/2010) 50 comprimés. Le prix est de 44,69 euros pour 28 comprimés. La sitagliptine appartient à la liste I. Le remboursement par la sécurité sociale est de 65 % dans la seule indication : « Chez les patients diabétiques de type 2, pour améliorer le contrôle de la glycémie en association à la metformine (et/ou un sulfamide) lorsque celle-ci, utilisée seule avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ». Le titulaire de l'AMM est Merck Sharp Dohme.

- Xélévia®

L'AMM est EU/1/07/382/014 ; CIP 3793308 (révision 06/08/2010). Le prix est de 44,69 euros pour 28 comprimés. La sitagliptine appartient à la liste I. Le titulaire de l'AMM est Merck Sharp Dohme.

- Galvus®

Les AMM sont : EU/1/07/414/004 ; CIP 3400938195163 (révision 24/01/2011) 30 comprimés et EU/1/07/414/007 ; CIP 3400957146559 (révision 24/01/2011) 90 comprimés. Le prix est de 25,33 euros pour 30 comprimés et 47,51 euros pour 60 comprimés. La vildagliptine appartient à la liste I. Le remboursement par la sécurité sociale est de 65 %. Le titulaire de l'AMM est Novartis Europharm Limited.

- Onglyza®

Les AMM sont : EU/1/09/545/009, CIP 3400939735887 (révision 06/09/2010) 30 comprimés et EU/1/09/545/010, CIP 3400957595630 (révision 06/09/2010) 90 comprimés. Le prix est de 45,38 euros pour 30 comprimés. La saxagliptine appartient à la liste I. Le remboursement par la sécurité sociale est de 65 %. Le titulaire de l'AMM est Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca.

- Janumet®

Les AMM sont : EU/1/08/455/010 ; CIP 3400938678116 (révision 26/11/2010) 56 comprimés et EU/1/08/455/014 ; CIP 3400957312114 (révision 26/11/2010) 50 comprimés. Le prix est de 44,69 euros pour 56 comprimés. Janumet® appartiennent à la liste I. Le remboursement est de 65 % (voir Velmetia®).

- Velmetia®

L'AMM est EU/1/08/456/010 ; CIP 3400938677973 (06/08/2010). Le prix est de 44,69 euros pour 56 comprimés. La sitagliptine et la metformine appartiennent à la liste I. Le remboursement est à 65 % dans les seules indications : « chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale ou chez ceux déjà traités par l'association sitagliptine/metformine ; en association à un sulfamide lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat ». Le titulaire de l'AMM est Merck Sharp & Dohme.

- Eucréas®

Les AMM sont : EU/1/07/425/009 ; CIP 3400938277050 (révision 24/01/2011) 60 comprimés et EU/1/07/425/017 ; CIP 3400957176655 (révision 24/01/2011) 180 comprimés. Le prix est de 47,51 euros pour 60 comprimés. La vildagliptine et la metformine appartiennent à la liste I. Le remboursement par la sécurité sociale est de 65 %.

3. Les incrétinomimétiques

Les analogues du GLP-1 ou incrétinomimétiques sont une nouvelle classe thérapeutique pour le traitement du diabète de type 2 qui agissent à plusieurs niveaux : pancréatique (stimulation de la sécrétion d'insuline), hépatique (diminution de la production de glucose liée à l'inhibition de la sécrétion du glucagon), sur l'estomac (ralentissement de la vidange gastrique) et sur le cerveau (diminution de la sensation de faim).

Il existe aujourd'hui sur le marché deux molécules : l'exénatide (BYETTA®) et le liraglutide (VICTOZA®).

3.1. BYETTA® : exénatide [12]

L'exénatide est un dérivé synthétique de l'exendine-4, molécule agoniste des récepteurs du GLP-1, résistant à l'inactivation rapide par la DPP-4.

3.1.1. Formes et présentations [12]

La spécialité BYETTA® dont le principe actif est l'exénatide synthétique à 0,25 mg/ml se présente, en boîte unitaire, sous deux formes :

- une solution injectable en sous cutané à 5 µg, limpide, incolore, préservée stérile et contenue dans une cartouche en stylo injecteur* pré-rempli jetable d'environ 1,2 ml représentant 60 doses de 20 µl ;
- une solution injectable en sous cutané à 10 µg, limpide, incolore, préservée stérile et contenue dans une cartouche en stylo injecteur* pré-rempli jetable d'environ 2,4 ml représentant 60 doses de 40 µl ;

* Les aiguilles ne sont pas fournies. Les aiguilles suivantes sont des exemples d'aiguilles jetables qui peuvent être utilisées avec le stylo Byetta® : 29, 30 ou 31 gauge (diamètre de 0,25 à 0,33 mm) et longueur de 12,7 mm, 8 mm ou 5 mm.

3.1.2. Structure et composition [12] [16]

Le principe actif est l'exénatide synthétique à 5 µg dans 20 µL ou 10 µg dans 40 µL soit 0,25 mg/ml.

L'exendine-4 est un peptide naturel de 39 acides aminés qui a été isolé de la salive d'un lézard connu sous le nom de «gila monster» (*Heloderma suspectum*), natif de la rivière Gila dans l'Arizona et le Nouveau-Mexique. Il est apparu que l'exendine-4 partage une similitude structurelle avec le GLP-1 humain, lui permettant de se fixer sur le même récepteur, avec la même affinité, et d'exercer des activités glucorégulatrices comparables.

L'exénatide est une forme synthétique de l'exendine-4. Il ne peut être considéré comme un analogue strict du GLP-1 humain puisqu'il ne partage que 53 % de sa séquence d'acides aminés. Grâce à une substitution de la glycine pour l'alanine en position 2, l'exénatide est résistant à l'action de l'enzyme DDP-4, ce qui donne une demi-vie 20 à 30 fois plus longue que celle du GLP-1 natif et des concentrations plasmatiques détectables jusqu'à 10 h après injection sous-cutanée.

Les excipients sont le métacrésol, le mannitol, l'acide acétique glacial, l'acétate sodium trihydraté et l'eau pour préparation injectable. La teneur en métacrésol est de 44 µg par dose de 20 µl ou 88 µg par dose de 40 µl et la teneur en sodium est inférieure à 1 mmol par dose. La structure chimique de l'exénatide est [16] :

His- <u>Gly</u> -Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp- <u>Leu</u> -Ser- <u>Gln</u> - <u>Met</u> - <u>Glu</u> -Glu- <u>Glu</u> - <u>Glu</u> -Ala- <u>Val</u> - <u>Arg</u> - <u>Leu</u> -Phe-Ile- <u>Glu</u> -Trp-Leu- <u>Lys</u> - <u>Asn</u> -Gly- <u>Gly</u> -Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Amide.
--

3.1.3. Mode d'action [12] [15] [16] [18]

L'exénatide est un dérivé synthétique de l'exendine-4, molécule agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1, résistant à l'inactivation rapide par la dipeptidyl-peptidase-4 et agissant comme incrétinomimétique.

Le GLP-1 est une hormone sécrétée physiologiquement par les cellules L de l'iléon qui potentialise l'insulinosécrétion, de façon glucose-dépendante et qui inhibe également la sécrétion de glucagon, une hormone pancréatique hyperglycémiante. De plus, le GLP-1 exerce un effet anorexigène, à la fois par une action centrale et par une action périphérique (ralentissement de la vidange gastrique).

Le patient diabétique de type 2 a une sécrétion réduite de GLP-1 et, au vu des divers effets favorables de cette hormone, il paraît logique de tenter de corriger cette anomalie. Le problème principal du GLP-1 est que ce peptide a une demi-vie très brève car il est rapidement métabolisé par la DPP-4.

L'exénatide représente une alternative intéressante à l'insulinothérapie, en particulier chez les patients diabétiques de type 2 avec une surcharge pondérale ou une obésité et non disposés à réaliser une autosurveillance glycémique régulière. Il abaisse le taux d'hémoglobine glyquée, sans être directement responsable d'hypoglycémies ni donc nécessiter d'autosurveillance glycémique.

Les mécanismes d'action de l'exénatide conduisant à une diminution de la glycémie post-prandiale et, dans une moindre mesure, de la glycémie à jeun, miment ceux de l'hormone naturelle GLP-1 et ont été particulièrement bien étudiés.

L'exénatide agit principalement en tant qu'insulinosécrétagogue, augmentant la phase insulinosécrétoire en réponse à l'administration de glucose. Cette augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas se fait de façon glucose-dépendante. Lorsque la glycémie diminue, l'effet de stimulation de la sécrétion d'insuline s'atténue, ce qui explique l'absence d'hypoglycémie induite par l'exénatide seul ou en association avec la metformine.

Par ailleurs, l'exénatide inhibe la sécrétion de glucagon, connue pour être anormalement élevée dans le diabète de type 2, à jeun et en phase post-prandiale, et responsable d'une augmentation de la production hépatique du glucose.

L'exénatide offre donc une réponse pharmacologique appropriée à la physiopathologie bihormonale (insuline insuffisante/ glucagon excessif) du diabète de type 2. Lors d'une hypoglycémie, l'exénatide n'inhibe cependant pas la réponse normale du glucagon ni celle des autres hormones de la contre-régulation.

Enfin, l'exénatide ralentit la vidange gastrique, ce qui retarde l'absorption intestinale du glucose (et donc contribue aussi à réduire l'hyperglycémie post-prandiale) et favorise un effet satiétogène (ce qui peut contribuer à limiter les apports alimentaires et induire un amaigrissement significatif) (Figure 19).

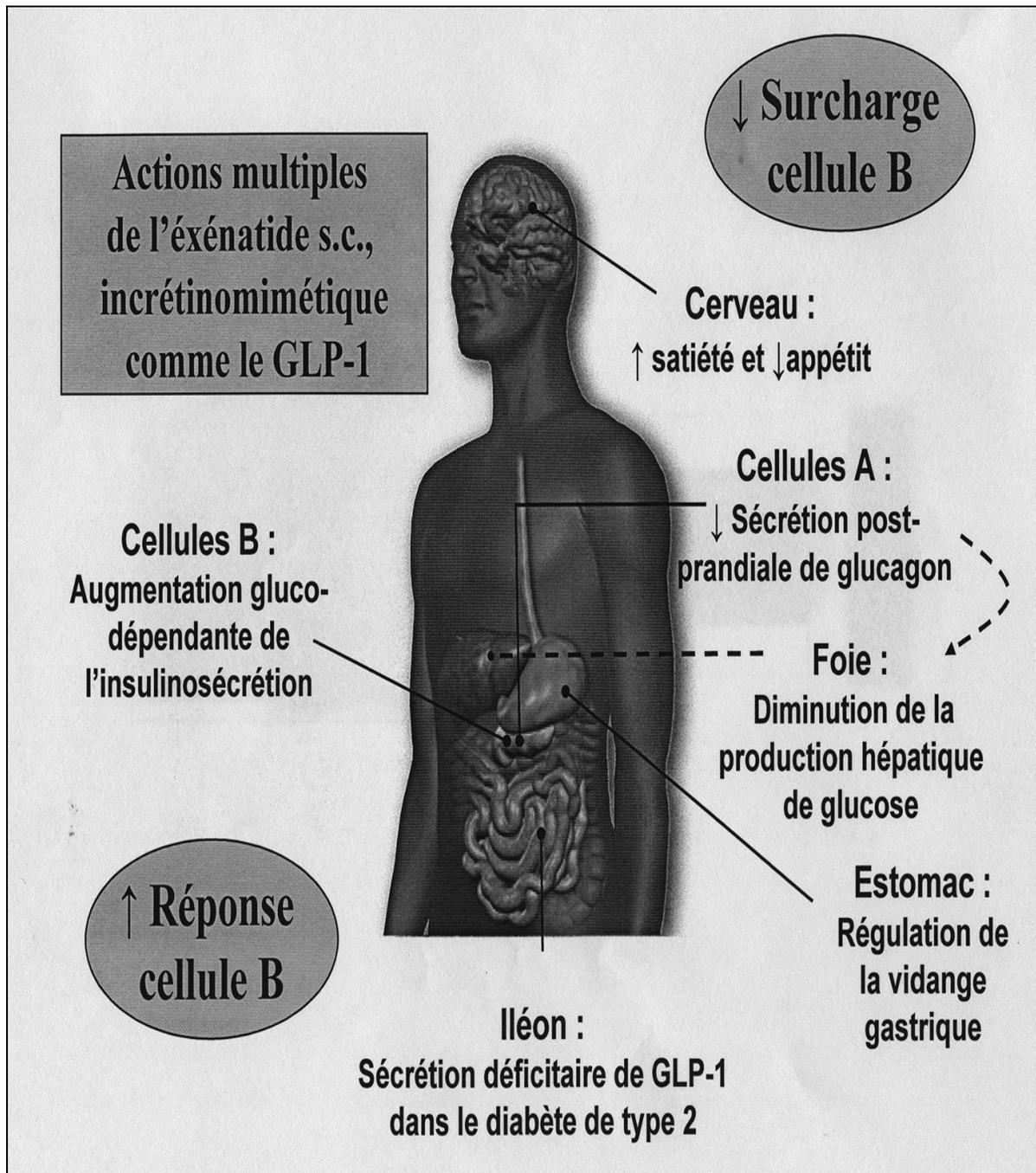


Figure 19 : Mode d'action de l'exénatide. [18]

3.1.4. Données cliniques [12]

3.1.4.1. Indications [12]

L'indication de Byetta® est le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et/ou un sulfamide chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements.

Son utilisation est particulièrement attractive chez les patients avec un surpoids ou une obésité ou encore craignant de prendre du poids et/ou chez ceux qui éprouvent des difficultés à adhérer aux mesures diététiques et/ou chez ceux qui ne sont pas prêts à pratiquer une autosurveillance glycémique régulière.

3.1.4.2. Posologies [12]

Le traitement par Byetta® doit être démarré à 5 µg d'exénatide, deux fois par jour pendant au moins un mois et ceci afin d'améliorer la tolérance. La dose peut ensuite être augmentée à 10 µg, deux fois par jour, pour un meilleur contrôle glycémique. Des doses supérieures à 20 µg par jour, ne sont pas recommandées.

Byetta® peut être administré à n'importe quel moment dans les 60 minutes précédant le petit déjeuner et le dîner (ou précédant les deux principaux repas de la journée) mais pas après un repas. Les administrations doivent être séparées d'environ 6 heures ou plus. En cas d'oubli, le traitement sera continué par l'injection suivante. L'injection se fait en sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras.

L'utilisation de Byetta® est recommandée chez les patients déjà traités par la metformine et/ou un sulfamide. En association à la metformine, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie n'est attendue par rapport à la metformine seule et ainsi la posologie peut être maintenue. Cependant quand il est associé à un sulfamide, une diminution de la posologie de ce dernier doit être envisagée.

L'autosurveillance glycémique peut s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides. L'expérience de l'association avec une thiazolidinedione est limitée.

Chez les patients de plus de 70 ans, Byetta® doit être utilisé avec précaution. L'augmentation de la dose de 5 µg à 10 µg sera effectuée avec prudence.

En cas d'insuffisance rénale modérée, l'augmentation de la dose de 5 µg à 10 µg sera effectuée avec prudence. Byetta® n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale. Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

3.1.4.3. Contre-indications [12]

La seule contre-indication connue est l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

3.1.4.4. Mises en garde et précautions [12]

Byetta® ne doit être utilisé, ni chez les patients présentant un diabète de type 1 ou une acidocétose, ni chez ceux présentant un diabète de type 2 nécessitant une insulinothérapie, en raison du non fonctionnement des cellules β . L'injection intraveineuse ou intramusculaire n'est pas recommandée. L'expérience est limitée chez les patients avec un indice de masse corporelle inférieur ou égal à 25 kg/m².

Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, les effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentés pour des doses de 5 µg et de ce fait, il n'est pas recommandé chez ces patients. L'expérience en cas d'insuffisance rénale modérée est limitée. Il y a eu des notifications d'altération de la fonction rénale mais certains de ces événements sont survenus en présence d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation et/ou d'agents pharmacologiques connus pour affecter la fonction rénale. Cette altération a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause dont Byetta®.

L'utilisation de Byetta® est souvent associée à des effets indésirables à type de nausées, vomissements, diarrhées et n'est donc pas recommandée chez les patients présentant une pathologie gastro-intestinale sévère. Il y a eu des notifications spontanées de pancréatites aiguës dont l'évolution a été favorable sous traitement symptomatique. Si une pancréatite est suspectée, Byetta® et tout autre médicament suspect doivent être arrêtés.

En association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine, les méglitinides ou les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, Byetta® n'ayant pas été étudiée, son utilisation n'est pas recommandée. En raison de son effet sur la vidange gastrique, Byetta® doit être utilisé avec précaution avec des médicaments ayant une absorption gastro-intestinale rapide et ceux ayant une fenêtre thérapeutique étroite.

L'incidence des hypoglycémies est augmentée en association avec un sulfamide, par rapport à ce dernier seul. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie, une diminution de la dose du sulfamide doit être envisagée.

3.1.4.5. Interactions médicamenteuses [12]

L'effet de Byetta® sur le ralentissement de la vidange gastrique pourrait diminuer l'amplitude et le taux d'absorption des médicaments administrés oralement. Les patients recevant des médicaments à fenêtre thérapeutique étroite ou à surveillance clinique importante devront être suivis. Ces médicaments doivent toujours être pris de la même manière par rapport à l'injection de Byetta® et s'ils doivent être administrés avec de la nourriture il faut, si possible, les prendre au cours d'un repas non précédé d'une injection de Byetta®. Des médicaments administrés par voie orale dont l'efficacité dépend des seuils de concentration, tels que les antibiotiques, doivent être pris au moins une heure avant Byetta®. Les formulations gastrorésistantes doivent être prises au moins 1 heure avant ou 4 heures après.

Après administration de 1g de paracétamol et de 10 µg de Byetta®, soit en même temps, soit 1 h, 2 h et 4 h après l'injection, l'aire sous la courbe et la concentration maximale de paracétamol étaient diminuées ; le temps pour atteindre cette concentration (Tmax) de 0,6 h pendant la période de contrôle était allongé. Ces paramètres n'étaient pas significativement modifiés lorsque le paracétamol était administré une heure avant. Aucun ajustement des doses n'est nécessaire.

Quand Byetta® (10 µg, 2 fois par jour) était associé à une dose de 40 mg de lovastatine, l'aire sous la courbe et la concentration maximale de la lovastatine étaient diminuées et le Tmax était allongé. Bien qu'aucune modification de posologie ne soit nécessaire, des variations des taux de LDL-cholestérol ou de cholestérol total sont possibles. Les paramètres lipidiques doivent être surveillés.

Un allongement du Tmax d'environ 2 heures a été observé quand la digoxine, le lisinopril ou la warfarine étaient administrés 30 minutes après l'exénatide. Depuis la commercialisation, une augmentation de l'INR (International Normalised Ratio) a été rapportée en cas d'association à la warfarine. Chez les patients traités par warfarine et/ou des dérivés de la coumarine, l'INR devra être surveillé sous Byetta®.

L'administration de 30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel, une heure avant Byetta® (10 µg deux fois par jour) ne modifie pas leur pharmacocinétique. L'administration du contraceptif oral 30 minutes après Byetta® induit une diminution de la concentration maximale de l'éthinylestradiol de 45 % et celle du lévonorgestrel de 27 à 41 % ainsi qu'un retard du Tmax de 2 à 4 heures du fait du ralentissement de la vidange gastrique. Aucun ajustement de dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire.

3.1.4.6. Grossesse et allaitement [12]

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de Byetta® chez la femme enceinte mais des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu. Byetta® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'utilisation d'insuline est alors recommandée. En cas de désir ou de survenue d'une grossesse, le traitement par Byetta® doit être arrêté. Aucune donnée n'existe sur l'excrétion d'exénatide dans le lait humain, donc il ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

3.1.4.7. Conduite et emploi de machines [12]

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés mais lorsque Byetta® est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant, les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter une hypoglycémie.

3.1.4.8. Effets indésirables [12]

Les effets indésirables observés dans les études de phase III sont présentés dans le tableau suivant et sont listés selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (\geq ou = 1/10) et fréquent (\geq ou = 1/100, < 1/10) (Tableau 16).

Les études chez des patients traités par Byetta® et un sulfamide (avec ou sans metformine) ont montré que l'incidence des hypoglycémies était augmentée par rapport au placebo et semblait dépendre des doses de Byetta® et du sulfamide. La plupart des hypoglycémies était d'intensité légère à modérée, et elles ont toutes été réversibles après une administration orale de sucre.

L'effet indésirable le plus fréquent était des nausées et 40 à 50 % des patients traités avec Byetta® ont présenté au moins un épisode de nausées. La plupart de ces épisodes était d'intensité légère à modérée et était dose-dépendants mais leur fréquence et leur sévérité ont diminué avec la poursuite du traitement.

Effets indésirables par système d'organe	Fréquence	
	Fréquent	Très fréquent
Événements		
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>		
Hypoglycémie (avec metformine et sulfamide) **		X
Hypoglycémie (avec sulfamide hypoglycémiant)		X
Diminution de l'appétit	X	
<i>Affections du système nerveux :</i>		
Céphalées**	X	
Sensation vertigineuse	X	
<i>Affections gastro-intestinales :</i>		
Nausées et vomissements		X
Diarrhées		X
Dyspepsie et douleur abdominale	X	
Reflux gastro-œsophagiens	X	
Distension abdominale	X	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>		
Hyperhidrose**	X	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>		
Sentiment de nervosité	X	
Asthénie**	X	

Tableau 16 : Effets indésirables de l'exenatide. [12]

N = 1788 patients en intention de traiter, traités par Byetta®.

*Données des études versus placebo et insuline au cours desquelles les patients recevaient également de la metformine, une thiazolidinedione ou un sulfamide en association avec Byetta® ou le comparateur.

**Dans les études contrôlées versus insuline au cours desquelles étaient associées la metformine et un sulfamide, l'incidence de ces événements était similaire chez les patients traités par insuline et ceux traités par Byetta®.

Dans les études contrôlées à long terme (16 semaines ou plus), l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 8 % chez les patients sous Byetta®, 3 % chez ceux sous placebo et 1 % chez ceux sous insuline.

Pour Byetta®, les effets indésirables ayant le plus conduit à une sortie d'étude étaient des nausées (4 %) et des vomissements (1 %). Pour le placebo ou l'insuline, l'incidence de sortie d'étude pour ces deux effets était de moins de 1 %.

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez environ 5,1 % des patients recevant Byetta® dans les études à long terme (16 semaines ou plus). Ces réactions ont été d'intensité légère et n'ont pas conduit à l'arrêt de Byetta®.

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Les patients ayant développé ces anticorps présentaient des fréquences et des types d'effets indésirables similaires à ceux des patients sans ces anticorps. Dans les trois études contrôlées versus placebo (n = 963), 38 % des patients présentaient un taux faible d'anticorps anti-exénatide à 30 semaines. Dans ce groupe, le contrôle glycémique était généralement comparable à celui observé chez les patients ne présentant pas d'anticorps. 6 % des patients présentaient un taux plus élevé d'anticorps à 30 semaines dont environ la moitié n'a pas présenté de réponse glycémique apparente à Byetta®. Dans deux études contrôlées comparatives versus insuline (n = 475), l'efficacité et les effets indésirables observés ont été comparables chez les patients traités par Byetta®, quel que soit le taux d'anticorps.

Depuis la commercialisation, d'autres effets indésirables ont été rapportés :

- réaction anaphylactique (très rare) ;
- déshydratation avec nausées, vomissements et diarrhées ;
- dysgueusie et somnolence ;
- constipation, flatulence et pancréatite aiguë ;
- altération de la fonction rénale (insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique et augmentation de la créatinine sérique) ;
- rash maculaire ou papulaire, prurit, urticaire et oedème angioneurotique ;
- augmentation de l'INR lors de l'utilisation avec la warfarine.

3.1.4.9. Surdosage [12]

Les signes et les symptômes d'un surdosage peuvent comporter des nausées, des vomissements importants et des concentrations de glucose sanguin diminuant rapidement. En cas de surdosage, un traitement symptomatique adéquat doit être initié en fonction des signes et des symptômes cliniques du patient.

3.1.5. Propriétés pharmacologiques [12]

3.1.5.1. Pharmacodynamie [12]

La classe pharmacothérapeutique est « autres médicaments réduisant le glucose sanguin, excluant les insulines » (code ATC : A10BX04).

La séquence d'acides aminés de l'exénatide correspond partiellement à celle du GLP-1 humain. In vitro, l'exénatide se lie et active les récepteurs humains connus du GLP-1, son mécanisme d'action utilisant l'AMP cyclique et/ou d'autres voies de transmission intracellulaires. L'exénatide augmente de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques. Lorsque la glycémie diminue, la sécrétion d'insuline diminue. Il inhibe la sécrétion de glucagon, connue pour être anormalement élevée dans le diabète de type 2. Des concentrations plus faibles de glucagon conduisent à une diminution de la production de glucose hépatique. En réponse à une hypoglycémie, il n'inhibe cependant pas la réponse normale du glucagon et celle d'autres hormones. Il ralentit la vidange gastrique, diminuant ainsi le taux d'absorption intestinal du glucose.

Byetta® améliore le contrôle glycémique en diminuant de manière immédiate et durable les glycémies à jeun et post-prandiales.

Pour déterminer l'efficacité clinique, des essais ont été réalisés. Ces essais cliniques ont inclus 3945 patients (2997 traités avec l'exénatide), 56 % étaient des hommes et 44 % des femmes. 319 patients (230 traités avec l'exénatide) étaient âgés de 70 ans et plus, et 34 patients (27 traités avec l'exénatide) étaient âgés de 75 ans et plus. Les trois études contrôlées versus placebo ont montré que Byetta® diminuait l'HbA1c et le poids chez les patients traités pendant 30 semaines, en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant ou une association des deux. Ces diminutions d'HbA1c étaient généralement observées 12 semaines après le début du traitement (Tableau 17). Dans le sous-groupe des 137 patients traités par 10 μ g 2 fois par jour et ayant participé à la fois aux études contrôlées versus placebo et à la phase d'extension en ouvert, la diminution de l'HbA1c s'est maintenue et la perte de poids s'est poursuivie pendant au moins 82 semaines.

Résultats regroupés des études contrôlées versus placebo sur 30 semaines			
	Placebo	Byetta 5 µg 2 fois/jour	Byetta 10 µg 2 fois/jour
N	483	480	483
Taux de l'HbA1c (%) à l'inclusion	8,48	8,42	8,45
Variation de l'HbA1c (%) depuis l'inclusion	- 0,08	- 0,59	- 0,89
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA1c ≤ 7 %	7,9	25,3	33,6
Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA1c ≤ 7 % et ayant terminé les études	10,0	29,6	38,5
Poids à l'inclusion (kg)	99,26	97,10	98,11
Variation de poids depuis l'inclusion (kg)	- 0,65	- 1,41	- 1,91

Tableau 17 : Résultats d'études sur l'exenatide. [12]

Dans une étude contrôlée versus placebo sur 16 semaines, Byetta® (n = 121) ou un placebo (n = 112) ont été ajoutés à un traitement en cours par thiazolidinedione, avec ou sans metformine. Une diminution statistiquement significative de 0,8 % de l'HbA1c a été observée chez les patients traités par Byetta® (5 µg deux fois par jour pendant 4 semaines puis 10 µg deux fois par jour) par rapport au placebo (+ 0,1 %) ainsi qu'une diminution significative du poids (- 1,5 versus - 0,2 kg). L'incidence des hypoglycémies était similaire quand Byetta® était utilisé en association à une thiazolidinedione, par rapport à une thiazolidinedione seule. L'expérience chez les patients de plus de 65 ans et chez les patients présentant une insuffisance rénale est limitée.

Des études comparatives versus insuline ont montré que Byetta® associé à la metformine et un sulfamide améliore de façon significative le contrôle glycémique, mesuré par une diminution de l'HbA1c. Une étude de 26 semaines a montré que cet effet était comparable à celui de l'insuline glargine, et à celui de l'insuline asparte biphasique dans une étude de 52 semaines (Tableau 18).

Résultats des deux études comparatives entre Byetta® et l'insuline				
	Etude de 26 semaines		Etude de 52 semaines	
	Byetta*	Insuline glargine**	Byetta*	Insuline aspartate Biphase***
N	228	227	222	224
HbA1c initiale	8,21 %	8,24 %	8,6 %	8,67 %
Diminution de l'HbA1c	1,13 %	1,1 %	1,01 %	0,86 %
Diminution de poids (kg)	2,3	Prise	2,5	Prise de poids

Tableau 18 : Etude comparative entre Byetta® et l'insuline. [12]

* 5 µg deux fois par jour pendant 4 semaines, puis 10 µg deux fois par jour.

** La dose moyenne d'insuline était de 24,9 UI/jour (doses allant de 4 à 95 UI/jour).

*** La dose moyenne d'insuline était de 24,4 UI/jour (doses allant de 3 à 78 UI/jour).

Après injection de Byetta®, une diminution des glycémies post-prandiales a été observée par rapport à l'insuline. Chez les patients traités par insuline, les glycémies avant les repas étaient généralement plus faibles que chez ceux traités par Byetta®. Les moyennes des glycémies sur 24 heures étaient identiques entre Byetta® et l'insuline ainsi que l'incidence des hypoglycémies.

Aucun effet délétère sur les paramètres lipidiques n'a été observé mais une tendance à la diminution des triglycérides a été observée avec la perte de poids.

Une amélioration de la fonction des cellules β a été observée avec Byetta®, évaluée grâce au modèle d'homéostasie de la fonction des cellules β et par le rapport pro-insuline/insuline. Chez 13 patients diabétiques de type 2, en réponse à un bolus intraveineux de glucose, une étude a démontré une restauration de la première phase de sécrétion d'insuline et une amélioration de la seconde phase.

Chez les patients traités par Byetta®, une diminution du poids corporel a été observée indépendamment de la présence de nausées. Les études contrôlées à long terme ont cependant montré que la diminution était plus importante dans le groupe de patients présentant au moins un épisode de nausées (diminution moyenne de 2,4 kg versus 1,7 kg). Une diminution de la prise alimentaire due à une diminution de l'appétit et à une augmentation de la satiété a été montrée lors de l'administration d'exénatide.

3.1.5.2. Pharmacocinétique [12]

- Absorption

Après administration sous-cutanée d'une dose de 10 µg d'exénatide chez des patients présentant un diabète de type 2, le pic de concentration plasmatique moyen est atteint en 2 heures, la concentration moyenne du pic (C_{max}) était de 211 pg/ml et l'aire sous la courbe moyenne était de 1036 pg × h/ml.

L'exposition de l'exénatide augmente proportionnellement dans la marge thérapeutique de 5 µg à 10 µg. Des expositions similaires ont été obtenues avec des administrations sous-cutanées d'exénatide dans l'abdomen, la cuisse ou le bras.

- Distribution

Après administration sous-cutanée d'une dose unique d'exénatide, le volume de distribution apparent moyen de l'exénatide est de 28 litres.

- Métabolisme et élimination

Des études précliniques ont montré que l'exénatide est principalement éliminé par filtration glomérulaire, suivie d'une dégradation protéolytique. Dans les études cliniques, la clairance apparente moyenne est de 9 l/heure, et la demi-vie terminale moyenne est de 2,4 heures. Ces caractéristiques sont indépendantes de la dose.

