

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2013

THÈSE N°

**Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 et les
analogues du GLP-1 en thérapeutique**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 14 juin 2013

par

Adrien GAUDRIOT

né le 21 février 1988, à Guéret.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur **Jacques BUXERAUD** Président et directeur de thèse
Mme le Docteur **Catherine FAGNERE** – MCU Juge
M. le Docteur **Bertrand GINESTE** – Pharmacien Juge
M. le Docteur **Jean-Jacques DUPRE** – Pharmacien Juge

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 DES UNIVERSITES :

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
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
LOUDART Nicole (surnombre à compter du 19.12.2011)	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET 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 CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
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
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR DU SECOND DEGRE :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

**ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES :**

IMBERT Laurent	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
-----------------------	-----------------------------------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

LIMAMI Younes	PHARMACOTECHNIE
----------------------	-----------------

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD

Professeur de Chimie thérapeutique et organique

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider et diriger cette thèse. Merci de votre disponibilité et du temps que vous m'avez consacré ainsi que de l'enseignement que vous avez si bien su nous transmettre au cours de ces 6 années d'études.

A Madame Catherine FAGNERE,

Maître de Conférence de chimie organique et thérapeutique,

Je lui exprime toute ma reconnaissance de bien avoir voulu juger ce travail. Assister à vos cours a toujours été pour moi un plaisir.

A Messieurs Jean-Jacques Dupré et Bertrand Gineste,

Docteurs en pharmacie,

Merci de m'avoir accueilli depuis le début de mes études avec tant de gentillesse au sein de votre officine. Merci de l'honneur que vous me faites en acceptant de faire partie de mon jury. J'espère être un jour un pharmacien à la hauteur de tout ce que vous m'avez apporté.

Merci aussi à toute l'équipe de la pharmacie de la Marche de m'avoir accueilli aussi chaleureusement.

A Messieurs Etchecopar et Laurent,

Docteurs en pharmacie,

Grâce à qui mon stage de 6^{ième} année a été un moment aussi agréable qu'enrichissant. Et au reste de leur équipe officinale.

A mes parents,

Merci de m'avoir permis de faire des études, de m'avoir toujours soutenu dans ma vie professionnelle, sportive et personnelle. Je ne vous le rendrai jamais assez. Maman, merci beaucoup pour le temps que tu as passé à relire cette thèse, j'aurai dû être plus attentif à tes leçons d'orthographe ! Je te dois tout, merci de m'avoir poussé à étudier un si beau métier. Papa, merci d'être toujours là pour nous que ce soit avec ton stéthoscope ou au volant d'un Massey Ferguson. Merci aussi pour ton aide précieuse à la réalisation de cet ouvrage.

Merci aussi à ma sœur Ariane qui m'éduquait à coup de traversin et à mon frère Flavien, cavalier émérite qui a fait beaucoup de chemin depuis sa taie d'oreiller. Merci de la joie de vivre que vous m'apportez depuis toujours.

A ma famille,

Merci à tous pour votre soutien. Mamie Cécile, merci pour ton amour et ta gentillesse qui font de toi une grand-mère exceptionnelle. Mamie Colette, je fais de mon mieux pour te rendre fière de là où tu es. François, merci, pour tes conseils toujours avisés et ta parfaite connaissance des nœuds de cravate !

A mes amis,

De la fac ou d'ailleurs. Merci particulièrement à Simon pour toutes ces batailles, à mon colocataire de mes années de fac de m'avoir fait réviser jusqu'à très tard dans la nuit. Sylvie, même si tu as changé, tu restes une amie exceptionnelle, l'AHU restera dans ma mémoire grâce à toi. Lucie, je t'accompagnais à des soirées sans retour et tu m'hébergeais au bout du monde. Thibault le Concorde n'aurait pas été pareil sans toi, j'aurai toujours une pensée pour le numéro 4 et pour ce chère Stewball. Sans oublier Benoît et Lorène, entre autres pour cette 5^{ème} année exceptionnelle. Et merci à John, un ami depuis plus de 20 ans, tâchons encore de l'être dans vingt ans !

Un dernier mot pour Que Sera et Tarik, mes fidèles destriers : merci de m'avoir permis de m'évader pendant ces 6 années d'études, vous avez été des compagnons fidèles et dévoués.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

INTRODUCTION

GENERALITES SUR LE DIABETE DE TYPE II ET PHYSIOPATHOLOGIE

1. DEFINITION
2. GENERALITES SUR LE DIABETE DE TYPE II
 - 2.1 Epidémiologie
 - 2.2 Dépistage
3. PHYSIOPATHOLOGIE
 - 3.1 Métabolisme énergétique : homéostasie glucidique
 - 3.2 Atteinte de la capacité sécrétoire du pancréas
 - 3.3 Insulinorésistance musculaire et adipocytaire
 - 3.4 Evolution du diabète
4. COMPLICATIONS
 - 4.1 Complications aiguës
 - 4.2 Les complications dégénératives
5. FACTEURS GENETIQUES

PRISE EN CHARGE DU DIABETE ET DIFFERENTES CLASSES D'ANTIDIABETIQUES ORAUX

1. PRINCIPE DE LA PRISE EN CHARGE ET SUIVI DU TRAITEMENT
2. TRAITEMENT HYGIENO-DIETETIQUE
 - 2.1 Les glucides
 - 2.2 Les lipides
 - 2.3 Les protéines
 - 2.4 Conseils aux patients
3. LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES
 - 3.1 Les activateurs de la sécrétion d'insuline
 - 3.2 Les potentialisateurs des effets de l'insuline
 - 3.3 Les inhibiteurs de l'absorption digestive des glucides

INCRETINOMIMETIQUES ET INHIBITEURS DE LA DPP-4 (DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4)

1. INCRETINES ET EFFET INCRETINE

1.1 Les différentes incrélines

1.2 Physiologie et rôle du GIP et du GLP-1

1.3 Altération de l'effet incréline dans le diabète de type II

2. MEDICAMENTS DU SYSTEME INCRETINE

2.1 Incrétinomimétiques

2.2 Inhibiteurs de la DPP-IV

2.3 Gliptine ou analogue du GLP-1 : étude PRATLEY

2.4 Service médical rendu et amélioration du service médical rendu

ETUDE D'UN CAS CLINIQUE

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

SERMENT DE GALIEN

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie sûrement aussi vieille que l'humanité ! Les premières traces de cette pathologie remontent entre les XVI^{ème} et XV^{ème} siècles avant notre ère dans des papyrus de l'Égypte ancienne à l'époque d'Aménophis. Le nom de la maladie provient du grec et signifie littéralement « passer à travers » : à cette époque, on pensait qu'il existait un conduit entre le tube digestif et la vessie qui pouvait expliquer que les diabétiques avaient une soif intense et des urines très abondantes et sucrées : Hippocrate décrit la pathologie comme le « maladie de la soif ». La maladie est aussi décrite avec beaucoup de précisions et depuis longtemps en Asie sous le nom d' « urine au miel ».

Au fil des siècles, les connaissances de la maladie vont se compléter aussi bien sur son étiopathogénie et sa physiopathologie que sur son traitement. Ce dernier a longtemps reposé uniquement sur des régimes sans sucre ; la première véritable avancée a été la découverte de la production d'insuline qui valut un prix Nobel à ses auteurs en 1923 ; enfin les premiers traitements oraux ont fait leur apparition dans les années 1940 à 1950.

Selon l'OMS, 347 millions de personnes dans le monde étaient touchées par le diabète en mars 2013, 90 % d'entre-elles étaient des diabétiques de type II. Comme nous allons le voir, c'est une maladie dont la prévalence va de pair avec l'âge ; le vieillissement des populations augure donc d'une augmentation du nombre de diabétiques durant les années à venir.

Le traitement pharmacologique repose soit sur un médicament insulinosécréteur, soit sur un médicament insulinosensibilisateur, soit sur la combinaison des deux traitements. Auparavant, en cas d'échec de ces thérapies orales associées aux mesures hygiéno-diététiques, la seule possibilité était d'envisager des injections d'insuline. L'insulinothérapie permet sans nul doute d'améliorer l'équilibre glycémique mais n'est pas sans contraintes : des injections plusieurs fois par jour, la nécessité de mesure pluriquotidienne de la glycémie capillaire, le risque d'hypoglycémie... Tout cela associé à une prise presque inéluctable de poids.

Depuis quelques années est disponible une nouvelle classe d'antidiabétiques (oraux et injectables) reposant sur l'effet incrétine qui correspond à la stimulation de la sécrétion d'insuline par des hormones intestinales, hormones dont la sécrétion est stimulée par la prise alimentaire.

Cette nouvelle voie thérapeutique semblerait une alternative avant le passage à l'insuline. Comme l'insuline, elle permet d'améliorer le contrôle glycémique mais sans risque d'hypoglycémie avec parfois le bénéfice d'une perte de poids. Qu'en est-il réellement ?

GENERALITES SUR LE DIABETE DE TYPE II ET PHYSIOPATHOLOGIE

1. DEFINITION [1] [2] [3]

Le diabète est une affection métabolique très fréquente caractérisée par une dégradation de l'équilibre glycémique à l'origine d'une hyperglycémie chronique. Cette hyperglycémie résulte d'une déficience de sécrétion d'insuline, d'anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles ou de l'association des deux.

L'OMS, dans sa dernière révision des critères diagnostics datant de 1999, définit quatre situations dans lesquelles on peut retenir le diabète.

- Présence de symptômes du diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associés à une glycémie sur le plasma veineux à jeun supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L).
- Glycémie sur le plasma veineux à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L).
- Glycémie sur le plasma veineux supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L) mesurée à tout moment.
- Glycémie sur plasma veineux, deux heures après une ingestion de 75 g de glucose, supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L).

En pratique, on doit procéder à une deuxième mesure d'une glycémie anormalement élevée pour que le diagnostic de diabète soit retenu, sauf s'il existe des symptômes cliniques. Il faut noter que l'hyperglycémie provoquée orale (HPGO) n'est quasiment plus utilisée en dehors du dépistage du diabète gestationnel.

On retient principalement deux formes de cette pathologie.

Le diabète de type I est une maladie auto-immune qui entraîne la destruction des cellules β des îlots de Langerhans. Il n'y a donc plus de production d'insuline ; il survient le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence.

Le diabète de type II, qui nous intéresse ici, est caractérisé par une résistance tissulaire à l'insuline associée ou non à une insulino-pénie. Apparaissant en général à l'âge adulte, il est le plus souvent asymptomatique et sa découverte est fortuite.

On trouve également des diabètes secondaires à des atteintes pancréatique, endocrinienne, iatrogène ou infectieuse, des diabètes par anomalies génétiques, le diabète gestationnel et le diabète de type MODY (*Maturity Onset Diabetes in the Young*) déterminé génétiquement.

C'est une maladie multifactorielle qui fait intervenir différentes causes génétiques et environnementales. La concordance entre deux jumeaux monozygotes est de 35 à 70 % pour le diabète de type I et, supérieure pour le diabète de type II (75 à 90 %). Bien que de nombreuses études aient été faites, tous les gènes ne sont pas connus, ni tous les facteurs environnementaux.

2. GENERALITES SUR LE DIABETE DE TYPE II

Le diabète de type II est le plus fréquent des diabètes, à tel point qu'on peut aujourd'hui parler d'une véritable « épidémie ».

2.1 Epidémiologie [2] [4] [5] [6] [7]

2.1.1 Incidence et prévalence

Bien que le diabète de type I soit en légère augmentation, c'est surtout le diabète de type II qui fait peser la plus grosse menace en termes de santé publique. En effet, sa croissance est liée au vieillissement des populations et à l'obésité qui est favorisée par les changements des habitudes de vie (diminution des activités physiques, alimentation plus riche...) : il représente 90 % des sujets diabétiques.

Les données sont cependant difficiles à recueillir puisqu'il est le plus souvent asymptomatique et ne peut être reconnu que par la mesure de la glycémie : il faut donc pratiquer des dosages sanguins dans de vastes

échantillons pour évaluer le nombre de diabétiques de ce type. On estime que 285 millions de personnes étaient atteintes en 2010 (6,4 % de la population). En 2030, on pourrait atteindre une valeur autour de 439 millions.

La prévalence est actuellement plus élevée dans les pays industrialisés et elle le restera, mais l'augmentation du nombre des sujets atteints proviendra surtout des pays en voie de développement, avec un accroissement de 171 % (de 84 à 228 millions), alors qu'il ne pourrait être que de 40 % dans les pays industrialisés (entre 51 et 72 millions). Les pays qui connaissent le plus grand nombre de diabétiques sont l'Inde, la Chine et les Etats-Unis, et d'ici les années 2025, ils le resteront *a priori* (figure 1). Cependant, tous ces chiffres, prévus par l'OMS, semblent sous-estimés puisqu'ils ne tiennent compte que de l'évolution démographique des populations et non de l'évolution prévisible de l'obésité.

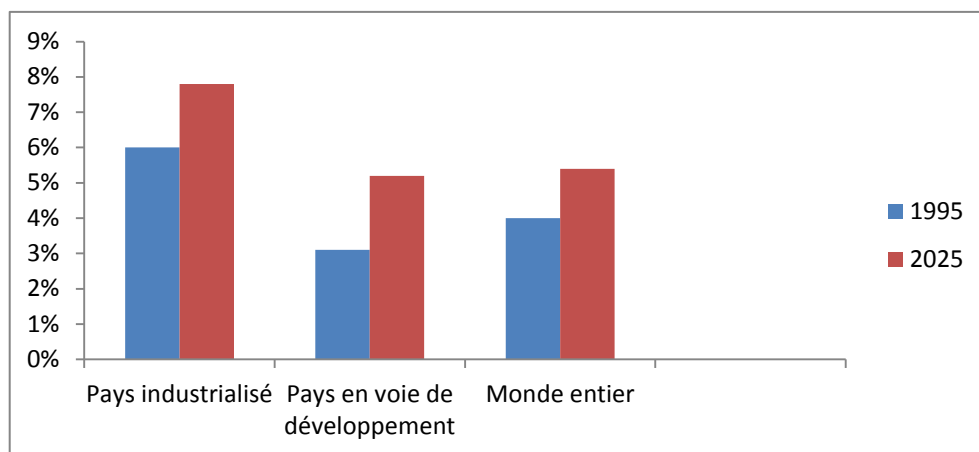


Figure 1 : prévision à 30 ans de la prévalence du diabète chez l'adulte de plus de 20 ans [2]

En France, on ne dispose que depuis 1998 de données sur la prévalence du diabète de type II. Elle est facile à évaluer grâce aux caisses d'assurance maladie : effectivement, deux traitements médicamenteux, insuline et antidiabétiques oraux, sont spécifiques de cette maladie. En 1998, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement était de 3,06 % de la population et en 2000, de 3,2 %. Plus récemment, en 2009, on l'estimait à 4,04 % (soit 2,7 millions de personnes). La moyenne d'âge est de 63 ans. La prévalence est plus élevée dans les départements et territoires d'outre-mer car le passage d'un mode de vie « traditionnel » à « occidental » favorise le développement du diabète. C'est une maladie qui touche autant les hommes que les femmes. La France a une

prévalence de diabète diagnostiqué, à âge et sexe égaux, dans la moyenne de ses voisins européens.

On peut noter une augmentation au cours du temps très nette puisque le taux de prévalence a augmenté de 6 % par an entre 2001 et 2009 et il est probable qu'il continue de progresser avec le vieillissement de la population et l'augmentation de la fréquence de l'obésité.

A ces estimations, il convient de rajouter la prévalence du diabète diagnostiqué et traité uniquement par des mesures hygiéno-diététiques qui représenterait 0,6 % de la population et celle du diabète non diagnostiqué, 1 %, avec des pourcentages plus importants dans les tranches d'âge élevées ; par exemple en 2006, on estimait que 15 % des plus de 65 ans diabétiques n'étaient pas diagnostiqués, d'où l'intérêt d'un dépistage opportuniste ciblé.

L'incidence, qui correspond au nombre de personnes nouvellement atteintes, est bien plus difficile à déterminer puisqu'elle nécessite des études spécifiques avec mesures glycémiques systématiques, au moins à deux reprises et à distance. Mais elle est aussi en augmentation avec le vieillissement des populations et l'augmentation de l'obésité qui sont deux des facteurs de risque. En 2002, elle était estimée en France à un peu plus de 2 pour mille.

2.1.2 Mortalité

Les causes principales de décès chez un diabétique de type II sont dans l'ordre : les affections cardiaques avec principalement la cardiopathie ischémique, puis le diabète lui-même, les cancers, les accidents vasculaires cérébraux et les infections pulmonaires.

L'analyse des certificats de décès permet d'étudier la mortalité de la population en France et les maladies ou processus morbides qui ont directement contribué au décès, tels qu'ils ont été déclarés par les médecins certificateurs. Le diabète n'est, en général, pas la cause directe du décès, mais davantage une cause indirecte *via* une de ses complications. La mortalité est dite liée au diabète quand le médecin a reporté le diabète comme étant soit la cause initiale du décès, soit une des causes associées au décès.

En France, en 2006, le diabète était mentionné dans 2,2 % des certificats comme cause initiale du décès et dans 6,1 % des certificats parmi les différentes maladies ayant conduit au décès. Le taux brut de mortalité liée

au diabète était donc de 51/100 000 habitants, et l'âge moyen était de 78 ans.

2.2 Dépistage [2] [4] [7] [8] [9]

Plusieurs organismes se sont questionnés sur l'intérêt et les modalités du dépistage du diabète et ont publié des recommandations, notamment en France, l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé).

Un dépistage systématique, sur l'ensemble de la population serait peu productif, notamment chez les sujets jeunes ou chez les sujets de poids normal ou bas. Si on veut réaliser un dépistage, il faut qu'il soit ciblé. Les populations dites à risque varient selon les pays ; en France, on cible les personnes de plus de 45 ans ayant au moins un facteur de risque de diabète de type II. Ce dépistage est assez fréquent puisque 71 % des personnes âgées de 45 ans et plus ont déjà subi une mesure de la glycémie entre 2000 et 2001.

- Âge supérieur à 45 ans.
- Surpoids, d'autant plus que la répartition de la graisse est abdominale ou s'il est associé à une inactivité physique.
- Antécédents familiaux de diabète de type II (parents ou fratrie).
- Origine ethnique non caucasienne et/ou migrant.
- Antécédents d'hyperglycémie modérée à jeun ou d'intolérance au glucose.
- Antécédents de diabète transitoire à l'occasion d'un stress majeur ou d'une corticothérapie.
- Antécédents de diabète gestationnel ou d'accouchement d'un nouveau-né d'un poids supérieur à 4 kg.
- Pression artérielle (> 140/90) ou hypertension traitée.
- HDL-cholestérol < 35 g/L (< 0,90 mmol/L) et/ou triglycérides > 2 g/L (2,30 mmol/L).
- Syndrome des ovaires polykystiques.

Tableau 1 : Facteurs de risque du diabète de type II

3. PHYSIOPATHOLOGIE

Pendant de nombreuses années, on a considéré le diabète de type II comme une maladie d'insulinorésistance et la fonction pancréatique n'était considérée anormale qu'à partir du moment où la glycémie s'élevait. Puis, les connaissances se développant, on a commencé à évoquer le rôle de l'insuffisance de la sécrétion pancréatique dès les premiers stades de la maladie, et on s'est demandé si c'était l'insulinorésistance qui entraînait la défaillance pancréatique ou le contraire.

Aujourd'hui, il semble que ces deux processus évoluent de façon parallèle et plus ou moins indépendante. Il est cependant établi que les facteurs environnementaux jouent un rôle fondamental dans la genèse de ce diabète, l'obésité étant le principal facteur de risque.

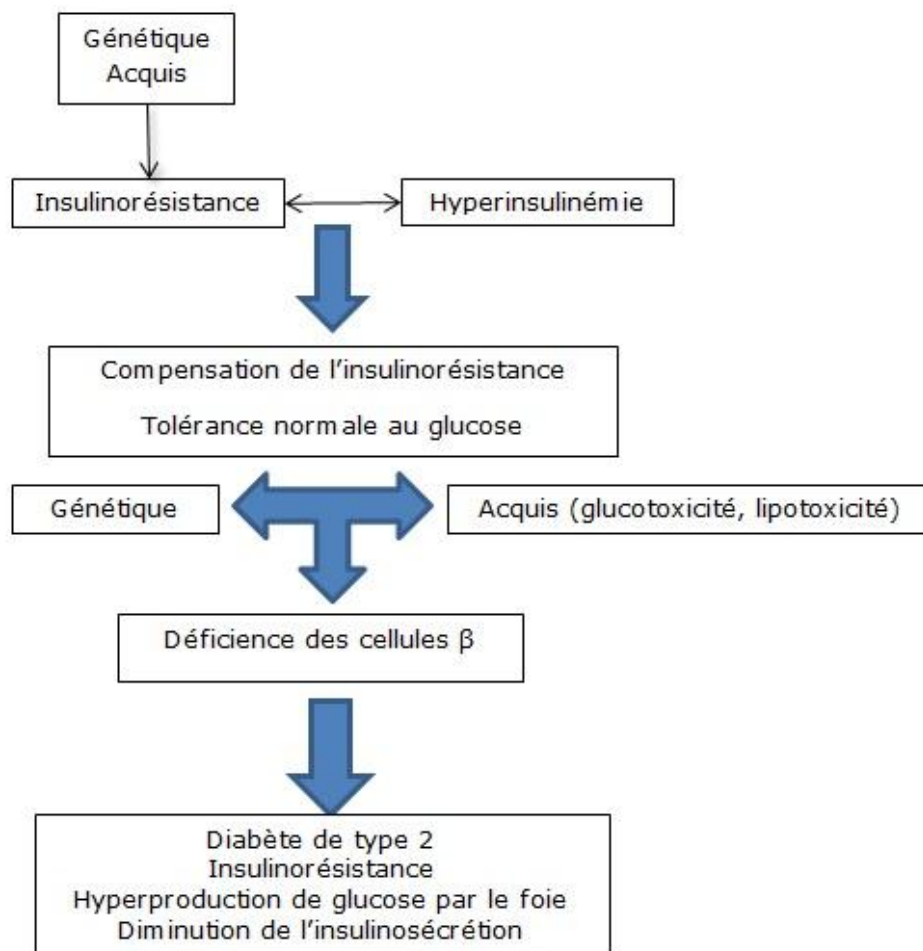


Figure 2 : physiopathologie du diabète de type II [10]

3.1 Métabolisme énergétique : homéostasie glucidique [11]

Afin d'éviter les troubles causés par l'hypo ou l'hyperglycémie, la glycémie doit être maintenue dans des limites strictes, entre 0,80 g/L et 1,20 g/L (en période postprandiale).

En effet, le système de régulation glucidique repose sur un équilibre entre les apports en glucose dans la circulation sanguine (figure 3) et le captage du glucose sanguin par les tissus utilisateurs. Toutes les cellules de l'organisme peuvent utiliser ce substrat, mais seuls les reins, l'intestin et le foie sont capables d'en produire. Ce dernier, surtout, produit en période post-absorptive 75 % du glucose circulant et il est le seul capable d'en mettre en réserve sous forme de glycogène. En période post-absorptive, le glucose produit par le foie est utilisé à 50 % par le cerveau. Le métabolisme du glucose est contrôlé par plusieurs hormones et par l'activité du système nerveux parasymphatique.