- Populations particulières

- Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la clairance de l'exénatide est légèrement diminuée par rapport celle des sujets ayant une fonction rénale normale, respectivement de 13 et 36 %. Chez les patients présentant une maladie rénale terminale et dialysés, la clairance est significativement diminuée de 84 %.
- L'exénatide étant principalement éliminée par le rein, l'insuffisance hépatique ne devrait pas modifier les concentrations sanguines de l'exénatide.
- Le sexe et la race n'ont aucune influence cliniquement significative.
- Les données chez les patients âgés sont limitées, mais suggèrent que jusqu'à environ 75 ans, il n'y a pas de modifications importantes de l'exposition à l'exénatide. Il n'existe pas de données chez les patients de plus de 75 ans.
- La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez des sujets de moins de 18 ans.

3.1.5.3. Données de sécurité pré-clinique [12]

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée ou génotoxicité, n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.

Après administration d'exénatide à des rates pendant 2 ans, une augmentation de l'incidence des adénomes bénins des cellules thyroïdiennes C a été observée à la dose la plus élevée de 250 µg/kg/jour, dose ayant entraîné une exposition plasmatique à l'exénatide 130 fois supérieure à celle obtenue en clinique humaine. L'incidence n'était pas statistiquement différente une fois ajustée à la survie. Il n'y avait pas d'effet cancérigène chez les rats mâles et chez les souris.

Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct sur la fertilité ou la gestation. Des doses élevées en milieu de gestation ont entraîné des effets sur le squelette chez les souris ainsi qu'une diminution de la croissance fœtale chez les souris et les lapins. L'exposition à des doses élevées en fin de gestation et pendant l'allaitement a diminué la croissance néonatale chez les souris exposées.

3.1.6. Incompatibilités [12]

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

3.1.7. Conditions de conservation [12]

Byetta® est à conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et ne doit pas être congelé. La durée de conservation du stylo en cours d'utilisation est de 30 jours.

Pendant l'utilisation, Byetta® est à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Le stylo ne doit pas être conservé avec l'aiguille fixée dessus pour éviter l'écoulement du produit, la formation de bulles d'air, l'obstruction des aiguilles et pour diminuer le risque de contamination. Le capuchon doit être replacé sur le stylo pour le protéger de la lumière.

3.1.8. Modalités de manipulation et d'élimination [12]

Il faut informer le patient qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Byetta® est à usage personnel uniquement et ne doit pas être utilisé si des particules sont visibles ou si la solution est trouble et/ou colorée. Il doit être injecté uniquement sous la peau (injection sous-cutanée) dans la cuisse, au niveau de l'estomac (abdomen) ou dans le bras, et ne doit pas être injecté dans une veine ou un muscle (Figure 20) [19]. Il ne doit pas être utilisé après un repas.

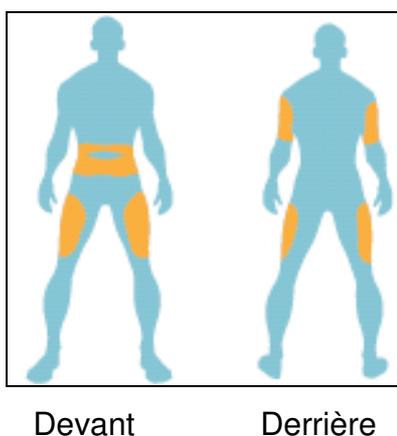


Figure 20 : Sites d'injections de Byetta®.

Il doit être injecté deux fois par jour. Le stylo contient suffisamment de produit pour être utilisé pendant 30 jours. Les aiguilles ne sont pas fournies avec le stylo. Les aiguilles jetables suivantes peuvent être utilisées avec le stylo : gauge de 29, 30 ou 31 (diamètre 0,25 à 0,33 mm) et longueur de 5 mm, 8 mm ou 12,7 mm.

Des particules blanches peuvent apparaître à l'extrémité extérieure de la cartouche au cours de l'utilisation normale du stylo. Elles peuvent être retirées grâce à une lingette ou une compresse imbibée d'alcool.

3.1.9. Prescription, délivrance et prise en charge [12]

Byetta® appartient à la liste I. Les autorisations de mise sur le marché (AMM) sont : EU/1/06/362/001 ; CIP 378 092.6 (révision le 28.01.2008) 5 µg et EU/1/06/362/003 ; CIP 378 094.9 (révision le 28.01.2008) 10 µg.

Le prix est de 110,04 euros pour la solution injectable à 5 µg et à 10 µg. Le remboursement par la sécurité sociale est de 65%.

Le titulaire de l'AMM est le laboratoire Eli Lilly.

3.1.10. Utilisation du stylo [12] [19]

- Composants du stylo et de l'aiguille (Figure 21)

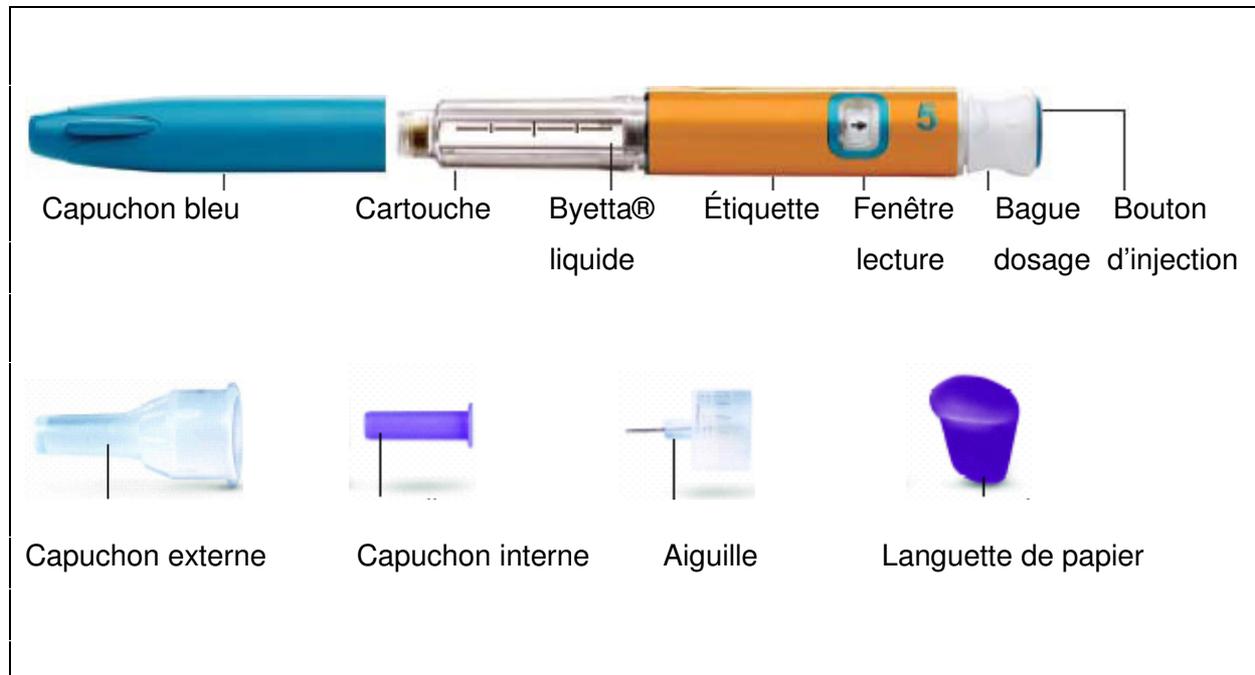


Figure 21 : Composants du stylo de Byetta® et de l'aiguille.

Les symboles apparaissant dans la fenêtre de lecture sont les suivants :

- ☛ la bague de dosage est prête à être tirée ;
- ☛ la bague de dosage est prête à être tournée sur la position de dose ;
- 5 le stylo est prêt à injecter une dose ;
- ⚠ la bague de dosage est enfoncée et le stylo est prêt à être réinitialisé.

- Préparation du stylo

Etape 1 : vérification du stylo (étiquette, aspect de Byetta® liquide dans la cartouche qui doit être limpide, incolore et sans particule) et retrait du capuchon bleu. (Figure 22)



Etape 2 : fixation de l'aiguille (fixation du capuchon externe de l'aiguille bien droit sur le stylo, vissage de l'aiguille jusqu'à la butée, retrait du capuchon externe puis interne de l'aiguille). (Figure 23)



Etape 3 : sélection de la dose (la flèche  doit apparaître dans la fenêtre, sinon, il faut tourner la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la butée et jusqu'à ce que la flèche apparaisse puis il faut tirer la bague de dosage jusqu'à la butée et jusqu'à ce que la flèche  apparaisse et enfin il faut tourner la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle s'arrête au chiffre). (Figure 24)



Etape 4 : préparation du stylo (l'aiguille du stylo doit être pointée vers le haut et vers l'extérieur et avec le pouce il faut appuyer fermement sur le bouton d'injection jusqu'à la butée, puis maintenir le bouton d'injection enfoncé en comptant lentement jusqu'à 5) ; la préparation du stylo est terminée lorsqu'un triangle  apparaît et lorsque quelques gouttes sortent de l'aiguille. (Figure 25)



Fin de la préparation : la bague de dosage doit être tournée dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la butée et jusqu'à ce que la flèche  apparaisse ; la préparation du nouveau stylo est maintenant terminée ; il ne faut pas répéter ces étapes pour l'utilisation du stylo en routine (Figure 26).



- Utilisation en routine : il faut réitérer l'étape 1, 2 et 3.

Injection de la dose : il faut enfoncer l'aiguille dans la peau en suivant une technique d'injection hygiénique puis placer le pouce sur le bouton d'injection et appuyer fermement sur le bouton jusqu'à la butée, puis maintenir le bouton d'injection enfoncé en comptant lentement jusqu'à 5 pour que la dose complète soit administrée ; enfin il faut retirer l'aiguille de la peau ; l'injection est terminée lorsqu'un triangle apparaît au centre de la fenêtre de lecture. (Figure 27)



Réinitialisation du stylo : il faut tourner la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la butée et jusqu'à ce que la flèche  apparaisse dans la fenêtre de lecture. (Figure 28)



Retrait et élimination de l'aiguille : il faut retirer l'aiguille, lui remettre son capuchon externe, la dévisser, replacer le capuchon bleu sur le stylo et jeter les aiguilles dans un récipient spécifique. (Figure 29)



3.2. VICTOZA® : liraglutide [12]

3.2.1. Formes et présentations [12]

Victoza® se présente sous la forme de stylos pré-remplis multidoses de 3 ml en boîte de 2 contenant une solution, isotonique, incolore et limpide, injectable en sous-cutané à 6 mg/ml.

3.2.2. Composition [12] [16]

Victoza® se compose de liraglutide à 6 mg/ml et d'excipients (phosphate disodique dihydraté, propylène glycol, phénol, eau pour préparation injectable).

Chaque stylo pré-rempli contient 18 mg de liraglutide dans 3 ml de solution, délivrant 30 doses de 0,6 mg, 15 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg. Le liraglutide est un peptide analogue au glucagon-like peptide-1 produit par la technique de l'ADN recombinant sur *Saccharomyces cerevisiae*.

La structure chimique du liraglutide est la suivante [16] :

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

3.2.3. Indications [12]

Victoza® est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte :

- en association avec la metformine ou un sulfamide chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide en monothérapie à la dose maximale tolérée ;
- en association avec la metformine et un sulfamide, ou la metformine et une thiazolidinedione chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous ces bithérapies.

3.2.4. Posologies et mode d'administration [12]

Afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale, le liraglutide sera initié à la dose de 0,6 mg par jour. Après au moins une semaine de traitement, la dose devra être augmentée à 1,2 mg. En fonction de la réponse clinique, chez certains patients, la dose pourra être augmentée à 1,8 mg afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Une dose quotidienne supérieure à 1,8 mg n'est pas recommandée.

Victoza® peut être utilisé en association à un traitement existant par metformine ou à une association de metformine et de thiazolidinedione. Le traitement en cours peut alors être poursuivi à la même dose. Il peut également être associé à un traitement existant par sulfamide ou une association de metformine et sulfamide. Dans ce cas, une diminution de la posologie du sulfamide devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire sauf lors d'une association à un sulfamide afin d'en ajuster la dose.

Concernant les populations particulières :

- patients âgés (> 65 ans) : aucun ajustement de la dose ;
- insuffisants rénaux : aucun ajustement de la dose pour une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 60 à 90 ml/min) ; l'expérience, en cas d'insuffisance modérée (clairance 30 à 59 ml/min) est très limitée et inexistante en cas d'insuffisance sévère (clairance < 30 ml/min) ;
- insuffisants hépatiques : utilisation non recommandée ;
- utilisation chez l'enfant : pas d'utilisation chez l'enfant avant 18 ans.

Victoza® ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Il doit être administré une fois par jour, quel que soit le moment de la journée, indépendamment des repas. Il peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection et le moment peuvent être modifiés sans ajustement de la dose mais il est préférable d'effectuer les injections à peu près au même moment de la journée, après avoir choisi l'heure la plus adaptée.

3.2.5. Contre-indications [12]

La seule connue est une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

3.2.6. Mises en garde et précautions d'emploi [12]

Victoza® ne doit pas être utilisé chez les diabétiques de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique.

L'expérience chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive de classe I ou II NYHA est limitée et inexistante chez les patients présentant une insuffisance de classe III ou IV.

L'expérience chez les patients ayant une maladie inflammatoire de l'intestin et une gastroparésie diabétique est limitée, Victoza® n'est pas recommandé.

L'utilisation d'autres analogues du GLP-1 a été associée à un risque de pancréatite. Peu de cas de pancréatites aiguës ont été rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes de la pancréatite aiguë, à savoir une douleur abdominale intense et persistante. En cas de suspicion, Victoza® et tout autre médicament potentiellement mis en cause doivent être arrêtés.

Des effets indésirables thyroïdiens (augmentation de la calcitoninémie, goitre et néoplasie thyroïdienne) ont été rapportés dans les études cliniques en particulier chez les patients présentant une maladie thyroïdienne préexistante.

Les patients traités par Victoza® en association à un sulfamide peuvent présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie qui peut être diminué en réduisant la dose du sulfamide.

3.2.7. Interactions médicamenteuses [12]

In vitro, le liraglutide a montré un très faible potentiel d'interaction avec d'autres substances actives se liant au cytochrome P450 ou aux protéines plasmatiques.

Le léger ralentissement de la vidange gastrique observé est susceptible d'influencer l'absorption des médicaments administrés par voie orale. Les études d'interactions n'ont pas mis en évidence de retard d'absorption significatif. Quelques patients ont signalé au moins un épisode diarrhéique sévère pouvant influencer l'absorption concomitante des médicaments pris par voie orale.

Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale au paracétamol après administration d'une dose unique de 1000 mg (Cmax diminué de 31 % et tmax médian retardé jusqu'à 15 minutes). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale à l'atorvastatine de façon significative après administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine (C_{max} diminué de 38 % et t_{max} médian retardé passant de 1 à 3 heures). Aucun ajustement de la posologie d'atorvastatine n'est nécessaire.

Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale à la griséofulvine après administration d'une dose unique de 500 mg de griséofulvine (C_{max} augmenté de 37 % et t_{max} médian inchangé). Aucun ajustement de la posologie de griséofulvine et des autres composés à solubilité faible et perméabilité élevée n'est nécessaire.

Après administration d'une dose unique de 20 mg de lisinopril ou de 1 mg de digoxine avec du liraglutide, leurs ASC respectives ont été réduites de 15 et 16 % et leurs C_{max} respectives ont diminué de 27 et 31 %. Le t_{max} médian du lisinopril a été retardé, passant de 6 à 8 heures, alors que celui de la digoxine passait de 1 à 1,5 heures. Aucun ajustement des posologies n'est nécessaire.

Après administration d'une dose unique d'un contraceptif oral, le liraglutide a diminué la C_{max} de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 12 et 13 % respectivement. Pour les deux composés, le t_{max} a été retardé de 1,5 h avec le liraglutide. Aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition générale à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel n'a été observé.

Une interaction cliniquement significative avec des substances actives peu solubles ou à marge thérapeutique étroite comme la warfarine ne peut être exclue. Lors de l'initiation du liraglutide chez les patients sous warfarine, il est recommandé de surveiller plus fréquemment l'INR.

L'association à l'insuline n'a pas été étudiée, elle n'est donc pas recommandée.

3.2.8. Grossesse et allaitement [12]

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de Victoza® chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Victoza® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

L'éventualité d'un passage dans le lait maternel n'est pas connue. Les études animales ont montré que le liraglutide et les métabolites à forte homologie structurelle étaient peu transférés dans le lait. En raison du manque d'expérience, Victoza® ne devra pas être utilisé pendant l'allaitement.

3.2.9. Conduite et utilisation de machines [12]

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être informés des précautions à prendre pour éviter une hypoglycémie, en particulier en association à un sulfamide.

3.2.10. Effets indésirables [12]

Dans 5 études cliniques, plus de 2500 patients ont été traités, soit par Victoza® seul, soit en association à la metformine, à un sulfamide (avec ou sans metformine) ou à la metformine et la rosiglitazone. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (\geq ou = 1/10), fréquent (\geq ou = 1/100, < 1/10), peu fréquent (\geq ou = 1/1000, < 1/100), rare (\geq ou = 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les affections gastro-intestinales : nausées et diarrhées très fréquentes, vomissements, constipation, douleurs abdominales et dyspepsie fréquents. Ces effets peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement. Ces réactions s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines. Les céphalées et les rhinopharyngites étaient fréquentes également. De plus, les hypoglycémies étaient fréquentes, voire très fréquentes en association à un sulfamide. Les cas d'hypoglycémie majeure ont principalement été observés en cas d'association à un sulfamide.

Le tableau présente les effets indésirables survenus avec une fréquence supérieure à 5 % dans le cas où la fréquence était plus élevée chez les patients traités par Victoza® que ceux traités par le comparateur. Il indique également les effets indésirables survenus avec une fréquence \geq ou = 2 % si cette fréquence était plus de deux fois supérieure à celle du comparateur (Tableau 19).

Lors d'une étude clinique en monothérapie, la fréquence des hypoglycémies observées avec Victoza® était inférieure à celle du comparateur actif (glimépiride). Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les affections gastro-intestinales et les infections et infestations.

Effets indésirables identifiés lors des études de phase 3 contrôlées à long				
Effet indésirable	Fréquence de l'effet indésirable avec liraglutide +			
	metformine	glimépiride	metformine + glimépiride	metformine + rosiglitazone
<i>Infections et infestations :</i>				
Rhinopharyngite		Fréquent		Fréquent
Bronchite			Fréquent	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>				
Hypoglycémie		Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Anorexie	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Appétit diminué	Fréquent			Fréquent
<i>Affections du système nerveux :</i>				
Céphalées	Très fréquent		Fréquent	Fréquent
Vertiges	Fréquent			
<i>Affections gastro-intestinales :</i>				
Nausées	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Diarrhées	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Vomissements	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Dyspepsie	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Douleur haute			Fréquent	
Constipation		Fréquent	Fréquent	Fréquent
Gastrite	Fréquent			
Flatulences				Fréquent
Distension				Fréquent
RGO				Fréquent
Gêne		Fréquent		
Mal de dents			Fréquent	
Gastro-entérite virale				Fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>				
Fatigue				Fréquent
Pyrexie				Fréquent

Tableau 19 : Effets indésirables du liraglutide. [12]

La plupart des épisodes d'hypoglycémie confirmée étaient mineurs. Aucun épisode majeur n'a été observé avec Victoza® en monothérapie. Des cas d'hypoglycémie majeure ont principalement été observés en association à un sulfamide (0,02 cas/patient-année). Quelques cas (0,001 cas/patient-année) ont été observés en association à d'autres antidiabétiques.

Lorsque Victoza® était associé à la metformine, 20,7 % des patients ont rapporté au moins un épisode nauséux et 12,6 % au moins un épisode diarrhéique. Lorsque Victoza® était associé à un sulfamide, 9,1 % des patients ont rapporté au moins un épisode nauséux et 7,9 % au moins un épisode diarrhéique. La plupart de ces épisodes étaient d'intensité légère à modérée et dose-dépendants. Les patients de plus de 70 ans peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux, de même que ceux présentant une insuffisance rénale légère.

Dans les études contrôlées à long terme (26 semaines ou plus), l'incidence des sorties d'étude dues aux effets indésirables était de 7,8 % chez les patients traités par Victoza® et de 3,4 % chez ceux traités par le comparateur. Chez les patients traités par Victoza®, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient les nausées (2,8 %) et les vomissements (1,5 %).

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par Victoza® peuvent développer des anticorps anti-liraglutide. En moyenne, 8,6 % des patients ont développé des anticorps. Quelques cas (0,05 %) d'angioedème ont été rapportés au cours des études cliniques à long terme menées avec Victoza®.

Lors des études cliniques contrôlées à long terme, environ 2 % des patients traités par Victoza® ont rapporté une réaction au site d'injection. Ces réactions étaient généralement de faible intensité et n'ont pas conduit à l'arrêt de Victoza®.

Lors des études, peu de cas (< 0,2 %) de pancréatite aiguë ont été observés.

Le taux global des effets indésirables thyroïdiens dans toutes les études de durée intermédiaire et à long terme était respectivement de 33,5, 30,0 et 21,7 événements pour 1000 patients-année d'exposition pour l'ensemble des groupes liraglutide, placebo et tous comparateurs ; respectivement 5,4, 2,1 et 0,8 événements concernaient des effets indésirables thyroïdiens sévères. Chez les patients traités par le liraglutide, les néoplasies thyroïdiennes, l'augmentation de la calcitoninémie et les goitres ont été les effets indésirables thyroïdiens les plus fréquents. Ils ont été rapportés respectivement chez 0,5, 1 et 0,8 % des patients.

3.2.11. Surdosage [12]

Lors d'une étude clinique avec Victoza®, un patient diabétique de type 2 a reçu par voie sous-cutanée une dose unique de 17,4 mg (soit 10 fois la dose d'entretien maximale recommandée). Ce surdosage a provoqué des nausées et des vomissements importants mais pas d'hypoglycémie. Le patient s'est rétabli sans complication. En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être initié.

3.2.12. Pharmacodynamie [12]

La classe pharmacothérapeutique est « autres médicaments réduisant le glucose sanguin, à l'exclusion des insulines » (code ATC : A10BX07).

Le liraglutide est un analogue du GLP-1 présentant 97 % d'homologie avec le GLP-1 humain et contrairement au GLP-1 natif, il possède chez l'homme un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique permettant son administration en une fois par jour. Après administration sous-cutanée, le profil d'action prolongée fait intervenir trois mécanismes : auto-agrégation qui permet une absorption lente, liaison à l'albumine et stabilité accrue vis-à-vis de l'enzyme DPP-4 et de l'enzyme endopeptidase neutre, ce qui se traduit par une longue demi-vie plasmatique. Son action résulte d'une interaction spécifique avec les récepteurs du GLP-1, entraînant une augmentation de la formation d'AMP cyclique. Il stimule la sécrétion d'insuline et diminue celle du glucagon de façon glucose-dépendante. Ainsi, quand la glycémie est élevée, la sécrétion d'insuline est stimulée et celle du glucagon est inhibée. Inversement, lors d'une hypoglycémie, il diminue la sécrétion d'insuline sans altérer celle du glucagon. La diminution de la glycémie entraîne un léger ralentissement de la vidange gastrique. Le liraglutide réduit le poids et la masse grasse en diminuant la sensation de faim et les apports énergétiques. Il a une durée d'action de 24 heures.

Cinq études contrôlées, randomisées, en double aveugle ont été réalisées afin d'évaluer les effets de Victoza® qui a permis une amélioration significative de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et postprandiale par rapport au placebo. Ces études ont inclus 3978 diabétiques de type 2 (dont 2501 sous Victoza®). 797 patients (508 sous Victoza®) étaient âgés de plus de 65 ans et 113 (66 sous Victoza®) étaient âgés de plus de 75 ans. Une étude complémentaire, contrôlée, randomisée, en ouvert, a été menée afin de le comparer à l'exénatide (Tableau 20, 21 et 22).

A 26 semaines, Victoza® en association à la metformine, au glimépiride, ou à la metformine et rosiglitazone, a permis une diminution statistiquement significative et durable de l'HbA_{1c} par rapport aux patients sous placebo.

Résultats de deux études sur 26 semaines. Victoza® + metformine ou glimépiride.				
Association à la metformine	Liraglutide 1,8 mg ⁽¹⁾	Liraglutide 1,2 mg ⁽¹⁾	Placebo ⁽¹⁾	Glimépiride ⁽²⁾
n	242	240	121	242
HbA _{1c} moyenne (%) :				
- A l'inclusion	8,4	8,3	8,4	8,4
- Variation	- 1,00	- 0,97	0,09	- 0,98
Pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 % :				
- Totalité des patients	42,4	35,3	10,8	36,3
- Patients déjà traités	66,3	52,8	22,5	56,0
Poids moyen (kg) :				
- A l'inclusion	88,0	88,5	91,0	89,0
- Variation	- 2,79	- 2,58	- 1,51	0,95
Association au glimépiride +	Liraglutide 1,8 mg ⁽²⁾	Liraglutide 1,2 mg ⁽²⁾	Placebo ⁽²⁾	Rosiglitazone ^{(3) (2)}
n	234	228	114	231
HbA _{1c} moyenne (%) :				
- A l'inclusion	8,5	8,5	8,4	8,4
- Variation observée	- 1,13	- 1,08	0,23	- 0,44
Pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 % :				
- Totalité des patients	41,6	34,5	7,5	21,9
- Patients déjà traités	55,9	57,4	11,8	36,1
Poids moyen (kg) :				
- A l'inclusion	83,0	80,0	81,9	80,6
- Variation observée	- 0,23	0,32	- 0,10	2,11

Tableau 20 : Résultats des études sur le liraglutide. [12]

⁽¹⁾ Metformine 2000 mg/jour.

⁽²⁾ Glimépiride 4 mg/jour.

⁽³⁾ Rosiglitazone 4 mg/jour.

metformine ⁽¹⁾ + rosiglitazone ⁽²⁾ +	Liraglutide 1,8 mg	Liraglutide 1,2 mg	Placebo	N/A
n	178	177	175	-
<i>HbA_{1c} moyenne (%) :</i>				
- A l'inclusion	8,56	8,48	8,42	-
- Variation observée	- 1,48	- 1,48	- 0,54	-
<i>Pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 % :</i>				
- Totalité des patients	53,7	57,5	28,1	-
<i>Poids moyen (kg) :</i>				
- A l'inclusion	94,9	95,3	98,5	-
- Variation observée	- 2,02	- 1,02	0,60	-
metformine ⁽¹⁾ + glimépiride ⁽³⁾ +	Liraglutide 1,8 mg	N/A	placebo	Insuline glargine⁽⁴⁾
n	230	-	114	232
<i>HbA_{1c} moyenne (%) :</i>				
- A l'inclusion	8,3	-	8,3	8,1
- Variation observée	- 1,33	-	- 0,24	- 1,09
<i>Pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 % :</i>				
- Totalité des patients	53,1	-	15,3	45,8
<i>Poids moyen (kg) :</i>				
- A l'inclusion	85,8	-	85,4	85,2
- Variation observée	- 1,81	-	- 0,42	1,62

Tableau 21 : Résultats d'études sur 26 semaines de Victoza® en association. [12]

(1) Metformine 2000 mg/jour.

(2) Rosiglitazone 4 mg 2 fois/jour.

(3) Glimépiride 4 mg/jour.

(4) Dose d'insuline déterminée en ouvert, suivant un schéma de titration.

Schéma de titration de l'insuline glargine	
Auto-contrôles de la glycémie à jeun	Augmentation de la dose de l'insuline
Objectif : $\leq 5,5$ mmol/l (≤ 100 mg/dl)	Aucun ajustement
$> 5,5$ et $< 6,7$ mmol/l (> 100 et < 120 mg/dl)	0-2 U ^(a)
$\geq 6,7$ mmol/l (≥ 120 mg/dl)	2 U

Tableau 22 : Schéma de titration de l'insuline glargine. [12]

Victoza® en association à la metformine (seule ou avec la rosiglitazone), au glimépiride a permis à un nombre significativement plus grand de patients d'atteindre un taux d'HbA1c $\leq 6,5$ % à 26 semaines, par rapport aux patients ayant reçu ces médicaments seuls.

Victoza® seul ou en association à un ou deux antidiabétiques oraux a permis une diminution de la glycémie à jeun de 13 à 43,5 mg/dl (0,72-2,42 mmol/l). Cette diminution a été observée dès les deux premières semaines de traitement. Victoza® diminue les glycémies postprandiales de 31 à 49 mg/dl (1,68- 2,71 mmol/l).

Les études cliniques réalisées mettent en évidence une amélioration de la fonction bêta-cellulaire sur la base de mesures telles que le modèle d'homéostasie de la fonction bêta-cellulaire (HOMA-B) et le rapport pro-insuline/insuline. Une amélioration de la première et de la deuxième phase de sécrétion d'insuline après 52 semaines de traitement a été démontrée dans un sous-groupe de patients présentant un diabète de type 2 (n = 29).

Victoza en association à la metformine seule, à la metformine et glimépiride, ou à la metformine et rosiglitazone, a permis une diminution durable du poids de 1,0 à 2,8 kg pendant toute la durée des études. Une perte de poids plus importante a été observée chez les patients ayant un indice de masse corporelle élevé à l'inclusion.

Sur toute la durée des études, Victoza® a permis une diminution moyenne de la pression artérielle systolique de 2,3 à 6,7 mmHg par rapport à l'inclusion. Il a permis une diminution moyenne de la pression artérielle systolique de 1,9 à 4,5 mmHg par rapport aux comparateurs actifs.

3.2.13. Pharmacocinétique [12]

- Absorption

L'absorption est lente. La concentration sérique maximale est atteinte entre 8 et 12 heures après injection. Après administration de 0,6 mg, la concentration sérique maximale estimée était de 9,4 nmol/l. Après administration de 1,8 mg, la concentration moyenne à l'état d'équilibre était d'environ 34 nmol/l. L'exposition au liraglutide a augmenté proportionnellement à la dose. Le coefficient de variation intra-individuel de l'aire sous la courbe était de 11 % après administration d'une dose unique. La biodisponibilité absolue est d'environ 55 %.

- Distribution

Après administration sous-cutanée, le volume de distribution apparent est de 11 à 17 litres. Après administration intraveineuse, le volume de distribution moyen est de 0,07 l/kg. Le liraglutide se lie largement aux protéines plasmatiques (> 98 %).

- Métabolisme

Dans les 24 heures suivant l'administration de [3H]-liraglutide radiomarqué à des sujets sains, le principal composant plasmatique était le liraglutide intact. Deux métabolites mineurs ont été détectés. Il est métabolisé comme les grosses protéines et aucun organe n'a été identifié comme étant la voie d'élimination principale.

- Élimination

Après administration d'une dose de [3H]-liraglutide, le liraglutide intact n'a pas été détecté dans les urines ni dans les fèces. Seule une proportion minime de la radioactivité administrée a été excrétée dans les urines ou dans les fèces sous forme de métabolites (6 % et 5 % respectivement). La radioactivité urinaire et fécale a été principalement excrétée pendant les 6 à 8 premiers jours, sous la forme de trois métabolites mineurs. Après administration sous-cutanée, la clairance moyenne est d'environ 1,2 l/h avec une demi-vie d'élimination d'environ 13 heures.

- Populations particulières

- Patients âgés et sexe : aucun effet cliniquement significatif.
- Origine ethnique : aucun effet cliniquement significatif.
- Obésité : aucun effet significatif.
- Insuffisance hépatique : L'exposition au liraglutide a diminué de 13 à 23 % chez les sujets qui présentaient une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux sujets sains. Elle était significativement diminuée (44 %) chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale : l'exposition au liraglutide est plus faible chez les sujets présentant une insuffisance rénale par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale ; l'exposition au liraglutide a diminué de 33, 14, 27 et 28 % chez les sujets présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée, sévère et terminale nécessitant une dialyse.