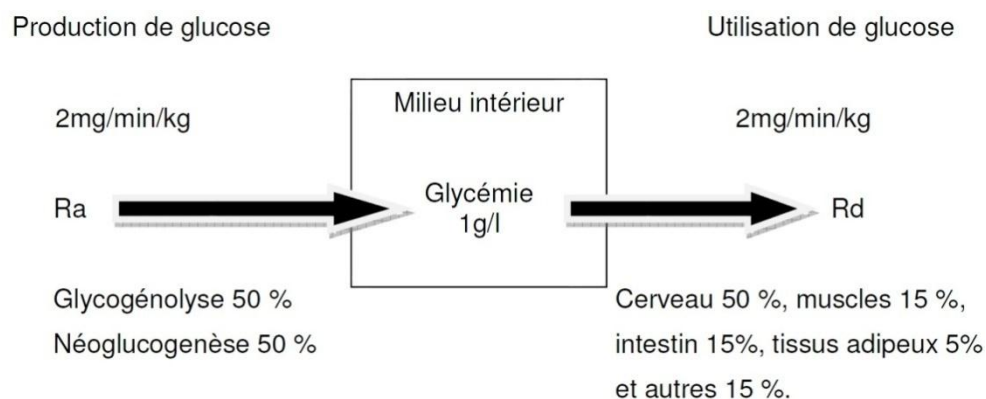


Figure 3 : homéostasie glucidique en période post absorptive [11]

L'insuline sécrétée par les cellules bêta du pancréas est la seule hormone hypoglycémiante : elle inhibe la production du glucose hépatique et augmente le captage du glucose (principalement par les muscles). Sa sécrétion est étroitement contrôlée principalement par la glycémie, mais aussi par le nerf vague et par de nombreuses hormones (glucagon-like-peptidase, prolactine...). Elle est sécrétée de façon précoce en réponse à l'ingestion d'aliments.

Par opposition aux effets de l'insuline, il existe des hormones contre-régulatrices, le glucagon sécrété par les cellules alpha du pancréas et les catécholamines sécrétées durant le stress, le jeûne et l'hypoglycémie.

La régulation de la quantité de glucose dans le sang dépend de trois facteurs : la production hépatique, la consommation par les tissus périphériques et la production d'insuline. Chez un sujet sain, les cellules bêta adaptent le captage périphérique des tissus en augmentant la sécrétion d'insuline.

3.2 Atteinte de la capacité sécrétoire du pancréas [12]

De façon normale, la glycémie est un équilibre entre la production hépatique de glucose, la consommation par les tissus périphériques et la production d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Chez le sujet sain, cet équilibre va se faire grâce à l'adaptation de ces cellules à la sensibilité périphérique des tissus : elles vont augmenter l'insulinosécrétion pour éviter l'apparition d'hyperglycémie à jeun. Dans le cas du diabète de type II, l'hyperglycémie est le reflet de l'incapacité des cellules bêta à produire suffisamment d'insuline par rapport aux besoins, ainsi la production hépatique de glucose n'est plus contrôlée ; cela peut-être la conséquence soit d'un dysfonctionnement des îlots de Langerhans, soit d'une diminution de leur nombre soit des deux. Il semble que ces anomalies aillent en augmentant avec le temps selon une pente inexorable.

3.2.1 Anomalies fonctionnelles : acquises ou innées [13]

Les anomalies fonctionnelles de réponse aux stimuli glucidiques ou non glucidiques sont connues depuis longtemps ; de façon normale, il y a une première phase de sécrétion insulinaire dans les deux minutes suivant la charge glucosée, et elle dure environ dix minutes ; puis une deuxième phase qui persiste tant qu'il y a hyperglycémie.

On observe de façon précoce une altération de cette capacité pulsatile insulino-sécrétoire des îlots de Langerhans : une diminution de la réponse avec une perte du pic précoce et une seconde phase en principe conservée, mais souvent réduite et retardée (figure 4).

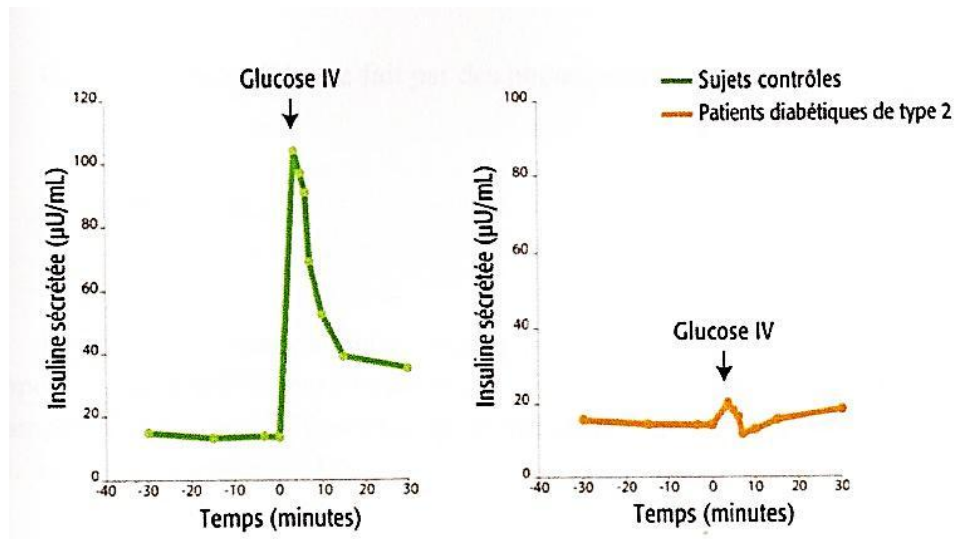


Figure 4: sécrétion insulinique après injection de glucose [14]

On observe aussi une augmentation du rapport pro-insuline/insuline à l'état basal ou stimulé. Ce rapport est considéré comme un marqueur du diabète de type II puisqu'il est absent dans le cas de l'obésité. Cette anomalie est par ailleurs révélatrice de la gravité des hyperglycémies. On peut cependant se demander si cette anomalie est constitutionnelle ou bien innée, mais dans tous les cas, elle est caractéristique du diabète de type II.

Ces anomalies sont sûrement multifactorielles. En effet, des études ont montré qu'une perfusion prolongée de sucre ou d'acides gras pouvait être à l'origine d'une diminution de la sécrétion d'insuline ; plusieurs mécanismes cellulaires ont été évoqués : la cellule bêta possède des transporteurs de glucose de type GLUT-2 dont le nombre et l'affinité pour le glucose sont régulés par le niveau glycémique : plus la glycémie est élevée, plus le nombre et l'affinité des récepteurs sont diminués. Ainsi les cellules bêta perçoivent par erreur un niveau normal de glycémie et diminuent alors la glycolyse *in situ*, ce qui est à l'origine d'une sécrétion d'insuline moindre.

3.2.2 Perte de masse des cellules bêta [15] [16] [17]

Cette perte de masse se fait par deux phénomènes : l'apoptose et l'amyloïdose. Elle est assez importante puisque, selon l'étude UKPDS 16, réalisée sur des patients anglais, c'est environ 50 % de la capacité d'insulinosécrétion du pancréas qui est atteinte au moment du diagnostic, ce qui permet d'évaluer à dix ans le début de la maladie. De plus des

études post-mortem, chez des patients diabétiques, ont montré une réduction de 40 à 60 % de la masse des cellules bêta.

3.2.2.1 L'apoptose

L'apoptose excessive ou accélérée semble être un élément majeur du diabète de type II avec une surexpression des gènes de la balance pro-apoptotique ; elle est amplifiée tout aussi bien par l'hyperglycémie que par la dyslipidémie, mais on la retrouve aussi à l'état basal. Les mécanismes conduisant à la mort de la cellule sont complexes avec une augmentation de la production de céramides (sphingolipides résultant de la combinaison d'un acide gras avec la sphingosine *via* une liaison amide).

3.2.2.2 L'amyloïdose

C'est un autre mécanisme décrit depuis longtemps qui semble participer à la perte de masse en cellules bêta. En effet, dès 1901, une dégénérescence hyaline de la cellule bêta a été mise en évidence mais ce n'est qu'en 1986 qu'il a été établi que cette dégénérescence est à mettre en relation avec une protéine d'origine bêta cellulaire. Le dépôt amyloïde des îlots est caractéristique du diabète non insulino-dépendant et on le retrouve chez 90 % des patients : il est intéressant de noter que les patients qui ont les défaillances sécrétoires les plus prononcées sont ceux qui ont les dépôts les plus importants. Ce polypeptide est coproduit avec l'insuline : donc une hyperinsulinémie est associée à une majoration de sa sécrétion. Lorsqu'il est en quantité excessive, cela conduit à sa précipitation et à la formation de fibrilles qui seront à l'origine de la dégénérescence hyaline des îlots avec augmentation du stress oxydatif et de l'apoptose.

Au final, il semble donc bien qu'il y ait des anomalies fonctionnelles et une diminution de la masse cellulaire bêta ; cette déficience va évoluer tout au long de la vie en parallèle à l'hyperglycémie : cela explique la tendance du diabète à évoluer.

Des modèles animaux laissent entrevoir un éventuel rôle au niveau de l'UCP-2, protéine mitochondriale, qui est particulièrement exprimée au niveau des cellules bêta ; par l'augmentation de rapport ATP-ADP, en découplant des protons, elle va activer la sécrétion d'insuline. Ceci a été confirmé sur des modèles d'animaux transgéniques. Cette anomalie, innée chez certaines souris, pouvait être acquise chez d'autres et est susceptible de conduire à une hyposécrétion insulinaire. Les hypothèses de

lipotoxicité et de glucotoxicité au niveau des îlots sont probables. Il est en effet possible d'évoquer un état d'hyperstimulation permanente de la cellule bêta due à l'insulino-résistance périphérique, cette hypothèse étant confirmée par des études montrant une préservation de la cellule bêta par des agonistes des canaux potassiques (étude TRIPOD) : l'administration de troglitazone à des sujets à haut risque diabétique diminue de 50 % l'incidence de celui-ci, avec le maintien des résultats 8 mois après l'arrêt du traitement. Cette étude fait le lien entre la perte de l'insulinosécrétion et l'hyperstimulation prolongée des îlots par des facteurs d'insulinorésistance.

3.3 Insulinorésistance musculaire et adipocytaire [12] [18]

L'insulinorésistance correspond à une réponse biologique à l'insuline diminuée ou défectueuse. Cela concerne en particulier le foie, le tissu graisseux, les muscles squelettiques. Elle peut être, dans de rares cas, la conséquence d'une mutation génétique, mais les facteurs environnementaux sont prédominants ; en effet, elle est le plus souvent le fruit de l'obésité ou de l'exposition chronique des tissus cibles de l'insuline à des concentrations élevées en acides gras libres ou en glucose.

D'autres facteurs ont été mis en évidence récemment pouvant expliquer cet état d'insulinorésistance comme des médiateurs hormonaux, des cytokines pro-inflammatoires ...

Au stade initial, l'insuline va être sécrétée en excès par le pancréas pour compenser cette insulinorésistance des tissus périphériques. Chez un sujet sain, le glucose va être transféré vers le muscle et le tissu adipeux *via* un transporteur spécifique, GLUT-4, dont l'expression est modulée par l'insuline. Ce transport est diminué dans le diabète de type II. L'oxygénation du glucose et la synthèse du glycogène sont aussi amoindries.

Ces résistances ont notamment pour origine une augmentation du taux d'acides gras libres circulant (due à un excès de graisse, principalement péri-viscérale) et un dépôt de triglycérides intramusculaires. En effet, le rôle de l'obésité dans l'insulinorésistance est aujourd'hui évident. D'une part, les acides gras libres entraînent une inhibition de l'hexokinase musculaire et donc une diminution du transport du glucose et de sa

phosphorylation. D'autre part, l'implication de nombreux peptides libérés par les adipocytes, les adipocytokines, est clairement mise en avant. Par exemple, la leptine semble interférer avec la signalisation de l'insuline, le TNF-alpha (facteur de nécrose tumorale alpha) peut être mis en cause dans la magnétorésistance. L'adiponectine, protéine corrélée positivement avec la sensibilité à l'insuline, diminue quand la tolérance au glucose se dégrade; elle voit sa concentration diminuer avec la progression de l'obésité et de l'insulinorésistance. La résistine, au contraire, majore l'insulinorésistance.

3.4 Evolution du diabète

Avec le temps, le diabète va s'aggraver. En effet, l'insulinorésistance va augmenter et la sensibilité à l'insuline diminuer. Il existe un cercle d'auto-aggravation : l'hyperglycémie est toxique et provoque l'apoptose des cellules bêta, à l'origine d'une diminution de la sécrétion d'insuline et donc d'une hyperglycémie. De même l'hyperglycémie est un facteur entravant l'action de l'insuline.

3.4.1 Absence de compensation suffisante de l'insulinorésistance : diabète insulino-dépendant

Les cellules bêta vont essayer de compenser cette diminution de sensibilité en augmentant leur sécrétion d'insuline. Mais, chez les sujets prédisposés au diabète de type II, l'insulinosécrétion accrue ne va pas être suffisante pour répondre aux besoins : cela va conduire à une augmentation progressive de la glycémie puis à un diabète ; le défaut de sécrétion d'insuline est la conséquence des anomalies fonctionnelles vues précédemment. Et donc, une fois cette hyperglycémie installée, l'insulinosécrétion décline de façon inexorable avec le temps à cause de la glucotoxicité et de la lipotoxicité.

3.4.2 Insulinopénie : diabète insulino-requérant

Avec la progression de l'insulinorésistance, les cellules bêta du pancréas vont « s'épuiser » car elles n'arrivent plus à augmenter leur production d'insuline ; le diabète devient insulino-requérant. Une insulinothérapie doit alors être envisagée.

4. COMPLICATIONS

Elles peuvent être classées en deux types : les complications aiguës et les complications dégénératives.

4.1 Complications aiguës [19] [20] [21]

Elles se manifestent principalement par la survenue de coma.

4.1.1 Le syndrome hyperosmolaire

On le retrouve principalement associé à une insuffisance rénale chronique chez le sujet diabétique âgé qui présente en plus un déficit d'apport en eau et des pertes excessives liées à une hyperthermie.

Il se caractérise par :

- une déshydratation massive,
- une hyperglycémie manifeste (> 8 g/L),
- une hyponatrémie, une glycosurie,
- une hyperosmolarité plasmatique,
- une aggravation de l'insuffisance rénale.

On a alors une perte de conscience pouvant aboutir à un coma. La mortalité dépasse 15 %.

Le traitement repose sur une réhydratation et une insulinothérapie intraveineuse.

4.1.2 Le coma hypoglycémique

Il survient surtout chez le diabétique de type II traité par sulfamide hypoglycémiant ou insuline. Il correspond à une glycémie inférieure à 0,4 g/L (2,2 mmol/L).

Les symptômes de l'hypoglycémie sont nombreux et bien connus : tremblements, sueurs, palpitations, troubles visuels, asthénie, céphalées, convulsions...

L'hospitalisation est indispensable du fait de la durée d'action des sulfamides hypoglycémiant : on administre alors du sérum glucosé à 5 % ou 10 % pendant 24 à 48 heures. L'étiologie de cette hypoglycémie sera

toujours recherchée : médicament hypoglycémiant (insuline, sulfamides, bêtabloquant...), alcool, stress, infection, traumatisme...

4.1.3 L'acidose lactique

On la trouve principalement chez les sujets âgés ou traités par biguanides. Le diagnostic est difficile : elle se caractérise par une hyperglycémie, une acidose avec trou anionique, une hyperkaliémie. Elle est mortelle dans 30 à 50 % des cas. Le traitement repose sur une oxygénothérapie et une correction de l'acidose par des bicarbonates.

4.1.4 L'acidocétose métabolique

Elle survient plus souvent chez le diabétique de type I mais peut survenir de temps en temps chez le diabétique de type II en situation de stress biologique (infection, intervention chirurgicale). Elle résulte d'une carence profonde en insuline empêchant la pénétration de glucose dans la cellule. Elle se caractérise par un pH inférieur à 7,2 et une hyperglycémie supérieure à 3 g/L (16,7 mmol/L).

Le traitement repose sur la correction de la volémie, des désordres électrolytiques, de la carence en insuline et de la glycémie.

4.2 Les complications dégénératives [22] [23] [24] [25]

Ce sont les complications chroniques du diabète : elles sont divisées en complications microangiopathiques et macroangiopathiques. Elles sont toutes les deux liées aux effets de l'hyperglycémie chronique sur les différents organes.

4.2.1 Les complications microangiopathiques

Elles sont liées à l'atteinte des artérioles d'un diamètre inférieur à 200 µm.

4.2.1.1 La rétinopathie diabétique

La cécité touche 20 fois plus les diabétiques que le reste de la population. La rétinopathie est déjà présente dans 10 à 20 % des cas au moment du diagnostic de la maladie, mais la baisse d'acuité visuelle n'est détectable par le malade qu'à un stade avancé. Il s'agit d'une pathologie de la micro-vascularisation rétinienne. On a, d'un côté, des lésions non prolifératives qui sont les premières à être détectables sous forme de micro-anévrismes dus au départ à un épaissement de la membrane basale des capillaires

pouvant se compliquer jusqu'à l'ischémie. Et d'un autre côté, on a des lésions prolifératives qui vont aboutir à la perte progressive de l'acuité visuelle : cela résulte du développement de tissus fibreux à la surface rétinienne et papillaire.

Le traitement fait appel au laser pour la rétinopathie proliférante. Cela diminue considérablement le risque de cécité. Cependant l'idéal reste d'atteindre les équilibres glycémique et tensionnel pour diminuer l'incidence de la rétinopathie, ralentir sa progression et éviter les effets indésirables du laser.

4.2.1.2 La néphropathie diabétique

Il s'agit d'une glomérulopathie : dès l'apparition de l'hyperglycémie, le débit de filtration glomérulaire augmente. L'hyperglycémie chronique entraîne une protéinurie majoritairement constituée d'albumine, une hypertension artérielle et un déclin rapide de la fonction glomérulaire. A un stade avancé, on observe, en plus de la diminution de la filtration, une microalbuminurie supérieure à 50 mg/24 h. Dans le diabète de type II, 23 à 30 % des patients sont atteints de cette microalbuminurie, et 20 % d'entre eux seront atteints d'insuffisance rénale terminale qui nécessitera donc le recours à la dialyse.

Le traitement repose, dans sa phase initiale, sur la correction de l'hypertension, afin de retarder le recours à la dialyse.

4.2.1.3 Neuropathie diabétique

Après 25 ans d'évolution de la maladie, 50 % des diabétiques présenteront une neuropathie. C'est un trouble de la sensibilité parfois accompagné de douleurs neuropathiques. On distingue principalement trois grands types de neuropathie : les neuropathies démyélinisantes distales sensitivomotrices, les mononeuropathies et les neuropathies autonomes.

Ce sont ces neuropathies qui, en supprimant la perception douloureuse, vont retarder les prises en charge des lésions originelles au niveau des pieds (ongle incarné, durillons...), et entraîner ce que l'on appelle « le pied du diabétique ». Il existe un auto-entretien de ces lésions à cause de troubles sensitivomoteurs qui induisent des points d'appui anormaux et des anomalies de vascularisation. Le diabète est en effet la première cause d'amputation non traumatique: on dénombre environ 8 000 amputations par an en France.

4.2.2 Les complications macroangiopathiques

Ces complications sont liées à l'atteinte des gros vaisseaux dont le diamètre est supérieur à 200 μm . Elles représentent l'essentiel des complications du diabète puisqu'elles sont responsables de 60 à 70 % de la mortalité chez les diabétiques, dont la moitié par ischémie myocardique, contre 30 % dans le reste de la population. Les facteurs de risques sont pourtant les mêmes que ceux de la population générale (HTA, dyslipidémie, tabagisme...) ; le diabète semble donc les potentialiser.

Ces complications sont dues à l'association de deux types d'anomalies histopathologiques :

- **d'abord l'athérome**, accumulation progressive de lipides et d'éléments fibreux dans les artères, qui peut se compliquer en sclérose ou en thrombose,
- **ensuite l'arthériosclérose**, sclérose de la paroi artérielle pure (non athéromateuse) et diffuse.

5. FACTEURS GENETIQUES [10] [26]

Il est généralement admis que la genèse de la maladie est associée à la fois à des facteurs génétiques et environnementaux. L'origine génétique du diabète de type II n'a pu être mise en évidence que chez un petit nombre de patients.

Cependant, une large majorité des personnes atteintes de cette maladie, (80 %), semble avoir un héritage polygénétique qui agit de concert avec les facteurs environnementaux. En effet, si un des deux parents est diabétique de type II, les risques pour l'enfant sont de 25 à 30 % et de 50 % si les deux parents le sont, contre environ 5 % dans la population générale française. La fréquence du diabète dans certaines populations plaide aussi pour une origine génétique : on le retrouve en effet chez au moins 50 % des indiens Pima et de certaines populations d'îles du Pacifique. De plus, dans ces populations des îles, le brassage génétique fait diminuer l'incidence de la maladie : en effet on passe de 83 % chez les insulaires d'origine à 17 % chez les sujets « mélangés ».

Des études chez des jumeaux ont permis de mettre en évidence une forte contribution génétique. Par exemple, des données épidémiologiques ont montré une concordance élevée, de 80 à 90 %, chez des jumeaux homozygotes et de 40 à 50 % chez des jumeaux hétérozygotes. Cependant, seulement 2 à 5 % des diabètes de type II sont associés à une anomalie moléculaire définie.

Les hypothèses actuelles pour l'étude moléculaire du diabète sont basées sur l'hypothèse « maladie commune/variant commun » : en effet, le diabète résulterait de la présence de nombreux allèles qui apparaissent chacun à une grande fréquence dans la population générale. Ces derniers vont être associés de façon diverse selon les individus. A son échelle, chaque allèle ne va avoir que peu d'effet sur le développement du diabète, mais, associé et sous l'influence de circonstances environnementales, il risque d'entraîner un effet sur la variance de la glycémie. Bien que de nombreuses recherches aient été entreprises dans ce domaine, les résultats se sont avérés un peu décevants (quelques gènes « candidats » ont été cependant découverts).

PRISE EN CHARGE DU DIABETE ET DIFFERENTES CLASSES D'ANTIDIABETIQUES ORAUX

1. PRINCIPE DE LA PRISE EN CHARGE ET SUIVI DU TRAITEMENT [27] [28]

Le traitement doit avoir trois objectifs principaux de prise en charge :

- la normalisation de la glycémie (limite l'évolution de la maladie) ;
- la correction des facteurs de risques cardiovasculaires associés (HTA, tabac, dyslipidémie,...) ;
- la prévention des complications.

Le principal moyen de suivi de l'efficacité du traitement va être le dosage de l'hémoglobine glycosylée ou glyquée (HbA_{1c}). Contrairement à la glycémie, qui nous indique la quantité de sucre dans le sang à un instant donné, l' HbA_{1c} reflète la moyenne des glycémies au cours des 2 ou 3 derniers mois puisque la demi-vie des hématies est de 60 jours. En effet, le glucose va se fixer sur les différentes protéines, dont les érythrocytes, au *pro rata* de sa concentration dans le sang. Dans le cas du diabète de type II, l'objectif optimal est une valeur inférieurs à 6,5 % : dans ce cas, il n'y aura pas lieu de modifier le traitement en l'absence d'effets secondaires.

Le principe de la prise en charge se fait selon l'évolution de l'hémoglobine glyquée (figure 5) et peut aller des simples mesures hygiéno-diététiques jusqu'à une trithérapie associée à des injections d'insuline.

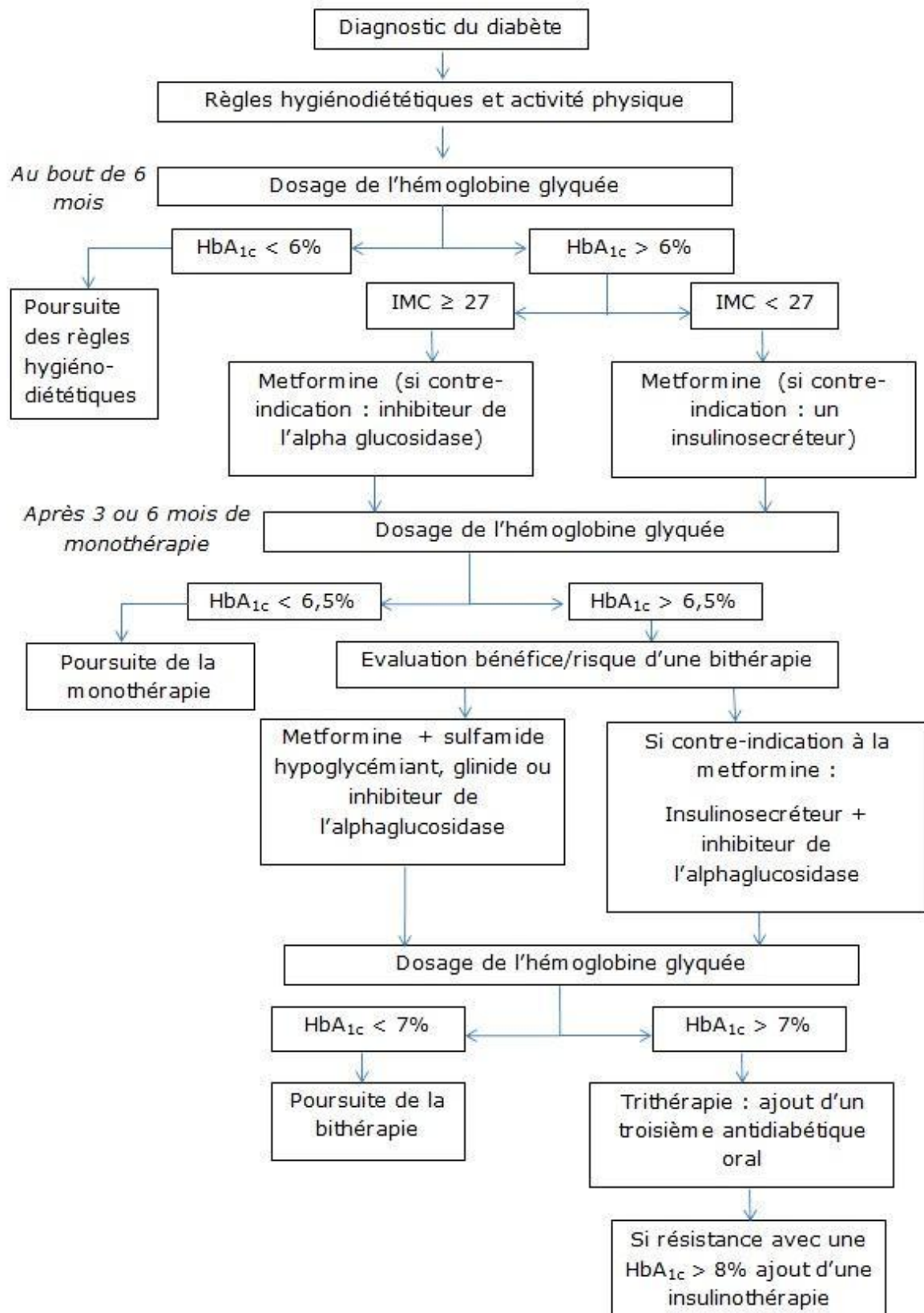


Figure 5 : prise en charge initiale [29]

L'autosurveillance de la glycémie ne doit pas être systématique ; elle est indiquée principalement chez les patients insulinotraités et doit être inscrite dans une démarche d'éducation du patient.

2. TRAITEMENT HYGIENO-DIETETIQUE [27] [28]

La prise en charge du diabète doit toujours commencer par une réduction pondérale : c'est le premier objectif de la prise en charge diététique si l'indice de masse corporel (IMC) est supérieur à 25, ce qui représente la majorité des cas. Toute perte de poids, même limitée, a un effet positif sur la glycémie. L'objectif peut être une perte de 5 à 10 % sur 6 à 12 mois. Si toutefois le poids est normal, une réduction des apports en lipides peut être bénéfique.

En réalité, les antidiabétiques oraux ne vont être prescrits, à de nombreux obèses, que pour pallier à la mauvaise mise en pratique des règles hygiéno-diététiques.

Il est cependant déconseillé de faire un régime à basses calories, c'est-à-dire inférieur à 1 200 calories par jour ; les diètes protéinées ont un mauvais pronostic sur le poids ultérieur. En fait, l'idéal est de restreindre de façon modérée les apports caloriques, entre 1 500 et 2 000 calories par jour en fonction de l'activité physique : c'est en effet plus facile à obtenir et cela donne de meilleurs résultats à terme.

2.1 Les glucides

Les glucides, diabolisés à tort, doivent représenter entre 45 et 50 % des apports journaliers : on va privilégier les glucides complexes. Le principal danger d'une hypoconsommation de glucides est d'entraîner une hyperconsommation de lipides en compensation qui pourrait être à l'origine de complications cardiovasculaires.

Contrairement aux idées reçues, les produits contenant du sucre du commerce, du saccharose, ne sont pas à interdire ; ils doivent cependant être consommés avec modération et pas en dehors des repas. Le pain et les féculents sont eux aussi à consommer en quantité contrôlée. Un fruit, de préférence frais mais éventuellement cuit ou sous forme de compote sans sucre ajouté doit être consommé à la fin de chaque repas.

2.2 Les lipides

Les apports en lipides doivent être limités à 35 % de la ration calorique quotidienne : il faut diminuer les acides gras saturés et privilégier les acides gras mono et poly-insaturés.

2.3 Les protéines

En ce qui concerne les protéines, elles ne doivent pas représenter plus de 15 % de la ration calorique journalière : les apports quotidiens recommandés correspondent à une à deux parts de viande, œufs ou poisson et à trois produits laitiers.

2.4 Conseils aux patients

Les consignes diététiques doivent toujours tenir compte des habitudes de vie des patients. Les conseils vont porter sur l'achat des aliments, leur préparation, le rythme de leur prise... En cas d'échec et sur demande du patient, un diététicien pourra établir une prescription chiffrée.

De plus, l'activité physique doit occuper une place importante dans la prise en charge du diabète : au moins 30 minutes trois fois par semaine.

3. LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Après plusieurs mois minimum de mise en place de règles hygiéno-diététiques et si la glycémie et l'hémoglobine glyquée ne se sont pas améliorées, on va passer au traitement médicamenteux selon le schéma vu précédemment (figure 5). Nous développons rapidement ici les différentes classes d'antidiabétique oraux.

3.1 Les activateurs de la sécrétion d'insuline [27] [30] [31] [32]

3.1.1 Les sulfamides hypoglycémiants

Les sulfamides sont des molécules simples utilisées dans des domaines variés de la thérapeutique (antibiotiques, diurétiques, antiépileptiques...). Ici, ils vont être prescrits pour leur pouvoir hypoglycémiant : ils stimulent la sécrétion d'insuline au niveau des cellules bêta du pancréas qui seront sensibilisées à l'action du glucose. Ils se lient à un récepteur nommé

SUR (sulfonyl urea receptor) situé sur la membrane plasmique et inhibent l'efflux de potassium de la cellule bêta. L'augmentation de cette sécrétion est indépendante du niveau glycémique : il y a donc un risque d'hypoglycémie. Ces médicaments augmenteraient aussi la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques (foie, muscle, tissus adipeux).

Les sulfamides se prennent généralement 10 à 15 minutes avant le repas en une à trois prises. Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques. Leurs demi-vies plasmatiques vont de 5 à 10 heures, sauf celles du chlorpropamide et du carbutamide qui dépassent 30 heures.

Bien que les sulfamides soient en général bien tolérés, l'effet indésirable principal reste l'hypoglycémie qui est dose-dépendante, favorisée par un surdosage, une inhibition de leur catabolisme, un exercice physique inhabituel ou la suppression d'un repas. Quelques cas d'effets indésirables à type de nausées, de vomissements ou d'effet antabuse peuvent survenir.

Les sulfamides hypoglycémisants sont capables d'abaisser l'hémoglobine glyquée de 1 à 1,5 %. De plus, l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) a montré que leur prise était associée à une réduction notable des complications micro-angiopathiques et rénales.

3.1.1.1 A très longue durée d'action : supérieure à 24 heures

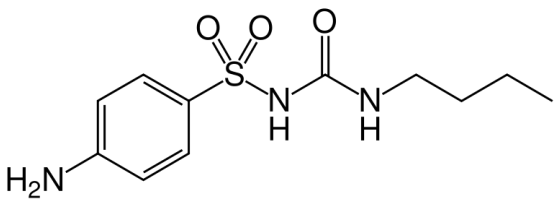
Carbutamide	GLUCIDORAL® (n'est plus commercialisé)	
-------------	---	--

Tableau 2 : sulfamide à très longue durée d'action

3.1.1.2 A longue durée d'action : entre 12 et 24 heures

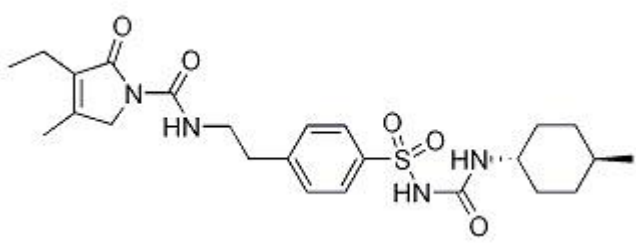
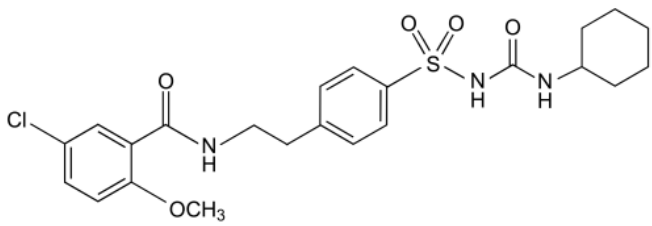
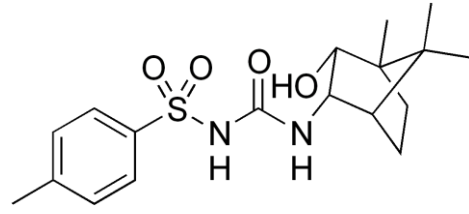
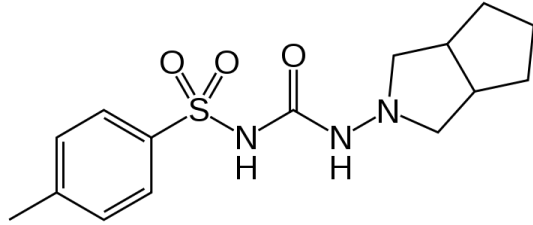
Glimépiride	AMAREL [®]	
Glibenclamide	DAONIL [®] HEMIDAONIL [®]	
Glibornuride	GLUTRIL [®] (n'est plus commercialisé)	
Gliclazide	DIAMICRON [®] GLYDIUM [®]	

Tableau 3: Sulfamides à durée d'action intermédiaire

3.1.1.3 A durée d'action moyenne : moins de 12 heures

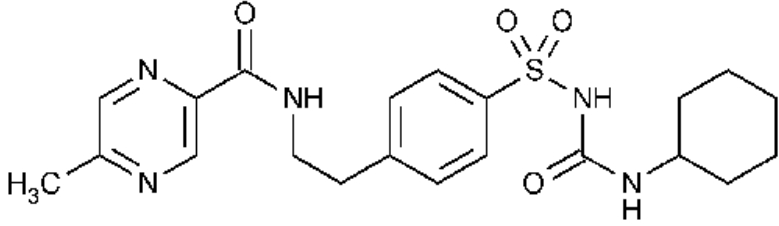
Glipizide	GLIBENESE® MIBIDIAB® OZIDIA LP® (> 24 h)	 <p>The chemical structure of Glipizide consists of a pyrimidine ring with a methyl group at the 6-position. This ring is connected via a carbonyl group to a secondary amine, which is further linked to a benzene ring. The benzene ring has a sulfonamide group (-SO₂NH-) at the para position, which is connected to another secondary amine, and finally to a cyclohexane ring.</p>
-----------	--	---

Tableau 4 : Sulfamides à durée d'action moyenne

3.1.2 Les glinides

Ce sont des dérivés de l'acide carbamoyl-méthyl-benzoïque ayant une activité hypoglycémiant rapide, puissante et brève. Ils stimulent la sécrétion d'insuline au niveau des cellules bêta par le même mécanisme d'action que les sulfamides hypoglycémiant mais avec un site d'action distinct (récepteur SUR-1). Ils permettent de diminuer la glycémie postprandiale, la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée.

Une seule molécule est commercialisée en France : le répaglinide sous le nom de NOVONORM® en comprimés à 0,5 - 1 ou 2 mg.

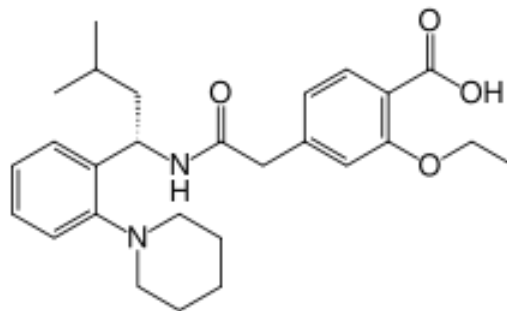


Figure 6 : structure chimique du répaglinide

Il est conseillé de prendre le répaglinide avant chacun des principaux repas pour éviter l'hyperglycémie postprandiale (si un repas est sauté, on supprime la prise du répaglinide aussi). Sa demi-vie est très courte : 1 heure.

De plus, il faut faire attention, car il est sensible aux interactions médicamenteuses à cause d'une forte liaison aux protéines plasmatiques (98 %) et car il est entièrement métabolisé par les CYP 3A4 et 2C8. Il

faut donc un suivi particulier lors de la prescription d'inhibiteurs de CYP 2C8 (gemfibrozil, triméthoprime) et du CYP 3A4 (macrolides, antifongiques azolés, antirétroviraux antiprotéases, jus de pamplemousse...).

Il n'y pas d'effets indésirables majeurs fréquents : les hypoglycémies vont être modérées et favorisées par une insuffisance rénale sévère, une activité physique inhabituelle... Quelques effets indésirables intestinaux rares (nausées, douleurs intestinales) peuvent aussi survenir.

Le pouvoir hypoglycémiant est proche de celui des sulfamides : la diminution de l'hémoglobine glyquée sera d'environ 1 %. Mais l'association avec un sulfamide n'apporte aucun bénéfice.

3.2 Les potentialisateurs des effets de l'insuline [27] [30] [33] [34] [35]

3.2.1 Les biguanides

Cette classe n'est représentée en France que par la metformine (GLUCOPHAGE[®], DIABAMYL[®], STAGID[®]...). Bien que ce soit une ancienne famille médicamenteuse, la metformine reste le traitement de première intention du diabète de type II, non insulino-dépendant.

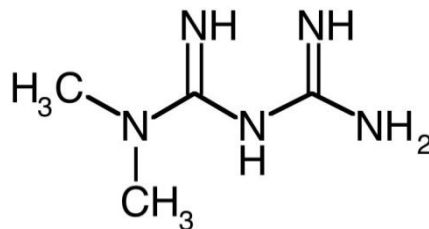


Figure 7 : structure chimique de la metformine

Son activité nécessite la présence d'insuline endogène ou exogène mais la metformine ne stimulera pas sa sécrétion : donc aucun risque d'hypoglycémie. Elle agit principalement par réduction de la néoglucogenèse hépatique mais aussi, dans une moindre mesure, par l'augmentation de l'utilisation périphérique du glucose et une diminution de son absorption intestinale. Cependant son mécanisme d'action est encore mal défini.

Elle permet de réduire, voire de normaliser la glycémie, indépendamment du poids du patient, de son âge et de l'ancienneté de son diabète. Elle entraîne une diminution de l'hémoglobine glyquée de 1 à 2 % et c'est la seule molécule ayant fait preuve d'une réduction de la mortalité cardiovasculaire en monothérapie.

Les effets indésirables les plus courants sont des troubles digestifs dose-dépendants tels que nausées, diarrhées... Une administration en fin de repas permet de les limiter mais ils disparaissent dans la plupart des cas au bout d'une quinzaine de jours de traitement. Il est à noter que c'est le seul antidiabétique oral qui n'est pas associé à une prise de poids.

L'effet indésirable le plus redouté est l'acidose lactique : bien que rare, elle est mortelle dans 50 % des cas. Elle est favorisée par l'insuffisance rénale ou hépatique, l'intoxication éthylique, l'hypoxie qui sont des contre-indications à la prise de metformine.

Il faut bien penser à arrêter le traitement par metformine un à deux jours avant et jusqu'à deux jours après l'injection de produits de contraste iodé (potentiellement néphrotoxiques) puisque cela risque de favoriser l'acidose lactique. Il en est de même en cas d'intervention chirurgicale avec anesthésie.

3.2.2 Les glitazones

Les glitazones, ou les thiazolidinediones, étaient représentés en France par deux molécules :

- la rosiglitazone AVANDIA® (ou AVANDAMET® si elle est associée à la metformine), retirée du marché français en septembre 2011.

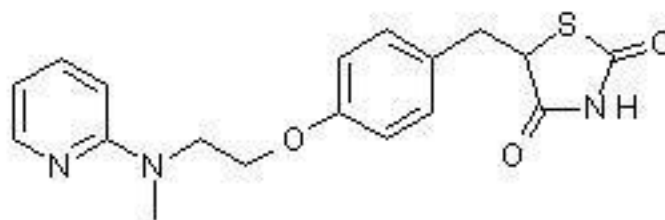


Figure 8 : structure chimique de la rosiglitazone

- la pioglitazone ACTOS[®] (ou COMPETACT[®] si elle est associée à la metformine), retirée en juillet 2011.

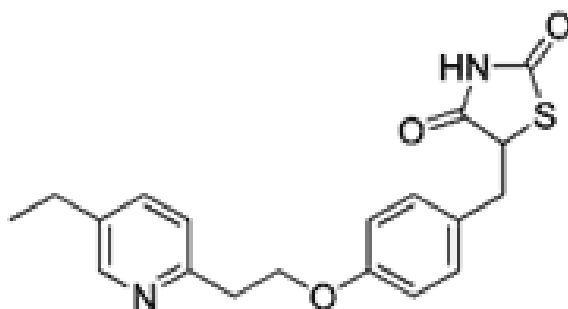


Figure 9 : structure chimique de la pioglitazone

Ces molécules ne stimulent pas la sécrétion d'insuline, elles potentialisent son action en réduisant l'insulinorésistance au niveau des muscles, du foie et des tissus adipeux. Ce sont des agonistes des récepteurs PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), récepteurs nucléaires principalement exprimés au niveau des tissus adipeux, des muscles, du foie et du cerveau.

L'AMM (autorisation de mise sur le marché) de ces deux molécules a été suspendue dans l'attente de leur réévaluation : la rosiglitazone à cause du risque d'insuffisance cardiaque par rétention hydrique et la pioglitazone à cause d'une élévation du risque de cancer de la vessie. Cependant la pioglitazone a vu, selon le comité des médicaments à usage humain, son rapport bénéfice/risque demeurer positif chez certains patients qui ne peuvent bénéficier d'autres traitements. Ce produit, déremboursé depuis le 1^{er} décembre 2011, reste non commercialisé en France.

3.3 Les inhibiteurs de l'absorption digestive des glucides [30] [36]

Les alpha-glucosidases sont des enzymes de la bordure en brosse des entérocytes. Elles hydrolysent les polysaccharides non absorbables en monosaccharides absorbables (glucose, fructose). Par l'inhibition compétitive et réversible de ces enzymes, on réduit et retarde l'absorption digestive du glucose et ainsi l'hyperglycémie postprandiale.

Les molécules de cette classe vont donc diminuer l'action de ces enzymes : aucun risque d'hypoglycémie ou d'acidose lactique. Il faut

cependant reconnaître que l'action des inhibiteurs des alpha-glucosidases sur l'équilibre glycémique est modeste par comparaison avec les autres classes médicamenteuses : diminution de l'HbA_{1c} de 0,5 à 1 %. On va donc limiter leur utilisation à des patients présentant des contre-indications à d'autres classes ou chez ceux dont la valeur de l'hémoglobine glyquée est proche de celle recherchée.

On trouve deux molécules.

- L'acarbose (GLUCOR[®]) à 50 ou 100 mg : c'est un pseudotétrасaccharide qui se fixe avec une très grande affinité aux alpha-glucosidases et les inhibe. Le médicament doit être pris en début de repas et est peu absorbé par le tube digestif.

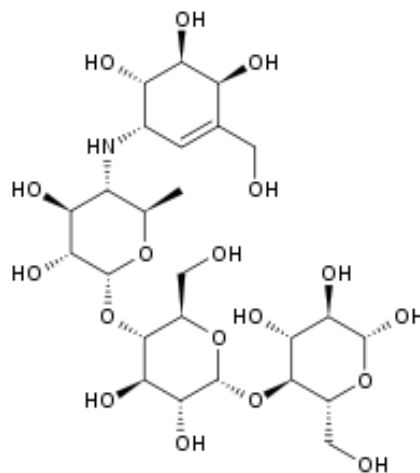


Figure 10 : structure chimique de l'acarbose

- Le miglitol (DIASTABOL[®]) agit aussi au niveau de l'intestin, mais contrairement à l'acarbose, il est absorbé par le tube digestif avec une biodisponibilité variant de 60 à 90 % selon la dose administrée.

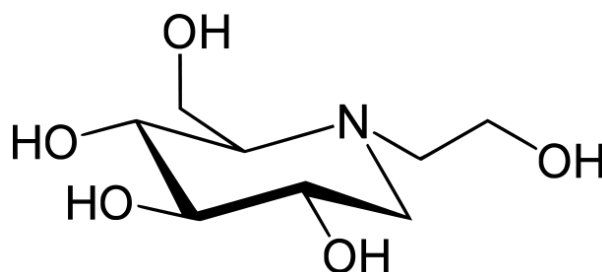


Figure 11: structure chimique du miglitol

Le principal effet indésirable de ces médicaments est d'induire des troubles digestifs tels que des douleurs abdominales, des flatulences, des diarrhées surtout en début de traitement : ils seront diminués avec une posologie d'instauration progressive.

INCRETINOMIMETIQUES ET INHIBITEURS DE LA DPP-4 (DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4)

Au cours d'un repas, la prise de nourriture va entraîner certaines adaptations physiologiques afin de favoriser l'absorption des nutriments et leur métabolisme. On va notamment trouver parmi ces adaptations la présence d'hormones gastro-intestinales, les incrétines, qui vont favoriser la sécrétion d'insuline et donc le métabolisme du glucose.

1. INCRETINES ET EFFET INCRETINE [37] [38] [39] [40]

Le concept d'incrétine est apparu au début du vingtième siècle : Bayliss et Starling découvrent un facteur produit par l'intestin qui stimule les sécrétions du pancréas. En 1906, Albert V. Moore suggère que certains facteurs produits par la muqueuse intestinale en réponse à une prise alimentaire pourraient stimuler la sécrétion d'insuline et ainsi diminuer la glycémie. En 1929, La Barre décrit une activité hormonale qui dérive de l'intestin et augmente la réponse endocrine du pancréas. C'est lui qui va introduire pour la première fois le terme d'incrétine : « **hormone intestinale qui stimule la sécrétion d'insuline** ».

L'effet incrétine va être observé pour la première fois par Elrick et McIntrey de façon indépendante et quasiment simultanément en 1964. En comparant l'administration entérale et intraveineuse du glucose, la réponse insulinique est plus importante dans le cas de l'administration orale : la différence de sécrétion représente ce que l'on appelle « l'effet incrétine » (figure 12).

Cette augmentation de la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas peut aussi survenir à la suite de l'ingestion d'acides gras. On estime que 50 à 70 % de l'insuline sécrétée pendant un repas résulte de l'effet incrétine. Il existe donc une ou plusieurs hormones digestives responsables qu'il va falloir identifier.