3.2.14. Données de sécurité pré-clinique [12]

Les données issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée ou génotoxicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.

Des tumeurs non létales des cellules C de la thyroïde ont été observées lors d'études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat et la souris. Chez le rat, aucune dose sans effet nocif n'a été observée. Ces tumeurs n'ont pas été observées chez des singes traités pendant 20 mois. Ces résultats sont dus à un mécanisme non génotoxique, spécifique, médié par les récepteurs du GLP-1, auquel les rongeurs sont particulièrement sensibles. La pertinence de ces résultats pour l'homme est probablement faible mais ne peut pas être complètement exclue.

Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet délétère direct sur la fertilité mais une légère augmentation des morts embryonnaires précoces a été observée à la dose la plus élevée. L'administration en milieu de gestation a entraîné une perte de poids maternel et une diminution de la croissance fœtale, avec des effets ambigus sur la cage thoracique chez le rat et une modification du squelette chez le lapin. Chez les rats, il a été observé un ralentissement de la croissance néonatale. On ne sait pas si le retard de croissance des jeunes rats est imputable à une consommation de lait réduite due à un effet direct du GLP-1 ou à une baisse de la production de lait maternel induite par une réduction de l'apport calorique.

3.2.15. Incompatibilités [12]

Certaines substances peuvent entraîner une dégradation du liraglutide. En l'absence d'étude, il ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

3.2.16. Modalités de conservation [12]

La durée de conservation est de 30 mois au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), à distance du compartiment de congélation. Après la première utilisation, il peut être conservé pendant 1 mois à une température ne dépassant pas 30 °C ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Il faut conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière.

3.2.17. Modalités de manipulation et d'élimination [12]

Victoza® ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas limpide et incolore, ni si il a été congelé. Il peut être administré avec des aiguilles d'une longueur maximale de 8 mm et un diamètre minimal de 32 G. Le stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables NovoFine® ou NovoTwist®. Les aiguilles d'injection ne sont pas fournies. Le patient doit être averti du fait qu'il doit jeter l'aiguille d'injection conformément à la réglementation en vigueur après chaque injection et conserver le stylo sans aiguille d'injection attachée. Ceci prévient les risques de contamination, d'infection et de fuite. Cela garantit également la précision du dosage. Le stylo s'utilise de la même manière que Byetta®.

3.2.18. Prescription, délivrance et prise en charge [12]

Victoza® appartient à la liste I. Son autorisation de mise sur le marché est EU/1/09/529/002 et son CIP 34009**39632360**. Son prix est de 110,04 euros (2 stylos préremplis). Le remboursement de la sécurité sociale est de 65 %. Le titulaire de l'AMM est : laboratoires NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUE SAS.

Chapitre 4 : Place des nouveaux antidiabétiques « oraux » (ADO)

L'objectif est d'envisager comment intégrer dans les recommandations actuelles pour la prise en charge et le traitement du diabète de type 2, les nouveaux agents fondés sur l'effet « incrétine », représentés par les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 et les analogues du glucagon-like peptide-1.

En France, le diabète constitue l'une des trois premières dépenses de santé parmi les maladies chroniques de longue durée. Le traitement doit être précoce, comportant des mesures hygiéno-diététiques indispensables mais insuffisantes pour contrôler seules la dérive glycémique.

Les nouveaux agents agissent en amplifiant la réponse insulinique, phénomène dit « incrétine », dû à l'action du GLP-1. Sa demi-vie est accrue par l'administration d'inhibiteurs des DPP- 4 qui abaissent la glycémie (diminution de 0,5 à 1,1 % de l'HbA1c). L'autre approche est représentée par les analogues du GLP1 dont l'effet hypoglycémiant est plus marqué (diminution de 0,5 à 1,7 %). Ces deux types d'agents sont en particulier indiqués en bithérapie avec la metformine. **[20]**

1. Recommandation de la Haute Autorité de Santé [21]

1.1. Recommandations générales et objectifs [21]

La prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 doit être précoce, globale et adaptée à chaque patient selon l'âge physiologique, les comorbidités, la sévérité et l'ancienneté. Elle doit viser à normaliser la glycémie, corriger l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire amendables, s'appuyer sur la participation active du patient et faire appel à la complémentarité des professionnels de santé. La prévention et le traitement de la micro et macroangiopathie reposent sur :

- des mesures hygiéno-diététiques, l'exercice physique et une perte de poids ;
- une HbA1c inférieure à 6,5 % (pour une norme du sujet sain de 5,5 à 6 %) ;
- une prise en charge précoce et stricte des cofacteurs de risque :
 - pression Artérielle : contrôle tensionnel strict < 130 /80 mmHg ;
 - LDL- cholestérol : < 1.9 g/l voire < 1.6 g/l, < 1.3 g/l ou 1 g/l ;
 - arrêt du tabac.

1.2. Prise en charge non médicamenteuse [21]

1.2.1. Diététique et hygiène de vie

Le traitement initial repose sur l'évaluation et la modification réaliste des habitudes de vie. L'objectif diététique est la correction des principales erreurs alimentaires : réduction des lipides surtout saturés, des sucres simples et d'alcool. La mise en place d'un régime modérément hypocalorique est nécessaire sachant qu'un amaigrissement même limité (- 5 % du poids corporel) apporte un bénéfice glycémique très significatif. L'activité physique consiste en des modifications du mode de vie quotidien et autant que possible repose sur trois heures par semaine d'activité plus intensive adaptée au profil du patient. L'effet de ces mesures sera jugé après trois à six mois ; toutefois il peut être nécessaire de prescrire plus rapidement un traitement médicamenteux en monothérapie.

1.2.2. Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique doit être mise en œuvre dès la découverte du diabète. Il est recommandé de proposer au patient une éducation thérapeutique en groupe (de préférence) ou individuelle par des médecins et des paramédicaux (diététicienne, infirmière, éducateur médico-sportif, psychologue).

1.3. Médicaments destinés à normaliser la glycémie [21]

Les médicaments destinés à normaliser la glycémie sont :

- la metformine (diminution de l' HbA1c de 1 à 1,5 %) ;
- les insulinosécréteurs :
 - les sulfamides (SU) (diminution de 1 à 1,5 %) ;
 - les glinides (diminution de l' d'HbA1c de l'ordre de 1 %) ;
- les glitazones (diminution de l'HbA1c de l'ordre de 1 %) ;
- les inhibiteurs des alphasglucosidases (diminution de 0,5 à 1 %) ;
- l'insulinothérapie.

1.4. Stratégie thérapeutique pour obtenir la normalisation glycémique [21]

L'objectif général est l'obtention d'une HbA1c inférieure à 6,5 %. Cependant, le diabète est une maladie évolutive nécessitant une révision régulière et si nécessaire une adaptation du traitement, en procédant par étapes. Cette révision suppose une analyse des difficultés du patient à suivre le traitement. Si malgré cette révision les objectifs ne sont pas atteints, une escalade thérapeutique doit être réalisée au plus tard dans les 6 mois suivant le constat du déséquilibre. La prescription doit prendre en compte le profil clinique et biologique du patient, ainsi que le mode d'action et la synergie des différentes classes médicamenteuses.

1.4.1. Traitement initial

- Lorsque le diabète est découvert à un stade précoce.

Il est recommandé de rechercher d'emblée et de maintenir durablement la quasi normalisation glycémique en retenant un objectif d'HbA1c < 6,5 %. Le programme alimentaire et l'activité physique doivent être mis en œuvre dès que le diagnostic est confirmé et constamment poursuivis.

- HbA1c entre 6 % et 6,5 % après 6 mois de mesures hygiénodietétiques.

Lorsque l'HbA1C reste > 6 %, le groupe de travail recommande la prescription de metformine. En cas d'intolérance avérée ou de contre-indication à la metformine, on peut utiliser un inhibiteur des alpha-glucosidases.

1.4.2. HbA1c > à 6,5 % malgré 6 mois de prise en charge hygiéno-dietétique

Si après 6 mois (ou 3 mois si l'hyperglycémie est plus importante), l'HbA1c reste supérieure à 6,5 %, on a le choix entre les différentes classes d'hypoglycémisants. Quel que soit l'indice de masse corporelle (IMC), on peut débiter par la metformine, et en cas d'intolérance ou de contre-indication, par les inhibiteurs de l'alphaglucohydrolase. Si l'IMC est inférieur à 27 on pourra opter pour un insulinosécréteur, principalement si l'hyperglycémie est plus marquée et le risque hypoglycémique plus faible.

1.4.3. Echec des monothérapies : HbA1c > 6,5 % après 6 mois

Si malgré une monothérapie à dose maximale l'HbA1c est > à 6,5 % on a alors recours à une des bithérapies : metformine + insulinosécréteur ou glitazone ou inhibiteur des alphaglucosidases (IAG), insulinosécréteur + glitazone (intolérance ou contre-indication à la metformine) ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alphaglucosidases (si hyperglycémie post-prandiale importante). Le choix de l'association devra prendre en compte la tolérance et les contre-indications de chaque classe de médicaments, l'âge du sujet, le risque hypoglycémique l'importance de l'hyperglycémie, le profil clinique et biologique de chaque patient. Une insulinopénie prédominante et l'élévation progressive de l'HbA1c (avec un IMC < 27 kg/m²) orientent vers une association metformine + insulinosécréteur. Une surcharge pondérale marquée, en faveur d'une insulino-résistance associée à un IMC >27 kg/m² orientent vers une association metformine + glitazone.

1.4.4. Echec de la bithérapie : l'HbA1c dépasse 7 % après 6 mois ou plus

Il est recommandé soit l'essai d'une trithérapie orale (metformine + insulinosécréteur + glitazone) où l'objectif est une HbA1c inférieure à 7 %, soit d'opter d'emblée pour l'adjonction d'insuline, injection unique d'une insuline intermédiaire (NPH) ou d'un analogue lent le soir. L'autosurveillance glycémique devra alors être introduite pour les patients qui ne la pratiquaient pas jusqu'alors.

1.4.5. Echec de la trithérapie : HbA1c à 8 %

Si après plus de 6 mois l'HbA1c reste supérieure ou égale à 8 %, il conviendra d'interrompre les glitazones et assurer le passage à l'insuline.

1.4.6. Insulinothérapie du diabète de type 2

Il est recommandé en première intention l'adjonction à une bithérapie orale d'une insuline au coucher, une intermédiaire (NPH) ou un analogue lent, en respectant la contre-indication de l'association des glitazones et de l'insuline.

Tableau 23 : Escalade thérapeutique dans le diabète de type 2. [21]

Seuil de prescription	Stratégie thérapeutique	Objectif
HbA1c > 6 %	Etape 1 HbA1c < 6 % Mesures hygiéno-diététiques (MHD)	HbA1c < 6 %
Si HbA1c > 6 % Si HbA1c > 6,5 %	Etape 2 Monothérapie + MHD : Metformine voire IAG Monothérapie au choix + MHD : Metformine ou IAG ou SU ou Glinides	HbA1c < 6,5 %
Si HbA1c > 6,5 %	Etape 3 Bithérapie + MHD	HbA1c < 6,5 %
Si HbA1c > 7 %	Etape 4 Trithérapie + MHD ou Insuline ± ADO + MHD	HbA1c < 7 %
Si HbA1c > 8 %	Etape 5 Insuline ± ADO + MHD ou Insuline fractionnée + MHD	HbA1c < 7 %

2. L'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [22]

L'étude UKPDS a pour objectif de comparer l'effet d'un traitement hypoglycémiant intensif (dont l'objectif est une glycémie à jeun inférieure à 6 mmol/l) et l'effet d'un traitement conventionnel (dont l'objectif est une glycémie à jeun inférieure à 15 mmol/l) sur le risque de complications micro et macroangiopathiques.

Il s'agit d'une étude prospective randomisée ayant inclus 4 209 patients présentant un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué, sans complications majeures (glycémie à jeun entre 6 et 15 mmol/l) après trois mois de mesures diététiques. Ces patients ont été inclus dans 23 centres en Grande-Bretagne.

La randomisation se fait en deux groupes : un groupe « traitement intensif » traité suivant un tirage au sort par insuline ou sulfamides hypoglycémiantes ou par metformine (s'il existait une obésité) avec un objectif de glycémie à jeun < 6 mmol/l ; un groupe « traitement conventionnel » traité par diététique ou sulfamides ou insuline, avec un objectif de glycémie à jeun < 15 mmol/l.

Les critères majeurs de jugement étaient la survenue d'une complication sévère liée au diabète (décès, infarctus du myocarde, défaillance cardiaque, insuffisance rénale sévère, rétinopathie traitée par laser...). Les critères secondaires de jugement étaient la survenue de complications à un degré moins sévère et un ensemble de paramètres résultant d'une combinaison des critères précédents.

La durée moyenne de cette étude a été de 10 ans. Les deux groupes de patients ont présenté une différence significative d'équilibre glycémique tout au long de l'étude (0,9 % d'HbA1c moyenne de différence). Cette différence est associée à une diminution du risque de survenue ou d'aggravation de la rétinopathie de 25 % dans le groupe le mieux équilibré. La diminution du risque de survenue d'un infarctus du myocarde a été moindre, de 16 %. De manière concomitante, une deuxième partie de l'étude a montré que la diminution des chiffres tensionnels chez les diabétiques hypertendus (Tension artérielle > 160-90 mmHg ou > 150-85 mmHg si les patients étaient traités pour leur hypertension artérielle) permet de diminuer de manière plus importante encore le risque de complications macroangiopathiques et microangiopathiques.

Dans le groupe traitement intensif de la glycémie, une baisse de 0,9 % de l'HbA1c est associée à une réduction à 10 ans de : 12 % de la survenue des complications toutes confondues, 25 % du retentissement microvasculaire, 33 % de la microalbuminurie et 16 % de l'infarctus du myocarde.

Une des principales informations de l'étude UKPDS est la démonstration du rôle délétère de l'hyperglycémie et du bénéfice des traitements hypoglycémiantes : l'amélioration de l'équilibre glycémique permet de réduire le risque de survenue de la microangiopathie. Ces données justifient le dépistage et la correction précoces des anomalies de la glycorégulation, dans le but d'éviter la microangiopathie et l'évolution vers l'insulinorequérance. La correction des facteurs de risque cardiovasculaire amendables représente l'autre volet essentiel du traitement du diabète de type 2. Un contrôle tensionnel strict apporte des bénéfices importants à la fois pour prévenir et stabiliser la microangiopathie et la macroangiopathie. Le contrôle des anomalies lipidiques et l'arrêt du tabac jouent un rôle majeur dans la prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire des diabétiques de type 2.

3. Place des inhibiteurs de la DPP-4 et des analogues du GLP-1

3.1. Sitagliptine

3.1.1. Etude de pharmacodynamie chez le sujet sain [23]

- Sitagliptine seule

Deux études en double aveugle, randomisées, contrôlées versus placebo, ont été menées chez 34 hommes volontaires sains avec des glycémies normales.

Les résultats ont montré une augmentation dose dépendante de l'inhibition de l'activité de la DPP-4. L'inhibition moyenne pondérée était significativement différente entre toutes les doses de sitagliptine et le placebo 12 à 24 heures après la prise. La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de l'inhibition moyenne pondérée de l'activité de la DPP-4 (différence par rapport au placebo) sur les 24 heures était approximativement supérieure à 80 % pour la dose de 100 mg ou plus (la limite inférieure était de 77,4 % pour la dose de 100 mg). En corrigeant les effets de dilution, l'inhibition de l'activité de la DPP-4 plasmatique était de 96,8 % (86,9 % avant correction) pour une dose unique de 100 mg de sitagliptine (Figure 30).

La sitagliptine a été généralement bien tolérée. Il n'y pas eu d'hypoglycémie.

- Sitagliptine et metformine

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, a été réalisée sur 4 périodes de 2 jours en cross-over chez 16 sujets sains. Les périodes étant séparées chacune par 7 jours sans traitement. Durant chaque période, les sujets ont reçu soit : 100 mg de sitagliptine (\pm 1000 mg de metformine), 1000 mg de metformine ou un placebo. Les prélèvements sanguins étaient réalisés le deuxième jour de chaque période de traitement.

Les résultats ont montré que la sitagliptine seule a augmenté la concentration de la forme active du GLP-1 alors que la metformine seule a augmenté à la fois la concentration totale du GLP-1 et celle de sa forme active dans des proportions similaires. L'administration simultanée de ces deux molécules a eu un effet additif sur les concentrations de la forme active du GLP-1. La sitagliptine augmente la concentration de la forme active du GIP, mais pas la metformine (Figure 31).

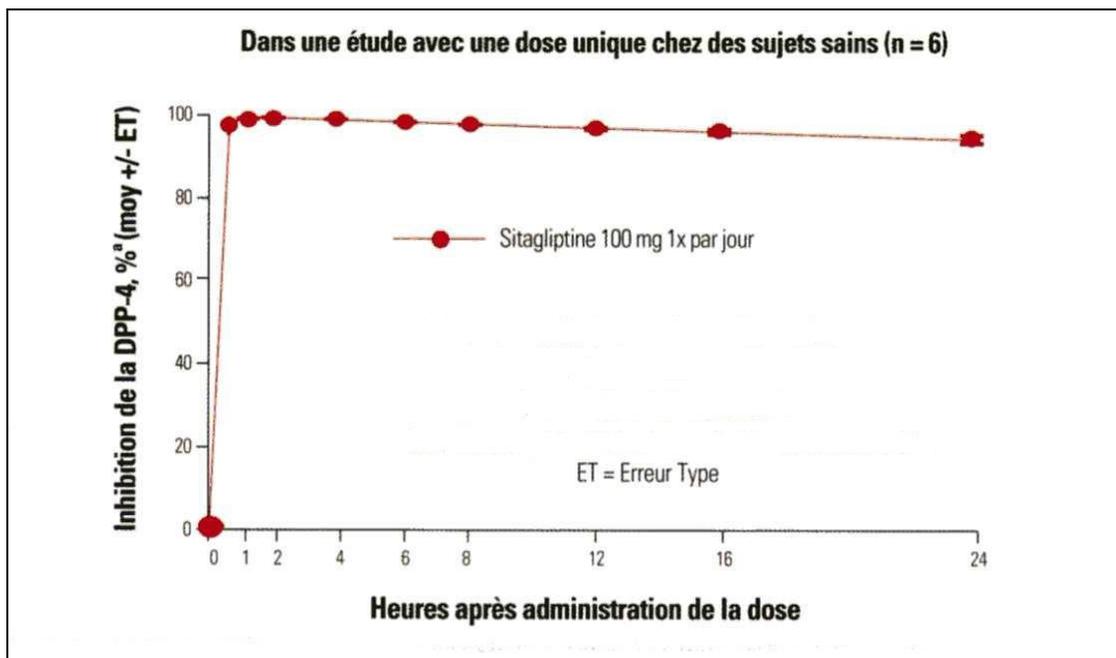


Figure 30 : Inhibition de l'activité de la DPP-4 sur 24 heures avec la sitagliptine. [23]

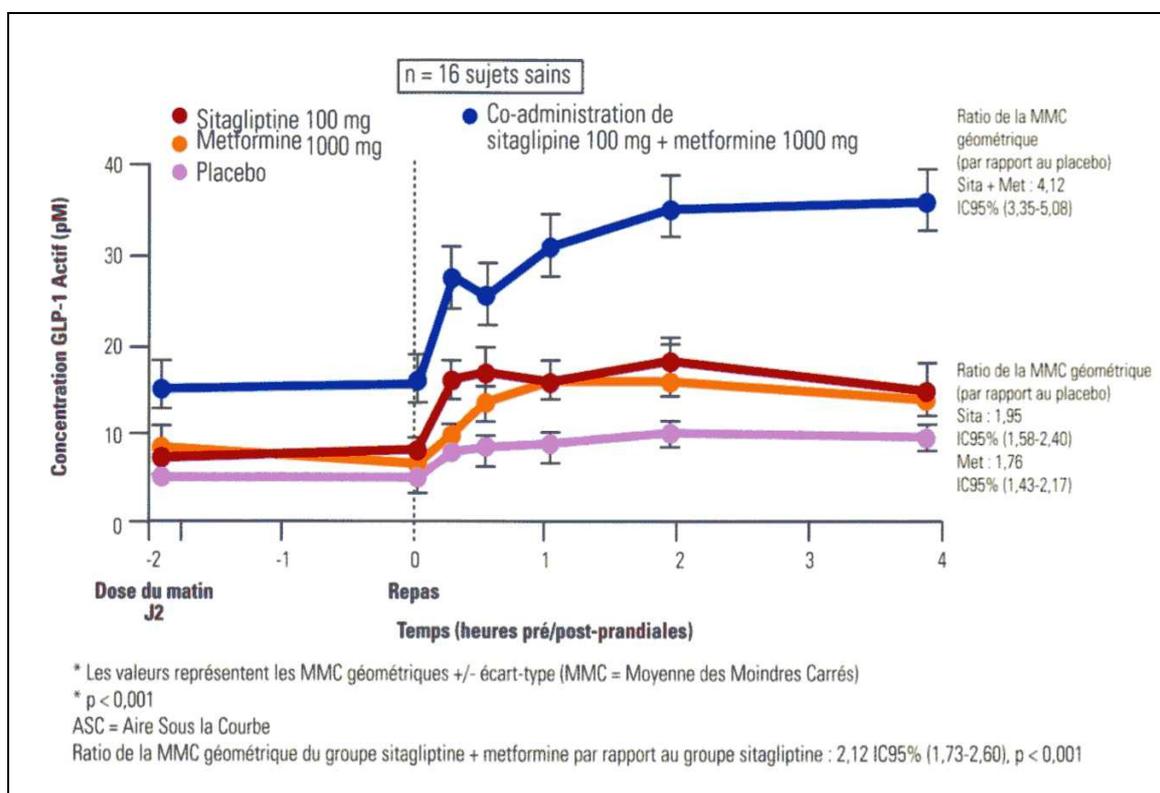


Figure 31 : Effet additif de la sitagliptine associée à la metformine sur la concentration du GLP-1 actif chez des sujets sains. [23]

3.1.2. Etude de pharmacodynamie chez le diabétique de type 2 [24]

L'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance sur 24 semaines de l'association sitagliptine/metformine chez des patients diabétiques de type 2. Une étude randomisée, en double aveugle, factorielle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, a été menée chez 1091 patients. Les patients randomisés avaient un taux d'HbA_{1c} initial moyen de 8,8 % et une glycémie à jeun de 200 mg/dl.

Les résultats ont montré que tous les traitements actifs ont permis une amélioration significative de l'HbA_{1c} par rapport au placebo à la semaine 24. Les différences des moyennes des moindres carrés pour l'HbA_{1c} étaient également significatives entre l'association de sitagliptine/metformine et chaque constituant pris séparément. L'amplitude de la réduction de l'HbA_{1c} ajustée par rapport au placebo dans le groupe sitagliptine/metformine par rapport à celle obtenue avec chaque constituant pris séparément montre une réponse additive quand les 2 principes actifs sont pris ensemble. L'incidence des effets indésirables a varié modestement en fonction des groupes. L'incidence des hypoglycémies était similaire (Figure 32).

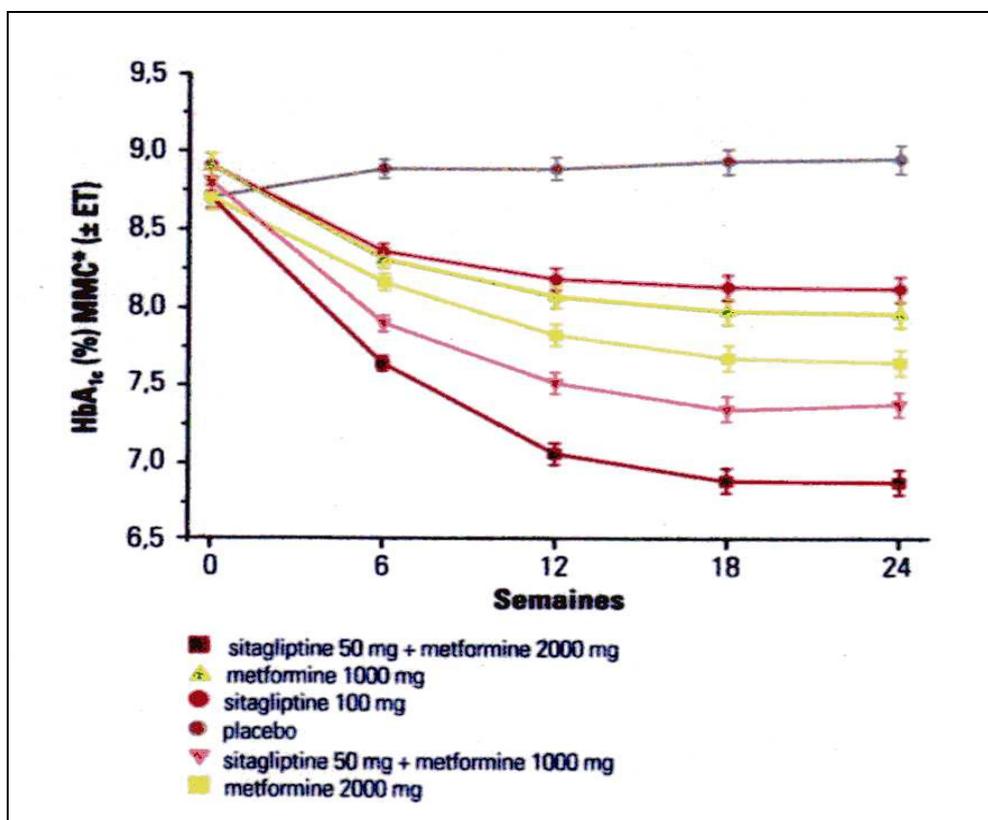


Figure 32 : Effets de la sitagliptine chez le patients diabétiques de type 2. [24]

3.1.3. Sitagliptine seule (metformine contre-indiquée ou non tolérée) (Figure 33)

L'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance de la sitagliptine et de la metformine en monothérapie. Une étude de non-infériorité, randomisée, en double insu, en groupes parallèles versus témoin actif, est destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance de la sitagliptine (100 mg 1 fois/j) par rapport à la metformine (1000 mg 2 fois/j) chez 1050 diabétiques non contrôlés par un régime et de l'exercice physique (HbA1c moyenne : 7,2 %). Dans cette étude de 24 semaines, la sitagliptine a permis une réduction de l'HbA1c similaire à la metformine seule. La sitagliptine et la metformine ont été généralement bien tolérées. Les épisodes d'hypoglycémie n'ont pas été significativement différents entre les deux groupes. La modification du poids corporel a été de - 0,6 kg pour Januvia® et - 1,9 kg pour la metformine. L'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux a été inférieure avec la sitagliptine. [25]

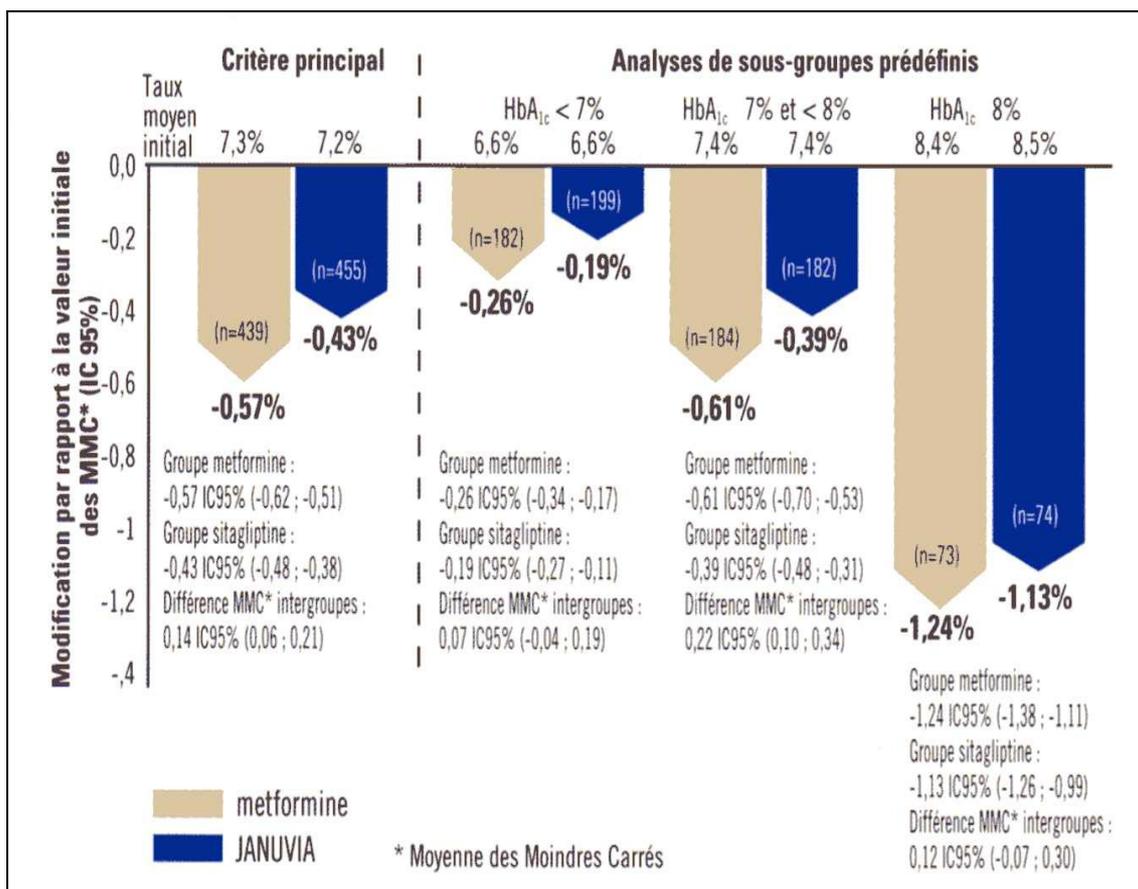


Figure 33 : Réduction de l'HbA1c à 24 semaines par la sitagliptine et la metformine. [25]

3.1.4. Efficacité et tolérance de le sitagliptine en association à la metformine

- Sitagliptine ajoutée à la metformine chez des patients diabétiques non contrôlés (HbA1c ≥ 7 et ≤ 10 %) avec la metformine seule, régime et exercice.

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles a été réalisée afin de comparer les effets de 100 mg de sitagliptine une fois/j (n=464) à ceux du placebo (n=237) ajoutés à une dose d'au moins 1,5 g de metformine pendant 24 semaines chez 701 patients diabétiques. Le taux d'HbA1c moyen initial était de 8,0 % (6,4 à 11 %) et la durée moyenne du diabète de 6,2 ans. La glycémie à jeun moyenne initiale était de 171,5 mg/dl (Figure 34). [26]

Les résultats ont montré qu'une dose de 100 mg de sitagliptine une fois/j est efficace en tant que traitement en addition à la metformine. Il n'y a pas eu de différence significative en termes d'incidence globale d'évènements indésirables.