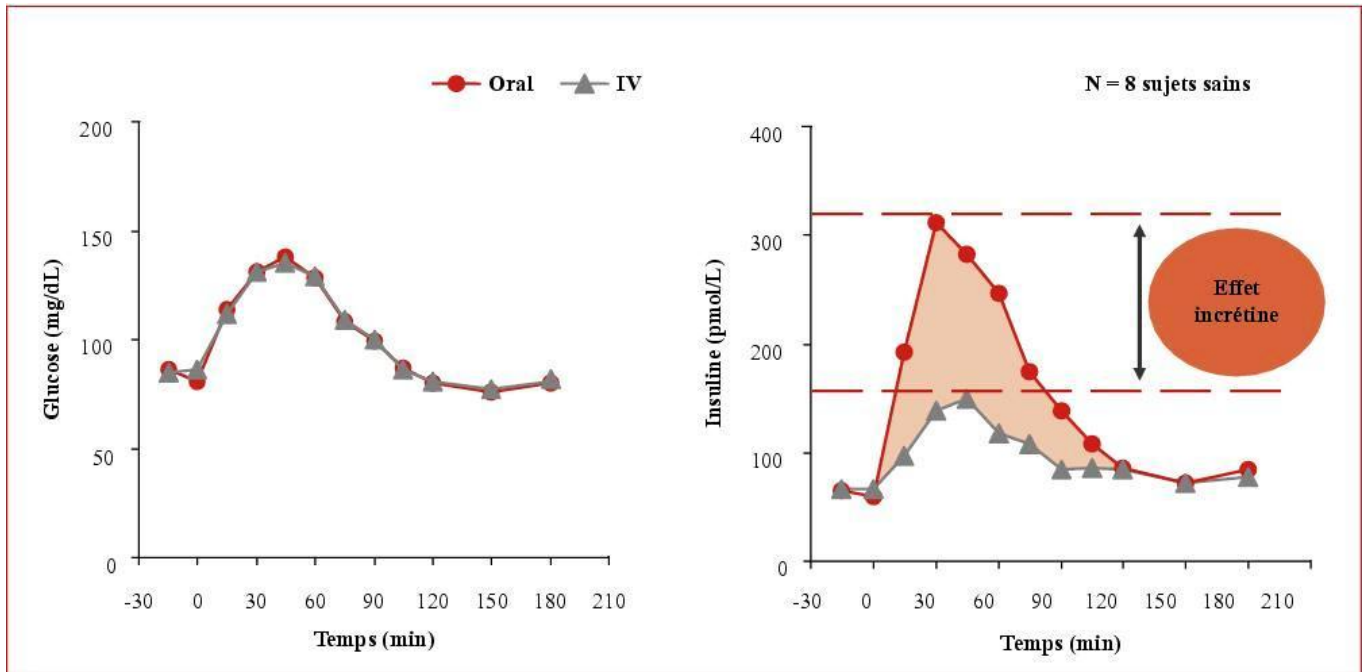


Figure 12 : "Effet incrétine" : amplification de l'insulinosécrétion

[37]

1.1 Les différentes incrétines

Deux hormones ont été isolées et entrent dans la définition des incrétines. D'abord, en 1973, le GIP, *gastric inhibitor polypeptide*, nommé ainsi pour sa capacité à inhiber la sécrétion d'acide gastrique, puis devenu *glucose-dependent insulintropic polypeptide*. C'est un peptide sécrété par les cellules K du duodénum composé de 42 acides aminés provenant du clivage d'un propeptide de 153 acides aminés. Il a tout d'abord été connu pour diminuer les sécrétions pancréatiques et la motilité gastrique. Le cerveau, le cœur et les os seraient aussi des cibles du GIP.

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

Il est dégradé sur sa partie N-terminale par une enzyme, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

Cependant, le GIP seul ne peut pas être responsable de l'effet incrétine. La seconde hormone est le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), découverte en 1984. C'est un membre de la superfamille du glucagon. Le gène du proglucagon (figure 13) est situé sur le bras long du chromosome 2. Il code, non seulement pour le glucagon, mais aussi, entre autres, pour deux peptides : le GLP-1 et le GLP-2, qui ont une homologie d'environ 50% avec le glucagon. Seul le GLP-1 est capable de stimuler la sécrétion d'insuline et va nous intéresser ici.

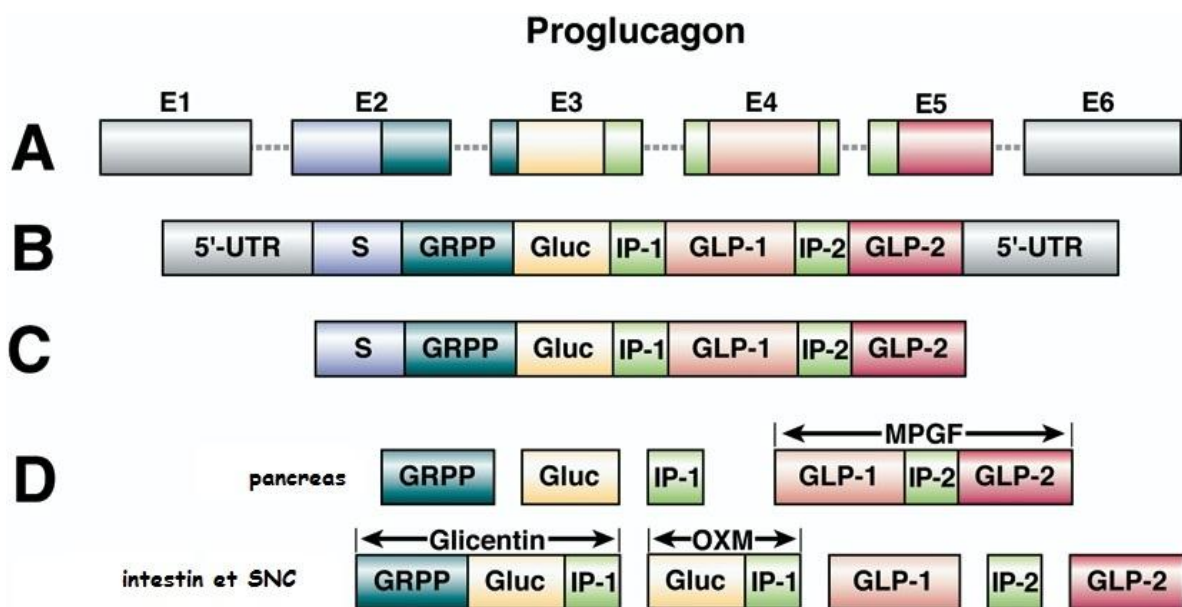


Figure 13 : le gène du proglucagon (A) est composé de 6 exons transcrits (B et C) de manière différentielle selon les tissus. Il code notamment pour le glucagon mais aussi pour de nombreuses autres protéines dont le GLP-1 [41]

1.2 Physiologie et rôle du GIP et du GLP-1

Il existe deux formes du GLP-1 biologiquement actives : le GLP-1₇₋₃₇ et le GLP-1₇₋₃₆ ; ce dernier représente 80 % du GLP-1 circulant. Ils ont tous les deux une demi-vie et une activité biologique équivalentes.

1.2.1 Synthèse, sécrétion et dégradation du GLP-1

Le gène codant pour l'expression du proglucagon est situé dans les cellules du pancréas, de l'intestin et des neurones. Il est dans un premier temps un peptide immature de 37 acides aminés, puis est clivé en une forme active de 30 acides aminés. Les concentrations plasmatiques de

GLP-1 sont extrêmement faibles à jeun. Sa sécrétion est essentiellement stimulée par le glucose, les acides gras et la taille du repas.

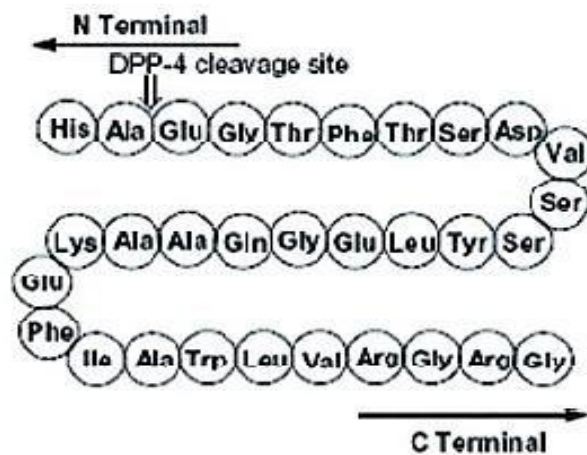


Figure 14 : le GLP-1 et son site de clivage par la DPP-IV

La sécrétion du GLP-1 est initiée dès les premières minutes d'absorption duodénale et jéjunale des nutriments par les cellules L encodrine de l'iléon et du côlon, alors qu'elles se trouvent principalement dans la partie distale de l'intestin. Cela suggère donc que sa sécrétion est contrôlée par des facteurs neuroendocriniens initiés par l'entrée des nutriments dans la partie proximale du tube digestif, plutôt que par une action directe. Il est probable que le système parasympathique, par l'intermédiaire du nerf vague, soit l'un des facteurs responsables de cette sécrétion rapide. Le GLP-1 est rapidement libéré dans la circulation générale après l'ingestion orale de nourriture ; cette sécrétion se fait de façon biphasique. La première phase, 10 à 15 minutes après la stimulation, et la seconde, un peu plus tard, 30 à 60 minutes après la prise de nourriture.

La demi-vie du GLP-1 dans la circulation est inférieure à 2 minutes. Il est rapidement dégradé par une glycoprotéine ubiquitaire composée de deux sous-unités de 120 kDa, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), connue aussi sous le nom de CD26 au niveau des lymphocytes T. Elle clive la forme active du GLP-1 au niveau de l'extrémité N-terminale, générant un peptide, GLP-1₉₋₃₆ ou GLP-1₉₋₃₇, inactif voire ayant une activité antagoniste. Cette forme a une affinité 100 fois moindre pour les récepteurs du GLP-1 : la conséquence de tout cela est que plus de la moitié du GLP-1 qui entre dans la circulation générale au niveau de la

veine porte a déjà été inactivée par la DPP-4. La forme active arrivant au niveau du pancréas représente seulement 10 à 20 % des différentes formes du GLP-1.

1.2.2 Mécanisme d'action

L'action du GLP-1 est la résultante de sa fixation à un récepteur à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G qui contient aussi des récepteurs pour le glucagon, le GLP-2 et le GIP. Ces récepteurs sont localisés au niveau de nombreuses cellules : cellules α , β et δ du pancréas, cellules du cœur, de l'estomac, de plusieurs régions cérébrales dont l'hypothalamus, des fibres afférentes du nerf vague du tube digestif, du tractus gastro-intestinal. La fixation du GLP-1 sur le récepteur provoque l'activation d'une adénylate-cyclase entraînant l'augmentation intracellulaire de l'AMP cyclique. Il induit aussi une dépolarisation de la cellule qui fait augmenter la concentration cytotolytique de calcium : dans la cellule β , cela stimule l'exocytose des granules de sécrétion de l'insuline.

1.2.3 Effet physiologique du GLP-1

Les actions du GLP-1 ont toutes pour point commun de contribuer à l'amélioration de la tolérance du glucose (figure 15, tableau 5). Cependant, la demi-vie très courte de cette hormone suggère une action indirecte : pas uniquement par fixation sur son récepteur, mais peut-être en se fixant sur des récepteurs situés dans la région hépato-portale qui activent des afférences vagales en direction de l'hypothalamus.

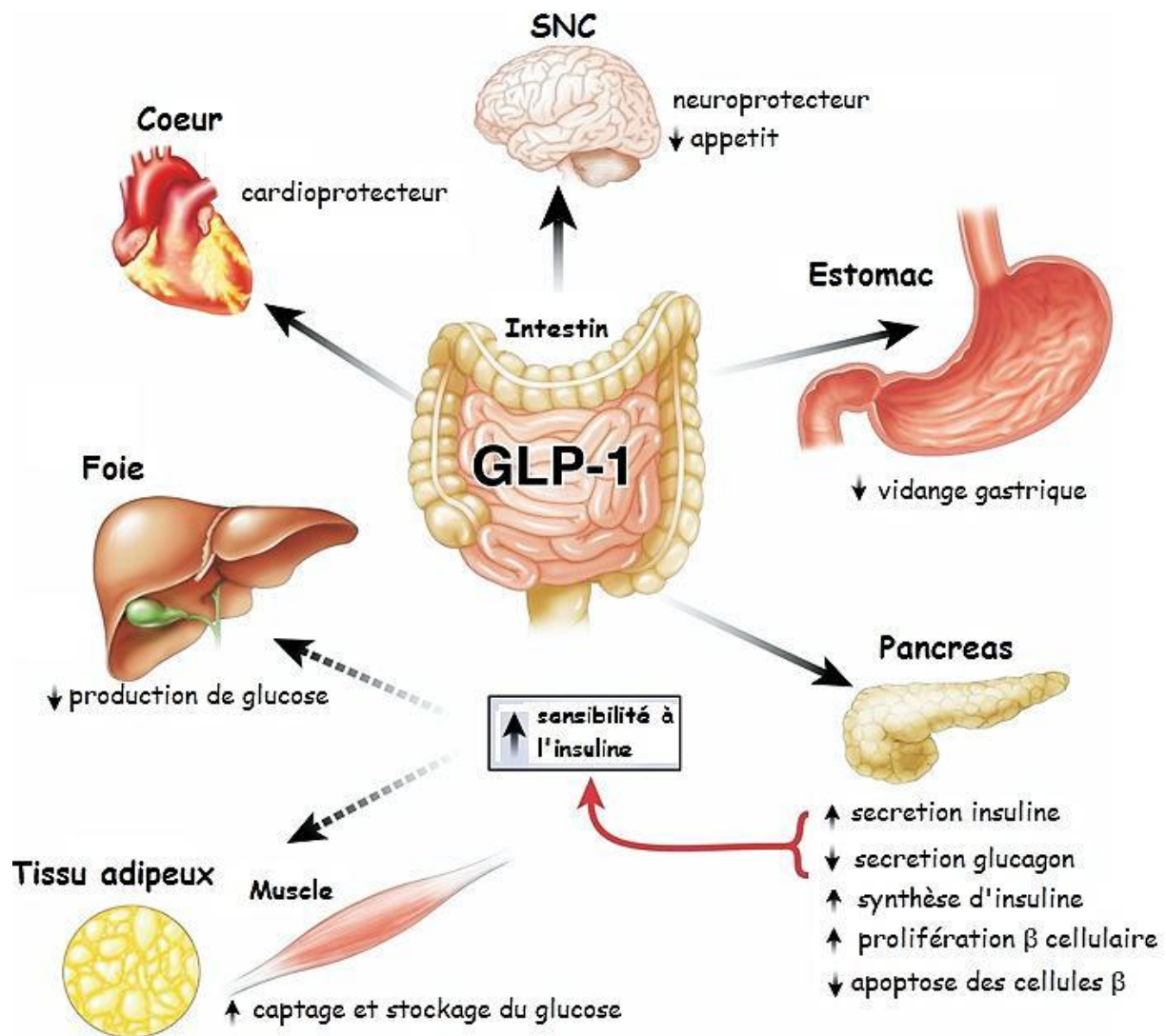


Figure 15 : effets physiologiques du GLP-1 [41]

1.2.3.1 Effets sur le pancréas

1.2.3.1.1 Stimulation de la sécrétion d'insuline

C'est pour cette fonction insulinothropique qu'est essentiellement connu le GLP-1. Cette propriété est strictement glucose-dépendante, puisqu'elle disparaît pour des concentrations en glucose plasmatique normale (4,5 mmol/L) : **il ne provoque donc pas d'hypoglycémie**. Sa sécrétion est pulsatile et c'est une action directe par fixation du GLP-1 sur son récepteur.

1.2.3.1.2 Inhibition de la sécrétion de glucagon

Le GLP-1 inhibe la sécrétion de glucagon par une action sur la cellule alpha. En effet, chez les sujets atteints de diabète de type I et donc dépourvus de cellules bêta fonctionnelles, un traitement par le GLP-1 induit une amélioration de la glycémie à jeun par diminution de la sécrétion de glucagon. Cet effet est aussi glucose-dépendant.

1.2.3.1.3 Effets protecteurs sur les cellules pancréatiques

Les effets trophiques et protecteurs du GLP-1 sur les cellules β ont été démontrés chez l'homme. Il stimule la prolifération et la néogénèse des cellules β *in vitro* et les protège contre l'apoptose induite par la glucotoxicité, la lipotoxicité ou la glucolipotoxicité.

1.2.3.2 Effets extra-pancréatiques

Le GLP-1 va entraîner une perte de poids ; cette dernière est due à deux propriétés : au niveau cérébral, il diminue à faible dose l'appétit et la prise alimentaire et au niveau de la sphère gastro-intestinale, il inhibe la motilité gastrique. Il va aussi améliorer la sensibilité à l'insuline avec majoration de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques.

D'autres actions du GLP-1 vont pouvoir aussi avoir un intérêt dans la prise en charge du diabète de type II, puisqu'il est aussi responsable d'une diminution de la concentration postprandiale de triglycérides et à jeun ou postprandiale de celle des acides gras libres. Il diminue aussi la pression diastolique du ventricule droit.

1.2.4 Rôle du GIP

Le GIP, l'autre incrétine, appartient aussi à la super famille du glucagon. Il présente une homologie de 68 % avec le GLP-1. Secrété par les cellules K

endocrines du duodénum et du jéjunum proximal, aussi en réponse à l'absorption de nutriments et en particulier de glucose et de lipides : plus précisément, c'est le taux d'absorption qui favorise la libération du **GIP**, plus que la simple présence des nutriments. Il est aussi rapidement inactivé par la **DPP-4**, mais avec une affinité moins importante, c'est pourquoi sa demi-vie est plus longue : de 5 à 7 minutes.

Il agit par l'intermédiaire d'un récepteur distinct à sept domaines, couplé à la protéine **G**. Ces récepteurs sont exprimés sur les cellules β principalement, et en faible quantité dans le tissu adipeux et au niveau du système nerveux central.

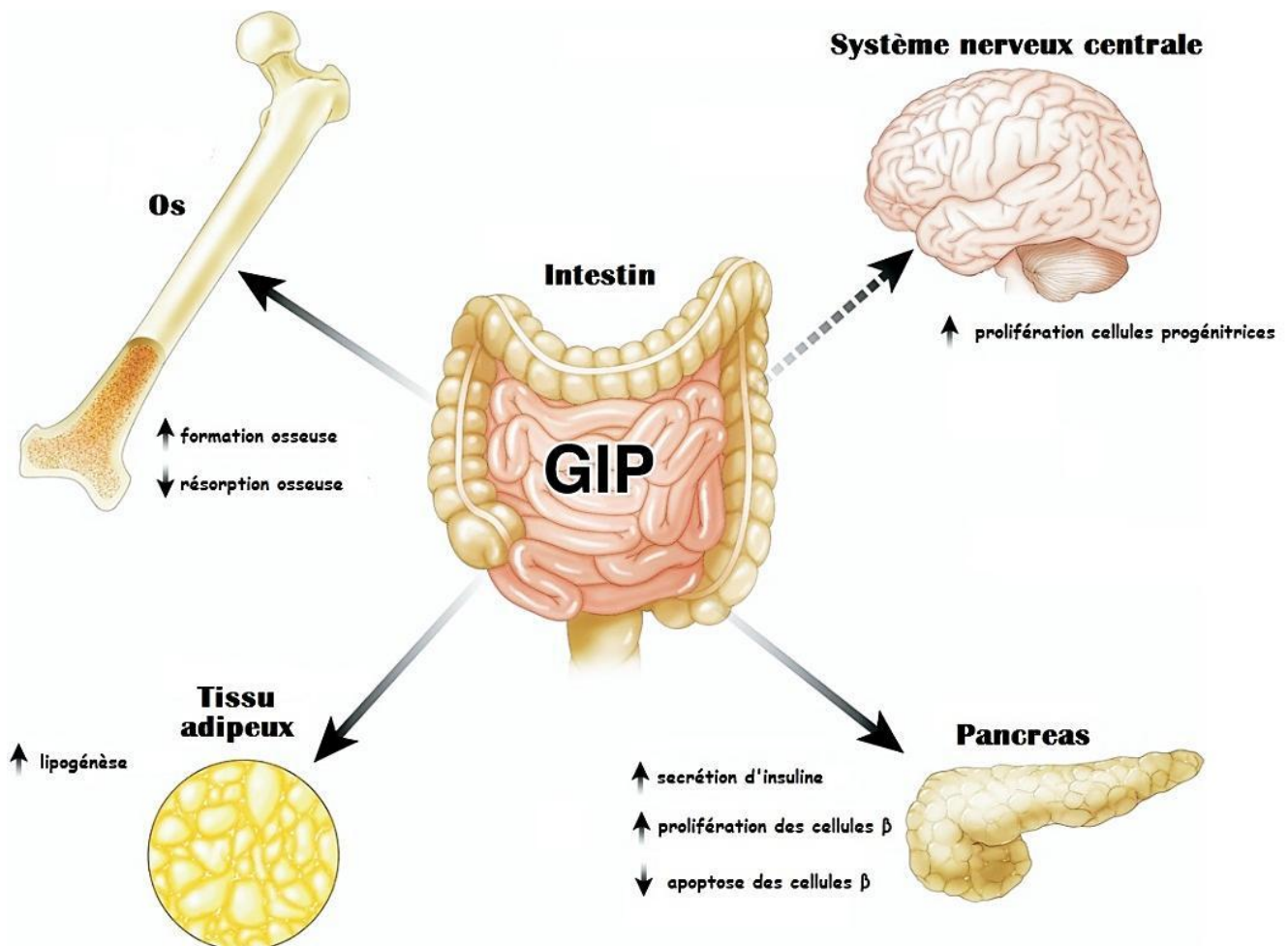


Figure 16 : effets physiologique du **GIP** [41]

Il a d'abord été identifié pour inhiber l'acidité gastrique (à des doses supra-physiologiques). Au niveau pancréatique, ses actions sont analogues à celles de GLP-1. Il agit aussi sur l'homéostasie glucidique : il augmente la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante mais il provoquerait une augmentation de la sécrétion du glucagon et n'agit pas sur le poids car il ne diminue pas la vidange gastrique. Il agit en synergie avec le glucose pour stimuler la prolifération cellulaire et améliorer la survie du pancréas.

Au niveau central, le GIP est détectable dans plusieurs régions du cerveau : cortex cérébral, hippocampe et bulbe olfactif. Il pourrait jouer un rôle dans la prolifération des cellules progénitrices neuronales. Il favorise aussi dans le tissu adipeux la lipogenèse. Il agit sur le tissu osseux en augmentant l'activité des ostéoblastes et en augmentant la densité minérale et c'est un inhibiteur de la résorption osseuse.

	GIP	GLP-1
Sécrétion d'insuline	Stimulée	Stimulée
Sécrétion de glucagon	-	Inhibée
Prise alimentaire	-	Réduite
Vidange gastrique	-	Ralentie
Synthèse d'insuline	-	Stimulée
Prolifération β cellulaire	Favorisée	Favorisée

Tableau 5 : comparaison des principales caractéristiques du GLP-1 et du GIP

1.3 Altération de l'effet incrétine dans le diabète de type II [37] [42]

Au cours du diabète de type II, très rapidement, il est apparu que cet effet incrétine était considérablement réduit. Dans la figure 17, on peut comparer la responsabilité de l'effet incrétine dans la potentialisation de la sécrétion d'insuline chez le sujet sain et chez le sujet diabétique. Chez le sujet sain, l'effet incrétine est mis en évidence par la mesure de la concentration d'insuline (il apparaît par son marqueur, le peptide C) après l'administration orale ou intraveineuse de glucose : on revoit donc qu'il est responsable de 60 % de la sécrétion d'insuline postprandiale. Par contre, chez le diabétique, il apparaît clairement que la glycémie est insuffisamment corrigée : la potentialisation de la sécrétion d'insuline n'est que de 8 %. Dans ce cas, l'effet incrétine est donc fortement altéré.