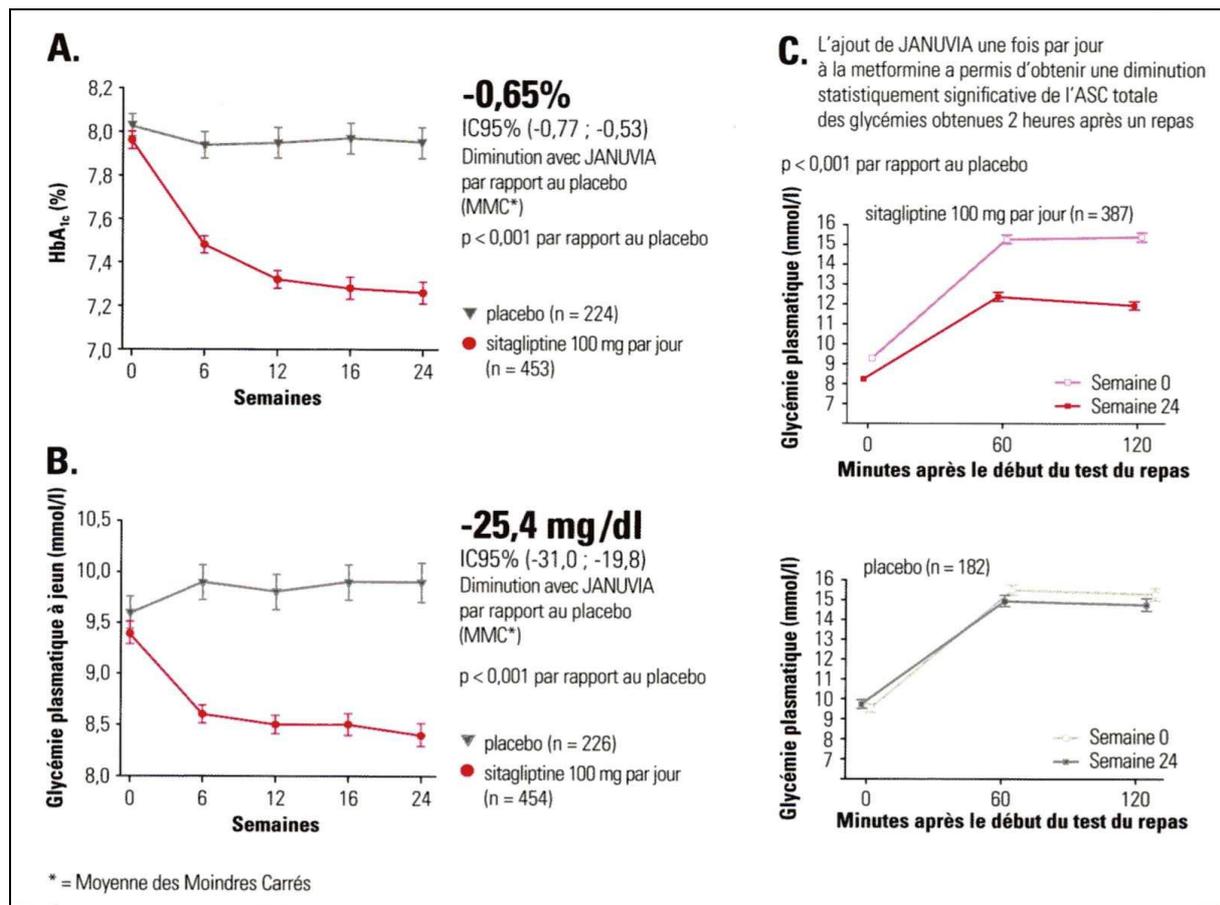


Figure 34 : A. Taux d'HbA_{1c} moyen sur 24 semaines ; B. Glycémie à jeun moyenne sur 24 semaines ; C. Glycémie plasmatique moyenne sur 2 heures après un repas.

- Sitagliptine ajoutée à la metformine chez des diabétiques de type 2.

Une étude multinationale, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles a été réalisée chez des patients sous metformine seule à une dose stable d'au moins 1,5 g/j pendant au moins 10 semaines avant la visite de sélection. Les patients (n=273) ont été affectés de façon aléatoire selon un rapport de 1:1:1, à raison d'une dose par jour, à l'un des groupes de traitement suivant : placebo, sitagliptine 100 mg ou rosiglitazone 8 mg pendant 18 semaines. Le taux d'HbA1c moyen initial était de 7,7 % et la durée moyenne du diabète de 4,9 ans ; la glycémie à jeun moyenne initiale était de 158 mg/dl. Il s'agissait d'une étude de supériorité de la sitagliptine versus placebo, avec un bras contrôle rosiglitazone.

Les résultats ont montré que l'ajout de sitagliptine a été efficace et bien toléré. Le traitement par sitagliptine a entraîné des diminutions de l'HbA1c similaires à celles obtenues avec l'ajout de rosiglitazone. Les deux traitements actifs ont été, dans l'ensemble, bien tolérés, sans aucune augmentation du risque d'hypoglycémie ou d'évènements indésirables gastro-intestinaux par rapport au placebo. Le poids corporel a augmenté par rapport au poids initial avec la rosiglitazone (1,5 kg) et a diminué avec la sitagliptine (-0,4 kg) et le placebo (-0,8 kg) (Figure 35). [27]

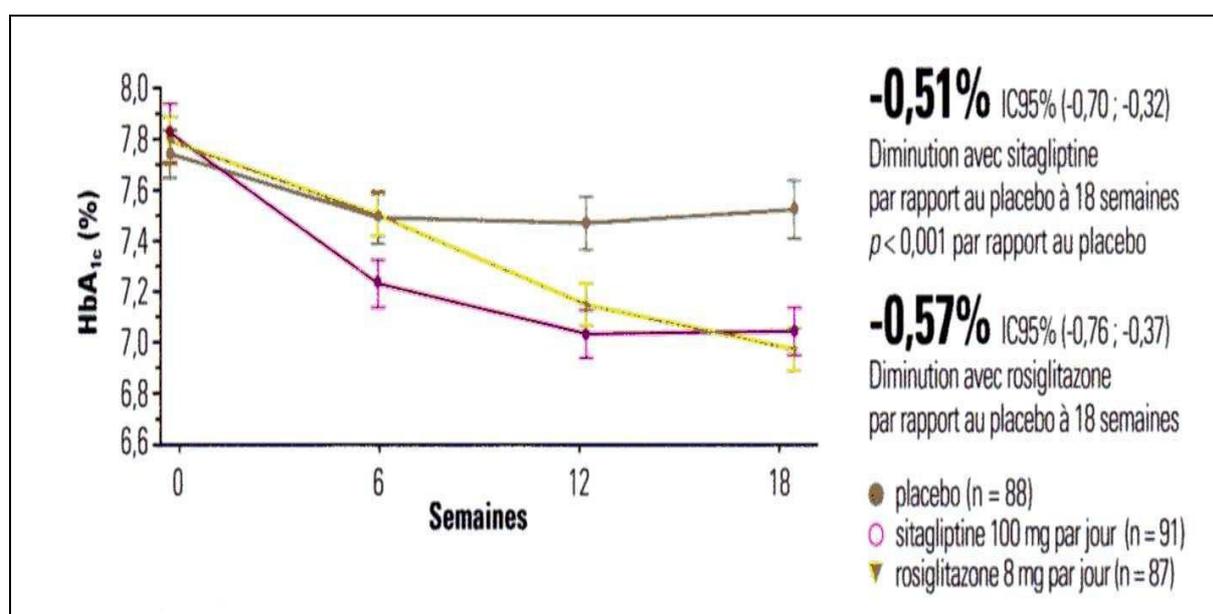


Figure 35 : Evolution de l'HbA1c avec la sitagliptine, la rosiglitazone ou le placebo.

- Sitagliptine en ajout à la metformine (patients avec HbA1c $\geq 8\%$ et $\leq 11\%$).

Une étude internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles a été réalisée chez 190 patients diabétiques. Après 6 semaines ou plus de monothérapie par metformine à dose stable ($\geq 1,5$ g/j), les patients ont été sélectionnés de façon aléatoire pour recevoir 100 mg de sitagliptine une fois par jour (n=96) ou le placebo (n=94) en plus du traitement par metformine pendant les 30 semaines suivantes. Les patients avaient une HbA1c moyenne initiale de 9,2 % et la glycémie à jeun moyenne initiale était de 11,1 mmol/l. La durée moyenne du diabète était de 7,9 ans. A la semaine 18, les résultats ont montré que l'ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement concomitant par metformine a significativement diminué l'HbA1c comparativement au placebo. [28]

En conclusion, l'ajout de la sitagliptine à un traitement par metformine a apporté une amélioration glycémique chez des patients traités pendant 30 semaines. Dans la même étude, l'ajout de sitagliptine une fois par jour à la metformine a entraîné des diminutions significatives de la glycémie post-prandiale et de la glycémie à jeun pour un meilleur contrôle glycémique à 18 semaines. Dans l'ensemble, la sitagliptine a été bien tolérée. Aucun effet indésirable grave ou arrêt d'étude en raison d'effets indésirables cliniques n'a été signalé dans le groupe sous sitagliptine (Figure 36).

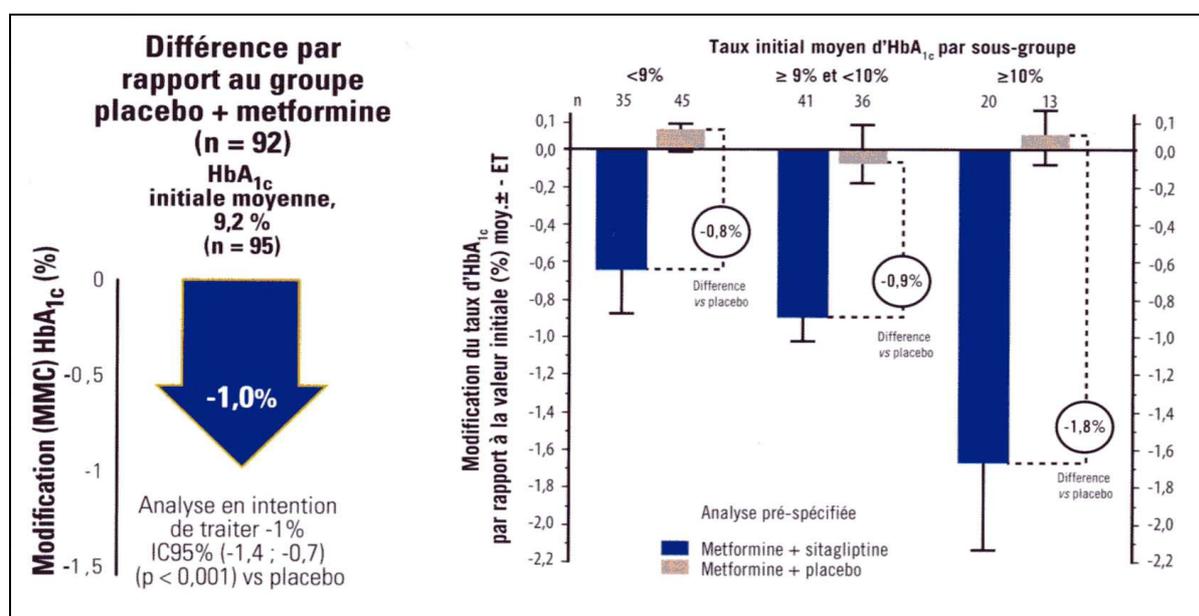


Figure 36 : Variation du taux d'HbA1c à 18 semaine chez des patients traités par sitagliptine ajoutée à la metformine. [28]

- Efficacité et tolérance de la sitagliptine par rapport au glipizide chez des patients dont la glycémie était mal contrôlée sous metformine seule. [29]

Une étude de non-infériorité, randomisée, en double insu, en groupes parallèles a été menée pour comparer la sitagliptine et le glipizide en termes d'efficacité glycémique et de tolérance chez des patients mal contrôlés par la metformine, régime et exercice physique. Les patients (n=1172) ont été affectés de manière aléatoire à un traitement par 100 mg/jour de sitagliptine ou 5 mg/jour de glipizide avec augmentation jusqu'à un maximum de 20 mg/jour pendant 52 semaines.

La sitagliptine a montré une efficacité glycémique comparable à celle du glipizide, en association à la metformine sur 52 semaines. 202 patients (34 %) du groupe sitagliptine et 172 patients (29 %) du groupe glipizide ont interrompu le traitement soit pour manque d'efficacité (15 % avec la sitagliptine et 10 % avec le glipizide), soit pour d'autres raisons (15 % dans chaque groupe) (Figure 37, 38 et 39).

Le poids corporel a significativement baissé avec la sitagliptine et augmenté avec le glipizide. La proportion de patients présentant des événements indésirables considérés comme liés au médicament a été de 30,3 % avec le glipizide et 14,5 % avec la sitagliptine, en relation avec une incidence plus élevée d'hypoglycémie observée avec le glipizide (4,9 % pour la sitagliptine contre 32 % pour le glipizide).

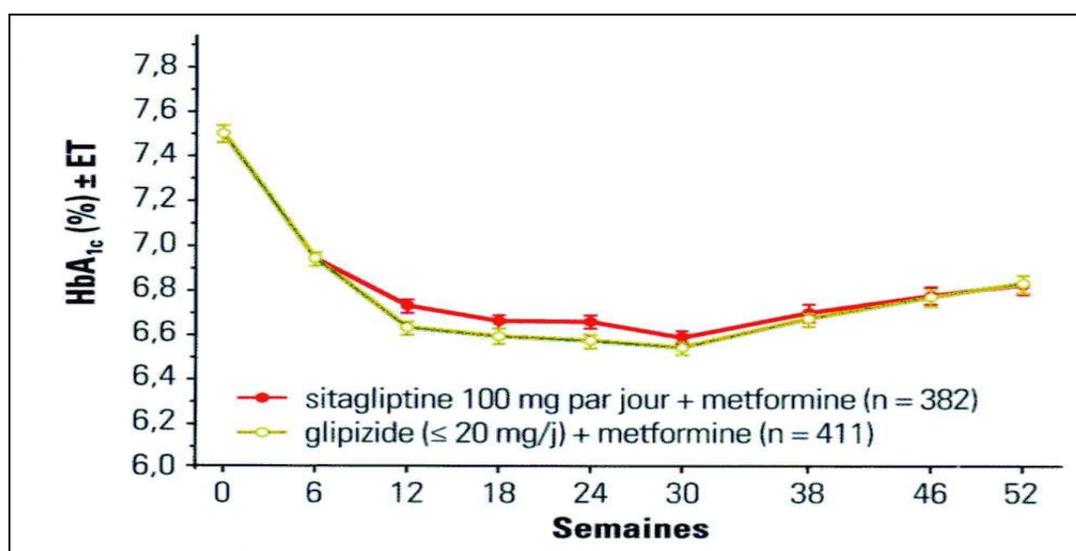


Figure 37 : Evolution moyenne de l'HbA1c sur 52 semaines avec la sitagliptine associée à la metformine. [29]

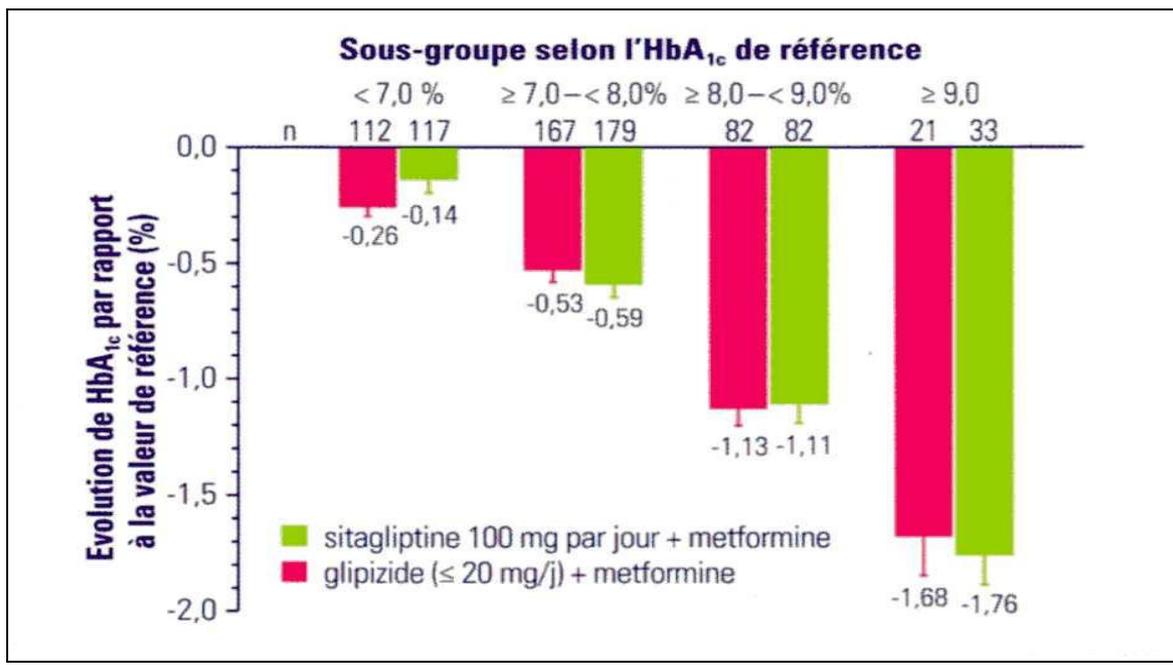


Figure 38 : Diminution de l'HbA1c sous sitagliptine/metformine ou glipizide/metformine. [29]

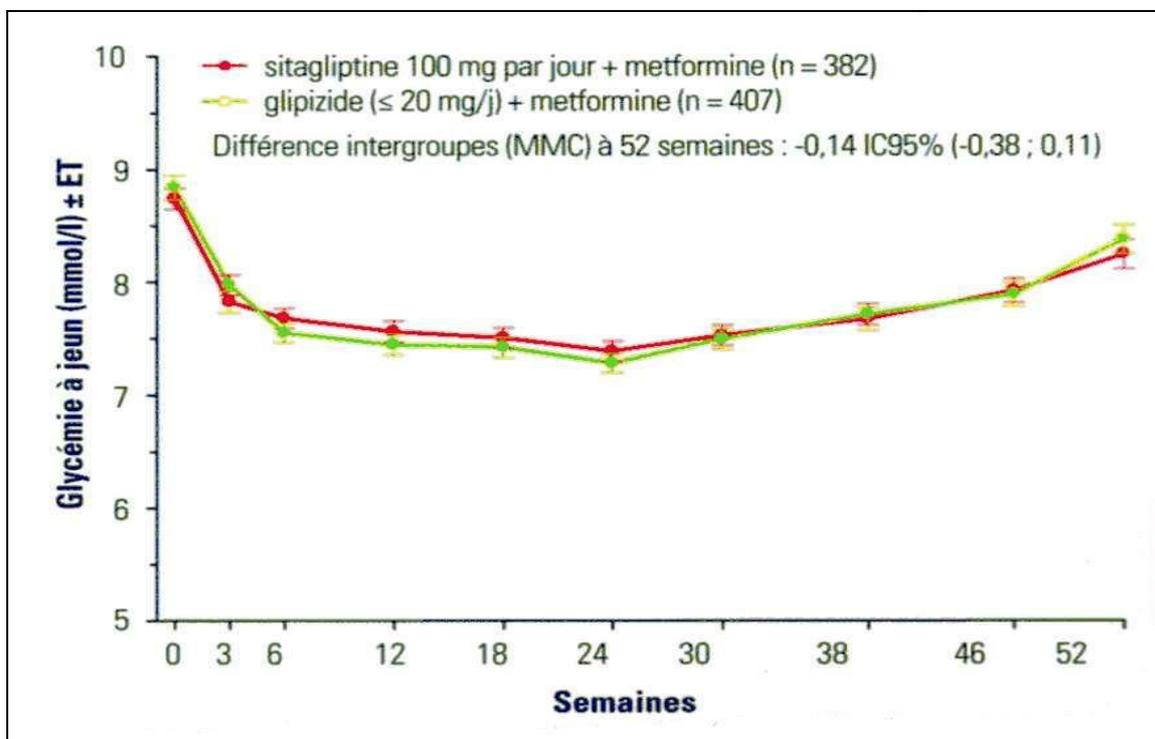


Figure 39 : Variation de la glycémie à jeun avec le temps sous sitagliptine ou glipizide associés à la metformine. [29]

3.1.5. Sitagliptine en association avec un agoniste des récepteurs PPAR γ [30]

L'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la sitagliptine ajoutée à un traitement par pioglitazone. Une étude multinationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles a été menée chez des patients dont l'HbA1c moyenne est de 8,1 % dans le groupe sous sitagliptine et de 8,0 % dans celui sous placebo. Après une phase de pré-inclusion de 2 semaines sous placebo en simple aveugle, 353 patients qui prenaient une dose stable de pioglitazone (30 à 45 mg/jour) ont été affectés de manière aléatoire à un traitement par 100 mg/jour (n=175) de sitagliptine ou placebo (n=178) pendant 24 semaines.

L'association de la sitagliptine à la pioglitazone a réduit de manière significative l'HbA1c à 24 semaines et a été bien tolérée par les patients qui n'avaient pas atteint un contrôle glycémique adéquat sous pioglitazone seule. A la semaine 24, le groupe sitagliptine a été associé à une réduction significative du ratio pro-insuline/insuline par rapport au groupe sous placebo. L'incidence des effets indésirables a été similaire dans les deux groupes. Il n'y a pas eu de différences significatives dans l'incidence des hypoglycémies. L'augmentation de poids a été de 1,9 kg avec la sitagliptine et 1,5 kg avec le placebo (Figure 40 et 41).

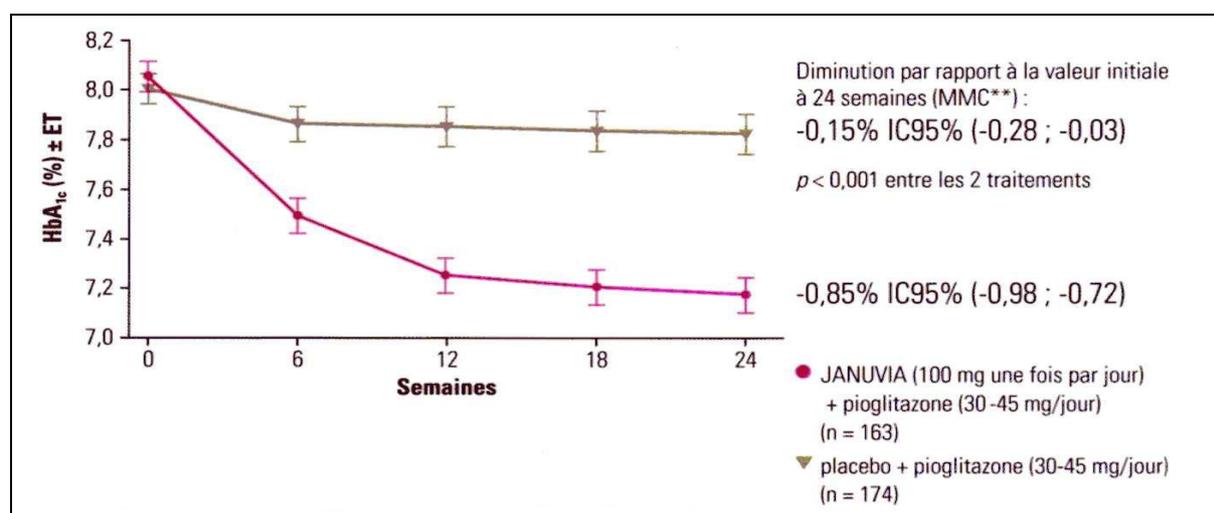


Figure 40 : Diminution de l'HbA1c avec le temps avec sitagliptine ou placebo associés à la pioglitazone. [30]

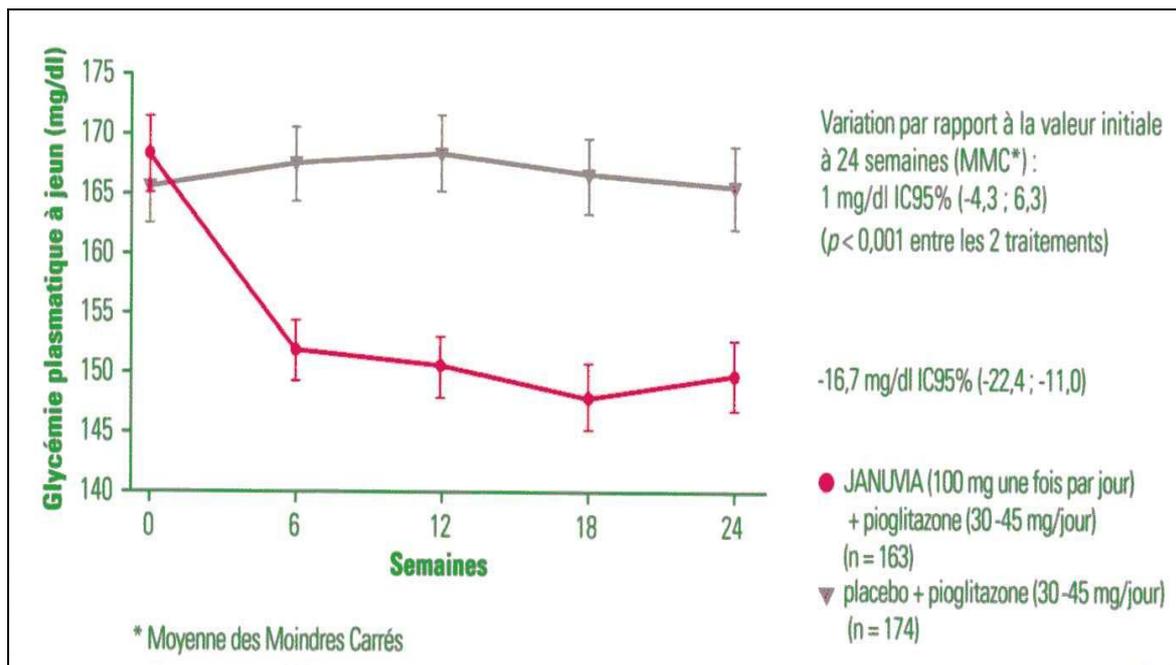


Figure 41 : Diminution de la glycémie à jeun avec sitagliptine ou placebo associés à la pioglitazone. [30]

3.1.6. Sitagliptine en association à un sulfamide \pm metformine [31]

Une étude de 24 semaines, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles a été menée pour déterminer la tolérance et l'efficacité de l'ajout de sitagliptine au traitement de 441 patients diabétiques de type 2 non contrôlés ($HbA1c \geq 7,5\%$ et $\leq 10,5\%$) sous glimepiride seul ou associé à la metformine. Les patients ont été affectés à l'une des deux strates : strate 1 (glimepiride seul $\geq 4\text{mg/j}$) ($n = 212$) et strate 2 (glimepiride $\geq 4\text{mg/j}$ et metformine $\geq 1500\text{ mg/j}$) ($n = 229$) lors de l'entrée dans une période en simple aveugle. Les patients présentant une observance adéquate ($\geq 7,5\%$) au cours de la période initiale sous placebo ont été sélectionnés de manière aléatoire, selon un rapport 1:1, pour recevoir 100 mg de sitagliptine une fois par jour ou un placebo, en plus de leurs doses stables existantes de glimepiride ou de glimepiride + metformine. Les patients qui n'ont pas atteint les objectifs spécifiques de diminution glycémique progressive à des intervalles spécifiés ont pu recevoir un traitement de secours en ouvert avec 30 mg/jour de pioglitazone.

Le taux d' $HbA1c$ moyen initial était de 8,3 %, la glycémie à jeun moyenne était de 181 mg/dl et la durée moyenne du diabète de 8,8 ans.

Les résultats ont montré que l'ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour au traitement des patients diabétiques non contrôlés par glimepiride seul ou par glimepiride + metformine a amélioré de manière significative le contrôle glycémique (Figure 42 et 43).

L'ajout de sitagliptine a été bien toléré. Un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe sous sitagliptine a présenté un ou plusieurs effets indésirables cliniques par rapport au placebo. Cette différence s'explique par les effets indésirables d'hypoglycémie (12,2 % pour la sitagliptine et 1,8 % pour le placebo).

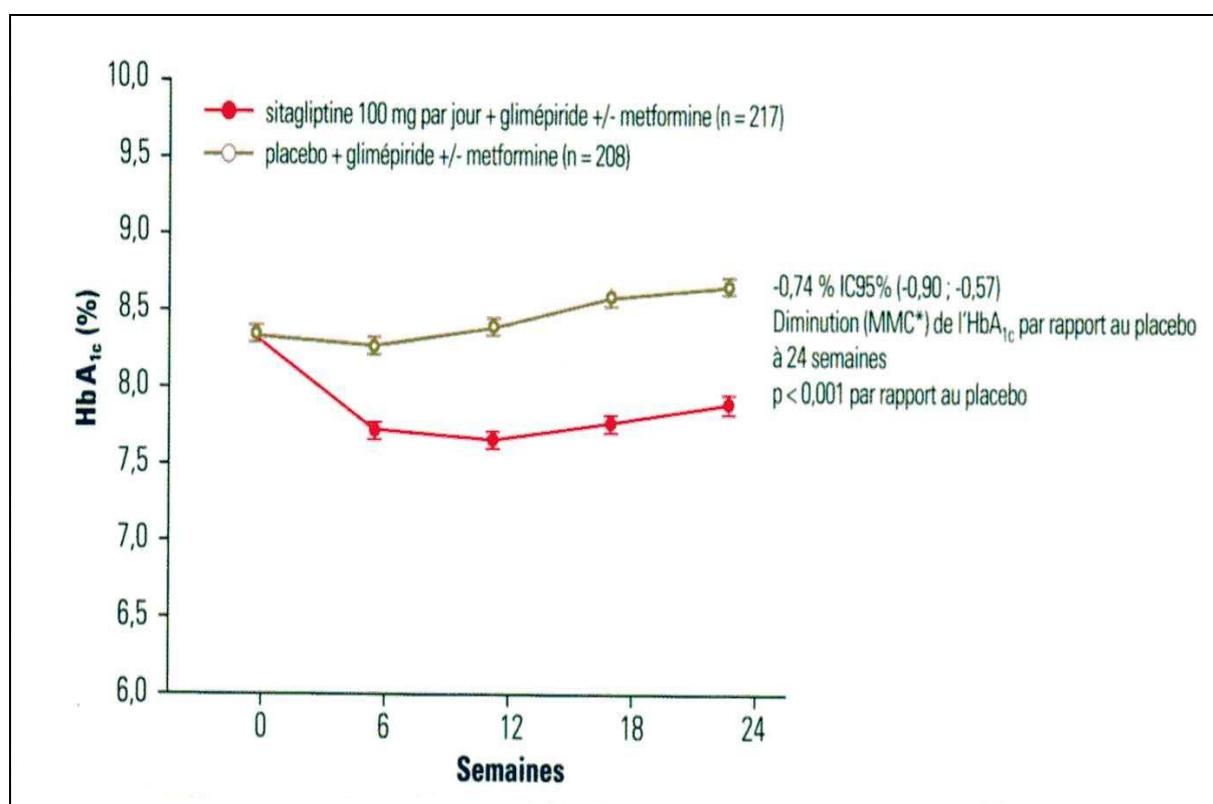


Figure 42 : Evolution de l'HbA_{1c} en fonction du temps avec sitagliptine ou placebo + glimepiride ± metformine (cohorte globale). [31]

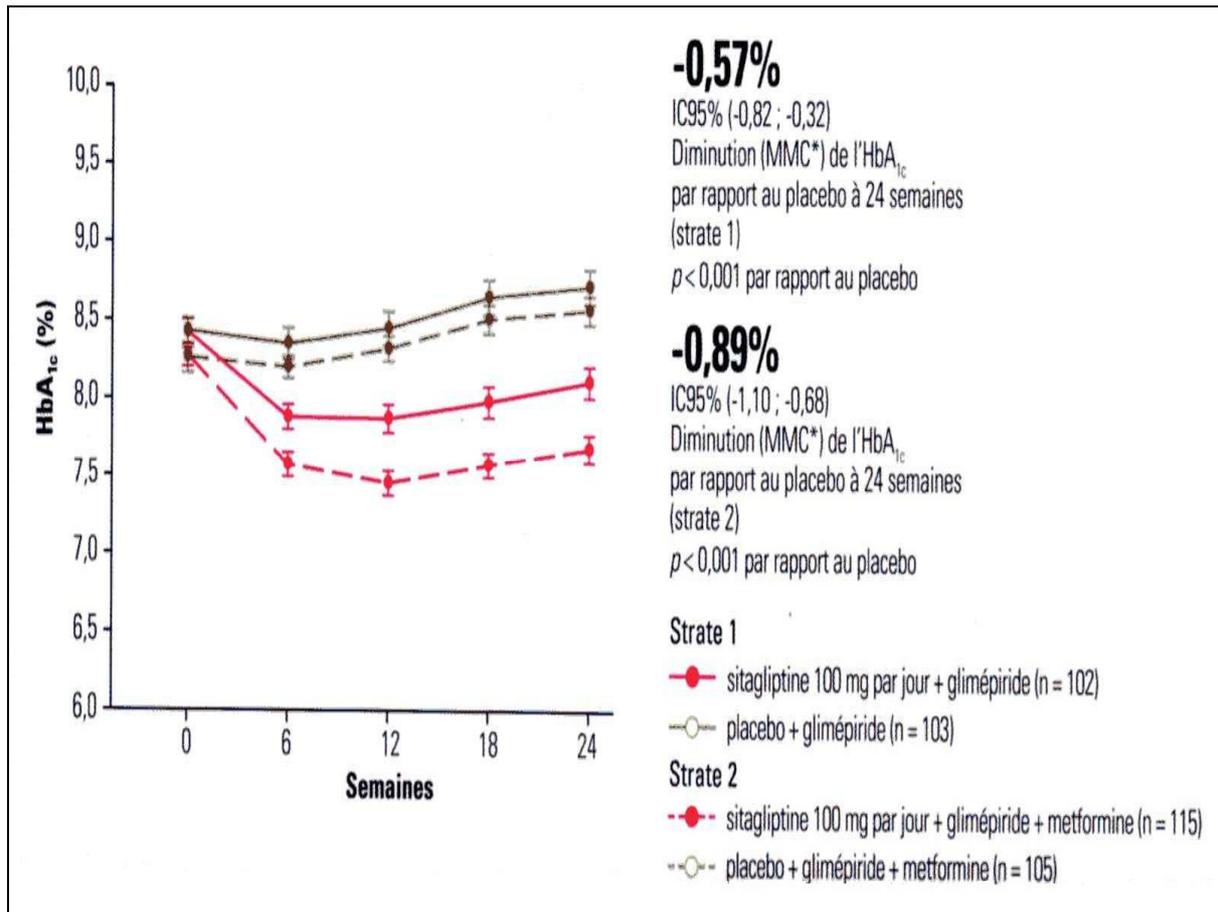


Figure 43 : Evolution de l'HbA_{1c} en fonction du temps avec sitagliptine ou placebo + glimepiride ± metformine (selon la strate de traitement). [31]

3.1.7. Addition de sitagliptine chez des patients non contrôlés par la metformine et un agoniste PPAR γ [30]

L'objectif est d'évaluer l'effet après 18 semaines ou 54 semaines de l'addition de sitagliptine comparé à l'addition de placebo sur l'HbA_{1c}, la glycémie postprandiale et la glycémie à jeun. Une étude multinationale de phase III, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, versus placebo, a été réalisée sur 54 semaines. 262 patients avec un contrôle glycémique insuffisant (HbA_{1c} \geq 7,5 % et \leq 11,0 %) traités avec la rosiglitazone (\geq 4mg/jour) en association avec la metformine (\geq 1500 mg/jour) sont randomisés selon un rapport de 2:1 avec 100 mg de sitagliptine par jour (n=170) ou avec le placebo (n=92). Les patients n'atteignant pas pendant l'étude les objectifs ont eu un traitement de secours par glipizide.

Les résultats ont montré que l'ajout de la sitagliptine a entraîné une amélioration significative des paramètres glycémiques à la semaine 18, avec un maintien de ces améliorations jusqu'à la fin de l'étude (Tableau 24). [30]

Groupe	HbA1c (%)	Glycémie à jeun (mg/dl)	Glycémie post-prandiale
Modification à la semaine 18 par rapport à la valeur initiale			
Sitagliptine	-1,03	-30,7	-59,9
Placebo	-0,31	-11,7	-22,0
Sitagliptine versus placebo	-0,72	-19,0	-37,9
Modification à la semaine 54 par rapport à la valeur initiale			
Sitagliptine	-1,05	-28,0	-50,7
Placebo	-0,28	-10,7	-16,6
Sitagliptine versus placebo	-0,77	-17,4	-34,1

Tableau 24 : Modifications observées sous sitagliptine/rosiglitazone/metformine.

Une faible incidence d'hypoglycémie a été rapportée dans le groupe sitagliptine à la semaine 18 (2,4 %) avec aucune dans celui du placebo. Une légère augmentation du poids est observée dans les deux groupes.

3.1.8. Sitagliptine ajoutée à l'insuline seule ou en association à la metformine [32]

Une étude multinationale, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, a été réalisée sur 24 semaines. Les patients éligibles continuaient leur traitement par insuline ± metformine et entraient dans une période de pré-inclusion de 2 semaines sous placebo. Les patients recevaient de l'insuline (≥ 15 UI /jour) seule ou en association avec la metformine (≥ 1500 mg/jour) et avaient un taux initial d'HbA1c entre 7,5 et 11 %. Ils étaient ensuite randomisés (1:1) soit dans le groupe sitagliptine 100 mg/j (n=322) soit dans le groupe placebo (n=319) pour 24 semaines et selon la nature des insulines basales.

Les résultats ont montré qu'à la semaine 24, l'addition de sitagliptine a réduit significativement l'HbA1c de 0,6 % comparativement au placebo qui ne la réduit pas (0,0 %). Une réduction similaire de l'HbA1c a été observée quelque soit le type d'insuline (à action longue, intermédiaire ou prémélangée), ainsi qu'une réduction similaire de l'HbA1c dans les groupes avec ou sans metformine. L'addition de sitagliptine a réduit significativement la glycémie à jeun de 15, 0 mg/dl et la glycémie post-prandiale de 36,1 mg/dl par rapport au placebo. Pendant les 24 semaines, l'incidence des évènements indésirables et de ceux considérés comme liés au médicament a été plus importante dans le groupe sitagliptine que dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de modification du poids à 24 semaines (Figure 44).

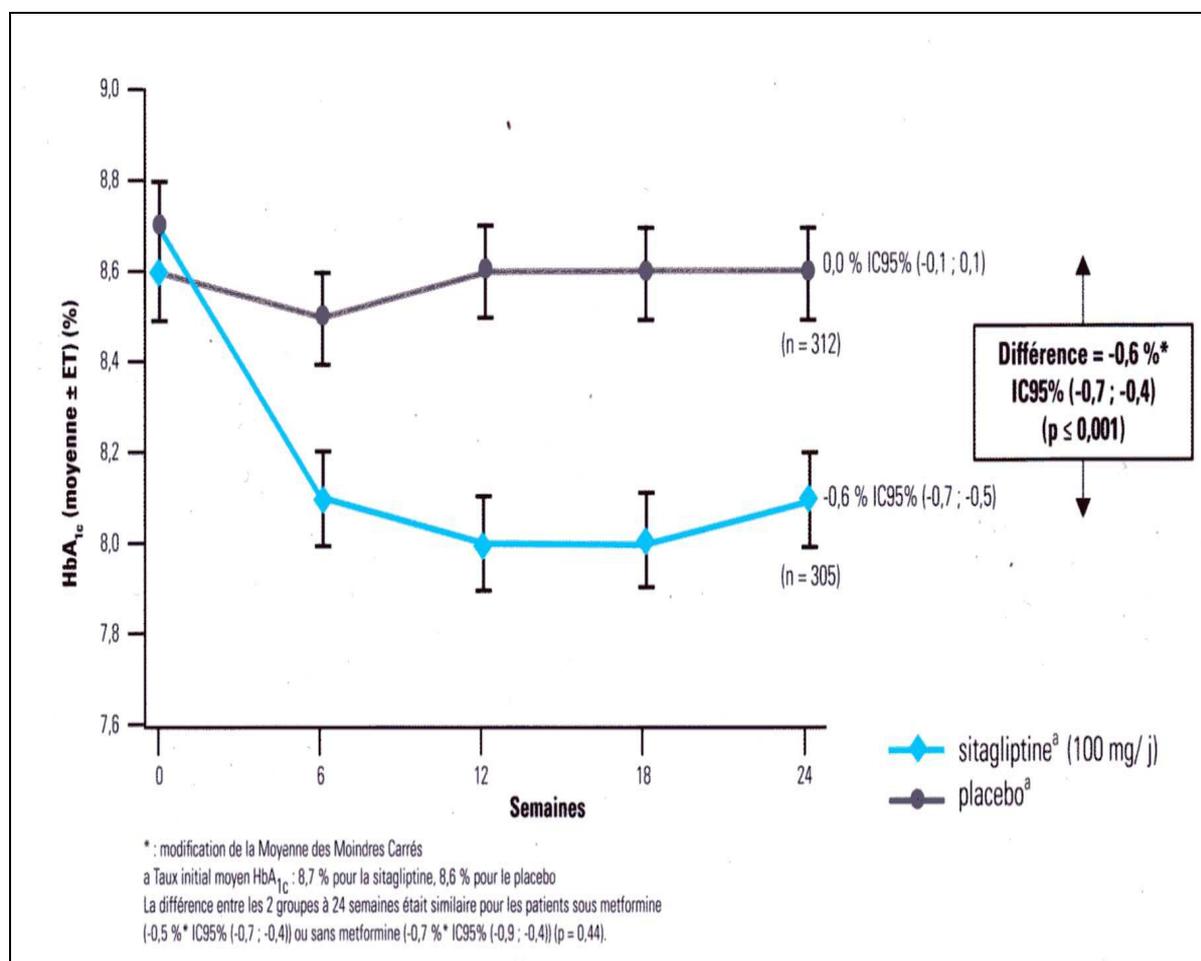


Figure 44 : Réduction de l'HbA1c sur 24 semaines avec sitagliptine ou placebo associés à l'insuline. [32]

3.2. Vildagliptine

3.2.1. Effets de la vildagliptine sur le contrôle glycémique [33]

Dans des études de 12 semaines, la vildagliptine administrée en monothérapie chez des patients ayant un diabète de type 2, et naïfs de tout traitement, a montré sa capacité à diminuer la glycémie à jeun et post-prandiale. En outre, une étude de phase II, évaluant la vildagliptine en addition à la metformine a montré que l'association pouvait être une approche particulièrement efficace pour améliorer le contrôle glycémique des patients ayant un diabète de type 2. La metformine est le médicament antidiabétique le plus prescrit en première intention, mais en raison de la détérioration progressive du contrôle glycémique au cours de l'évolution naturelle du diabète de type 2, une association thérapeutique devient habituellement nécessaire.

L'objectif est d'évaluer pendant 24 semaines de traitement l'efficacité et la tolérance de la vildagliptine en addition à la metformine chez des patients atteints de diabète de type 2. Une étude multicentrique a été réalisée, en double aveugle contre placebo et en groupes parallèles, randomisée pour la vildagliptine 50 mg/j (n=177), 100 mg/j (n=185), ou un placebo (n=182) chez des patients continuant à prendre une dose stable de metformine (≥ 1500 mg/j) mais ayant un contrôle glycémique insuffisant (HbA1c entre 7,5 et 11 %). Les critères d'évaluation sont la variation de l'HbA1c entre les valeurs initiales et finales de l'étude, la glycémie à jeun, les lipides plasmatiques à jeun et le poids corporel.

L'HbA1c moyenne à l'état initial était de $8,4 \% \pm 0,1 \%$ dans les deux groupes de patients randomisés dans le groupe vildagliptine et de $8,3 \% \pm 0,1 \%$ chez les patients randomisés dans le groupe placebo. La variation moyenne ajustée de l'HbA1c a été de $0,2 \pm 0,1 \%$ chez les patients sous placebo et de $-0,5 \pm 0,1$ et $-0,9 \pm 0,1 \%$ chez les patients recevant respectivement 50 mg et 100 mg/j de vildagliptine. La différence inter-traitements (vildagliptine-placebo) de la variation moyenne ajustée de l'HbA1c entre les valeurs initiales et finales a été de $-0,7 \pm 0,1 \%$ et $-1,1 \pm 0,1 \%$ chez les patients recevant respectivement 50 mg/j ou 100 mg/j de vildagliptine. La différence inter-traitements de la glycémie à jeun a été de $-0,8 \pm 0,3$ mmol/l ($p < 0,003$) et de $-1,7 \pm 0,3$ mmol/l chez les patients recevant respectivement quotidiennement 50 mg ou 100 mg de vildagliptine (Figure 45).

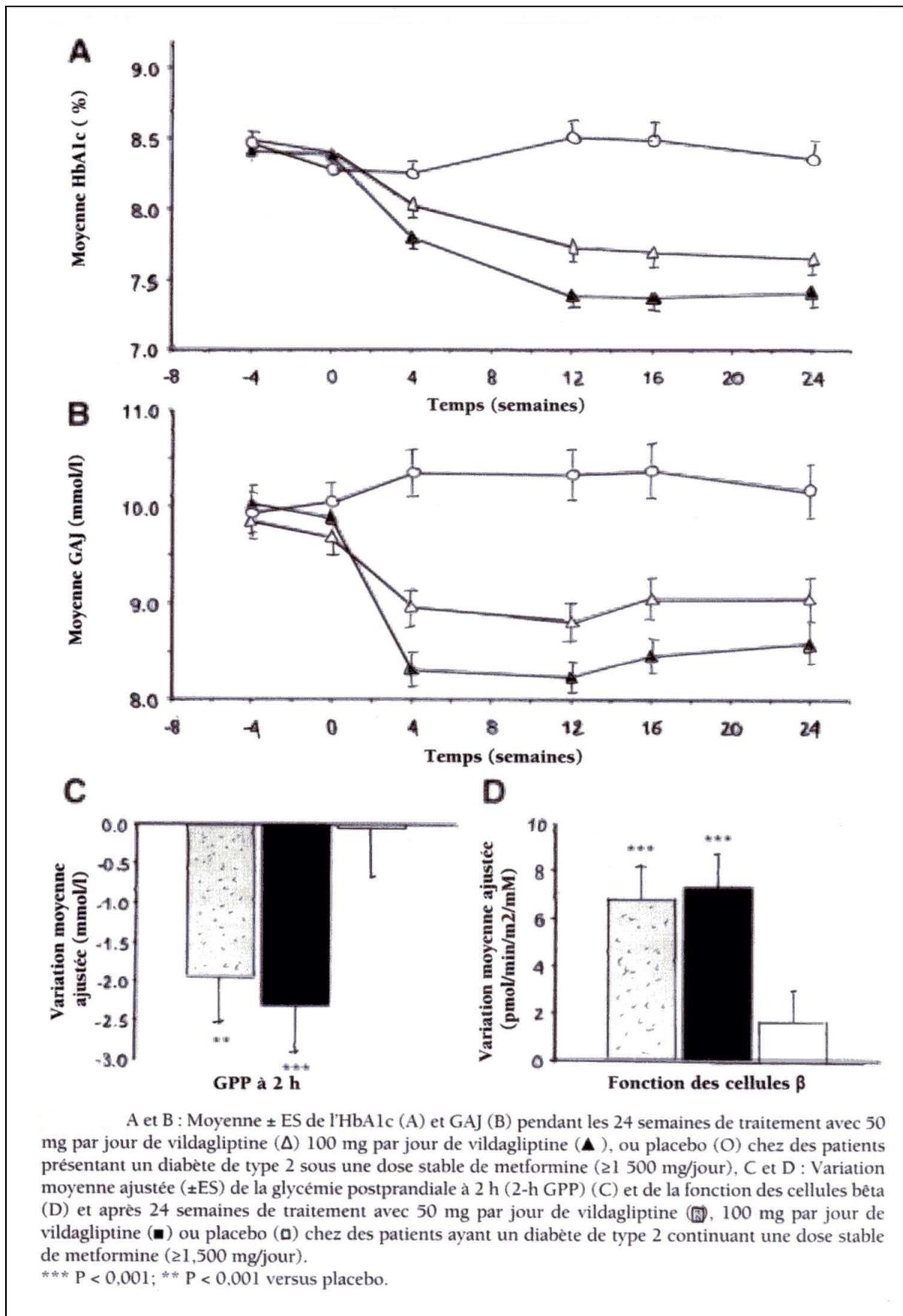


Figure 45 : Efficacité de la vildagliptine. [33]

Le nombre de patients de chaque groupe ayant développé un changement du contrôle glycémique (Figure 46) permet une meilleure appréciation de la réponse au traitement : détérioration du contrôle glycémique (Δ HbA_{1c} > 0,3 %), aucun changement significatif (-0,3 à 0,3 %), amélioration modérée (-0,4 à -1,0 %) ou amélioration marquée (-1,1 à -2,0 % ou Δ HbA_{1c} < -2,0 %).

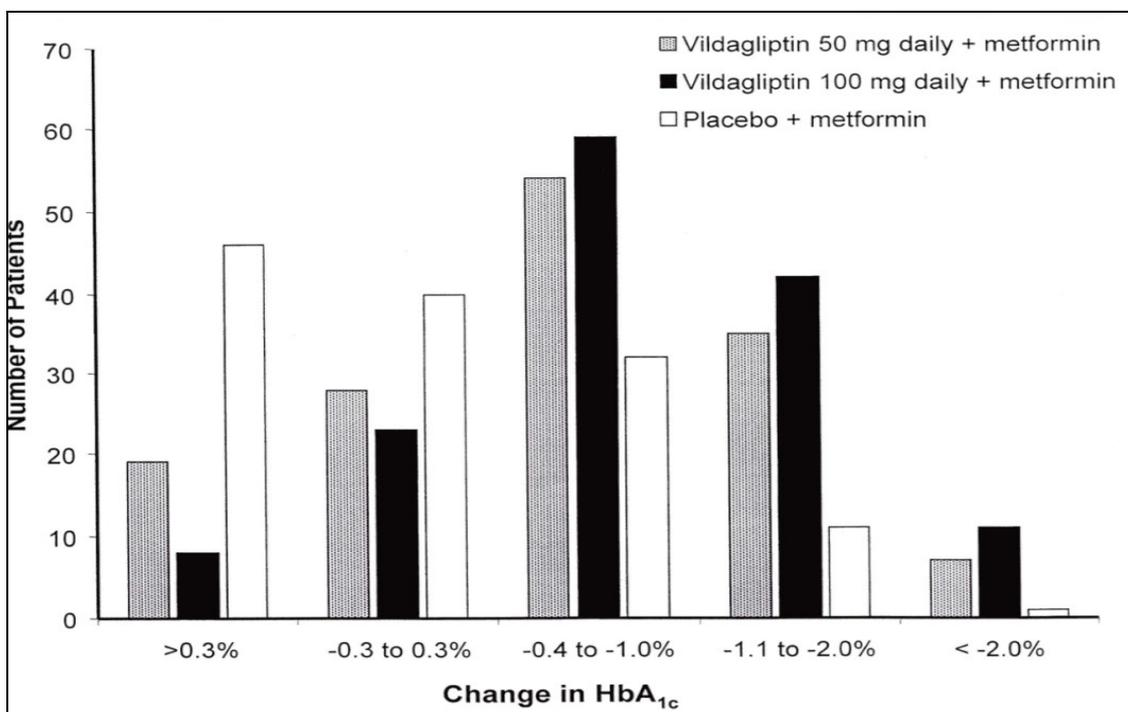


Figure 46 : Nombre de patients et évolution du taux d'HbA_{1c}. [33]

Des évènements indésirables ont été rapportés respectivement chez 63,3 %, 65 %, et 63,5 % des patients recevant quotidiennement 50 mg de vildagliptine, 100 mg de vildagliptine ou le placebo. Des effets indésirables gastro-intestinaux ont été rapportés respectivement chez 9,6 %, 14,8 % et 18,2 % des patients recevant quotidiennement 50 mg ou 100 mg de vildagliptine ou le placebo. Une hypoglycémie légère est survenue chez un patient dans chaque groupe de traitement.

En conclusion, l'addition de vildagliptine chez des patients ayant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par la metformine, est bien tolérée et permet des réductions cliniquement significatives et dose-dépendantes de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun. Ces effets ont été associés à une amélioration des mesures de la fonction des cellules β , sans prise de poids et sans augmentation de l'incidence des hypoglycémies.

3.2.2. Efficacité et tolérance de la vildagliptine comparée au glimépiride, chez des patients insuffisamment équilibrés sous metformine [34]

L'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance de la vildagliptine et du glimépiride en association à la metformine chez des patients diabétiques de type 2, par une analyse intermédiaire à 52 semaines d'une étude multicentrique, randomisée et en double aveugle.

Le principal objectif est de démontrer la non-infériorité de la vildagliptine par rapport au glimépiride pour la réduction du taux d'HbA1c à la semaine 52. Des patients insuffisamment équilibrés sous metformine en monothérapie (HbA1c entre 6,5 et 8,5 %), recevant une dose stable de metformine (dose moyenne de 1898 mg/j, durée moyenne d'utilisation de 36 mois), ont été randomisés selon un rapport 1 :1 pour recevoir de la vildagliptine (50 mg deux fois par jour ; n=1396) ou du glimépiride (dose moyenne de 4,5 mg/j ; n=1393).

La non-infériorité de la vildagliptine a été démontrée avec une variation moyenne (écart type) du taux d'HbA1c, sous vildagliptine de -0,44 % (0,02) entre l'inclusion (7,3 % dans les deux groupes) et la semaine 52, et de -0,53 % (0,02) sous glimépiride (Figure 47).

Bien qu'un pourcentage similaire de patients sous vildagliptine et sous glimépiride ait atteint une valeur cible d'HbA1c < 7 % (respectivement 54,1 et 55 %), le pourcentage des patients ayant atteint cette valeur sans hypoglycémie a été plus élevé dans le groupe vildagliptine (50,9 % contre 44,3 %).

Les réductions de la glycémie à jeun ont été comparables dans les deux groupes (moyennes respectives : -1,01 mmol/l (0,06) et -1,14 mmol/l (0,06)). La vildagliptine a significativement réduit le poids par rapport au glimépiride (variation moyenne par rapport à l'inclusion : -0,23 kg (0,11) ; différence entre les deux groupes : -1,79 kg).

L'incidence des hypoglycémies (Figure 48) a été 10 fois plus faible sous vildagliptine que sous glimépiride (1,7 % contre 16,2 %). Aucune hypoglycémie sévère n'a été observée sous vildagliptine, contre 10 sous glimépiride. Les hypoglycémies n'ont entraîné l'abandon du traitement chez aucun patient du groupe vildagliptine, contre 11 patients du groupe glimépiride. L'incidence respective des événements indésirables, des événements indésirables graves et des événements cardiovasculaires confirmés a été de 74,5 %, 7,1 % et 0,9 % chez les patients sous vildagliptine, et de 81,1 %, 9,5 % et 1,6 % chez les patients sous glimépiride.

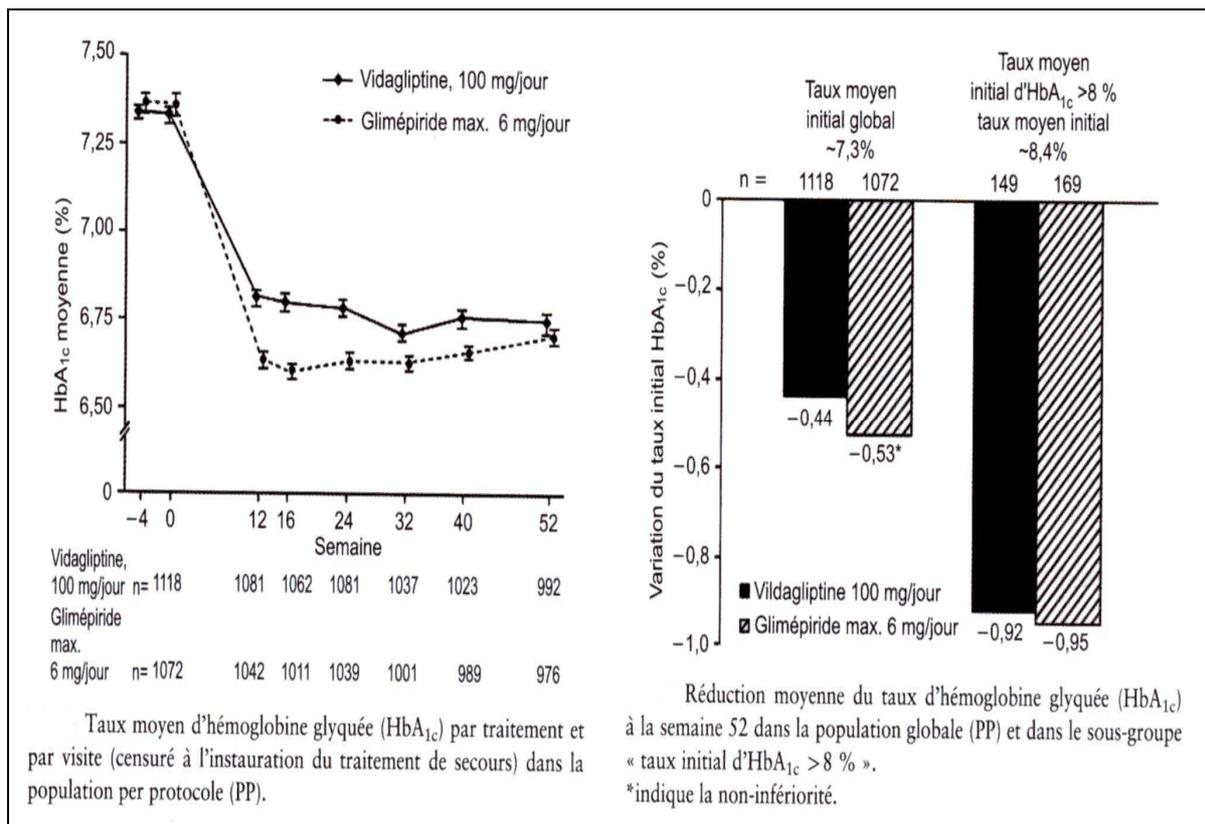


Figure 47 : Comparaison de l'efficacité de la vildagliptine et du glimépiride. [34]

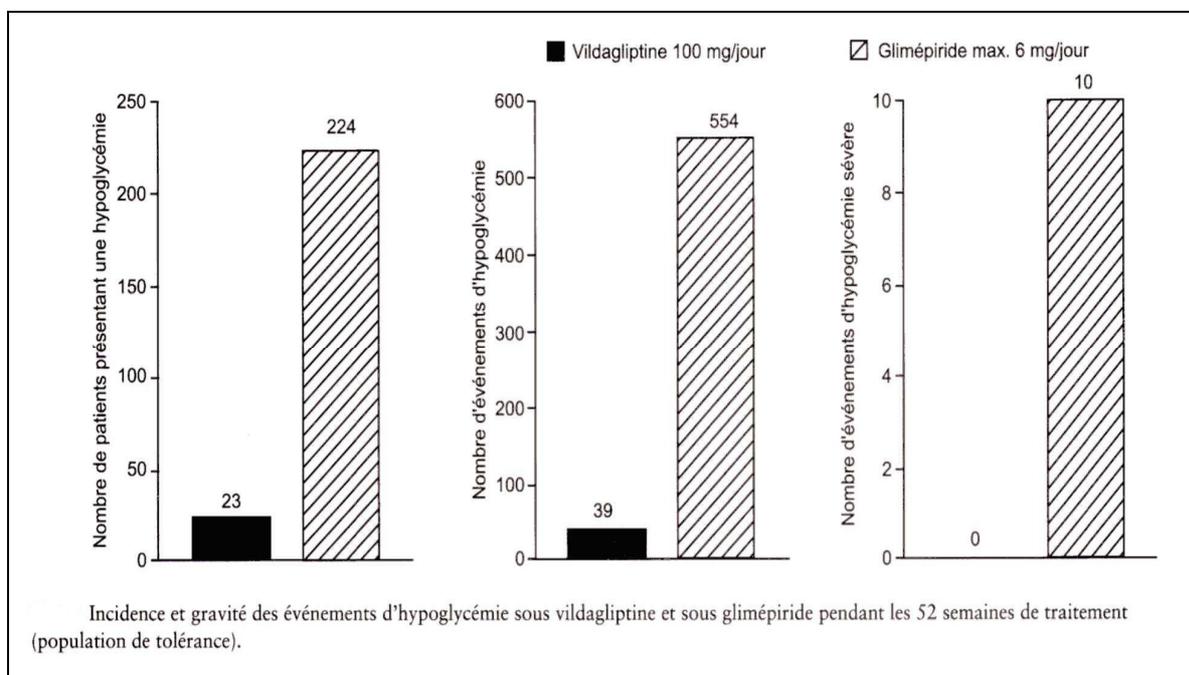


Figure 48 : Comparaison de l'incidence des hypoglycémies entre vildagliptine et glimépiride. [34]

En conclusion, lorsque la metformine ne permet plus un contrôle glycémique suffisant, l'ajout de vildagliptine offre une efficacité comparable à celle du glimépiride après 52 semaines, avec un profil d'effets indésirables favorable, sans prise de poids, et avec une réduction significative des hypoglycémies par rapport au glimépiride.

3.2.3. Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de la vildagliptine et de la pioglitazone en association à la metformine [35]

L'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance de la vildagliptine et de la pioglitazone en association à la metformine chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie, par une étude en double aveugle d'une durée de 24 semaines. Cette étude, multicentrique, randomisée contre comparateur actif a comparé la vildagliptine (100 mg par jour en deux prises, n=295) et la pioglitazone (30 mg par jour en une prise, n=281) chez des patients auxquels une dose stable de metformine (≥ 1500 mg/j) n'avait pas permis d'obtenir un bon contrôle glycémique (taux d'HbA1c entre 7,5 et 11 %). Les variations moyennes ajustées du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun, des paramètres lipidiques et du poids entre la date d'inclusion et la fin de l'étude ont été comparées par analyse de covariance.

Additionnés à une dose stable de metformine (dose moyenne à l'inclusion > 2000 mg/j), la vildagliptine et la pioglitazone ont entraîné une réduction de l'HbA1c (variations moyennes respectives $-0,9 \pm 0,1$ % et $-1,0 \pm 0,1$ %) à partir de valeurs initiales identiques ($8,4 \pm 0,1$ %). La différence des variations moyennes ajustées du taux d'HbA1c entre les groupes a été de $0,1 \pm 0,1$ % et la non-infériorité de la vildagliptine par rapport à la pioglitazone a été établie aux bornes de 0,4 et 0,3 % pour la limite supérieure des intervalles de confiance à 95 % (Figure 49).

La pioglitazone a entraîné une baisse de la glycémie à jeun (variation moyenne $-2,1 \pm 0,1$ mmol/l) supérieure à celle observée avec la vildagliptine ($-1,4 \pm 0,1$ mmol/l), mais la pioglitazone a augmenté le poids ($+1,9 \pm 0,2$ kg) (différence entre les groupes $-1,6 \pm 0,3$ kg).