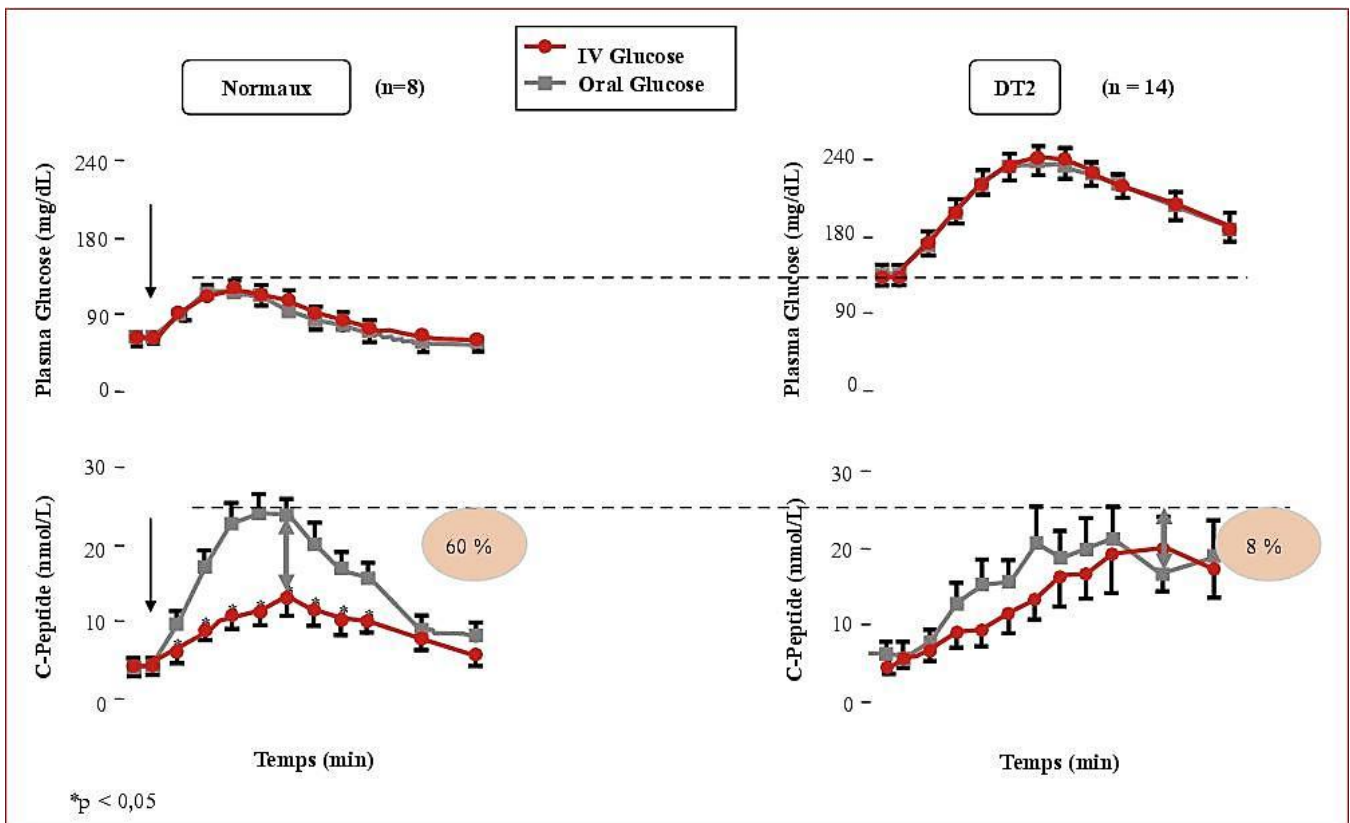


Figure 17 : altération effet incrétine au cours du diabète de type II [37]

L'altération de cet effet est due à une perte presque complète de l'effet insulinothrompe du GIP alors que sa sécrétion reste normale ou proche de la normale. Concernant le GLP-1, son effet insulinothrompe est conservé (figure 18), mais il y a une diminution de sa sécrétion.

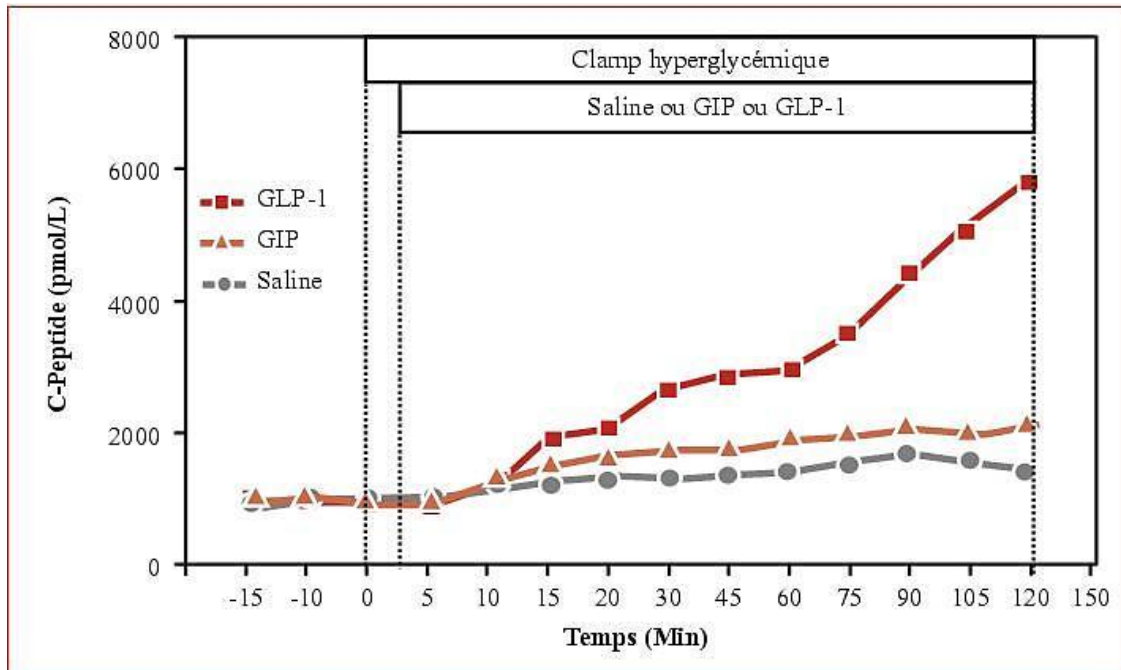


Figure 18 : effet insulinothrompe du GIP et du GLP-1 dans le diabète de type II [37]

C'est pourquoi, le GLP-1 est un très bon candidat pour le développement de molécules dans le traitement du diabète et qu'il va être préféré au GIP.

On va mettre au point deux stratégies thérapeutiques pour développer cette nouvelle classe d'antidiabétiques :

- soit administrer des molécules qui vont mimer l'action du GLP-1 pour pallier à sa diminution de sécrétion : les incrétinomimétiques ;
- soit inhiber l'action de la DPP-4 et ainsi prolonger l'activité du GLP-1 endogène : les inhibiteurs de la DPP-4

2. MEDICAMENTS DU SYSTEME INCRETINE

2.1 Incrétinomimétiques

Les incrétinomimétiques, ou analogues du GLP-1, sont une classe récente d'antidiabétiques. Elle est pour l'instant composée de deux molécules commercialisées en France : l'exénatide et le liraglutide (tableau 6). Toutes vont être sous forme d'injections sous-cutanées, dont la fréquence des administrations va varier en fonction de la demi-vie des molécules : elles sont en effet résistantes à l'action de la DPP-4.



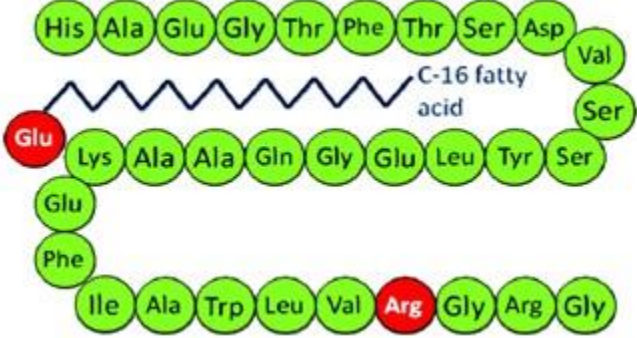
GLP-1	
Exénatide	
Liraglutide	

Tableau 6 : différence de structure entre le GLP-1 et ses analogues

2.1.1 Exénatide [30][43][44]

C'est le premier agoniste élaboré et approuvé pour un usage clinique en avril 2005 sur le marché américain et en novembre 2006 en Europe et commercialisé respectivement depuis juin 2005 et mai 2007. C'est la version synthétique de l'exendine-4, un peptide naturel isolé dans la salive d'un lézard venimeux du Nevada, d'Arizona et du Nouveau-Mexique *Heloderma suspectum* (monstre de Gila) dont la particularité est de faire seulement 3 à 4 repas par an ! Il a une homologie structurelle de 53 % avec le GLP-1 mais il est insensible à l'action de la DPP-4 grâce à la présence d'un résidu glycine en position N-2 à la place d'une alanine, site d'action de la DPP-4 dans le GLP-1 (tableau 6). Il a la même affinité pour le récepteur à sept domaines transmembranaires que le GLP-1. Cela lui confère une demi-vie de 2 à 4 heures et des concentrations persistantes jusqu'à six heures après l'injection : d'où la nécessité de deux injections par jour, même s'il elles ne couvrent pas totalement 24 heures.

2.1.1.1 Formes, présentation, composition

L'exénatide est commercialisé sous le nom de BYETTA® dosé à 250 µg/mL en stylo pré-rempli pour injection sous-cutanée contenant :

- 60 doses de 5 µg de solution limpide, incolore, préservée stérile, contenues dans une cartouche en stylo injecteur pré-rempli jetable d'environ 1,2 mL ;
- 60 doses de 10 µg de solution limpide, incolore, préservée stérile, contenues dans une cartouche en stylo injecteur pré-rempli jetable d'environ 2,4 mL.

Dans les deux cas, les aiguilles ne sont pas fournies avec le stylo injecteur et doivent être achetées séparément.

L'exénatide synthétique est donc le principe actif à 5 µg dans 20 µL ou 10 µg dans 40 µL, soit 0,25 mg/mL. Les excipients sont :

- le métacrésol (2,20 mg, qui peut provoquer des réactions allergiques),
- le mannitol,
- l'acide acétique glacial,
- l'acétate de sodium trihydraté,
- et de l'eau pour préparation injectable.

La teneur en sodium est inférieure à 1 mmol/dose, il peut donc être considéré pratiquement sans sodium.

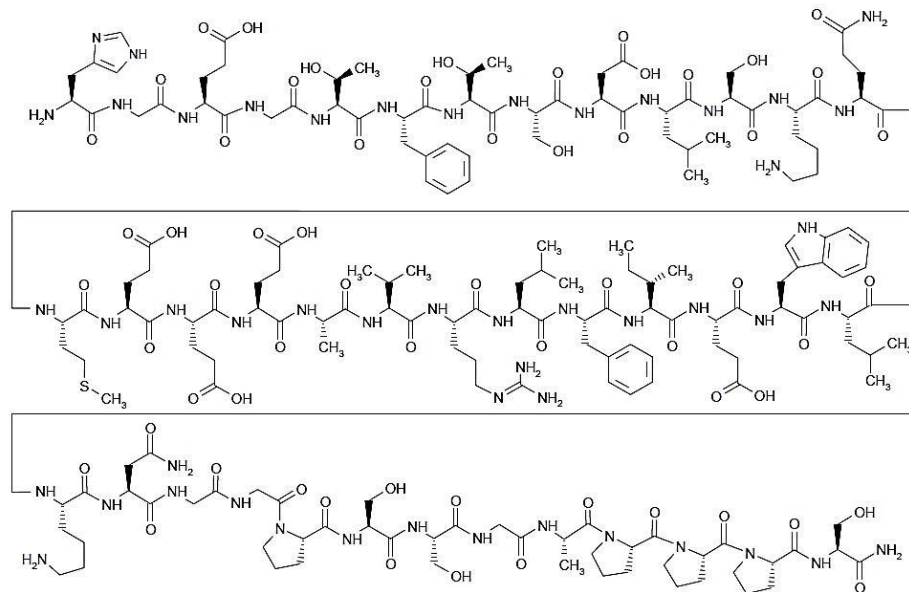


Figure 19 : structure chimique de l'exénatide

2.1.1.2 Mode d'action

L'exénatide agit en se fixant aux récepteurs transmembranaires à sept domaines du GLP-1, couplés à la protéine G, comme vu précédemment. Les études précliniques réalisées chez les rongeurs ont montré que l'exénatide avait les mêmes propriétés que le glucagon-like-peptidase 1 à savoir :

- amélioration de la sécrétion d'insuline de façon glucose dépendante ;
- amélioration de la fonction β cellulaire ;
- augmentation de 40 % ou restauration de la masse cellulaire β ;
- amélioration de la sensibilité des tissus à l'insuline ;
- diminution de la sécrétion de glucagon ;
- diminution de la vidange gastrique ;
- augmentation de la satiété.

Ces effets ont persisté après arrêt du médicament. *In vivo* chez l'homme, l'administration continue intraveineuse d'exénatide chez le diabétique de type II a permis de restaurer la première phase de l'insulinosécrétion.

2.1.1.3 Indications, posologies, usage clinique, contre-indications

Lors des essais cliniques de phase 3, l'efficacité de l'exénatide a été évaluée à des doses de 5 µg et 10 µg deux fois par jour chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et/ou un sulfonyleurée : dans ce cas, une administration biquotidienne durant 30 mois avait permis d'obtenir des réductions du taux HbA_{1c} de 0,4 à 1 % et une perte pondérale progressive de 1 à 2 kg.

C'est pourquoi BYETTA[®] est indiqué en association avec de la metformine et/ou un sulfamide chez des patients n'ayant pas un contrôle adéquat de la glycémie aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. Il est également indiqué en association à une insuline basale avec ou sans metformine chez les sujets adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat.

Son utilisation va être particulièrement intéressante chez les patients en surpoids ou obèses, chez ceux qui ont des difficultés à adhérer aux mesures hygiéno-diététiques, ou réticents à avoir une autosurveillance glycémique régulière.

L'exénatide doit être instauré à la posologie de 5 µg deux fois par jour pendant au moins 1 mois, puis la dose peut être augmentée à 10 µg deux fois par jour si nécessaire afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Les injections se font par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras dans l'heure précédant le petit déjeuner ou le dîner ou à défaut les deux principaux repas de la journée, mais jamais après le repas. Les injections doivent être distantes d'au moins 6 heures et en cas d'oubli, le traitement doit être continué par l'injection suivante. Les doses quotidiennes n'ont pas à être adaptées en fonction des résultats de l'autosurveillance glycémique. Cette autosurveillance n'est nécessaire qu'en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale pour ajuster leur dose.

BYETTA[®] doit être utilisé avec prudence chez le sujet âgé de plus de 65 ans puisque, durant les essais cliniques, il a été étudié sur un nombre restreint de personnes de cette tranche d'âge et très peu de sujets de plus

de 75 ans. L'augmentation de la dose de 5 à 10 µg devra donc être faite avec précaution, tout comme chez l'insuffisant rénal modéré. L'innocuité et l'efficacité de BYETTA® chez l'enfant de moins de 18 ans n'ont pas été établies ; par conséquent il ne doit pas être utilisé dans cette population.

Il ne doit pas être administré chez l'insuffisant rénal sévère ou terminal et chez le patient dialysé. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'exénatide ou à l'un des excipients, ainsi que chez les patients qui présentent une acidocétose diabétique, un coma/pré-coma diabétique ou un diabète de type 1.

2.1.1.4 Mise en garde, précaution d'emploi

Selon les données de pharmacovigilance, l'emploi du BYETTA® est associé à des cas de pancréatites aiguës, y compris des pancréatites hémorragiques ou nécrosantes mortelles et non mortelles.

Le patient doit donc être informé des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : douleur abdominale sévère et persistante, pouvant irradier au niveau du dos accompagnée ou non de vomissements. L'évolution a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatites nécrosantes ou hémorragiques et/ou décès rapportés. Après l'instauration d'un traitement par BYETTA® et après une augmentation de dose, on doit donc surveiller attentivement les patients. En cas de suspicion de pancréatite, BYETTA® ou tout autre traitement incriminé doivent être arrêtés. Si le diagnostic de pancréatite est établi, le traitement par BYETTA® ne doit pas être repris.

L'incidence des hypoglycémies était augmentée dans les études cliniques lorsqu'il été associé à un sulfamide hypoglycémiant par rapport à son utilisation seul. En cas d'association, il faudra envisager une diminution de la posologie du sulfamide.

2.1.1.5 Interactions

BYETTA®, comme le GLP-1, va ralentir la vidange gastrique ; il pourrait donc diminuer l'amplitude et le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale. Les patients recevant des médicaments à marge thérapeutique étroite ou des médicaments nécessitant une surveillance clinique importante devront être étroitement suivis : ces médicaments doivent être pris toujours de la même manière par rapport à l'injection d'exénatide.

Les médicaments administrés par voie orale dont l'efficacité dépend des seuils de concentration (antibiotiques) doivent être pris au moins une heure avant l'injection de BYETTA®. Les formes gastro-résistantes doivent être prises au moins 1 heure avant l'injection d'exénatide, ou plus de 4 heures après.

Pour étudier l'effet de l'exénatide sur la vidange gastrique, on a utilisé le paracétamol comme modèle médicamenteux. Après administration de 1 g de paracétamol et de 10 µg de BYETTA® en même temps ou 1 h, 2 h et 4 h après l'injection de BYETTA®, l'aire sous la courbe, la concentration maximum du paracétamol et le temps pour atteindre cette concentration maximum étaient diminués dans tous les cas. Par contre, ces paramètres n'étaient pas significativement modifiés lorsque le paracétamol était administré une heure avant l'injection de BYETTA®. Malgré ces résultats, aucun ajustement des doses de paracétamol n'est cependant nécessaire.

Avec la digoxine, le lisinopril et la warfarine, un allongement du T_{max} d'environ 2 heures a été observé quand ils étaient administrés 30 minutes après l'exénatide. Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la C_{max} ou l'aire sous la courbe. Cependant, depuis la commercialisation, une augmentation de l'INR a été rapportée en cas d'association de la warfarine et de BYETTA®. Chez les patients traités par warfarine et/ou des dérivés de la coumarine, l'INR devra être étroitement surveillé lors de l'initiation et de l'augmentation de dose du traitement par exénatide.

2.1.1.6 Fertilité, grossesse et allaitement

En cas de désir de grossesse, le traitement par exénatide doit être arrêté ; il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de BYETTA® chez la femme enceinte. Des études, sur le modèle animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction ; le risque chez l'homme n'est pas connu. Il ne doit donc pas être utilisé durant la grossesse et on le remplacera alors par de l'insuline. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes qui allaitent : BYETTA® ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

2.1.1.7 Effets indésirables

Trois essais cliniques de base ont été menés afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'exénatide chez les patients de diabète de type II ayant un IMC compris entre 27 et 45 dont la glycémie était insuffisamment

contrôlée par des doses maximales de metformine en monothérapie, de sulfamide en monothérapie ou de l'association des deux.

Le tableau 7 résume l'incidence des effets indésirables observés au cours de ces études en ne retenant que les effets très fréquents (supérieurs ou égaux à 1/10) et fréquents (supérieurs ou égaux à 1/100 et moins de 1/10).

Effets indésirables	Fréquence
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Hypoglycémie (associé à un sulfamide avec ou sans metformine)	Très fréquent
Diminution de l'appétit	Fréquent
<i>Affections du système nerveux</i>	
Céphalées	Fréquent
Sensations vertigineuses	Fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Nausées, diarrhées, vomissements	Très fréquent
Dyspepsie	Fréquent
Douleurs abdominales	Fréquent
Reflux gastro-œsophagien (RGO)	Fréquent
Distension abdominale	Fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Hyperhydrose	Fréquent

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Nervosité	Fréquent
Asthénie	Fréquent
Réaction au site d'injection	Fréquent
Perte de poids	Fréquent

Tableau 7 : effets indésirables de l'exénatide

Dans les trois essais, les effets indésirables observés le plus couramment ont été les nausées, l'hypoglycémie, les vomissements, les diarrhées, l'agitation, les étourdissements, les maux de tête et la dyspepsie. Ces effets ont généralement été d'intensité légère ou modérée.

Les hypoglycémies étaient significativement augmentées par rapport au placebo dans les études lorsque le BYETTA[®] était administré avec le sulfamide hypoglycémiant. Elles étaient d'intensité légère à modérée, réversibles et leur fréquence était augmentée avec des doses élevées de 10 µg d'exénatide.

Les nausées étaient l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (40 à 50 % des patients) avec des épisodes d'intensité légère à modérée et étaient dose-dépendantes. Dans la plupart des cas, ces nausées avaient lieu lors de l'instauration du traitement ou de l'augmentation de la dose. La fréquence et la sévérité des nausées ont diminué avec la poursuite du traitement. Dans les études à long terme (plus de 16 semaines), ce sont les nausées qui ont le plus souvent conduit à une sortie d'étude (4 %) devant les vomissements (1 %).

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par BYETTA[®] peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps mais est resté faible. Globalement, le pourcentage de patients avec anticorps positifs était cohérent dans les différents essais cliniques. Les patients développant des anticorps contre l'exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (rougeur de la peau et démangeaisons) que ceux ne présentant pas d'anticorps anti-exénatide,

mais ont par ailleurs des fréquences et des types d'effets indésirables similaires.

Dans les trois études contrôlées *versus* placebo, 38 % des patients présentaient un taux faible d'anticorps anti-exénatide à 30 semaines. Dans ce groupe de patients, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) 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. Environ la moitié de ces 6 % (3 % du nombre total de patients ayant reçu BYETTA® dans les études contrôlées) n'ont 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.

2.1.1.8 Surdosage

Les signes et les symptômes d'un surdosage peuvent comporter des nausées, des vomissements importants et des concentrations de glucose sanguin diminuant rapidement. Dans les études cliniques, ces effets ont été observés après l'injection de doses supérieures à 100 µg, soit dix fois la dose maximale recommandée.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique adéquat par voie parentérale doit être initié en fonction des signes et des symptômes cliniques du patient : il devrait comporter une surveillance étroite de la glycémie, de l'hydratation et de la fonction rénale.

2.1.1.9 Action et pharmacologie clinique

2.1.1.9.1 Mécanisme d'action

L'exénatide est un agoniste des récepteurs du GLP-1 qui reproduit donc plusieurs effets de ce dernier. *In vitro*, il a été démontré que l'exénatide se lie aux récepteurs humains connus du GLP-1 et les active. L'exénatide augmente de façon glucose dépendante la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques.