Des effets indésirables ont été signalés pour 60 % des patients traités par vildagliptine et 56,4 % de ceux traités par pioglitazone ; des effets indésirables graves ont été signalés pour respectivement 2,0 et 4,6 % des patients sous vildagliptine et sous pioglitazone. Une hypoglycémie légère a été signalée par un patient (0,3 %) du groupe vildagliptine, et aucun des patients sous pioglitazone.

En addition à la metformine, l'efficacité de la vildagliptine est non inférieure à celle de la pioglitazone. Les deux traitements ont été bien tolérés, mais la pioglitazone a entraîné une prise de poids.

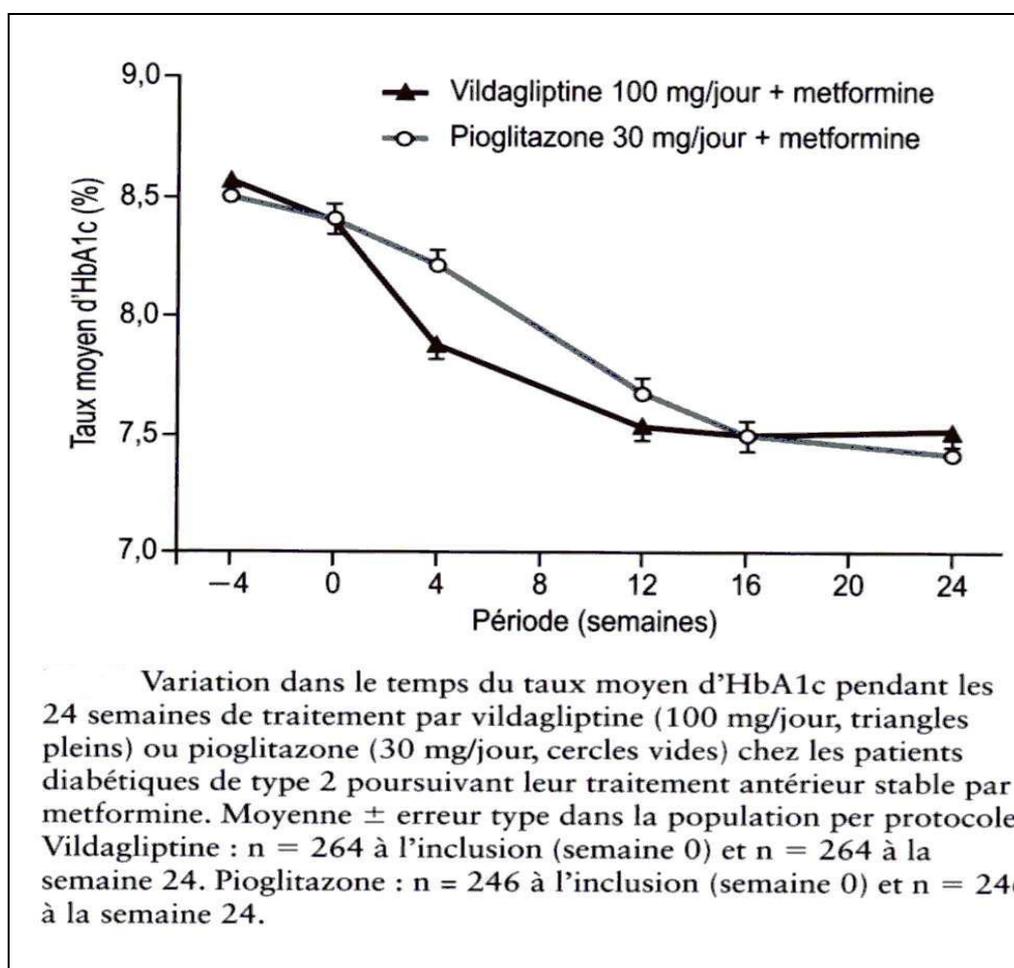


Figure 49 : Comparaison de l'efficacité de la vildagliptine et de la pioglitazone. [35]

3.3. Saxagliptine

3.3.1. Efficacité et tolérance de la saxagliptine ajoutée à la metformine [36]

L'objectif est d'évaluer, par une étude de 24 semaines, l'efficacité et la tolérance de la saxagliptine ajoutée à un traitement en cours par metformine chez des patients diabétiques dont le contrôle glycémique est inadéquat avec la metformine seule.

Une étude randomisée, en double aveugle, versus placebo a été réalisée afin de comparer l'ajout de saxagliptine (2,5, 5 ou 10 mg/j) ou de placebo à une dose stable de metformine (1500 à 2500 mg) chez 743 patients (HbA1c entre 7 et 10 %).

A la semaine 24, la saxagliptine (2,5 ; 5 et 10 mg), ajoutée à la metformine, a significativement réduit, par rapport au placebo, le taux d'HbA1c (respectivement : - 0,59, - 0,69 et - 0,58 contre + 0,13), les glycémies à jeun (- 14,31, - 22,03 et -20,50 contre + 1,24 mg/dl) et l'aire sous la courbe de la glycémie post-prandiale (- 8,891, - 9,586 et - 8,137 contre - 3,291 mg*min/dl) (Figure 50).

Le pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA1c < 7,0 % est plus important pour la saxagliptine à 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg que pour le placebo (37, 44 et 44 % contre 17 %). L'incidence des hypoglycémies et la réduction du poids corporel étaient similaires au placebo.

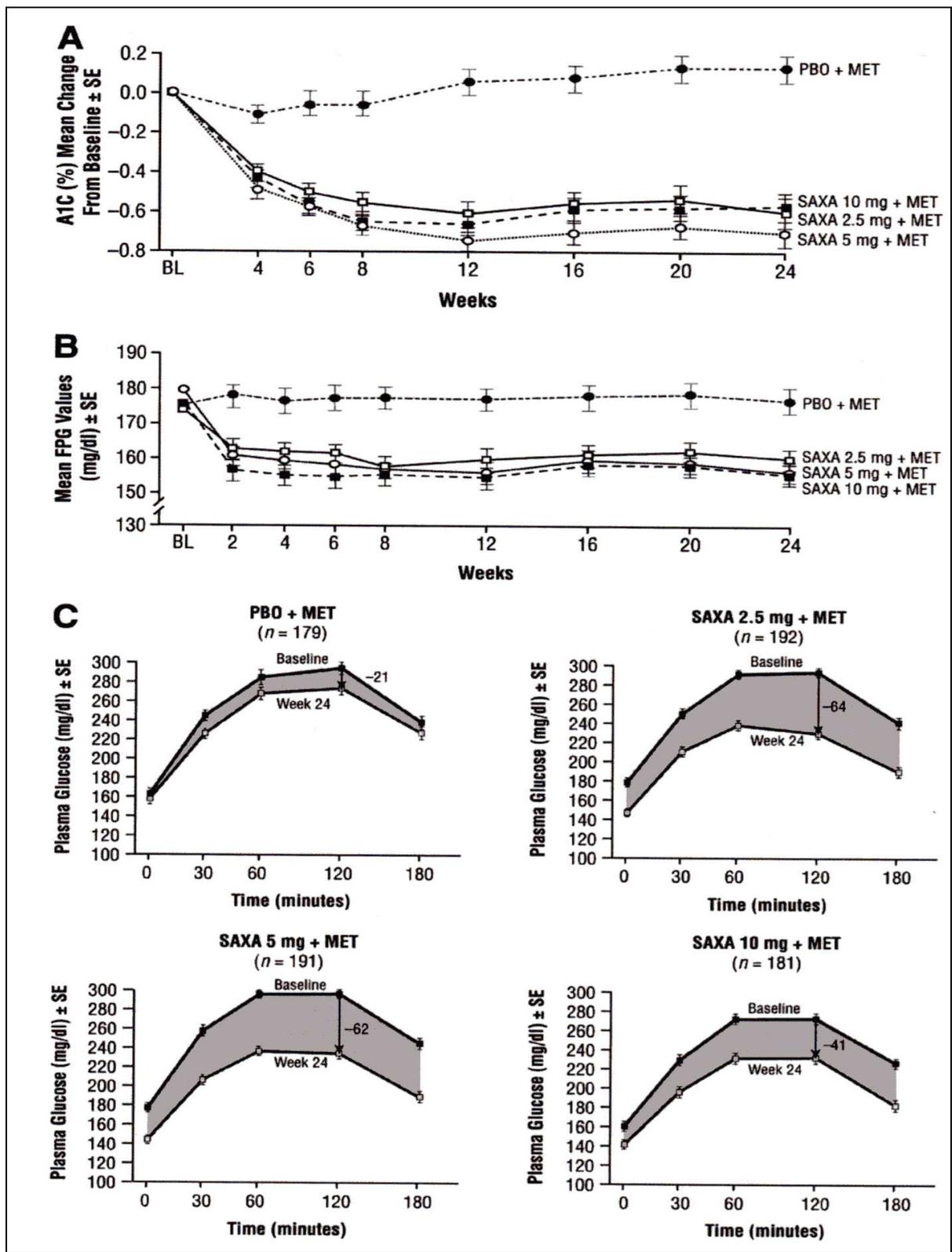


Figure 50 : Effets de la saxagliptine associée à la metformine. A. Evolution du taux d'HbA1c ; B. Valeurs de la glycémie à jeun) ; C. Evolution de la glycémie post-prandiale (PBO = placebo ; MET = metformine ; SAXA = saxagliptine). [36]

3.3.2. Saxagliptine ajoutée à une thiazolidinedione [37]

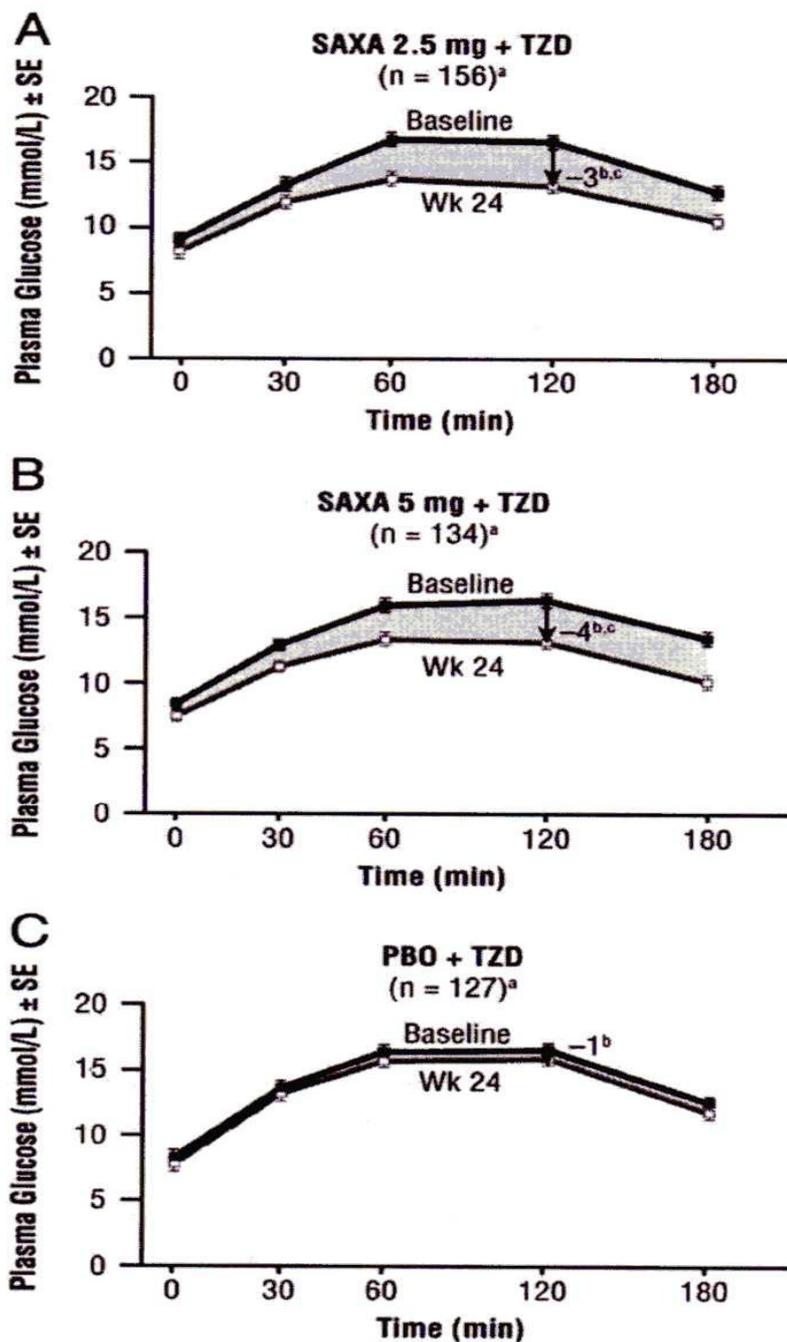
L'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la saxagliptine ajoutée à une thiazolidinedione chez des patients diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique n'était pas adéquat (HbA1c entre 7,0 et 10,5 %) avec une thiazolidinedione en monothérapie (pioglitazone à 30 ou 45 mg ou rosiglitazone à 4 ou 8 mg).

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, a été menée en comparaison à un placebo sur 24 semaines. 565 patients, âgés de 17 à 77 ans, ont été randomisés et ont reçu une dose par jour de saxagliptine à 2,5 ou 5 mg ou un placebo, en plus d'une dose stable de thiazolidinedione.

A la semaine 24, la saxagliptine (2,5 et 5 mg) a entraîné une baisse moyenne statistiquement significative du taux d'HbA1c par rapport au placebo (-0,66 % et - 0,94 % contre - 0,30 %) et de la glycémie à jeun (- 0,8 mmol/l et - 1,0 mmol/l contre - 0,2 mmol/l). La proportion de patients ayant atteint une HbA1c inférieure à 7,0 % a été supérieure pour la saxagliptine (2,5 et 5 mg) ajoutée à une thiazolidinedione que pour le placebo (42,2 % et 41,8 % contre 25,6 %) (Figure 51).

L'aire sous la courbe de la glycémie post-prandiale a été significativement réduite avec la saxagliptine ajoutée à une thiazolidinedione par rapport au placebo (- 436 mmol/l et - 514 mmol/l contre - 149 mmol/l) (Figure 52).

La saxagliptine a été généralement bien tolérée. L'incidence des effets indésirables et des hypoglycémies a été comparable dans tous les groupes.



^aSample size at 120-minute time point.

^bAdjusted mean change in 120-minute PPG.

^c $P < 0.0001$ vs PBO.

PPG response to 3-h OGTT: baseline vs. wk 24 (last observation carried forward) for A, 2.5; B, 5; C, 10 mg saxagliptin plus TZD. ■, baseline values at 0, +30, +60, +120, and +180 min; □, wk 24 values at 0, +30, +60, +120, and +180 min.

Figure 51 : Evolution de la glycémie post-prandiale (PBO = placebo ; TZD = thiazolidinédione ; SAXA = saxagliptine). [37]

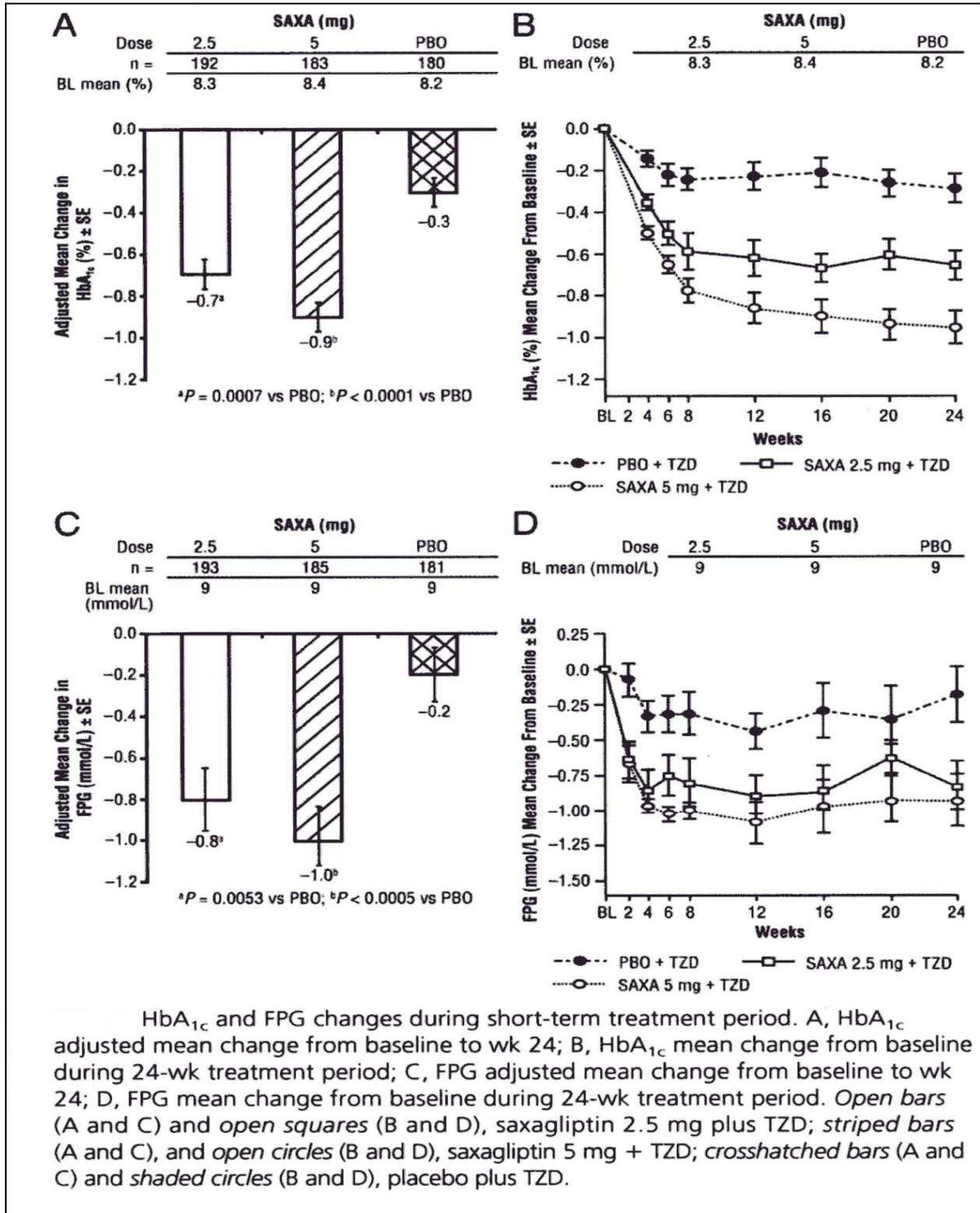


Figure 52 : Evolution de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun sur 24 semaines. A et B. HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale; C et D. Glycémie à jeun par rapport à la valeur initiale (PBO = placebo ; TZD = thiazolidinedione ; SAXA = saxagliptine). [37]

3.4. Exenatide

3.4.1. Effets de l'exenatide sur le contrôle glycémique chez des patients diabétiques de type 2 traités par la metformine et un sulfamide [38]

L'objectif est d'évaluer les effets de l'exenatide chez des patients diabétiques de type 2, traités par une association de metformine et sulfamide hypoglycémiant et dont le contrôle glycémique est inadéquat. Une étude de 30 semaines, en double aveugle, versus placebo a été réalisée sur 733 patients (âgés de 55 ± 10 ans, HbA1c de $8,5 \pm 1$ %) qui ont reçu 5 µg en sous-cutané d'exenatide ou un placebo pendant 4 semaines. Ensuite une partie des patients sous exenatide a reçu une dose de 10 µg d'exenatide et l'autre partie de ces patients est restée à 5 µg. Les patients ont continué à recevoir leur dose de metformine et ont reçu chacun une dose maximale tolérée ou minimale recommandée de sulfamide hypoglycémiant.

Les résultats ont montré, après 30 semaines, une baisse du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale de $0,8 \pm 0,1$ % pour l'exenatide 10 µg, $0,6 \pm 0,1$ % pour l'exenatide 5 µg (Figure 53). Il a été observé une augmentation du taux d'HbA1c de $0,2 \pm 0,1$ % pour le placebo. La proportion de patients ayant atteint un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 7 % a été plus importante pour l'exenatide (34 % pour l'exenatide 10 µg et 27 % pour l'exenatide 5 µg) que pour le placebo (9 %). Les patients sous exenatide ont montré une perte de poids importante ($- 1,6 \pm 0,2$ kg contre $- 0,9 \pm 0,2$ kg pour le placebo).

Les effets secondaires les plus fréquents ont été des nausées légères à modérées. L'incidence des hypoglycémies légères à modérées a été de 28 % pour l'exenatide 10 µg, 19 % pour l'exenatide 5 µg et 13 % pour le placebo.

En conclusion, l'exenatide a été bien toléré et a réduit de façon significative le taux d'HbA1c sans entraîner de gain de poids.

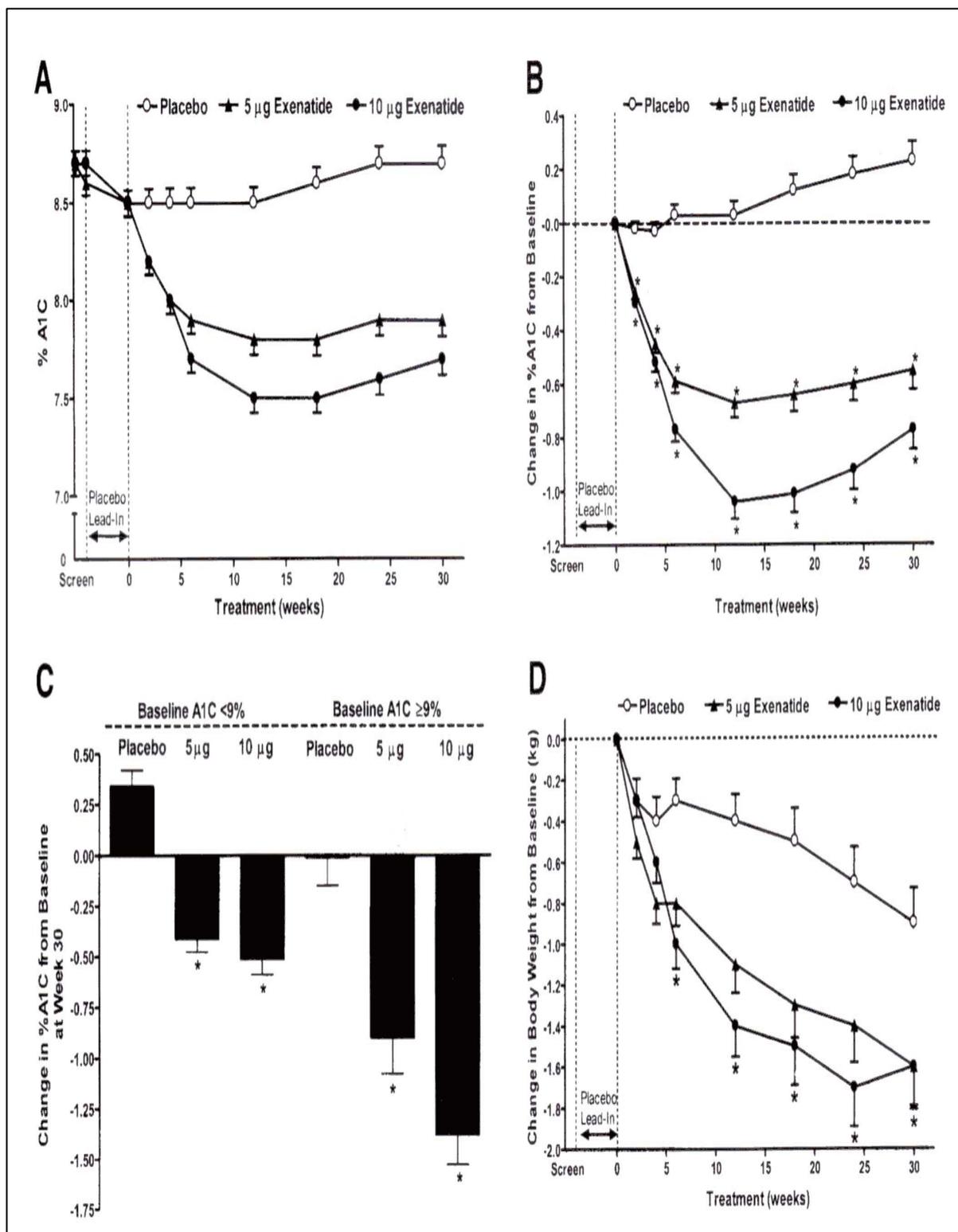


Figure 53 : Contrôle glycémique chez des patients diabétiques de type 2 traités par metformine et sulfamide hypoglycémiant plus exenatide ou placebo (A : valeurs d'HbA1c à la fin de l'étude ; B : évolution du taux d'HbA1c après 30 semaines ; C : évolution du taux d'HbA1c en fonction du taux initial ; D : effets de l'exenatide sur le poids corporel). [38]

3.4.2. Effets de l'exenatide sur le contrôle glycémique et le poids chez des patients diabétiques de type 2 traités par metformine [39]

L'objectif est d'évaluer les effets de l'exenatide sur le contrôle glycémique chez des patients diabétiques de type 2 recevant des doses maximales de metformine.

Une étude de 30 semaines, en triple aveugle, versus placebo, a été réalisée sur 336 patients (taux d'HbA1c initial $8,2 \pm 1,1$ %). 272 patients ont terminé l'étude. Après 4 semaines de placebo, les patients se sont administrés, en sous-cutané, 5 µg d'exenatide ou un placebo, deux fois par jour pendant 4 semaines puis 5 ou 10 µg d'exenatide ou un placebo pendant 26 semaines. Tous les patients ont continué à recevoir leur traitement par metformine.

Les résultats ont montré, après 30 semaines, une baisse du taux d'HbA1c de $0,78 \pm 0,1$ % pour l'exenatide 10 µg, $0,40 \pm 0,11$ % pour l'exenatide 5 µg et une augmentation de $0,08 \pm 0,10$ % pour le placebo (Figure 54). La proportion de patients ayant atteint un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 7 % a été de 46 % pour l'exenatide 10 µg, 32 % pour l'exenatide 5 µg et 13 % pour le placebo.

La perte de poids observée a été de $-2,8 \pm 0,5$ kg pour l'exenatide 10 µg et $-1,6 \pm 0,4$ kg pour l'exenatide 5 µg (Figure 55).

Les principaux effets secondaires ont été des effets gastro-intestinaux. L'incidence des hypoglycémies a été similaire dans tous les groupes.

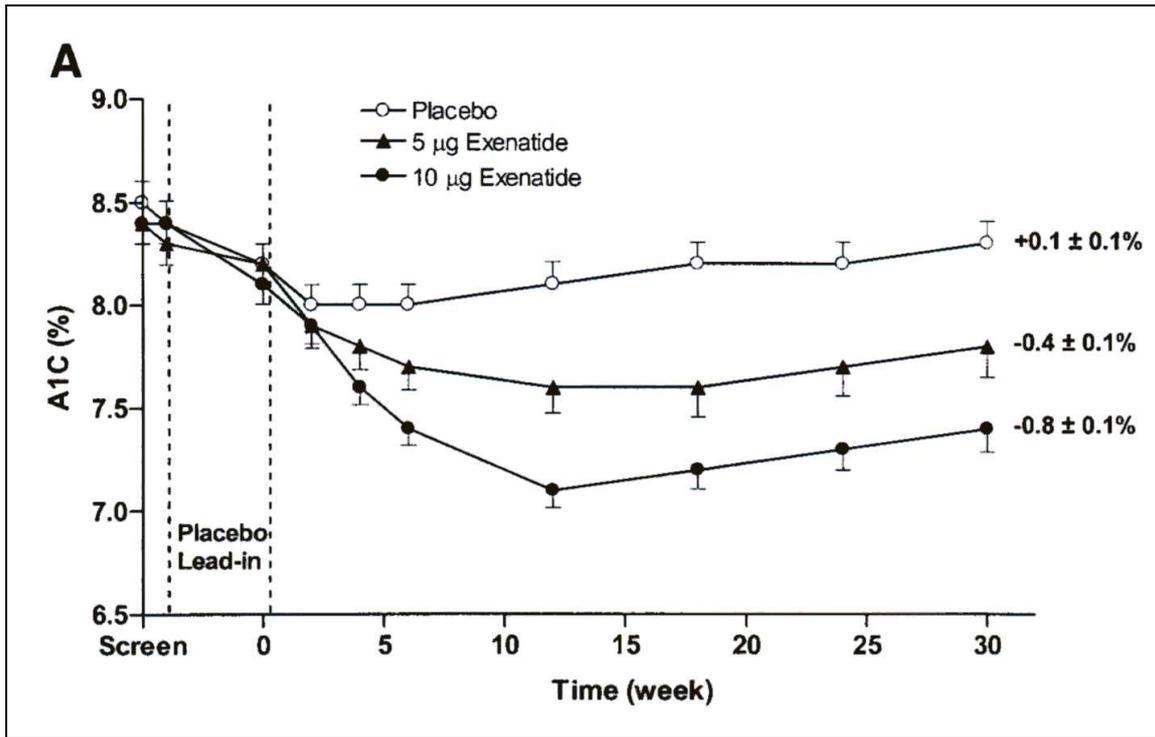


Figure 54 : Comparaison des valeurs d'HbA1c entre exenatide et placebo. [39]

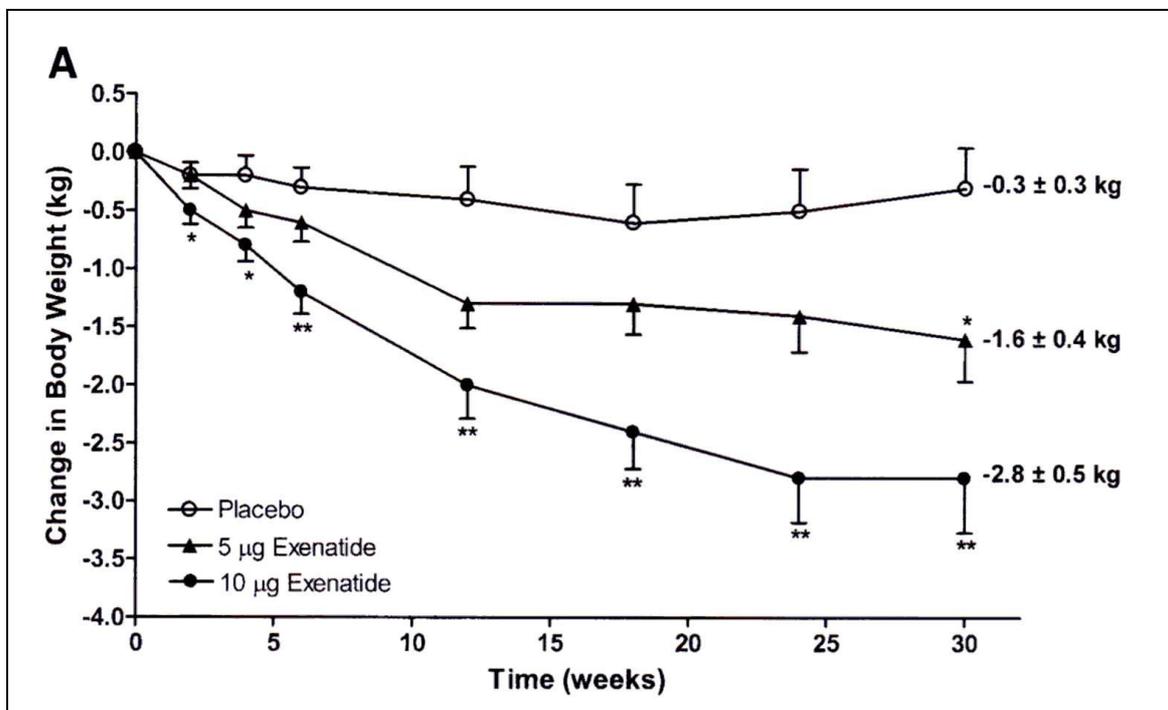


Figure 55 : Evolution du poids corporel sur 30 semaines avec l'exenatide 5 ou 10 µg ou le placebo. [39]

3.4.3. Effets de l'exenatide sur le contrôle glycémique chez des patients diabétiques de type 2 traités par sulfamide hypoglycémiant [40]

L'objectif est d'évaluer les effets de l'exenatide sur le contrôle glycémique chez des patients diabétiques de type 2 recevant des doses maximales de sulfamide hypoglycémiant en monothérapie. Une étude de 30 semaines, en triple aveugle, versus placebo, a été réalisée sur 377 patients (âgés de 55 ± 11 ans, taux d'HbA1c initial $8,6 \pm 1,2$ %). Les patients se sont administrés, en sous-cutané, 5 μg d'exenatide ou un placebo, deux fois par jour pendant 4 semaines puis 5 ou 10 μg d'exenatide ou un placebo pendant 26 semaines. Tous les patients ont continué à recevoir leur traitement par sulfamide hypoglycémiant.

Les résultats ont montré, après 30 semaines, une baisse du taux d'HbA1c de $0,86 \pm 0,11$ % pour l'exenatide 10 μg , $0,46 \pm 0,12$ % pour l'exenatide 5 μg et une augmentation de $0,12 \pm 0,09$ % pour le placebo (Figure 56). La proportion de patients ayant atteint un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 7 % a été de 41 % pour l'exenatide 10 μg , 33 % pour l'exenatide 5 μg et 9 % pour le placebo. La perte de poids observée a été de $-1,6 \pm 0,3$ kg pour l'exenatide 10 μg (Figure 57). Les principaux effets secondaires ont été des effets gastro-intestinaux.

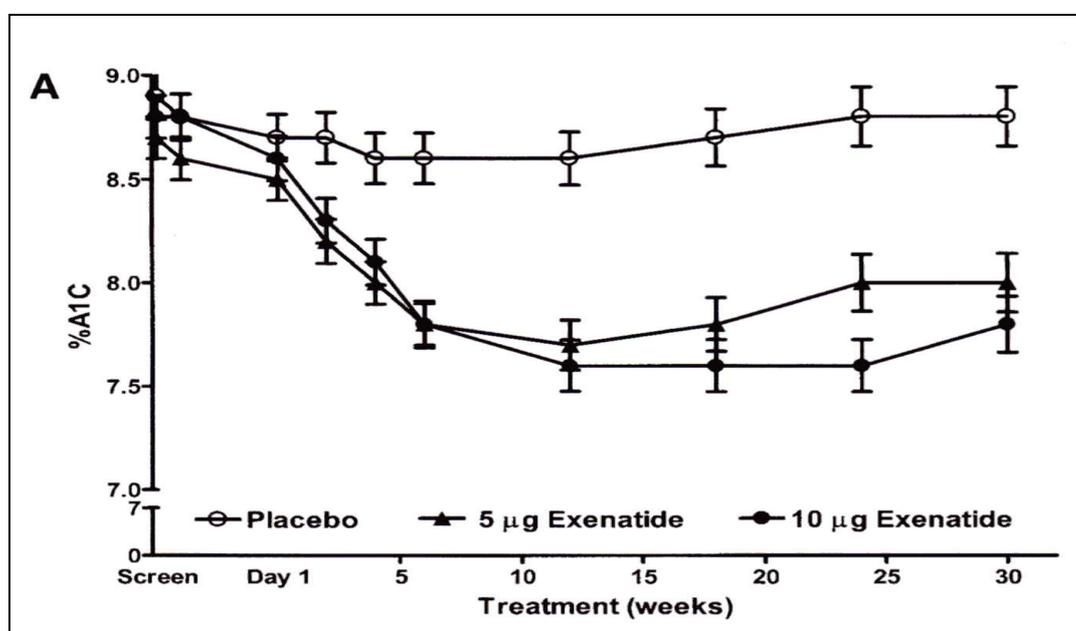


Figure 56 : Valeurs d'HbA1c sur 30 semaines pour l'exenatide ou le placebo. [40]

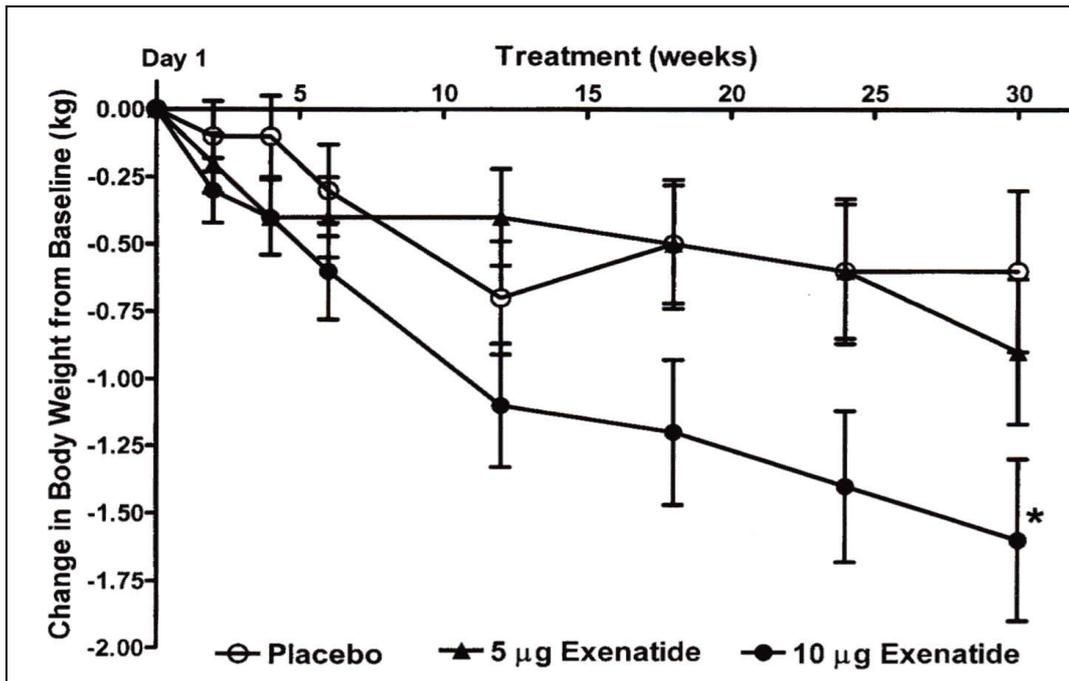


Figure 57 : Evolution du poids après 30 semaines sous exenatide ou placebo. [40]

3.5. Liraglutide

3.5.1. Liraglutide en association à un sulfamide hypoglycémiant [41]

L'objectif est de comparer les effets d'une association entre le liraglutide ou la rosiglitazone ou le placebo et le glibépiride. Au total, 1041 patients ont participé à une étude randomisée, en double aveugle de 26 semaines. Le liraglutide (1,2 ou 1,8 mg), ajouté au glibépiride, a produit une réduction plus importante du taux d'HbA1c (- 1,1 %) par rapport au placebo (+ 0,2 %) ou à la rosiglitazone (- 0,4 %). Le liraglutide 0,6 mg a été moins efficace (-0,6 %) (Figure 58).

La glycémie à jeun a diminué de la semaine 2, avec une baisse de 1,6 mmol/l à la semaine 26 avec le liraglutide 1,2 mg ou 1,8 comparée à une augmentation de 0,9 mmol/l pour le placebo ou de 1,0 mmol/l pour la rosiglitazone (Figure 59). La diminution de la glycémie post-prandiale a été supérieure avec le liraglutide à 1,2 ou 1,8 mg par rapport au placebo ou à la rosiglitazone. Le poids a été modifié de - 0,2 kg avec le liraglutide 1,8 mg, + 0,3 kg avec le liraglutide 1,2 mg ou - 0,1 kg pour le placebo. La rosiglitazone a entraîné une augmentation du poids de 2,1 kg.

Les effets indésirables, pour les traitements ont été mineurs : hypoglycémies (< 10 %), nausées (< 11 %), vomissements (< 5 %) et diarrhées (< 8 %).

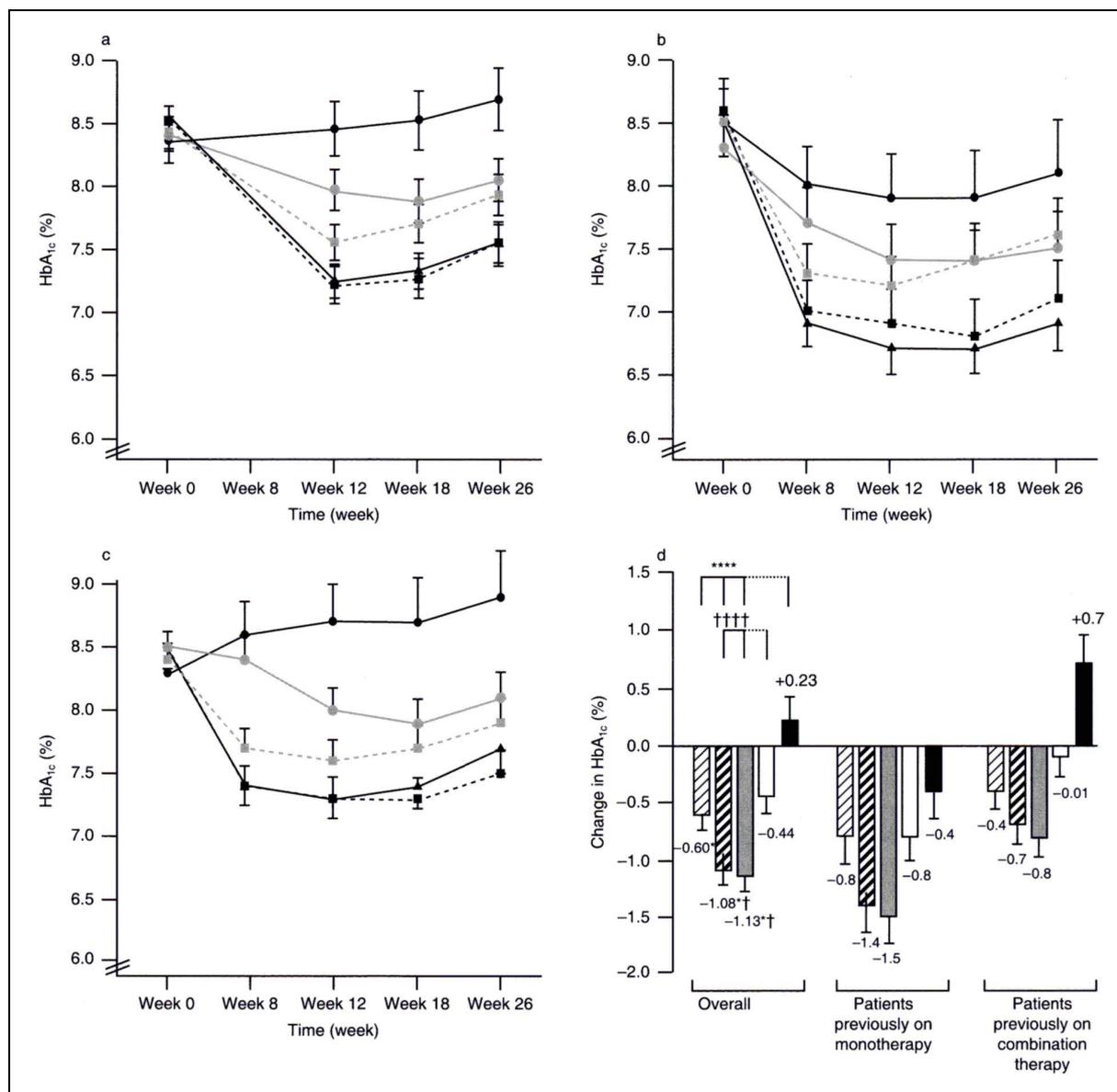


Figure 58 : Evolution du taux d'HbA1c : (a) toutes populations ; (b) monothérapie ; (c) association de traitements ; (d) évolution par rapport à la valeur initiale.

(a-c) : liraglutide 0,6 mg (pointillés gris avec des carrés) ; liraglutide 1,2 mg (lignes noires avec des triangles) ; liraglutide 1,8 mg (pointillés noirs avec des carrés) ; rosiglitazone (lignes grises avec des cercles) ; placebo (lignes noires avec des cercles). (d) : liraglutide 0,6 mg (lignes noires sur fond blanc) ; liraglutide 1,2 mg (lignes blanches sur fond noir) ; liraglutide 1,8 mg (fond gris) ; rosiglitazone (fond blanc) et placebo (fond noir). **** p < 0,0001 en comparaison au placebo ; +++++ p < 0,0001 en comparaison à la rosiglitazone. [41]

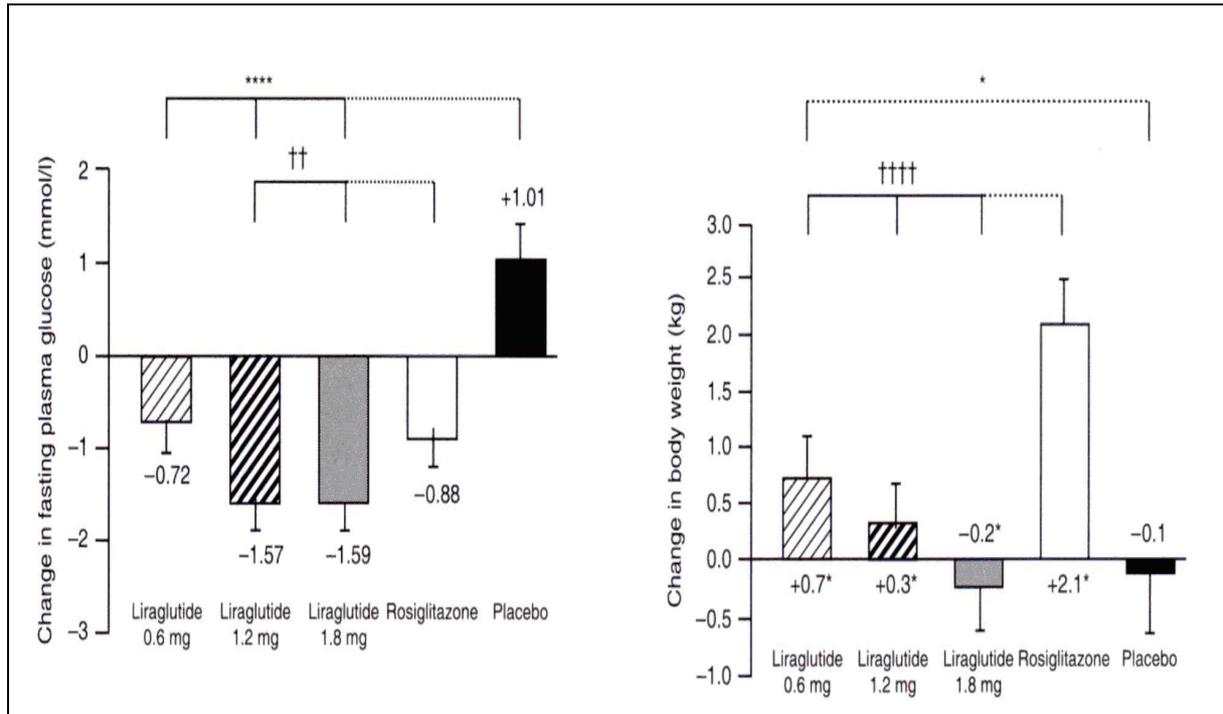


Figure 59 : Evolution de la glycémie à jeun et du poids après 26 semaines. [41]

3.5.2. Liraglutide en association à la metformine [42]

L'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance du liraglutide (0,6 mg/j ; 1,2 mg/j et 1,8 mg/j) en association à la metformine 2g/j par rapport à l'association metformine 2g/j et glimépiride 4 mg/j ou à la metformine seule 2g/j. Une étude comparative, randomisée, en double aveugle a été réalisée avec 5 groupes parallèles, chez 1087 patients diabétiques de type 2 pendant 26 semaines.

Les résultats, après 26 semaines de traitement ont montré une réduction du taux d'HbA1c de - 0,7 % pour le liraglutide 0,6 mg et de - 1,0 % pour le liraglutide 1,2 et 1,8 mg versus placebo. Les différences entre les groupes liraglutide et les groupes glimepiride étaient non significatives. La diminution du poids corporel a été supérieure dans les groupes liraglutide (- 1,8 à - 2,8 kg) par rapport au placebo (- 1,5 kg). Une augmentation du poids corporel a été observée avec le glimépiride (1,0 kg). L'incidence des hypoglycémies mineures avec le liraglutide (3 %) était comparable au placebo mais très inférieure par rapport au glimépiride (17 %). Des cas de nausées étaient rapportés chez 11 à 19 % des patients traités par liraglutide contre 3 à 4 % pour le placebo et le glimépiride (Figure 60).

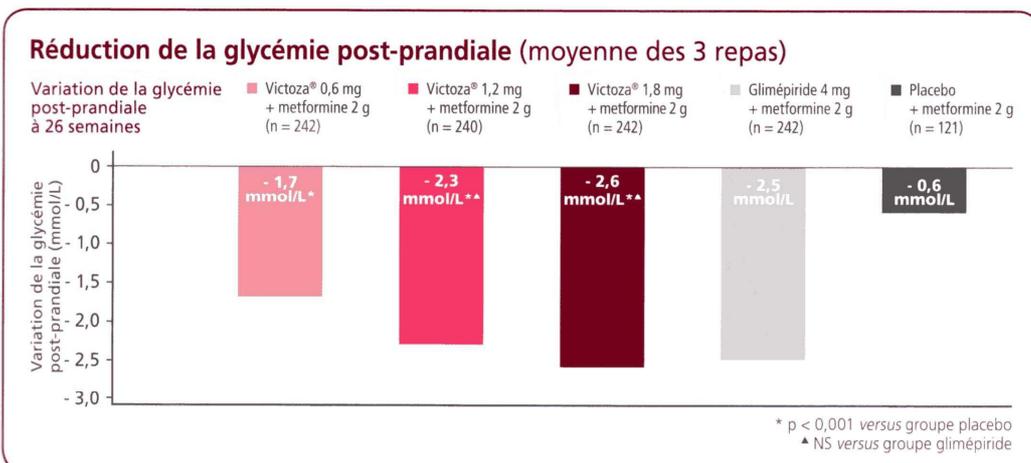
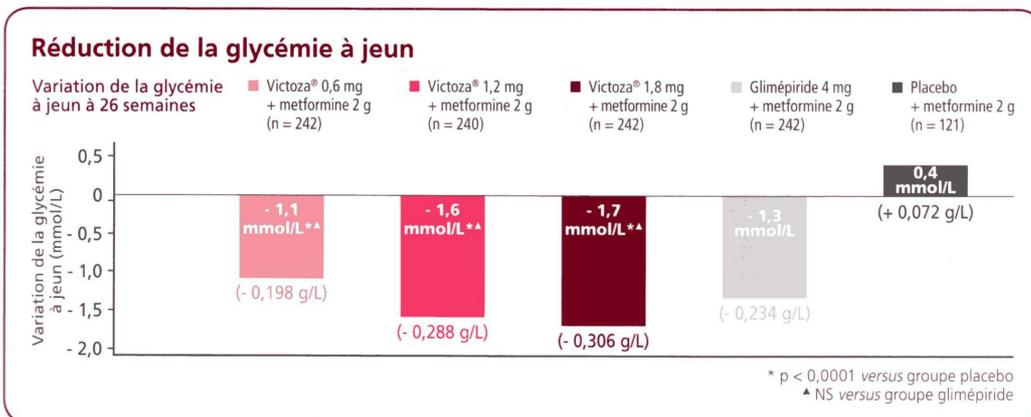
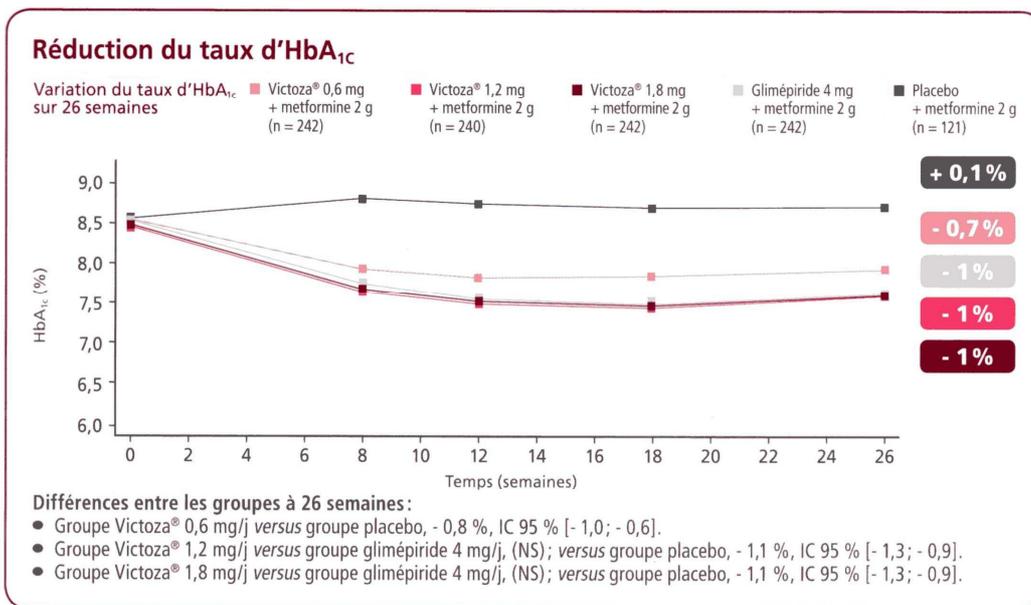


Figure 60 : Réduction du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et post-prandiale sous liraglutide. [42]

3.5.3. Liraglutide en comparaison au glimepiride en monothérapie [43]

L'objectif est de comparer l'effet du liraglutide sur le contrôle glycémique à celui du glimépiride par l'intermédiaire d'une étude de 52 semaines, en double aveugle et en groupes parallèles sur 746 patients diabétiques de type 2 recevant une fois par jour 1,2 mg (n=251) ou 1,8 mg (n=247) de liraglutide ou 8 mg de glimepiride (n=248).

Les résultats ont montré une baisse du taux d'HbA1c de 0,51 % pour le glimepiride contre 0,84 % pour le liraglutide 1,2 mg (différence de – 0,33 %) et 1,14 % pour le liraglutide 1,8 mg (différence de – 0,62 %). 5 patients sous liraglutide 1,2 mg et 1 sous liraglutide 1,8 mg ont quitté l'étude en raison de vomissements (contre aucun pour le glimépiride) (Figure 61).

En conclusion, le liraglutide a montré une meilleure efficacité et tolérance que le glimépiride.

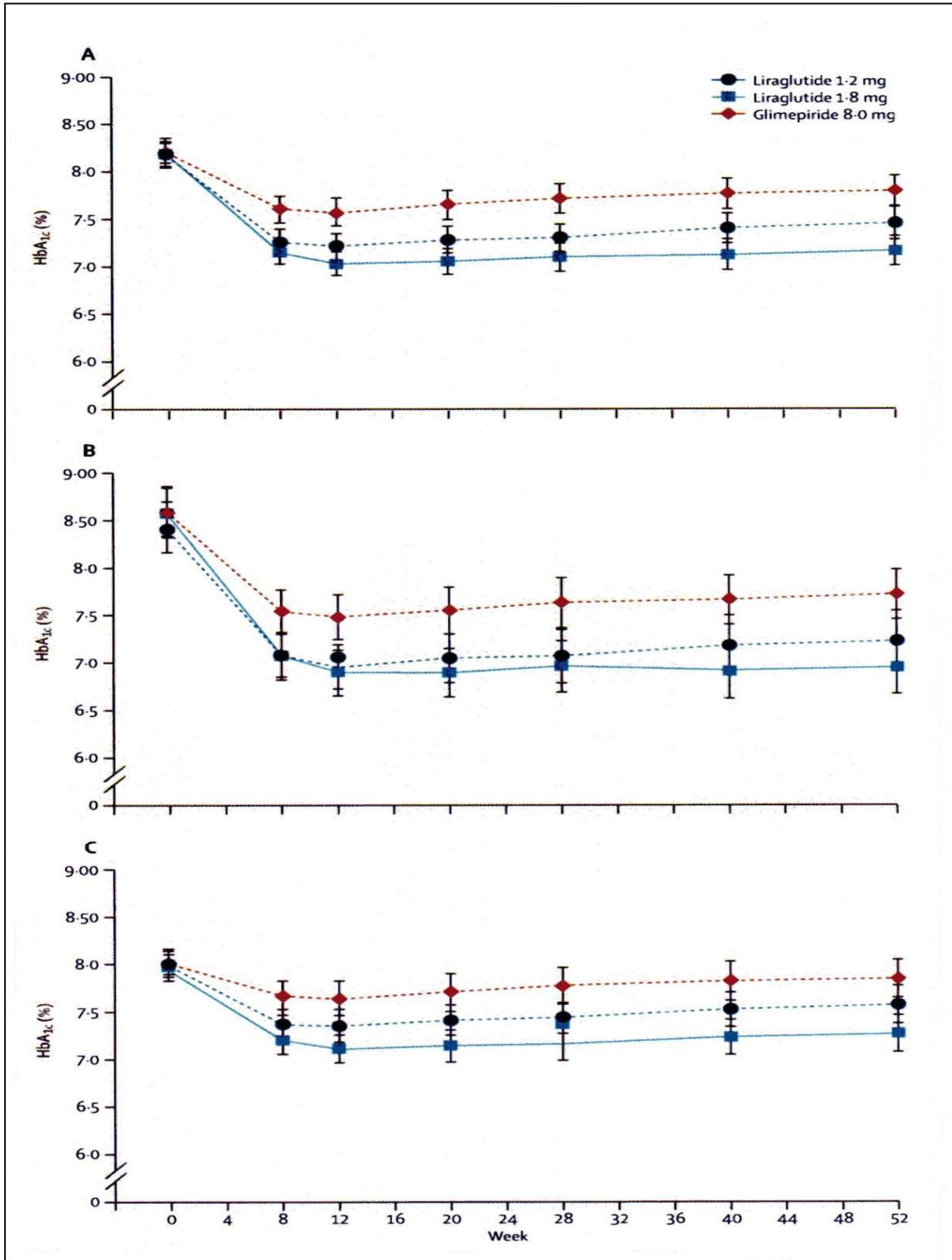


Figure 61 : Effet du liraglutide sur le contrôle glycémique (A. Total des patients ; B. Patients sans traitement ; C. Patients déjà traités par un antidiabétique). [43]

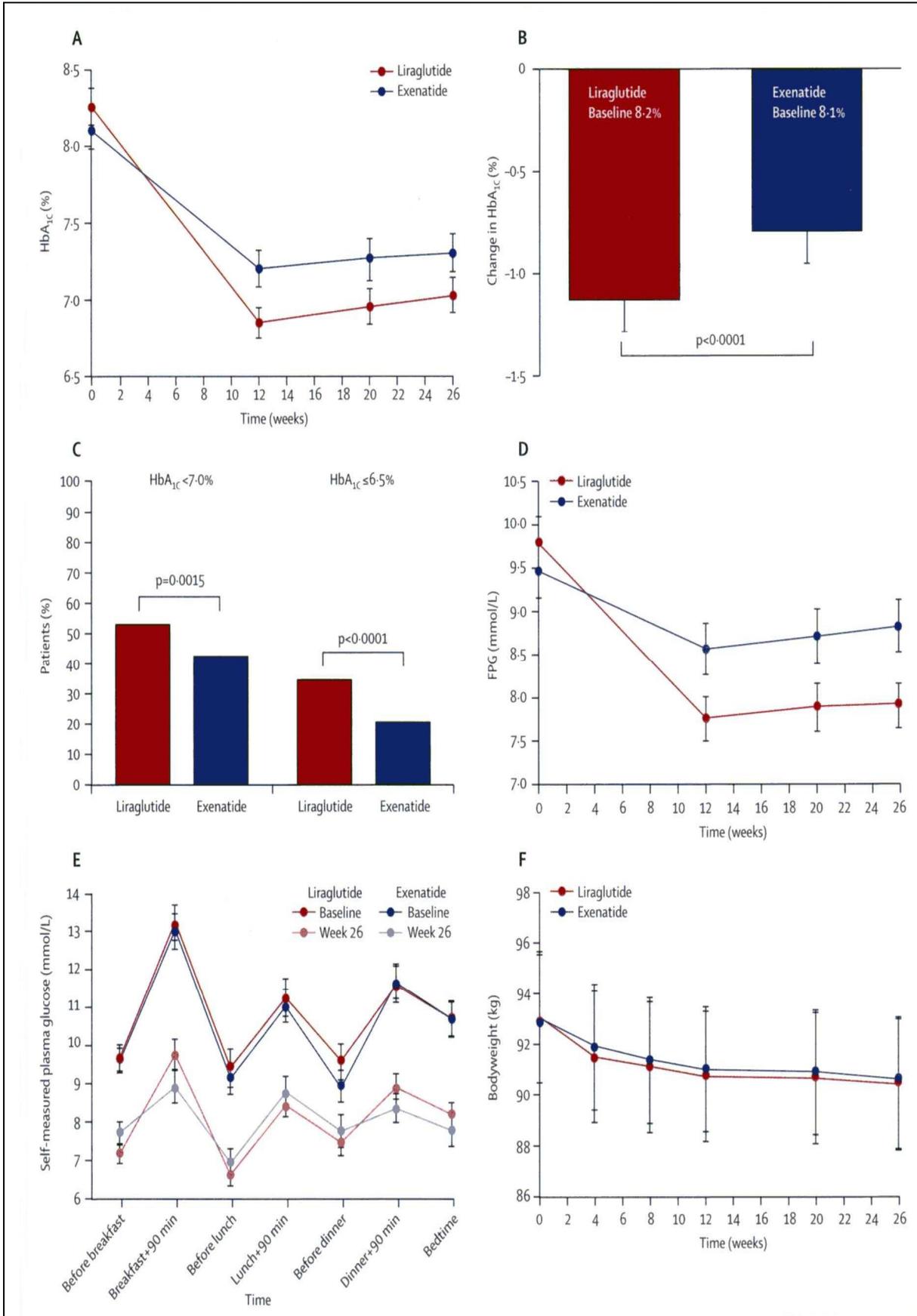
3.5.4. Liraglutide versus exenatide [44]

L'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance du liraglutide versus exenatide par l'intermédiaire d'une étude multinationale de 26 semaines, en groupes parallèles chez des adultes diabétiques de type 2. Ces patients ont reçu 1,8 mg de liraglutide une fois par jour (n=233) ou 10 µg d'exenatide deux fois par jour (n=231). L'HbA1c moyenne initiale était de 8,2 %.

Le liraglutide a réduit le taux d'HbA1c de 1,12 % contre 0,79 % pour l'exenatide. 54 % des patients sous liraglutide ont atteint un taux d'HbA1c inférieur à 7 % contre 43 % pour l'exenatide. Le liraglutide a réduit la glycémie à jeun de 1,61 mmol/l contre 0,60 mmol/l pour l'exenatide. Le liraglutide a réduit le poids de 3,24 kg contre 2,87 kg pour l'exenatide (Figure 62).