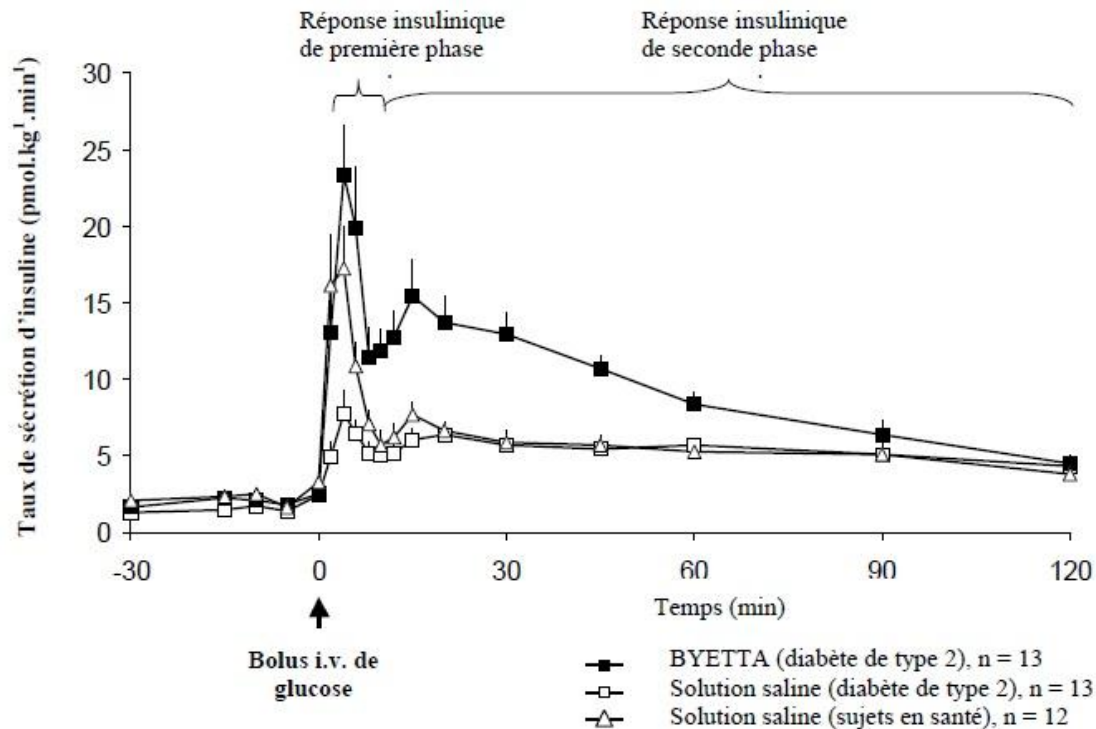


Figure 20 : taux moyen de sécrétion d'insuline pendant une perfusion d'exénatide ou de solution saline chez des patients diabétique de type II et pendant la perfusion de solution saline chez des sujets sains

Dans la figure 20, les trois groupes de patients (sujets sains, diabétiques sous exénatide et diabétiques sous placebo) ont reçu pendant 5 heures une perfusion d'exénatide ou de solution saline commençant 3 heures avant l'administration de glucose. Chez les sujets sains, une sécrétion importante d'insuline survient au cours des dix premières minutes de l'administration de glucose intraveineuse ; cette même sécrétion appelée « sécrétion insulinaire de première phase » est absente chez le sujet diabétique. L'administration de BYETTA[®] a permis dans l'autre groupe de sujets diabétiques une augmentation significative des réponses insulines de première et de seconde phase comparativement au groupe ayant reçu la solution saline.

BYETTA[®] améliore le contrôle glycémique des patients diabétiques de type II en diminuant de manière immédiate et durable les glycémies à jeun et postprandiales.

2.1.1.9.2 Pharmacodynamie

Les études pharmacologiques non cliniques ont confirmé le concept selon lequel l'exénatide est un agoniste du récepteur du GLP-1 dont les multiples mécanismes favorisent la baisse de la glycémie et de l'HbA_{1c}. Il améliore le contrôle glycémique en diminuant notamment la glycémie postprandiale chez les sujets diabétiques (figure 21).

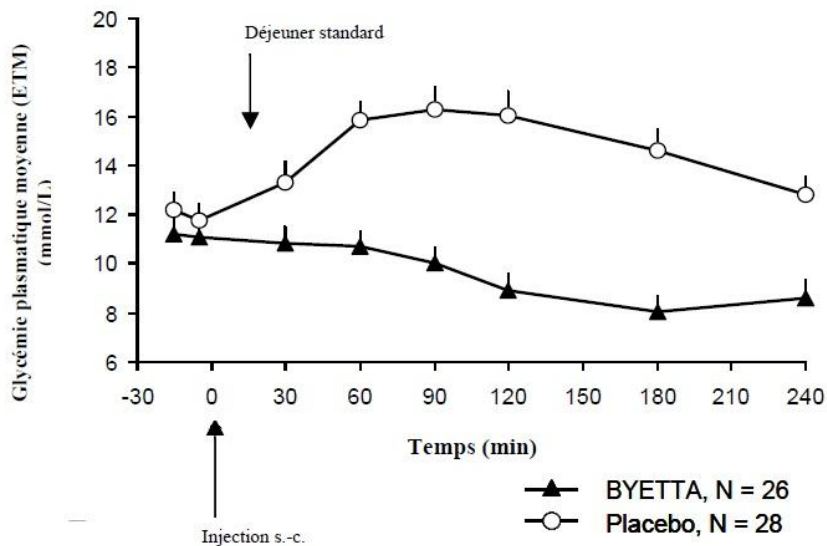


Figure 21 : glycémie postprandiale le premier jour d'un traitement par exénatide chez les diabétiques de type II traités par metformine et/ou sulfonurée (injection de 7,8 µg en moyenne selon le poids corporel)

Différentes études cliniques ont été menées pour examiner l'intérêt de l'exénatide par rapport à d'autres possibilités thérapeutiques, notamment une étude portant sur les apports de BYETTA[®] ajouté à un traitement préexistant par metformine, sulfamide hypoglycémiant ou les deux :

- 3 945 patients (2 997 traités avec l'exénatide) : 56 % d'hommes, 44 % de femmes ;
- 319 patients (230 traités avec l'exénatide) étaient âgés de 70 ans et plus ;
- 34 patients (27 traités avec l'exénatide) étaient âgés de 75 ans et plus.

Ces études *versus* placebo ont montré que l'exénatide diminuait l'HbA_{1c} et le poids chez les patients traités pendant 30 semaines, en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant. Ces diminutions étaient généralement observées dès la 12^{ème} semaine.

	Placebo	Exénatide 5 µg 2/j	Exénatide 10 µg 2/j
Nombre de sujets	483	480	483
HbA _{1c} initiale	8,48	8,42	8,45
Variation d'HbA _{1c}	-0,08	-0,59	-0,89
Pourcentage des patients ayant un taux d'HbA _{1c} > 7 %	10,0	29,6	38,5
Poids à l'inclusion (kg)	99,26	97,10	98,11
Variation de poids depuis l'inclusion	-0,65	-1,41	-1,91

Tableau 8 : études contrôlé versus placebo sur 30 semaines

Dans un sous-groupe composé de 137 patients traités par 10 µg d'exénatide 2 fois par jour qui ont participé à la fois aux études contrôlées *versus* placebo et à la phase d'extension en ouvert, la diminution de l'HbA_{1c} s'est maintenue et la perte de poids s'est poursuivie pendant au moins 28 semaines.

Trois études comparatives *versus* insuline ont montré que BYETTA® (5 µg deux fois par jour pendant 4 semaines, puis 10 µg deux fois par jour) associé à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant améliore de façon significative (statistiquement et cliniquement) le contrôle glycémique mis en évidence par une diminution de l'HbA_{1c}.

- **Une étude de 26 semaines** a montré que cet effet était comparable à celui de l'insuline glargine (LANTUS®) : étude GWAA. A la fin de l'étude, la dose moyenne d'insuline était de 24,9 UI/jour (doses de 4 à 95 UI/jour).
- **Une étude de 52 semaines**, étude GWAD, a comparé l'exénatide à l'insuline asparte biphasique (NOVOMIX 30®) : à la fin de l'étude, la dose moyenne d'insuline était de 24,4 UI/jour (doses de 3 à 78 UI/jour).

	Etude GWAA		Etude GWAD	
	BYETTA®	Insuline glargine	BYETTA®	Insuline aspartate biphasique
Dose moyenne	10 µg 2x/jour	24,9 UI/jour	10 µg 2x/jour	24,4 UI/jour
N	228	227	222	224
HbA _{1c} initiale	8,21	8,24	8,6	8,67
Diminution HbA _{1c}	1,13	1,10	1,01	0,86
Diminution poids	2,3 kg	Prise de poids	2,5 kg	Prise de poids

Tableau 9 : étude GWAA, GWAD

-
- La dernière étude (GWAO) sur 16 semaines avait pour but de comparer les effets de l'exénatide sur 55 patients non contrôlés par une monothérapie par metformine ou sulfamide, par rapport à ceux de l'insuline glargine.

	Insuline Glargine	BYETTA®
Dose moyenne	27,3 UI/jour	10 µg 2x/jour
N	59	55
HbA _{1c} initiale	8,91	8,95
Variation moyenne de l'HbA _{1c}	-1,41	-1,43
Diminution poids (kg)	Prise	-1,95

Tableau 10: étude GWAO

Après injection de BYETTA[®], une diminution significative des glycémies postprandiales a été observée par autosurveillance de la glycémie capillaire sur 7 points (avant et après les repas, ainsi qu'à 3 heures du matin), par rapport à l'insuline.

- Les patients traités par insuline avaient des glycémies avant les repas généralement plus faibles que ceux traités par BYETTA[®].
- Les moyennes des glycémies sur 24 heures étaient identiques.
- L'incidence des hypoglycémies était identique.

2.1.1.10 Pharmacocinétique

Aucune différence pharmacologique constante quant aux paramètres pharmacocinétiques n'a été observée entre les hommes et les femmes.

Absorption : le pic de concentration plasmatique moyen est atteint 2 heures après l'administration sous-cutanée d'exénatide chez des patients diabétiques de type II. Une dose de 10 µg entraîne une concentration moyenne du pic d'exénatide (C_{max}) de 211 pg/mL et l'aire sous la courbe ($ASC_{0-infini}$) moyenne était de 1036 pg × h/mL.

L'exposition de l'exénatide augmente de manière proportionnelle dans la marge thérapeutique de 5 µg à 10 µg. Elle est similaire si les administrations sous-cutanées d'exénatide se font dans l'abdomen, la cuisse ou le bras.

Distribution : le volume de distribution apparent moyen de l'exénatide est de 28 litres

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

Populations particulières

- Insuffisance rénale :
 - o insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 mL/min) à modérée (30 à 50 mL/min) : la clairance de l'exénatide est légèrement diminuée (respectivement de 13 % et de 36 %) ;

- maladie rénale terminale et dialysés : la clairance est significativement diminuée de 84 %.
- Insuffisance hépatique : pas d'étude pharmacocinétique puisque l'exénatide est principalement éliminé par le rein. L'insuffisance hépatique ne devrait pas modifier les concentrations sanguines d'exénatide.
- Patients âgés : les données contrôlées à long terme sont limitées, mais suggèrent que jusqu'à environ 75 ans, il n'y a pas de modifications importantes de l'exposition à l'exénatide. Pas ou peu de données au-delà.
- Population pédiatrique : peu de données ; des études en dose unique réalisées chez 13 patients diabétiques de type II âgés de 12 à 16 ans, ont montré que l'administration de l'exénatide (5 µg) s'est traduite par une C_{max} légèrement plus basse, 25 %, que celle observée chez l'adulte.

2.1.1.11 Sécurité préclinique

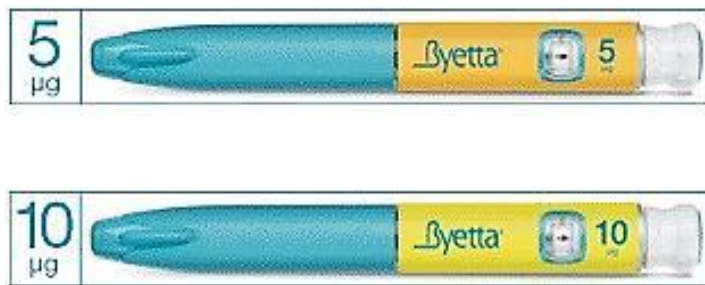
Les données non cliniques de pharmacologie, de sécurité, de toxicologie en administrations répétées ou de génotoxicité, n'ont révélé aucun risque particulier pour l'espèce humaine. Chez des rates ayant reçu de l'exénatide pendant 2 ans, une augmentation apparente du nombre d'adénomes bénins des cellules C de la thyroïde a été observée à la dose la plus élevée (250 µg/kg/jour) : cela correspond à une exposition systémique 130 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'humain.

Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effet délétère direct sur la fertilité ou la gestation. Des doses élevées d'exénatide 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.

2.1.1.12 Modalités de conservation et de manipulation [45]

La durée de conservation des stylos est de 3 ans, au réfrigérateur entre 2°C et 8°C : ils ne doivent pas être congelés. Une fois entamé, le stylo peut être conservé à température ambiante, sans dépasser 25°C et il se conserve 30 jours, soit la durée de traitement correspondant à un stylo. Il faut replacer le capuchon sur le stylo afin de protéger la solution de la lumière (ne pas conserver avec l'aiguille fixée dessus).



Les aiguilles doivent être jetées après chaque utilisation, elles ne sont pas fournies avec le stylo ; on peut utiliser des 29, 30 ou 31 gauges (diamètre de 0,25 à 0,33 mm). Leur longueur est de 5, 8 ou 12,7 mm.



Symboles apparaissant dans la fenêtre de lecture





-  La bague de dosage est prête à être tirée
-  La bague de dosage est prête à être tournée sur la position de dose
-  Le stylo est prêt à injecter 5 µg
-  La bague de dosage est enfoncée et le stylo est prêt à être réinitialisé

Figure 23 : présentation des éléments du stylo BYETTA®

Avant la première utilisation, un certain nombre de manipulations doivent être effectuées par le patient : s'assurer que le dosage délivré est bien le dosage prescrit, retirer le capuchon et vérifier l'état de la solution dans la cartouche (liquide limpide, incolore et sans particule). La présence d'une bulle d'air dans la cartouche est normale.

L'utilisation du stylo est très simple ; elle est expliquée de façon très précise dans la notice pour l'utilisateur fournie avec le stylo avec une liste des questions fréquemment posées (annexe 1).

2.1.2 Liraglutide [30][46]

Le liraglutide est un véritable analogue du GLP-1 : il a 97 % d'homologie avec ce dernier (tableau 6) : il va donc aussi agir comme un agoniste des récepteurs du GLP-1. Le précurseur peptidique du liraglutide a été mis au point en substituant la lysine à l'arginine en position, puis on a rattaché de l'acide palmitique (acide gras à 16 atomes) à un acide glutamique sur le résidu lysine en position 26.

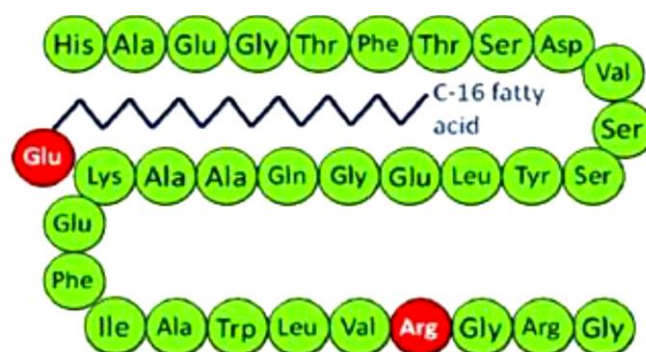


Figure 24 : structure chimique du liraglutide

Sa demi-vie est rallongée par rapport au GLP-1 d'environ 13 heures par :

- une auto-agrégation des molécules de liraglutide sous forme d'heptamères formant une micelle (ralentit sa diffusion) ;
- une liaison non-covalente à l'albumine ;
- une résistance à la DPP-4 : le site de clivage est masqué par l'acide gras.

Il pourra donc être donné en une seule dose quotidienne, lui aussi sous forme sous-cutanée : c'est en effet un peptide, qui serait détruit par voie orale lors de son passage dans l'estomac.

2.1.2.1 Formes, présentation, composition

Le liraglutide est commercialisé sous le nom de VICTOZA[®] à 6 mg/mL compris dans 2 stylos pré-remplis multi-doses de 3 mL de solution. Un seul dosage est commercialisé : chaque stylo contient 18 mg de liraglutide délivrant 30 doses de 0,6 mg, 15 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg.



Figure 25 : présentation du stylo de VICTOZA[®]

Les excipients sont : le phosphate disodique dihydraté, le propylène glycol, le phénol et de l'eau pour préparation injectable, le tout formant une solution isotonique incolore et limpide au pH de 8,15.

2.1.2.2 Indications, posologie, usage clinique

VICTOZA[®] est indiqué dans le traitement du diabète de type II de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique :

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

Le liraglutide ne doit pas être utilisé dans le diabète de type I, pour le traitement d'une acidocétose diabétique ou se substituer à l'insuline.

Comme le BYETTA[®], VICTOZA[®] ne demande pas d'adaptation des doses en fonction des repas ou de l'activité physique ; il s'agit d'un dosage fixe pour tous les patients.

Afin d'avoir la meilleure tolérance intestinale, le liraglutide sera initié à la dose de 0,6 mg par jour pendant au moins une semaine, puis la dose devra être augmenté à 1,2 mg/jour.

En fonction de la réponse clinique, et après au moins une semaine de traitement, certains patients devront être amenés à bénéficier d'une

augmentation de la dose à 1,8 mg par jour afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Des doses quotidiennes supérieures à 1,8 mg ne sont pas recommandées.

En cas d'association du liraglutide avec de la metformine, le traitement par metformine pourra être poursuivi à la même dose, mais s'il est associé à un sulfamide hypoglycémiant, une autosurveillance de la glycémie pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide et ainsi réduire le risque d'hypoglycémie.

L'administration de VICTOZA[®] se fait une fois par jour par administration sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras, indépendamment des repas et quel que soit le moment de la journée. Il est préférable d'effectuer les injections à peu près à la même heure.

Il n'y a pas d'ajustement de posologie en fonction de l'âge (> 65 ans), cependant l'expérience sur les sujets de plus de 75 ans est limitée. Les études cliniques rassemblaient plus de 20 % de patients de plus de 65 ans et 2,8 % de patients de plus de 75 ans. Aucune différence dans l'efficacité du liraglutide n'a été mise en évidence, mais, les patients âgés de plus de 70 ans ont en moyenne ressenti plus d'effets indésirables. Il n'y a pas d'ajustement non plus chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de 60-90 mL/min). L'expérience clinique de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (30-59 mL/min) est très limitée et il n'y a pas d'expérience clinique de ce traitement chez ceux présentant une insuffisance rénale sévère (> 30 mL/min). C'est pourquoi VICTOZA[®] ne peut être actuellement recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'innocuité du liraglutide sur les personnes de moins de 18 ans.

2.1.2.3 Contre-indications

VICTOZA[®] est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au liraglutide ou l'un des excipients et chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinomes médullaires de la thyroïde et chez les patients atteints du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type II. Il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou qui allaite.

2.1.2.4 Mise en garde, précautions d'emploi

L'ajout de liraglutide chez des patients déjà traités par de l'insuline n'a pas été évalué et n'est donc pas recommandé.

L'expérience chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive de classe I, II, III ou IV est limitée ou inexistante. L'expérience chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin est limitée, VICTOZA[®] n'est donc pas recommandé chez ces patients.

L'utilisation d'analogues du GLP-1 a été associée à un risque de pancréatite lors des essais cliniques (< 0,2 %). Peu de cas de pancréatites aiguës ont été rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë ; en cas de suspicion, le liraglutide et tout autre médicament potentiellement mis en cause doivent être arrêtés.

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

2.1.2.5 Interactions médicamenteuses

Comme pour l'exénatide, il y a peu d'interactions médicamenteuses et ce sont globalement les mêmes.

- Avec un sulfamide hypoglycémiant, un risque d'hypoglycémie existe en cas d'association comme vu précédemment : une diminution de la dose du sulfamide devra être envisagée.
- Avec le paracétamol, l'atorvastatine, la griséofulvine, le lisinopril, la digoxine et les contraceptifs oraux : les C_{max} , T_{max} , aires sous la courbe peuvent être modifiés, mais cela ne nécessite pas d'adaptation de la dose de ces molécules.
- Avec la warfarine et les autres dérivés des coumarines : lors de l'instauration de traitement par VICTOZA[®], il est recommandé une surveillance plus fréquente de l'INR.
- Avec l'insuline : cette association n'a pas été étudiée ; elle n'est donc pas recommandée.

2.1.2.6 Fertilité, grossesse et allaitement.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de VICTOZA[®] chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction mais le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu. Donc le liraglutide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, période durant laquelle il est recommandé d'utiliser de l'insuline. En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement par VICTOZA[®] devra être interrompu.

Concernant l'allaitement, on ne sait pas si le liraglutide est excrété dans le lait maternel. Les études animales ont montré que le liraglutide et ses métabolites étaient peu transférés dans le lait. Des études non cliniques réalisées chez des jeunes rats allaités ont mis en évidence un ralentissement de la croissance néonatale lié au traitement. En raison du manque d'expérience, il ne devra pas être utilisé pendant l'allaitement.

Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fécondité.

2.1.2.7 Effets indésirables

Le profil de tolérance de VICTOZA[®] a été étudié chez plus de 2 500 patients ; les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les affections gastro-intestinales (nausées, diarrhées), les céphalées, les rhinopharyngites et les hypoglycémies en cas d'association avec un sulfamide. Ces 2 500 patients ont été suivis dans 5 études de phase III.

- Etudes LEAD 1 et LEAD 2 évaluant l'efficacité et la tolérance du liraglutide en bithérapie en association respective au glimépiride et à la metformine.
- Etude LEAD 3 évaluant le liraglutide en monothérapie (utilisation non recommandée par l'AMM).
- Etudes LEAD 4 et LEAD 5 évaluant l'efficacité et la tolérance du liraglutide en trithérapie en association à la metformine et au glimépiride ou en association à la metformine et à la rosiglitazone.
- Etude LEAD 6 comparant l'efficacité et la tolérance du liraglutide à celles de l'exénatide en bithérapie et trithérapie.
- Etude PRATLEY comparant l'efficacité et la tolérance du liraglutide à celles de la sitagliptine en association à la metformine.

Le tableau 11 présente un résumé des effets indésirables survenus au cours de ces différentes études lors des différentes associations avec le liraglutide.

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables du traitement associant le liraglutide avec			
	Metformine	Glimépiride	Metformine et glimépiride	Metformine et 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
Diminution appétit	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
Vertiges	Fréquent			

Diarrhées	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Vomissements	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Dyspepsie	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Douleurs abdominales hautes			Fréquent	
Constipation		Fréquent	Fréquent	Fréquent
Gastrites	Fréquent			
Flatulences				Fréquent
Distensions abdominales				Fréquent
RGO				Fréquent
Gêne abdominale		Fréquent		
Maux de dents			Fréquent	
Gastro-entérites virales				Fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
Fatigue				Fréquent
Pyrexie				Fréquent
Réaction au site d'injection	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent

Tableau 11 : effets indésirables identifiés lors des études de phase 3 (Très fréquent supérieur à 10 %, fréquent entre 1/100 et 1/10, peu fréquent entre 1/1000 et 1/100)

2.1.2.7.1 Hypoglycémie

La plupart des hypoglycémies observées au cours des études cliniques et confirmées étaient mineures. Les cas d'hypoglycémies majeures surviennent peu fréquemment avec VICTOZA® et ont été observés principalement quand il était associé à un sulfamide hypoglycémiant.

2.1.2.7.2 Effets gastro-intestinaux

La plupart des effets gastro-intestinaux identifiés ont été d'intensité légère à modérée et dose-dépendants. Pour la majorité des patients ayant présenté des nausées en début de traitement, la fréquence et l'intensité de celles-ci ont diminué avec la poursuite du traitement (figure 26).

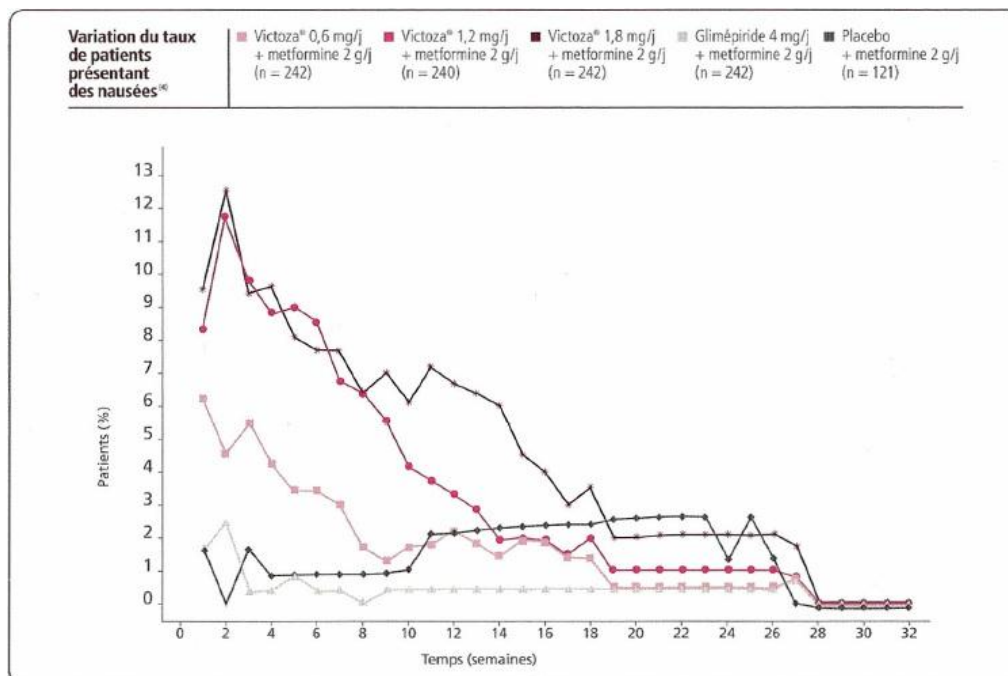


Figure 26 : variation des épisodes nauséux sous liraglutide dans l'étude LEAD 2

Liraglutide associé à la metformine :

- 20,7 % des patients ont rapporté au moins un épisode nauséux ;
- 12,6 % des patients ont rapporté au moins un épisode diarrhéique.