Figure 62 : Effets du traitement par le liraglutide à 1,8 mg une fois par jour comparé à l'exenatide 10 µg deux fois par jour.

- (A) Valeurs d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales à la semaine 26.
- (B) Evolution du taux d'HbA1c à la semaine 26.
- (C) Pourcentage de patients ayant atteint une certaine valeur d'HbA1c.
- (D) Evolution de la glycémie à jeun sur 26 semaines.
- (E) 7 points de contrôle de la glycémie.
- (F) Evolution du poids corporel sur 26 semaines. [44]



3.6. Place dans la stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 sont le contrôle glycémique (réduction de l'HbA1c jusqu'à un seuil donné) et le contrôle des facteurs de risques associés. Le recours aux antidiabétiques oraux a lieu lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas ou plus, à elles seules, à contrôler la glycémie (HbA1c > 6 %). Il en existe quatre classes : les biguanides (metformine), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les insulinosécréteurs (sulfamides et glinides) et les glitazones, auxquelles viennent s'ajouter les médicaments agissant sur le métabolisme des incrétines : les analogues du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4.

Aujourd'hui, il y a deux principaux analogues du GLP-1 qui présentent l'inconvénient d'être administrés par voie sous-cutanée. De plus, leur courte durée d'action impose 1 à 2 injections sous-cutanées quotidiennes. Des formes de longue durée d'action sont en cours de développement (Taspoglutide) et permettraient à terme une injection hebdomadaire, voire mensuelle [20]. Le taspoglutide a été sélectionné à partir d'un groupe d'analogues du glucagon-like peptide-1 à durée d'action hebdomadaire chez l'homme et dotés de modifications structurelles conférant des propriétés de relargage lent contrôlé. Ipsen est l'initiateur de ce concept de formulation à libération prolongée exempte de matrice et appliqué à des peptides et des protéines à visée thérapeutique. Le taspoglutide sera développé par Roche. La structure de la molécule est similaire à celle de l'hormone humaine naturelle GLP-1 et pourrait permettre un intervalle d'administration allant jusqu'à deux semaines, sans recours à une quelconque matrice. Le Taspoglutide est actuellement en cours de développement (études de phase III). [45]

L'efficacité de l'exenatide est d'environ - 1 % d'HbA1c aux doses moyennes de 5 et 10 µg/jour en 2 injections sous-cutanées. La perte de poids moyenne de 2,4 kg est progressive et dose-dépendante. Ce médicament n'induit pas d'hypoglycémies en raison de l'effet glucodépendant. La comparaison avec l'insuline montre une efficacité similaire, mais des avantages associant une fréquence moindre d'hypoglycémies, l'absence d'adaptation des doses basée sur l'autosurveillance glycémique et une réduction pondérale. Les inconvénients consistent parfois en une intolérance locale au site d'injection abdominal, des nausées surtout en début de traitement dans 36 à 57 % des cas, qui semblent diminuer avec le temps. [20]

Les concentrations circulantes d'exénatide correspondent à des concentrations pharmacologiques et donc supraphysiologiques de GLP-1. Cette puissance hypoglycémiant plus marquée qu'avec les inhibiteurs des DPP-4 s'explique par l'obtention de concentrations « pharmacologiques » de GLP-1 alors que les inhibiteurs entraînent seulement un rehaussement des taux de GLP-1 d'origine endogène, sans les normaliser toutefois. Cela explique l'accroissement des effets indésirables digestifs. Des anticorps anti-exénatide se développent dans 45 à 50 % dont on ne connaît pas, pour l'instant, la signification pathologique.

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont capables d'augmenter de 4 à 6 fois les concentrations de GLP-1 endogène actif. La durée d'inhibition est dose-dépendante, aux doses thérapeutiques, l'inhibition est complète pendant le nycthémère. Ils entraînent une réduction de l'ordre de 0,7 à 1 % de l'HbA1c sans augmenter les épisodes d'hypoglycémies et sans induire de prise de poids. Ils n'ont pas d'effets sur la vidange gastrique, la prise alimentaire et la satiété. Chez l'animal, les données sont en faveur d'une augmentation de la masse β par diminution de l'apoptose et d'une augmentation de la néogenèse. Les avantages considérables de ces molécules sont l'administration par voie orale, leur excellente tolérance, la quasi-absence d'hypoglycémie, l'absence de contre-indication ou d'interaction médicamenteuse significative. Par rapport aux sulfamides et aux glinides, avec lesquels ils entrent en concurrence au stade de l'échec de la monothérapie initiale par metformine, ils offrent deux avantages : l'absence de tout risque d'hypoglycémie et la neutralité pondérale. [20]

Dans l'immédiat, les bithérapies « metformine–gliptine » pourraient venir concurrencer la classique association « metformine–sulfamide », en particulier, chez les patients modérément hyperglycémiques et donc à risque hypoglycémique iatrogène élevé. En effet, la recommandation d'introduire une bithérapie dès un taux d'HbA1c supérieur à 6,5 % expose à un risque d'hypoglycémie avec l'adjonction d'un sulfamide ou d'un glinide à la metformine. Quant à l'autre bithérapie, « metformine–thiazolidinédione », de plus en plus utilisée, elle est responsable d'une prise de poids : le remplacement de la thiazolidinédione par un inhibiteur de la DPP-4 en association avec la metformine s'avère comme bénéfique au plan pondéral et plus logique que l'association de deux insulinosensibilisateurs. [20]

Le tableau 25 représente les indications des inhibiteurs de la DPP-4 et des analogues du GLP-1. [46]

Spécialités	Indications au 01/02/2010	Remboursement
Sitagliptine : Januvia® Xelevia®	MHD ne permettent pas un contrôle adéquat et MET est contre-indiquée ou n'est pas tolérée	NON
	En association à la MET lorsque celle-ci, utilisée seule, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat	OUI
	En association à un SU qui, seul, ne permet pas un contrôle adéquat et la MET est contre-indiquée	OUI
	En association à SU + MET lorsqu'ils ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat	OUI
	En association à une GTZ lorsque celle-ci, seule, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat	NON
	En association à GTZ + MET lorsqu'ils ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat	NON
	En association avec l'insuline chez les patients insuffisamment contrôlés par l'insuline	NON
	Vildagliptine Galvus®	En association avec la MET chez les patients dont le contrôle est insuffisant malgré la MET seule
	En association avec un SU lorsque le contrôle est insuffisant, et la MET n'est pas appropriée	OUI
	En association avec une GTZ lorsque le contrôle est insuffisant et une GTZ est appropriée	OUI
Exénatide : Byetta®	En association à la MET et/ou un SU lorsque le contrôle est inadéquat aux doses maximales	Uniquement avec MET et SU
Liraglutide Victoza®	En association avec la MET ou un SU chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle adéquat sous MET ou SU à la dose maximale tolérée	OUI
	En association avec MET + SU ou MET + GTZ chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle adéquat sous ces bithérapies	OUI

MET : metformine ; MHD : mesures hygiéno-diététiques ; GTZ : glitazone ; SU : sulfamide hypoglycémiant.

Tableau 25 : Place des différentes molécules dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2. [46]

Si ces molécules ne remettent pas en cause la place de la metformine en tant que traitement de première intention, de nombreuses études sont en faveur de l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4, soit en association avec la metformine comme traitement initial, soit en association avec celle-ci dès lors qu'elle ne permet pas, en monothérapie, d'obtenir un contrôle optimal de la glycémie. Chez les patients qui ne tolèrent pas la metformine, les inhibiteurs de la DPP-4 en monothérapie paraissent être une excellente alternative à la metformine. En ce qui concerne la trithérapie orale, le choix d'une association metformine + thiazolidinedione + médicament de l'effet « incrétine », paraît présenter de nombreux avantages théoriques par rapport aux triples associations actuellement possibles. [20]

Quant aux analogues du GLP1, leurs indications semblent très larges si on considère leur efficacité chez les sujets les tolérant. Leur avenir paraît prometteur, notamment si le nombre d'injections se réduit (hebdomadaires par exemple) et si l'innocuité et la durabilité de leurs effets sont confirmés à long terme. Chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une multi-thérapie aux doses maximales tolérées, les agonistes du GLP-1 semblent une alternative intéressante à l'instauration d'une insulinothérapie, en permettant d'améliorer le contrôle glycémique et de perdre du poids. Cependant, chez les patients ne tolérant pas le traitement par les agonistes du GLP-1 et chez ceux chez qui ils ne permettent pas d'atteindre l'objectif d'HbA1c défini par les recommandations actuelles, l'insuline, titrée de manière optimale, demeurera nécessaire, car permettant d'obtenir un meilleur contrôle glycémique avec peu d'effets indésirables. L'effet de ces nouveaux médicaments sur le contrôle glycémique à long terme demeure encore à être établi, et leur bénéfice potentiel sur la fonctionnalité des cellules β pancréatiques fait l'objet de très nombreux travaux. [20]

À l'avenir, il est plausible que la multiplication des options thérapeutiques de bi et trithérapie antidiabétique incite à revoir le classique empilement proposé par toutes les recommandations nationales et internationales. Chez un patient « mauvais répondeur » à une bithérapie donnée, un changement d'association serait plus logique, que l'adjonction systématique d'une troisième classe pharmacologique. Le coût du traitement devra être plus souvent pris en considération dans leurs choix. [20]

Les inhibiteurs de la DPP-4 et les analogues du GLP-1 font partis de la liste des médicaments ou classes de médicaments faisant l'objet, à ce jour, d'un suivi renforcé ou d'une enquête de pharmacovigilance soit parce que les autorités sanitaires ont jugé nécessaire, à titre préventif, de renforcer ce suivi, soit parce que des signaux de risque ont été détectés, justifiant une vigilance accrue. Les motifs du renforcement de cette surveillance sont les suivant. [47]

- Byetta ® : risque de pancréatites, troubles gastro-intestinaux et perte de poids.
- Galvus ® et Eucreas ® : risque d'atteinte hépatique.
- Januvia ®, Xelevia ®, Janumet ® et Velmetia ® : atteintes musculaires et pancréatites aiguës.
- Onglyza ® : suivi lors de la mise sur le marché.
- Victoza ® : pancréatites et risque de cancer notamment de cancer médullaire.

Conclusion

En 2008, le diabète de type 2 atteint 250 millions de personnes dans le monde dont plus de 2 millions en France. Il s'agit d'une maladie qui progresse au regard du nombre de patients touchés mais qui progresse aussi chez un patient donné malgré la mise en place de traitements. En effet, dès la fin de la première année de traitement où l'atteinte de l'objectif 7 % d'HbA1c a été obtenu, par exemple, dans l'étude UKPDS-1 (Prospective Diabetes Study menée au Royaume-Uni), l'HbA1c réaugmente progressivement sous traitement par metformine ou sulfamide en monothérapie, pour atteindre des valeurs situées entre 8 et 9 % à la septième année. Or, il a été démontré par cette même étude que l'amélioration du contrôle de l'HbA1c diminue les complications du diabète. Chaque réduction de 1 % de ce paramètre diminue le risque de mortalité de 21 %, d'infarctus du myocarde de 14 %, de complications microangiopathiques de 37 % et de maladies vasculaires périphériques de 43 %. Les objectifs thérapeutiques sont une HbA1c inférieure ou égale à 7 % pour l'American Diabetes Association ou inférieure ou égale à 6,5 % pour l'International Diabetes Federation et la Haute Autorité de santé.

Le diabète de type 2 est une maladie bipolaire combinant un déficit insulinosécrétoire et une insulino-résistance. Après un échec des mesures hygiéno-diététiques, le traitement comprend soit des médicaments insulinosécréteurs, soit insulinosensibilisateurs, soit éventuellement les deux. La metformine est actuellement considérée comme le premier choix dans les recommandations internationales. Elle n'améliore cependant pas l'insulinosécrétion et, comme la cellule β va inexorablement faiblir avec le temps, le recours à un médicament facilitant la sécrétion d'insuline en réponse au repas va devenir plus ou moins rapidement indispensable. La classe pharmacologique insulinosécrétagogue qui a dominé depuis plus de 50 ans est représentée par les sulfamides. Ces antidiabétiques comportent cependant plusieurs inconvénients dont les uns un risque hypoglycémique et une prise pondérale. Par ailleurs, les sulfonylurées ne sont pas capables de prévenir l'épuisement progressif de la cellule β et donc l'aggravation inéluctable de la maladie.

Compte tenu des différents inconvénients des antidiabétiques oraux classiques, de nouvelles options pharmacologiques ont été développées pour améliorer la sécrétion d'insuline chez le patient diabétique de type 2. Parmi celles-ci, les approches fondées sur le glucagon-like peptide-1 sont celles les plus avancées.

Le GLP-1, sécrété principalement par les cellules L de l'iléon en réponse au repas, amplifie la sécrétion d'insuline. La caractéristique de l'effet insulinosécréteur du GLP-1 est qu'il est glucose-dépendant. Le GLP-1 inhibe également la sécrétion de glucagon notamment par une stimulation de la gluconéogenèse et de la production hépatique de glucose. De plus, le GLP-1 exerce un effet anorexigène. Des études chez l'animal ont montré que le GLP-1 peut exercer un effet protecteur anti-apoptotique et trophique sur les cellules β . Le patient diabétique de type 2 a une sécrétion déficitaire de GLP-1. Le problème du GLP-1 est que cette hormone a une demi-vie très brève car elle est rapidement métabolisée par la DPP-4.

Les deux seules possibilités pour obtenir un effet thérapeutique consistent soit en l'administration de GLP-1 modifié (analogue comme l'exénatide ou le liraglutide), résistant à l'action de la DPP-4, soit en l'administration d'un inhibiteur spécifique de la DPP-4. Les incrétines ouvrent donc de nouvelles perspectives pour le traitement du diabète de type 2. Grâce à leur action insulinosécrétagogue gluco-dépendante, ces médicaments améliorent le contrôle glycémique sans induire d'hypoglycémie. Leur action inhibitrice sur la sécrétion de glucagon contribue également au meilleur contrôle glycémique. De plus, grâce à leur effet anorexigène central (action hypothalamique) et périphérique (ralentissement de la vidange gastrique), les analogues du GLP-1 favorisent une perte de poids tandis que les inhibiteurs de la DPP-4 sont relativement neutres sur le plan pondéral. Par contre, les premiers ont le désavantage de devoir s'injecter par voie sous-cutanée (une ou deux fois par jour, même s'il n'est pas exclu que de nouvelles préparations puissent exercer un effet plus soutenu). A l'inverse, la facilité d'emploi, en prise orale une fois par jour, et l'excellente tolérance des inhibiteurs de la DPP-4 sont particulièrement séduisantes.

L'avenir nous dira si ces nouvelles approches, en protégeant la cellule β contre l'apoptose, voire en exerçant une véritable action trophique comme démontré chez l'animal, seront capables de prévenir la perte de l'insulinosécrétion au cours du temps. Si c'est le cas, l'approche ciblant le GLP-1 devrait permettre de mieux stabiliser le diabète de type 2, en évitant la dégradation métabolique quasi inéluctable observée jusqu'à présent et en atténuant la nécessité d'un ajustement progressif de la stratégie thérapeutique. L'arrivée des incrétines permet de proposer, avant l'échappement thérapeutique, une alternative au traitement. Reste à savoir si la classe des incrétines peut être, à l'avenir, indiquée chez l'homme pour son effet anti-apoptose et néogenèse des cellules bêta. Cela ouvre des perspectives particulièrement intéressantes pour l'avenir des diabétiques de type 2.

Bibliographie

- [1] GRIMALDI André. Diabète : définition, dépistage et épidémiologie. *In Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2005, p. 3-21.
- [2] OMS. *Organisation mondiale de la santé* [en ligne]. [sl] : OMS, 2011. Disponible sur : < http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/ > (consulté le 03.01.2011).
- [3] Faculté de Medecine Pierre & Marie Curie. *Epidémiologie, clinique et traitement des diabètes* [en ligne]. [sl] : [sn] 2006. Disponible sur : <<http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.22.3.html>> (consulté le 03.01.2011).
- [4] GRIMALDI André. Métabolisme énergétique et physiologie. *In Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2005, p. 22-89.
- [5] BRUE Thierry, CASTINETTI Frédéric, GABORIT Bénédicte. Diabète. *In Endocrinologie, diabétologie, nutrition*. [sl] : Ellipses, 2008, p. 173-260.
- [6] GRIMALDI André. Physiopathologie du diabète de type 2. *In Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2005, p. 308-331.
- [7] GRIMALDI André. Traitement du diabète non insulino-dépendant. *In Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2005, p. 332-412.
- [8] GRIMALDI André. Acidocétose diabétique. *In Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2005, p. 483-491.
- [9] GRIMALDI André. Coma hyperosmolaire du diabétique. *In Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2005, p. 492-498.
- [10] GRIMALDI André. Acidose lactique et diabète. *In Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2005, p. 499-507.
- [11] GRIMALDI André. Syndrome d'insulino-résistance. *In Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2005, p. 271-307.
- [12] VIDAL. *eVidal* [en ligne]. [sl] : Ed. du Vidal, 2005. Disponible sur < <http://demo.evidal.net/html/recherche/all> > (consulté le 03.01.2011).
- [13] APRHOC. *37èmes JOURNEES DE L'A.P.R.H.O.C* [en ligne]. Tulle : APRHOC, 2006. Disponible sur < <http://adiph.asso.fr/aprhoc/Tulle2006/tulle2006.html> >. (consulté le 03.01.2011).
- [14] GAUTIER Jean-François, CHOUKEM Siméon Pierre. Les incrétones. *Nutrition clinique et métabolisme*, 2008, n° 22, p. 52-65.

- [15] GUILLAUSSEAU Pierre-Jean, KEVORKIAN Jean philippe, VIRALLY Marie. Incrétines, incrélinomimétiques et inhibiteurs de la DPP-4 : homéostasie glucidique et diabète de type 2. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2008, vol. 20, n° 9, p. 453-461.
- [16] VERSPOHL, E.J. Novel therapeutics for type 2 diabetes: Incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacology & Therapeutics*, 2009, n° 124, p. 113-138.
- [17] SCHEEN, A.J. Le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), Nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Revue Médicale Liege*, 2007, vol. 62, n° 4, p. 216-219.
- [18] SCHEEN A.J., VAN GAAL L.F. Le médicament du mois Exenatide (BYETTA®). *Revue Médicale Liege*, 2008, vol. 63, n° 3, p. 158-165.
- [19] LILLY. *Notice BYETTA* [en ligne]. [sl] : [sn], [sd]. Disponible sur < [http://www.lilly.fr/docs/product/notices/Notice BYETTA 5 10 uqs.pdf](http://www.lilly.fr/docs/product/notices/Notice_BYETTA_5_10_uqs.pdf). >. (consulté le 03.01.2011).
- [20] DEBATY I., HALIMI S., MULLER M., VILLARET L. Les nouveaux traitements du diabète de type 2 : quelle place pour les incrétones et le rimonabant par rapport aux précédents. *La Revue de médecine interne*, 2008, n° 29, p. 881-890.
- [21] AFSSAPS-HAS. *Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation) : recommandation* [en ligne]. [sl] : [sn], 2006. Disponible sur <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_459266/traitement-diabete-type-2-recommandations. > (consulté le 03.01.2011).
- [22] UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*, 1998, Vol. 352, p. 837-853.
- [23] HERMAN Gary A. [et al.]. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: Results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. *Clinical pharmacology & therapeutics*, 2005, vol. 6, n° 78, p. 675-688.
- [24] GOLDSTEIN Barry J. [et al.]. Effect of initial combination therapy with Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and Metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 2007, vol. 30, n° 8, p. 1979-1987.
- [25] ASCHNER P. [et al.]. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2010, vol. 12, n° 3, p. 252-261.

- [26]** CHARBONNEL B. [et al.]. Efficacité et tolérance de la sitagliptine, inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4, associée à un traitement en cours par la metformine chez des patients atteints d'un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par la metformine seule. *Diabetes care*, 2006, vol. 29, n° 12, p. 2638-2643.
- [27]** SCOTT R. [et al.]. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008, vol. 10, p. 959-969.
- [28]** RAZ I. [et al.]. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*, 2008, vol. 24, n° 2, p. 537-550.
- [29]** NAUCK M.A. [et al.]. Comparaison de l'efficacité et de la tolérance d'un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4, la sitagliptine, et d'un sulfamide hypoglycémiant, le glipizide, chez des diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine seule : un essai de non-infériorité, randomisé et en double aveugle. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007, vol. 9, p. 194-205.
- [30]** ROSENSTOCK J. [et al.]. Efficacy and safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor Sitagliptin added to ongoing Pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical Therapeutics*, 2006, vol. 28, n° 10, p. 1556-1568.
- [31]** HERMANSEN K. [et al.]. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007, vol. 9, p. 733-745.
- [32]** VILSBOLL T. [et al.]. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2010, vol. 9, n° 2, p. 167-177.
- [33]** BOSI E. [et al.]. Effets de la vildagliptine sur le contrôle glycémique pendant 24 semaines chez des patients ayant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par la metformine. *Diabetes care*, 2007, vol. 30, n° 4, p. 890-895.
- [34]** FERRANNINI E. [et al.]. Efficacité et tolérance de la vildagliptine sur 52 semaines, comparée au glimepiride, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment équilibrés sous metformine. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2009, vol. 11, p. 157-166.

- [35]** BOLLI G. [et al.]. Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de la vildagliptine et de la pioglitazone en association à la metformine : étude randomisée et en double aveugle d'une durée de 24 semaines. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008, vol. 10, p. 82-90.
- [36]** DEFRONZO Ralph A. [et al.]. The efficacy and safety of Saxagliptin when added to Metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with Metformin alone. *Diabetes Care*, 2009, Vol. 32, n° 9, p. 1649-1655.
- [37]** HOLLENDER P. [et al.]. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009, Vol. 94, n° 12, p. 4810-4819.
- [38]** KENDALL David M. [et al.]. Effects of Exenatide (Enendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with Metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*, 2005, Vol. 28, n° 5, p. 1083-1091.
- [39]** DEFRONZO Ralph A. [et al.]. Effects of Exenatide (Enendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in Metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, Vol. 28, n° 5, p. 1092-1100.
- [40]** BUSE John B. [et al.]. Effects of Exenatide (Enendin-4) on glycemic control over 30 weeks in Sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, Vol. 27, n° 11, p. 2628-2635.
- [41]** MARRE M. [et al.]. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes. *Diabetic Medecine*, 2009, vol. 26, p. 268-278.
- [42]** NAUCK Michael. [et al.]. Efficacy and safety comparaison of Liraglutide, Glimepiride, and placebo, all in combination with Metformin, in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2009, Vol. 32, n° 1, p. 84-90.
- [43]** GARBER Alan. [et al.]. Liraglutide versus Glimepiride monotherapy for type 2 diabetes: a randomized, 52-weeks, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *The lancet*, 2009, Vol. 373, p. 473-481.
- [44]** BUSE B. [et al.]. Liraglutide once a day versus Exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial. *The lancet*, 2009, p. 1-9.

[45] INFORMATION HOSPITALIERE. *Le partenaire d'Ipsen, Roche, annonce que le Taspoglutide atteint son critère principal dans le premier essai clinique de phase III* [en ligne]. [s] : Lavoisier, 2004. Disponible sur < <http://www.informationhospitaliere.com/actualite-15642-partenaire-ipsen-roche-annonce-taspoglutide-atteint-son-critere-principal-premier-essai-clinique-phase-iii.html> > (consulté le 03.01.2011).

[46] GUERCI Bruno, HALTER Charles. Nouveaux hypoglycémisants dans le diabète de type 2. *La revue de praticien*, 2010, Vol. 60, p. 495-503.

[47] Afssaps. *Surveillance des médicaments* [en ligne]. [s] : afssaps, 2011. Disponible sur < [http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee/(offset)/0) > (consulté le 03.01.2011).

Liste des figures

Figure 1 : Prévision à 30 ans de la prévalence (%) du diabète de l'adulte	16
Figure 2 : Homéostasie glucidique en période post-absorptive	19
Figure 3 : Installation du diabète insulino-requérant.	22
Figure 4 : Etiologies du diabète de type 2.	23
Figure 5 : Séquences thérapeutiques du diabète de type 2.	30
Figure 6 : Structure des sulfonylurées.	35
Figure 7 : Structure chimique du répaglinide.	37
Figure 8 : Structure de la metformine.	39
Figure 9 : Structure chimique de l'acarbose	41
Figure 10 : Mécanisme d'action des glitazones.	43
Figure 11 : Structure de la rosiglitazone.	44
Figure 12 : Effet « incrétine » (IV = intraveineuse)	47
Figure 13 : Diminution de l'effet « incrétine » au cours du diabète de type 2 (DT2) .	52
Figure 14 : Récapitulatif des principaux effets des incrétines	53
Figure 15 : Structure chimique de la sitagliptine.	57
Figure 16 : Structure chimique de la vildagliptine.	57
Figure 17 : Structure chimique de la saxagliptine.	57
Figure 18 : Mode d'action des inhibiteurs de la DPP- 4.....	58
Figure 19 : Mode d'action de l'exenatide.	92
Figure 20 : Sites d'injections de Byetta®.....	104
Figure 21 : Composants du stylo de Byetta® et de l'aiguille.....	105
Figure 30 : Inhibition de l'activité de la DPP-4 sur 24 heures avec la sitagliptine ...	129
Figure 31 : Effet additif de la sitagliptine associée à la metformine	129
Figure 32 : Effets de la sitagliptine chez les patients diabétiques de type 2.....	130
Figure 33 : Réduction de l'HbA1c par la sitagliptine et la metformine.....	131
Figure 34 : A. Taux d'HbA1c moyen sur 24 semaines.....	132
Figure 35 : Evolution de l'HbA1c avec sitagliptine, rosiglitazone ou placebo.	133
Figure 36 : Variation du taux d'HbA1c à 18 semaines.....	134
Figure 37 : Evolution moyenne de l'HbA1c sur 52 semaines	135
Figure 38 : Diminution de l'HbA1c sous sitagliptine ou glipizide/metformine	136
Figure 39 : Variation de la glycémie à jeun avec le temps.....	136
Figure 40 : Diminution de l'HbA1c avec le temps	137
Figure 41 : Diminution de la glycémie à jeun.....	138
Figure 42 : Evolution de l'HbA1c en fonction du temps	139
Figure 43 : Evolution de l'HbA1c en fonction du temps	140
Figure 44 : Réduction de l'HbA1c sur 24 semaines.....	142
Figure 45 : Efficacité de la vildagliptine.	144
Figure 46 : Nombre de patients et évolution du taux d'HbA1c.....	145
Figure 47 : Comparaison de l'efficacité de la vildagliptine et du glimépiride.....	147
Figure 48 : Comparaison de l'incidence des hypoglycémies	147
Figure 49 : Comparaison de l'efficacité de la vildagliptine et de la pioglitazone	149
Figure 50 : Effets de la saxagliptine associée à la metformine.....	151
Figure 51 : Evolution de la glycémie post-prandiale	153
Figure 52 : Evolution de l'HbA1c et de la glycémie à jeun sur 24 semaines.....	154
Figure 53 : Contrôle glycémique chez des patients diabétiques de type 2	156
Figure 54 : Comparaison des valeurs d'HbA1c entre exenatide et placebo	158
Figure 55 : Evolution du poids corporel sur 30 semaines	158

Figure 56 : Valeurs d'HbA1c sur 30 semaines pour l'exenatide ou le placebo	159
Figure 57 : Evolution du poids après 30 semaines sous exenatide ou placebo	160
Figure 58 : Evolution du taux d'HbA1c.	161
Figure 59 : Evolution de la glycémie à jeun et du poids après 26 semaines	162
Figure 60 : Réduction du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et post-prandiale ...	163
Figure 61 : Effet du liraglutide sur le contrôle glycémique	165
Figure 62 : Effets du traitement par le liraglutide	166

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères diagnostiques du diabète, de l'intolérance au glucose et de l'hyperglycémie modérée à jeun suivant les conditions de prélèvement	15
Tableau 2 : Sulfamides (* et médicaments génériques correspondants).....	34
Tableau 3 : Formes et présentations des inhibiteurs de la DPP-4.....	55
Tableau 4 : Compositions des inhibiteurs de la DPP-4.....	56
Tableau 5 : Posologies et modalités de prise des inhibiteurs de la DPP-4.....	62
Tableau 6 : Fréquence des effets indésirables de la sitagliptine.	69
Tableau 7 : Effets indésirables de la vildagliptine.	71
Tableau 8 : Effets indésirables de la saxagliptine.....	72
Tableau 9 : Effets indésirables de la metformine.....	73
Tableau 10 : Effets indésirables de l'association metformine/sitagliptine.	74
Tableau 11 : Effets indésirables de l'association metformine/sitagliptine	75
Tableau 12 : Taux d'HbA1c dans les études réalisées sur la sitagliptine	77
Tableau 13 : Taux d'HbA1c dans les études réalisées avec la vildagliptine.....	79
Tableau 14 : Taux d'HbA1c dans les études réalisées avec la saxagliptine.....	80
Tableau 15 : Taux d'HbA1c dans les études réalisées avec la vildagliptine.....	81
Tableau 16 : Effets indésirables de l'exenatide	97
Tableau 17 : Résultats d'études sur l'exenatide	100
Tableau 18 : Etude comparative entre Byetta® et l'insuline.	101
Tableau 19 : Effets indésirables du liraglutide	113
Tableau 20 : Résultats des études sur le liraglutide	116
Tableau 21 : Résultats d'études sur 26 semaines de Victoza® en association.....	117
Tableau 22 : Schéma de titration de l'insuline glargine.....	118
Tableau 23 : Escalade thérapeutique dans le diabète de type 2	126
Tableau 24 : Modifications observées sous sitagliptine/rosiglitazone/metformine..	141
Tableau 25 : Place des différentes molécules dans la stratégie thérapeutique	170

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté 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, 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 les 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.

Résumé de la thèse

Le diabète de type 2 est une pathologie métabolique dont l'incidence augmente régulièrement dans le monde. Il est caractérisé par une altération de l'insulinosécrétion et par des anomalies de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinorésistance). Il s'agit d'une maladie chronique, mais évolutive dans le temps, essentiellement en raison d'une perte fonctionnelle de la cellule bêta des îlots de Langerhans. Le traitement pharmacologique comprend soit des médicaments insulinosécréteurs, soit des médicaments insulinosensibilisateurs, soit généralement dans un second temps une combinaison des deux. Deux nouvelles classes d'agents antidiabétiques basées sur leur action mimétique de l'effet « incrétine » viennent d'être commercialisées : les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Ces nouvelles voies de traitement présentent de nombreux effets régulateurs de la glycémie en favorisant la sécrétion de l'insuline dépendant du glucose, la réduction de la sécrétion du glucagon, la réduction de la prise alimentaire et la satiété gastrique. Les données de la littérature confirment le caractère prometteur de ces deux classes thérapeutiques avec un avantage substantiel des analogues sur le contrôle pondéral, alors que les inhibiteurs ont un meilleur profil de tolérance. En outre, leur association aux médicaments antidiabétiques existants, même en situation d'échec de ces derniers, semble très avantageuse. Cependant des questions relatives à l'efficacité et surtout la sécurité au long cours de ces médicaments sont encore posées, et il reste à mieux définir leur rôle dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

Mots clés

- Diabète de type 2.
- Antidiabétiques « oraux ».
- Effet « incrétine ».
- Analogues du glucagon-like-peptide 1.
- Inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4.
- Place dans la stratégie thérapeutique.