Liraglutide associé à un sulfamide hypoglycémiant :

- 9,1 % des patients ont rapporté au moins un épisode nauséux ;

- 7,9 % des patients ont rapporté au moins un épisode diarrhéique

Les patients de plus de 70 ans et les patients présentant une insuffisance rénale légère peuvent d'avantage être sujets à ces effets lorsqu'ils sont traités par liraglutide.

2.1.2.8 Surdosage

Lors d'une étude clinique, un patient diabétique de type II a reçu par voie sous-cutanée une dose unique de 17,4 mg (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 approprié doit être initié en fonction des signes cliniques et des symptômes du patient.

2.1.2.9 Action et pharmacologie clinique

2.1.2.9.1 Mécanisme d'action

Le liraglutide va agir en se fixant sur les récepteurs du GLP-1 et va l'activer grâce à sa grande homologie avec le GLP-1 naturel. Il agit au niveau pancréatique en augmentant la sécrétion d'insuline et en inhibant celle du glucagon de manière dose-dépendante ; il diminue aussi la production hépatique de glucose. Enfin, il ralentit la vidange gastrique et augmente la sensation de satiété.

Contrairement au GLP-1 natif, le liraglutide possède un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique permettant une administration une seule fois par jour, comme nous l'avons vu précédemment.

2.1.2.9.2 Pharmacodynamie

Les cinq études cliniques citées précédemment, contrôlées, randomisées en double aveugle, ont aussi été réalisées afin d'évaluer les effets du liraglutide sur le contrôle glycémique.

L'administration de VICTOZA[®], associé à des traitements préexistants, a permis une amélioration statistiquement et cliniquement significative de l'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale par rapport au placebo (figure 27).

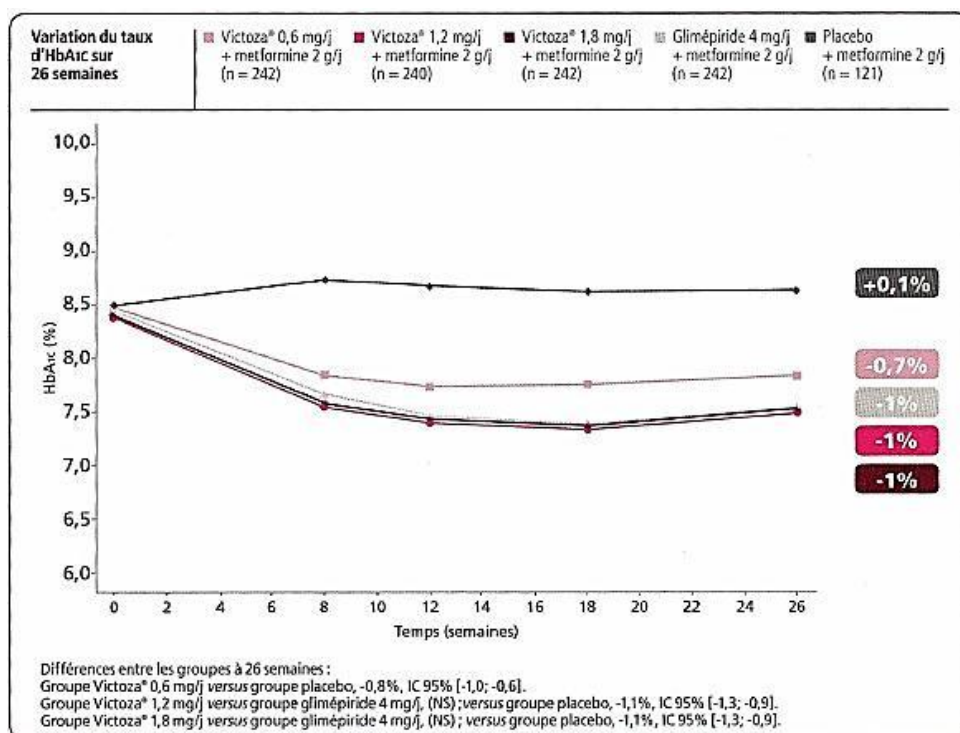


Figure 27 : variation de l'HbA_{1c} lors dans l'étude LEAD 2

Traitement associant metformine (2 g/jour) et ...	Liraglutide 1,8 mg	Liraglutide 1,2 mg	Placebo	Glimépiride (4 mg/j)
N	242	240	121	242
HbA _{1c} moyenne à l'inclusion	8,4	8,3	8,4	8,4
Variation de l'HbA _{1c} au cours de l'étude	-1	-0,97	+0,09	-0,98
Poids à l'inclusion (kg)	88	88,5	91	89
Variation au cours de l'étude (kg)	-2,79	-2,58	-1,51	+0,95

Tableau 12 : résumé des résultats de l'étude LEAD 2 durant 26 semaines

Au cours de l'étude LEAD 2 (tableau 12), la diminution du taux d'HbA_{1c} a été plus importante chez les patients sous metformine et liraglutide que ceux sous metformine et placebo. Mais après 26 semaines, la supériorité

de l'association metformine et liraglutide par rapport à metformine et glimépiride n'a pas été établie.

Traitement associé au glimépiride (4 mg/j)	Liraglutide 1,8 mg	Liraglutide 1,2 mg	Placebo	Rosiglitazone (4 mg)
N	234	228	114	231
HbA _{1c} moyenne à l'inclusion	8,5	8,5	8,4	8,4
Variation de l'HbA _{1c}	-1,13	-1,08	+0,23	-0,44
Poids moyen (kg) à l'inclusion	83	80	81,9	80,6
Variation de poids (kg)	-0,23	+0,32	-0,10	+2,11

Tableau 13 : résumé des résultats de l'étude LEAD 1 sur 26 semaines

Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA_{1c} a été plus importante chez les patients traités par glimépiride et liraglutide que glimépiride et placebo. La diminution de l'HbA_{1c} a été plus importante avec le liraglutide qu'avec la rosiglitazone (tableau 13).

Une étude en trithérapie a également été réalisée dans les étude LEAD 5, en comparant le liraglutide administré avec de la metformine et du glimépiride *versus* placebo et *versus* insuline glargine (tableau 14).

Traitement associant metformine (2 g/j), glimépiride (4 mg/j) avec ...	Liraglutide 1,8 mg	Placebo	Insuline glargine
N	230	114	232
HbA _{1c} moyenne à l'inclusion	8,3	8,3	8,1
Variation d'HbA _{1c}	-1,33	-0,24	-1,09
Poids moyen à l'inclusion (kg)	85,8	85,4	85,2
Variation de poids	-1,81	-0,42	+1,62

Tableau 14 : résumé des résultats de l'étude LEAD 5 sur 26 semaines

Après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA_{1c} a été plus importante chez les patients sous traitement antidiabétique oral (ADO) associé au liraglutide que ceux traités par ADO et placebo. Cette étude a permis aussi de mettre en évidence la non infériorité de l'association ADO et liraglutide par rapport à ADO et insuline glargine, mais le liraglutide présente l'avantage d'être associé à une perte de poids contrairement à l'insuline.

2.1.2.10 Pharmacocinétique

Absorption : l'absorption du liraglutide par voie sous-cutanée est lente, la concentration maximale est atteinte entre 8 et 12 heures après l'injection.

Après administration sous-cutanée d'une dose unique de :

- 0,6 mg de liraglutide : la concentration sérique maximale estimée est de 9,4 nmol/L ;
- 1,8 mg de liraglutide : concentration de 34 nmol/L.

La biodisponibilité absolue après administration sous-cutanée est d'environ 55 %.

Distribution :

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

Métabolisme : le liraglutide est métabolisé de la même manière que les grosses protéines et aucun organe en particulier n'a été identifié comme étant la voie d'élimination principale.

Élimination : après administration d'une dose de liraglutide radiomarqué, 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 issus du liraglutide (6 % et 5 % respectivement).

Après administration sous-cutanée d'une dose unique de liraglutide, la clairance moyenne est d'environ 1,2 L/h avec une demi-vie d'élimination d'environ 13 heures.

Populations particulières

- Sujets âgés : l'âge n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du liraglutide.
- Sexe : le sexe n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du liraglutide.
- Origine ethnique : pas effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique.
- Obésité : l'analyse pharmacocinétique de population suggère que l'indice de masse corporelle (IMC) n'a aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du liraglutide.
- Insuffisance hépatique : la pharmacocinétique du liraglutide a été évaluée chez des sujets présentant un degré variable d'insuffisance

hépatique. L'exposition au liraglutide a diminué de 13-23 % chez les sujets qui présentaient une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux sujets sains. L'exposition était significativement diminuée (44 %) chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

- Insuffisance rénale : l'exposition au liraglutide s'est révélée plus faible chez les sujets qui présentaient une insuffisance rénale par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale.

2.1.2.11 Sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administrations répétées 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, il n'existe aucune dose sans effet nocif observé (DSENO). Ces tumeurs n'ont pas été mise en évidence 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. Aucun autre type de tumeurs liées au traitement n'a été identifié.

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 de VICTOZA® 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 exposés à VICTOZA®, on a observé un ralentissement de la croissance néonatale, qui a persisté après le sevrage chez le groupe recevant des doses élevées. Il n'est pas établi 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.

2.1.2.12 Modalité conservation et de manipulation

La durée de conservation est de 30 mois au réfrigérateur (entre 2 à 8 °C), à distance du compartiment de congélation. Le stylo ne doit donc pas être congelé.

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 pour laisser la solution à l'abri de la lumière.

Comme pour le BYETTA[®], avant la première utilisation du stylo il faut vérifier l'aspect de la solution : celle-ci doit être limpide, incolore et sans particules). Le mode d'utilisation est expliqué dans la notice à l'attention de l'utilisateur (annexe 2).

2.1.3 Substitution de l'insuline par un analogue du GLP-1 [49]

L'exénatide et le liraglutide ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant un diabète de type II nécessitant une insulinothérapie, en raison du non fonctionnement des cellules bêta arrivées au stade d'un épuisement inéluctable.

De ce point de vue, ces médicaments à action incrétine ne doivent donc pas constituer un frein au recours à l'insuline lorsque celle-ci s'avère indispensable. Par ailleurs, une étude pilote de substitution a testé la possibilité de remplacer un traitement insulinique par un traitement à base d'exénatide. Un déséquilibre glycémique a été observé chez certains patients, surtout ceux avec une longue durée connue de diabète ou recevant une plus haute dose d'insuline exogène, reflétant probablement une moins bonne insulinosécrétion résiduelle. Cette stratégie de substitution de l'insuline par l'exénatide (et sans doute aussi par le liraglutide) ne doit donc pas être recommandée en routine.

2.1.4 Exénatide ou liraglutide ? Etude LEAD 6

Au cours des études cliniques de phase III avant commercialisation du VICTOZA[®], on a comparé l'exénatide au liraglutide : étude LEAD 6 (tableau 15).

Le but de cette étude était d'établir la non-infériorité du liraglutide associé à la metformine et/ou à un sulfamide par rapport à l'exénatide, après 26 semaines de traitement chez des patients diabétiques de type II

insuffisamment contrôlés par la metformine et/ou un sulfamide depuis au moins 3 mois.

Schéma d'administration pour 464 patients randomisés, pour recevoir pendant 26 semaines :

- metformine et/ou sulfamide + liraglutide 1,8 mg/jour en 1 injection (n= 233) ;
- metformine et/ou sulfamide + exénatide 20 µg/jour en 2 injections (n=231).

Les caractéristiques des deux groupes étaient comparables :

- patients âgés de 56,5 ans en moyenne ;
- en majorité obèses : IMC de 32,9 kg/m² et poids de 93,1 kg ;
- ancienneté du diabète : 8,2 ans.

	ADO et liraglutide 1,8 mg/jour	ADO et exénatide 20 µg/jour
HbA _{1c} (%)		
Valeur moyenne initiale	8,2	8,1
Variation moyenne	-1,12	-0,79
Variation de poids (kg)	-3,24	-2,87

Tableau 15 : étude comparative entre l'exénatide et le liraglutide : étude LEAD 6

Conformément au protocole, la non-infériorité de l'association ADO et liraglutide par rapport à l'association ADO et exénatide a été établie. Ces résultats sont confirmés par l'observation suivante : après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA_{1c} a été plus importante chez les patients sous antidiabétiques oraux et liraglutide que ceux traités par ces mêmes antidiabétiques oraux et de l'exénatide. De même, les patients sous liraglutide ont perdu plus de poids, mais cette différence n'est pas significative.

2.2 Inhibiteurs de la DPP-IV [30][47][48][49]

La deuxième possibilité thérapeutique dans cette classe va être d'inhiber la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) afin d'augmenter la durée d'action des incrétines naturelles, particulièrement le GLP-1 endogène : même si sa sécrétion est diminuée au cours de l'affection du diabète de type II, son activité est conservée.

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. C'est une glycoprotéine de la famille des oligopeptidases. En dehors de sa fonction catalytique, la DPP-4 joue aussi un rôle dans la structure et la signalisation de certaines cellules

Les inhibiteurs de la DPP-4 vont tous être des composés actifs par voie orale : ce sont des petites molécules qui vont inhiber sélectivement l'activité plasmaticque de la DPP-4 et ainsi prolonger la demi-vie du GLP-1 endogène (augmentation de 4 à 6 fois des concentrations endogènes).

2.2.1 Spécialités disponibles en France et présentation

Il existe actuellement 4 molécules qui ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

- **La sitagliptine** depuis 2008 : seule sous les noms de JANUVIA[®] et de XELEVIA[®], associée à la metformine sous les noms de JANUMET[®] et VELMETIA[®].
- **La vildagliptine** depuis 2009 : seule sous le nom de GALVUS[®], associée à la metformine sous le nom d'EUCREAS[®].
- **La saxagliptine** depuis 2010 : seule sous le nom d'ONGLYZA[®], associée à la metformine sous le nom de KOMBOGLYZE[®].
- **La linagliptine** depuis 2013 sous le nom de TRAJENTA[®].

La sitagliptine (figure 28) est donc commercialisée sous deux noms mais la forme et la composition sont strictement les mêmes qu'elle soit seule ou en association avec la metformine

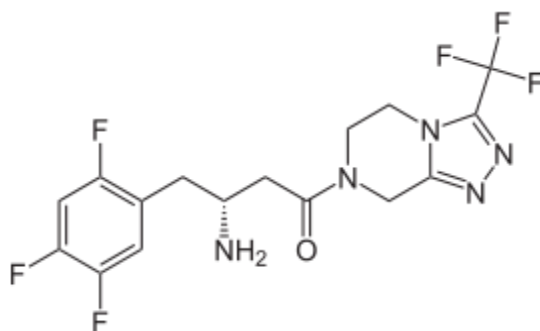


Figure 28 : structure chimique de la sitagliptine

Spécialités	Principe actif	Excipients
JANUVIA® XELEVIA®	Sitagliptine phosphate monohydraté exprimé en sitagliptine : 25, 50 ou 100 mg	<i>Cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et stéarylfumarate de sodium.</i> <i>Enrobage : alcool polyvinylique, macrogol, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge et jaune.</i>
JANUMET® VELMETIA®	Sitagliptine 100 mg Chlorhydrate de metformine : 1 000 mg	<i>Cellulose microcristalline, povidone K 29/32, laurylsulfate de sodium, fumarate de stéaryle sodique</i> <i>Enrobage : alcool polyvinylique, macrogol 3350, talc (E 553b), dioxyde de titane (E 171), oxydes de fer rouge et noir (E 172).</i>

Tableau 16 : composition des spécialités à base de sitagliptine

La vildagliptine (figure 29) est commercialisée seule ou en association avec la metformine :

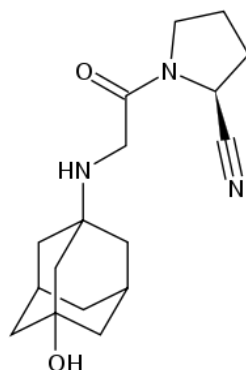


Figure 29 : structure chimique de la vildagliptine

Spécialité	Principe actif	Excipients
GALVUS®	Vildagliptine 50 mg	Lactose anhydre, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium teneur en lactose : 47,82 mg/comprimé.
EUCREAS®	Vildagliptine 50 mg Chlorhydrate de metformine 1 000 mg	Hypromellose, stéarate de magnésium. <i>Pelliculage</i> : hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), macrogol 4000, talc.

Tableau 17 : composition des spécialités à base de vildagliptine

La saxagliptine (figure 30) est commercialisée aussi seule ou en association avec la metformine.

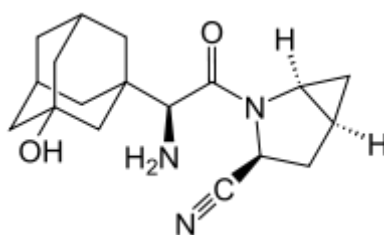


Figure 30 : structure chimique de la saxagliptine

Spécialité	Principe actif	Excipients
ONGLYZA®	Chlorhydrate de saxagliptine 5 mg	Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. <i>Enrobage</i> : alcool polyvinylique, macrogol 3350, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer rouge. <i>Encre d'impression</i> : shellac, laque aluminium indigo carmin Teneur en lactose : 99 mg/comprimé.
KOMBOGLYZE®	Chlorhydrate de saxagliptine 2,5 mg Chlorhydrate de metformine 1 000 mg	Excipients : povidone K30, stéarate de magnésium. Pelliculage : alcool polyvinylique, macrogol 3350, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer jaune. <i>Encre</i> : shellac, laque aluminium indigo carmin.

Tableau 18 : composition des spécialités à base de saxagliptine

Et enfin, la linagliptine (figure 31) est commercialisée seule ou en association avec la metformine.

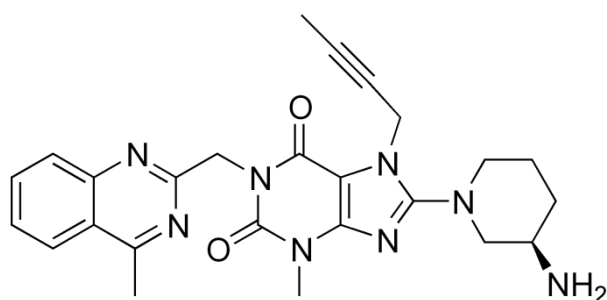


Figure 31 : structure chimique de la linagliptine

Spécialité	Principe actif	Excipients
TRAJENTA®	Linagliptine 5 mg	<i>Excipients : mannitol, amidon prégélatinisé (maïs), amidon de maïs, copovidone, stéarate de magnésium.</i> <i>Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E 171), talc, macrogol (6000), oxyde de fer rouge (E 172).</i>

Tableau 19 : composition des spécialités à base de linagliptine

2.2.2 Indications et posologie

Les indications des différentes molécules sont résumées dans le tableau 20.

Chez les patients diabétiques de type II, la sitagliptine, la vildagliptine et la linagliptine peuvent être indiquées en monothérapie pour les patients chez qui les mesures hygiéno-diététiques et l'exercice physique ne suffisent pas à contrôler le diabète et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison de contre-indications ou d'intolérance.

En bithérapie, la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine peuvent être administrées associées à :

- 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 hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication ;
- une thiazolidinedione, lorsque la thiazolidinedione seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un 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.

La linagliptine, quant à elle, est aussi indiquée en bithérapie mais uniquement avec la metformine.

La sitagliptine, la saxagliptine et la linagliptine sont indiquées aussi en association avec l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

La sitagliptine est aussi indiquée en trithérapie associée avec :

- un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments, un régime alimentaire et de l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;
- une thiazolidinedione et la metformine, lorsque une thiazolidinedione est appropriée et qu'une bithérapie avec ces deux médicaments, un régime alimentaire et de l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

La linagliptine est indiquée en trithérapie avec la metformine et un sulfamide lorsqu'une bithérapie par ces médicaments, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

	Sitagliptine	Vildagliptine	Saxagliptine	Linagliptine
Monothérapie	X	X		X
Bithérapie avec :				
Metformine	X	X	X	X
Sulfamide hypoglycémiant	X	X	X	
Thiazolidinedione	X	X	X	
Insuline (avec ou sans metformine)	X		X	X
Trithérapie avec :				
Sulfamide et metformine	X			X
Metformine et thiazolidinedione	X			

Tableau 20 : indications des différentes gliptines

	Posologie
Sitagliptine	<u>Monothérapie</u> : 100 mg une fois par jour <u>En association</u> : idem.
Vildagliptine	<u>Monothérapie</u> : 100 mg par jour en 2 prises. <u>En association</u> : la dose recommandée est de 50 mg par jour le matin (100 mg n'est pas plus efficace).
Saxagliptine	<u>Monothérapie</u> : non indiquée <u>En association</u> : 5 mg une fois par jour
Linagliptine	<u>Monothérapie</u> : 5 mg une fois par jour <u>En association</u> : idem

Tableau 21 : posologie des gliptines

Pour les quatre molécules, en cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Il ne faut pas prendre de dose double le même jour. Ce sont des formes orales qui peuvent être prises au cours ou en dehors des repas.

Populations particulières

- Sujet âgés (plus de 65 ans) : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Cependant l'expérience et les données sont faibles chez les sujets de plus de 75 ans. La prudence est donc requise.
- Insuffisance rénale
 - o Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatine < 50 mL/min) pour les quatre molécules.
 - o La dose de sitagliptine doit être réduite à 50 mg/jour chez l'insuffisant rénal modéré (30-50 mL/min) et à 25 mg/jour chez l'insuffisant rénal sévère ou terminal ou nécessitant une dialyse (sans tenir compte du moment de la dialyse).
 - o La dose de vildagliptine doit être diminuée à 50 mg une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale,

- La dose de saxagliptine doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère. L'expérience est très limitée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère : elle doit donc être utilisée avec précaution dans ce cas. Elle n'est pas indiquée en cas d'insuffisance rénale terminale ou nécessitant une hémodialyse.
- Aucune réduction de la dose de linagliptine n'est à effectuer, quel que soit le stade d'insuffisance rénale.
- Insuffisance hépatique
 - Sitagliptine, saxagliptine et linagliptine : pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas d'étude en cas d'insuffisance hépatique sévère.
 - Vildagliptine : elle ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (incluant les patients présentant des taux d'ALAT ou d'ASAT avant traitement trois fois supérieurs à la limite supérieure).
- Enfant : la tolérance et l'efficacité des inhibiteurs de la DPP-4 n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 18 ans.

2.2.3 Contre-indications

La seule contre-indication est l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, y compris des antécédents de réactions d'hypersensibilité grave à un autre inhibiteur de la DPP-4.

2.2.4 Mises en garde et précautions d'emploi

Les inhibiteurs de la DPP-4 ne doivent pas être administrés chez le patient diabétique de type I ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique. Pour les différents stades d'insuffisance rénale et hépatique, voir la partie posologie. Cependant, l'évaluation de la fonction rénale doit systématiquement être réalisée avant d'instaurer ces traitements puisqu'ils sont excrétés par voie rénale.

Lors du suivi de post-commercialisation, essais cliniques de phase IV, des cas de pancréatites ont été rapportés. Les patients doivent donc être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante notamment. La résolution de la

pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine, vildagliptine ou saxagliptine, mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, l'inhibiteur de la DPP-4 et tout autre médicament potentiellement suspect doivent être arrêtés.

La sitagliptine et la saxagliptine ont été associées depuis leur commercialisation à des cas graves de réactions d'hypersensibilité : anaphylaxie, angio-oedème et lésions cutanées exfoliatives, y compris syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont apparues dans les trois premiers mois après l'initiation du traitement. Une seconde gliptine ne devra pas être utilisée chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité grave à un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4.

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive de classe I ou 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.

Pour la vildagliptine, de rares cas de dysfonctionnement hépatique, notamment des hépatites, ont été observés. En général, les patients étaient asymptomatiques et sans séquelles cliniques et avaient un retour à la normale du bilan hépatique après arrêt du traitement. Donc, après l'instauration d'un traitement par vildagliptine, des contrôles de la fonction hépatique devront être réalisés afin de connaître les valeurs initiales du patient. Ensuite, une surveillance devra être instaurée à intervalle de 3 mois pendant la première année puis régulièrement. En cas d'élévation des transaminases, un second bilan hépatique sera effectué afin de confirmer les résultats et une surveillance régulière sera instaurée jusqu'à normalisation. Si l'élévation des taux d'ASAT ou d'ALAT est de plus de trois fois la normale, il sera recommandé d'arrêter le traitement. Les patients développant un ictère doivent aussi arrêter le traitement.

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[®], EUCREAS[®] et KOMBOGLYZE[®], le traitement devra être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale avec anesthésie générale, spinale ou épidurale. Le traitement ne sera repris qu'au bout de 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale. Le traitement devra également être interrompu avant un examen nécessitant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés et n'être réintroduit qu'au bout de 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale.

Pour la saxagliptine, l'administration chez les patients immunodéprimés n'a pas été étudiée. L'utilisation d'inducteurs du CYP 3A4 peut réduire l'effet hypoglycémiant de la saxagliptine.

2.2.5 Interactions médicamenteuses

Comme pour tous les antidiabétiques oraux, l'effet hypoglycémiant des inhibiteurs de la DPP-4 peut être diminué par certaines substances actives, notamment par les diurétiques thiazidiques, les corticoïdes, les hormones thyroïdiennes et les sympathomimétiques.

Sitagliptine : la sitagliptine, en association, induit un risque clinique d'interaction faible. La principale enzyme responsable de son métabolisme est le CYP 3A4. Avec une fonction rénale normale, le métabolisme par ce cytochrome ne joue qu'un rôle faible 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 puissants du CYP 3A4 (comme le kétoconazole, le ritonavir, la clarithromycine) peuvent modifier la pharmacocinétique de la sitagliptine.

La sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine : pour les patients sous digoxine chez lesquels un risque de toxicité de cette dernière existe, une surveillance étroite doit être effectuée en cas d'administration simultanée.

Vildagliptine : la vildagliptine a un faible potentiel d'interactions médicamenteuses, elle n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur des enzymes du CYP450. De ce fait, elle est peu susceptible d'interagir avec des substances actives qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes.

Saxagliptine : le métabolisme de la saxagliptine est principalement effectué par le CYP 3A4/5 : l'administration conjointe de saxagliptine et

d'inducteurs du CYP 3A4/5 autres que la rifampicine (tels que la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital et la phénytoïne) n'a pas été étudiée et pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de la saxagliptine et une augmentation des concentrations de son métabolite principal. Les inducteurs du CYP 3A4 peuvent réduire l'effet hypoglycémiant de l'ONGLYZA[®] et de KOMBOGLYZE[®], le contrôle glycémique devra donc être évalué avec attention lorsque la saxagliptine est utilisée de façon concomitante avec un inducteur puissant du CYP 3A4.

Linagliptine : *in vitro*, c'est un faible inhibiteur compétitif du cytochrome 3A4. Cependant, au cours des études cliniques, la linagliptine n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la simvastatine, de la warfarine, de la digoxine ou des contraceptifs oraux, démontrant *in vivo* la faible tendance à provoquer des interactions médicamenteuses avec des substrats des cytochromes 3A4, 2C9 et 2C8 et de la glycoprotéine P.

2.2.6 Fertilité, grossesse, allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes pour l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 chez la femme enceinte ; des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses élevées, mais le risque potentiel en clinique n'est pas connu. C'est pourquoi, ils ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.

On ne sait pas s'ils sont excrétés dans le lait maternel, mais ils l'étaient dans le modèle animal. Donc, il ne faut pas les utiliser pendant l'allaitement. Enfin, les effets des inhibiteurs de la DPP-4 sur la fécondité humaine n'ont pas été étudiés.

2.2.7 Effets indésirables

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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$), indéterminé si la fréquence ne peut être estimée selon les données disponibles.

2.2.7.1 Sitagliptine

La sitagliptine a été évaluée au cours de 11 grands essais cliniques d'une durée de 2 ans, incluant plus de 3 200 patients et étudiant la tolérance de la sitagliptine en monothérapie ou en association (tableau 22). Généralement, elle était bien tolérée : le taux d'arrêt du traitement en

raison d'effets indésirables a été de 0,8 % avec le JANUVIA® seul, et de 1,6 % avec les autres traitements. Cependant, des effets indésirables graves incluant pancréatites et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant (4,7 % à 13,8 %) et à l'insuline (9,6 %).

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables du traitement associant la sitagliptine avec				
	Metformine	Sulfamide	Metformine et sulfamide	Glitazones	Insuline avec ou sans metformine
<i>Infections et infestations</i>					
Infections des voies respiratoires supérieures					Fréquent
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>					
Hypoglycémie		Fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent
<i>Affections du système nerveux</i>					
Céphalées					Fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>					
Constipation			Fréquent		
Nausées	Fréquent				
Vomissements	Fréquent				
Flatulences	Fréquent			Fréquent	
<i>Troubles généraux</i>					
Œdème périphérique				Fréquent	

Tableau 22 : fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques de la sitagliptine versus placebo

En plus des effets indésirables imputables aux médicaments décrits ci-dessus, des effets indésirables ont été rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament chez au moins 5 % des patients, et plus fréquemment chez ceux traités par sitagliptine. Ils comprenaient des infections des voies respiratoires supérieures et des rhinopharyngites. D'autres effets indésirables, rapportés indépendamment d'une relation de cause à effet avec le médicament, sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par sitagliptine (sans atteindre le seuil de 5 %, mais avec une incidence supérieure de plus de 0,5 % chez les patients traités par sitagliptine par rapport au groupe contrôle). Ils comprenaient de l'arthrose et des douleurs des extrémités.

Dans l'ensemble des études cliniques, une légère augmentation du nombre de globules blancs (différence d'environ 200 globules blancs/microlitre *versus* placebo) a été observée, en raison d'une augmentation du nombre de neutrophiles. Cette observation a été constatée dans la plupart des études mais pas dans toutes. Cette modification des paramètres biologiques n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Aucune modification cliniquement significative des signes vitaux ou de l'ECG n'a été observée avec les traitements par sitagliptine.

Depuis la commercialisation, des effets indésirables supplémentaires ont été rapportés mais la fréquence n'a pu être déterminée : réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-oedème, rash, urticaire et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson.

2.2.7.2 Vildagliptine

Les données de tolérances proviennent d'études portant sur 4 000 patients suivi sur 12 semaines et plus. La majorité des effets indésirables étaient modérés et transitoires et sont résumés dans le tableau 23.

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables du traitement			
	Vildagliptine seule	associant la vildagliptine +		
		Metformine	Sulfamide	Thiazolidinedione
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypoglycémie	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Prise de poids				Fréquent
Affections du système nerveux				
Tremblements		Fréquent	Fréquent	
Céphalées	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Sensations vertigineuses	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Asthénie		Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales				
Constipation	Peu fréquent		Peu fréquent	
Nausées		Fréquent		
Troubles généraux				
Œdème périphérique	Peu fréquent			Fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques				
Arthralgie	Peu fréquent			

Tableau 23 : fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques de la vildagliptine versus placebo

Lors du suivi post-commercialisation de la vildagliptine, de rares cas de dysfonctionnement hépatique, notamment des hépatites, ont été rapportés. Les patients étaient généralement asymptomatiques et sans séquelles cliniques. Ils présentaient un retour à la normale du bilan hépatique après l'arrêt du traitement. Il a aussi été rapporté des cas d'urticaire et de pancréatite.

Contrairement à la sitagliptine, la vildagliptine seule est associée à de très rares cas d'infections des voies aériennes supérieures, et notamment des rhinopharyngites.

2.2.7.3 Saxagliptine

La tolérance de la saxagliptine a été évaluée au cours de 6 études cliniques incluant 4 148 patients en double aveugle. Les effets indésirables les plus souvent notés sont résumés dans le tableau 24 :

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables du traitement			
	Saxagliptine seule	associant la saxagliptine +		
		Metformine	Sulfamide	Thiazolidinedione
<i>Infections et infestations</i>				
Infections des voies respiratoires supérieures	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Infections des 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>				
Hypoglycémie			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>				
Œdème périphérique				Fréquent

Tableau 24 : fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques de la saxagliptine versus placebo

D'autres effets ont été rapportés après la commercialisation, surtout des nausées de façon fréquente.

D'autres effets indésirables fréquents peuvent être liés au traitement par rapport au contrôle chez des patients traités :

- en monothérapie : étourdissements et fatigue ;
- en association à la metformine : dyspepsie et myalgie ;
- en association à un sulfamide hypoglycémiant : fatigue ;
- en association initiale avec la metformine : gastrite.

En association à l'insuline (avec ou sans metformine), l'incidence globale des cas d'hypoglycémies rapportées était de 18,4 % pour la saxagliptine 5 mg et de 19,9 % pour le placebo.

2.2.7.4 Linagliptine

La tolérance du TRAJENTA® a été évaluée chez 6 602 patients atteints de diabète de type II ; 3 964 patients ont reçu la linagliptine 5 mg une fois par jour pendant au moins 12 semaines et les résultats sont résumés dans le tableau 25.

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables du traitement			
	Linagliptine seule	associant la linagliptine +		
		Metformine	Metformine + sulfamide	Insuline
<i>Infections et infestations</i>				
Rhinopharyngites	Peu fréquent	Peu fréquent		Peu fréquent
<i>Affections du système immunitaire</i>				
Hypersensibilité		Peu fréquent		
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>				
Hypoglycémie			Très fréquent	
<i>Affections du système respiratoire</i>				
Toux	Peu fréquent	Peu fréquent		Peu fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>				
Pancréatite				Peu fréquent
Constipation				Peu fréquent
<i>Investigations</i>				
Augmentation de l'amylase sérique	Peu fréquent	Peu fréquent		

Tableau 25 : fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques de la linagliptine versus placebo

L'incidence globale des événements indésirables chez les patients sous placebo a été similaire à celle observée avec la linagliptine 5 mg (63,1 % contre 60,3 %) et les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients sous placebo que chez ceux traités par la linagliptine 5 mg (4,4 % contre 3,3 %). L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie observée avec la trithérapie associant linagliptine, metformine et sulfamide hypoglycémiant, avec une incidence de 14,7 % versus 7,6 % pour le placebo.

Dans les études contrôlées *versus* placebo :

- 6,2 % des patients ont présenté une « hypoglycémie » comme effet indésirable sous linagliptine,
- 5,1 % des patients ont présenté une hypoglycémie d'intensité légère,
- 1,0 % une hypoglycémie d'intensité modérée,
- 0,1 % une hypoglycémie classée comme sévère.

La pancréatite a été rapportée plus souvent chez les patients randomisés dans le groupe linagliptine (5 événements pour 4 302 patients recevant la linagliptine *versus* 1 événement pour 2 364 patients recevant le placebo).

En se basant sur l'expérience post-commercialisation de la linagliptine, en analysant les rapports de sources spontanées, l'angio-oedème (fréquence rare) et l'urticaire (fréquence rare) ont été identifiés comme effets indésirables additionnels.

2.2.8 Surdosage

Sitagliptine

Au cours des essais cliniques, des doses allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été bien tolérées, seul des allongements du QT_c ont été détectés mais ils ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents. Aucune étude n'a été menée pour des doses supérieures. En cas de surdosage, les mesures habituelles devront être mises en œuvre si nécessaire (élimination du produit non encore absorbé, surveillance clinique ...). La sitagliptine est peu dialysable.

Vildagliptine

Au cours des études de tolérance à doses croissantes, à 400 mg des cas de myalgies ont été observés et quelques cas de paresthésie légère et transitoire, de fièvre et d'augmentation transitoire des lipases. A la dose de 600 mg, un sujet a développé un œdème des pieds et des mains et des élévations des taux de créatine phosphokinase, d'ASAT et de la CRP. Tous les symptômes et anomalies biologiques ont été résolus sans traitement à l'arrêt de la vildagliptine.

La vildagliptine n'est pas éliminée par dialyse, mais son principal métabolite d'hydrolyse peut l'être.

Saxagliptine

L'administration pendant 2 semaines de 80 fois la dose recommandée (400 mg par jour) s'est révélée bien tolérée sans incidence significative sur l'intervalle QT_c , ni sur la fréquence cardiaque. La saxagliptine et son principal métabolite peuvent être éliminés par hémodialyse.

Linagliptine

Au cours des essais cliniques, des doses allant jusqu'à 600 mg de linagliptine (soit 120 fois la dose recommandée) ont été généralement bien tolérées.

2.2.9 Action et pharmacologie clinique

2.2.9.1 Mécanisme d'action

Les quatre molécules sont des inhibiteurs puissants, rapides et réversibles de l'activité de la DPP-4 qui entraînent une augmentation à jeun et postprandiale des incrétines naturelles : GLP-1 et GIP.

2.2.9.2 Pharmacodynamie

En augmentant les taux endogènes des incrétines, les gliptines améliorent la sensibilité des cellules bêta au glucose et ainsi la sécrétion d'insuline. Chez les sujets non diabétiques, elles ne stimulent pas la sécrétion d'insuline.

Sitagliptine

Les différentes études réalisées afin d'évaluer la sitagliptine sont résumées dans le tableau 26. Des études de l'efficacité de la sitagliptine en monothérapie ou en association avec différents traitements préexistants ont été réalisées : elles mettent en évidence dans tous les cas une amélioration significative du taux d'HbA_{1c} sans qu'il n'y ait eu d'augmentation des hypoglycémies par rapport au groupe placebo. Cependant, la sitagliptine n'est pas associée à une perte de poids corporel.

Taux d'HbA _{1c} dans les études vs placebo (monothérapie ou association)			
Etudes	Taux moyen d'HbA _{1c} à l'inclusion (%)	Variation moyenne d'HbA _{1c} (%)	Variation moyenne des taux d'HbA _{1c} vs placebo (%)
Deux études en monothérapie : 100 mg de sitagliptine 1 fois/jour :			
N=193 (18 semaines)	8,0	-0,5	-0,6
N=229 (24 semaines)	8,0	-0,6	-0,8
Etudes en association : 100 mg/jour de sitagliptine ajoutés à un traitement :			
Metformine (N=453)	8,0	-0,7	-0,7
Pioglitazone (N=163)	8,1	-0,9	-0,7
Glimépiride (N=102)	8,4	-0,3	-0,6
Association Rosiglitazone/metformine (N=115)	8,3	-0,6	-0,9
Etudes en association : 50 mg/ 2 x jour de sitagliptine ajoutés à un traitement :			
Metformine 500 2x/jour (N=183)	8,8	-1,4	-1,6
Metformine 1000 2x/jour (N=178)	8,8	-1,9	-2,1
100 mg de sitagliptine/jour (avec ou sans metformine) avec :			
Insuline (N=305)	8,7	-0,6	-0,6

Tableau 26 : variation des taux d'HbA_{1c} dans les études vérifiant l'efficacité de la sitagliptine

Chez des patients dont la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine seule, une étude a comparé l'efficacité et la tolérance de l'ajout de sitagliptine à 100 mg une fois par jour par rapport à l'ajout de glipizide (sulfamide hypoglycémiant). La diminution de l'HbA_{1c} a été similaire dans les deux groupes. Mais l'interruption du traitement par manque d'efficacité a été plus fréquente dans le groupe traité par glipizide et l'incidence des hypoglycémies a été significativement plus faible dans le groupe traité par gliptine.

Vildagliptine

Les résultats des différentes études vérifiant l'efficacité et la tolérance de la vildagliptine sont rapportés dans le tableau 27.

Etudes	HbA _{1c} moyenne initiales (%)	Variation de l'HbA _{1c} moyenne (%) sur 24 semaines	
		Par rapport aux valeurs initiales	Par rapport au placebo
Etudes en monothérapie versus placebo			
Vildagliptine 50 mg 2 x/jour (N=90)	8,6	-0,8	-0,5
Etudes en association : vildagliptine 50 mg 2x/jour associée à			
Metformine (N=143)	8,4	-0,9	-1,1
Glimépiride (N=132)	8,5	-0,6	-0,6
Pioglitazone (N=136)	-8,7	-1,0	-0,7

Tableau 27 : variation des taux d'HbA_{1c} dans les études vérifiant l'efficacité de la vildagliptine

En résumé, la vildagliptine administrée en monothérapie ou en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant et une thiazolidinedione a amélioré le contrôle de la glycémie en diminuant dans tous les cas significativement le taux d'HbA_{1c}. L'amplitude de la diminution a été plus importante chez les patients présentant un taux initial plus élevé. De même que pour la sitagliptine, la vildagliptine n'a pas été associée à une perte de poids.

D'autres études *versus* comparateurs actifs ont été réalisées avec de la vildagliptine 50 mg deux fois par jour et :

- de la metformine 2 g par jour : la non infériorité de la gliptine a été atteinte (diminution de 1 % de l'HbA_{1c} contre 1,6 % avec la metformine) ; cependant des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés avec une incidence plus faible chez les patients traités par vildagliptine ;
- de la rosiglitazone (8 mg une fois par jour) : la diminution de l'hémoglobine glyquée a été de 1,20 % avec la gliptine et de 1,48 % avec la thiazolidinedione. Les patients chez qui on a administré de la rosiglitazone ont été associés à un prise de poids (1,6 kg) contre une légère perte dans l'autre groupe (-0,3 kg).

Saxagliptine

Lors des essais cliniques, 6 études d'efficacité et de tolérance contrôlées en double aveugle, visant à évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle de la glycémie ont été réalisées (tableau 28). Le traitement par la saxagliptine 5 mg une fois par jour, a entraîné des améliorations cliniquement et statistiquement significatives de l'hémoglobine glyquée, de la glycémie à jeun et postprandiale comparativement au placebo en monothérapie, en association à la metformine, en association avec un sulfamide hypoglycémiant et en association avec une thiazolidinedione. Il n'a pas été observé de modification apparente du poids corporel avec la saxagliptine. Les valeurs élevées initiales de HbA_{1c} ont été associées à une variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale plus importante avec la saxagliptine.

Etudes	Taux initiaux d'HbA _{1c} (%)	Variation de l'HbA _{1c} moyenne (%) sur 24 semaines	
		Par rapport aux valeurs initiales	Par rapport au placebo
Etudes en monothérapie			
N=103	8,0	-0,5	-0,6
Etudes en ajout de :			
Metformine (N=186)	8,1	-0,7	-0,8
Glibenclamide (N=250)	8,5	-0,6	-0,7
Thiazolidinedione (N=183)	8,4	-0,9	-0,6
Etudes en association initiale avec :			
Metformine (N=306)	9,4	-2,5	-0,5
Insuline (avec ou sans metformine) (N=300)	8,7	-0,7	-0,4

Tableau 28 : variation des taux d'HbA_{1c} dans les études vérifiant l'efficacité de la saxagliptine

Linagliptine

Lors des études cliniques, 8 essais de phase III ont porté sur 5 239 patients diabétiques de type II. Une partie des études est résumée dans le tableau 29. Les réductions d'hémoglobine glyquée ont été similaires dans les différents sous-groupes, définis selon le sexe, l'âge, l'insuffisance rénale et l'IMC.

La linagliptine a entraîné des améliorations cliniquement et statistiquement significatives de l'hémoglobine glyquée, de la glycémie à jeun et postprandiale comparativement au placebo. L'incidence des hypoglycémies observées a été similaire chez les patients traités par la linagliptine et ceux traités par placebo.

Etudes	Taux initiale d'HbA _{1c} (%)	Variation de l'HbA _{1c} (%) par rapport au placebo
Etudes en monothérapie :		
24 semaines	8 %	-0,69 %
18 semaines	8,09 %	-0,57 %
Etude en bithérapie avec linagliptine et metformine		
	8 %	-0,64 %
Bithérapie avec metformine et sulfamide hypoglycémiant		
	8,14 %	-0,62 %
Association linagliptine et insuline (avec ou sans metformine)		
	8,3 %	-0,65 %

Tableau 29 : variation des taux d'HbA_{1c} dans les études vérifiant l'efficacité de la linagliptine

Des études complémentaires ont aussi été réalisées : on a, entre autre, comparé l'association linagliptine et metformine par rapport à metformine et glimépiride (posologie moyenne de 3 mg/jour) chez des patients ayant un contrôle glycémique insuffisant avec la seule metformine (valeur initiale HbA_{1c} moyenne de 7,69 %). La réduction moyenne de l'hémoglobine glyquée était plus importante avec le sulfamide (-0,36 % contre -0,16 %), mais l'incidence des hypoglycémies était significativement moins importante dans le groupe traité par la gliptine (7,5 % contre 36,1 %). Dans cette étude, la linagliptine était associée à une perte de poids (-1,39 kg) alors que le glimépiride était lui associé à une prise de poids (+1,29 kg).

Une autre étude a évalué l'efficacité et la tolérance de la linagliptine chez des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale sévère. Il s'agit d'une étude en double aveugle versus placebo : pendant les 12 premières semaines, le traitement de fond a été maintenu, puis pendant les 40 semaines suivantes, il a été ajusté en fonction de la glycémie. La

plupart des patients recevaient comme traitement de fond de l'insuline associée ou non à d'autres antidiabétiques oraux. Au début de l'étude, l'HbA_{1c} moyenne était de 8,2 %, la linagliptine a permis une diminution par rapport au placebo de 0,59 % au bout de 12 semaines, et de 0,72 % au bout des 52 semaines.

2.2.9.3 Pharmacocinétique

Absorption

- Sitagliptine : elle est rapidement absorbée avec un pic de concentration plasmatique atteint entre 1 et 4 heures. La biodisponibilité absolue est d'environ 87 %. La prise simultanée d'un repas riche en graisses n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique : elle peut donc être administrée au cours ou en dehors des repas.
- Vildagliptine : elle est rapidement absorbée avec un pic de concentration plasmatique au bout de 1,7 heure. Les aliments retardent l'apparition de ce pic (2,5 h), mais ne modifient pas l'exposition globale (aire sous la courbe) et diminuent la concentration maximale (de 19 %) : ces modifications ne sont pas cliniquement significatives ; GALVUS[®] peut être pris pendant ou en dehors des repas. La biodisponibilité absolue est de 85 %.
- Saxagliptine : elle est rapidement absorbée après administration orale à jeun avec un pic de concentration plasmatique situé entre 2 et 4 heures. L'alimentation a des effets relativement modestes sur la pharmacocinétique de la saxagliptine, la prise simultanée d'aliments n'a entraîné aucune modification de la concentration maximale et un très léger allongement du temps nécessaire pour obtenir cette concentration.
- Linagliptine : sa biodisponibilité absolue est de 30 %, et le pic de concentration plasmatique est obtenu au bout de 1,5 heure. La prise simultanée d'un repas riche en graisse retarde le temps nécessaire pour obtenir la concentration maximum de linagliptine, mais ne modifie pas l'exposition globale : elle peut donc être administrée pendant ou en dehors des repas.

Distribution

- Sitagliptine : le volume de distribution à l'état d'équilibre après une l'administration d'une dose par voie intraveineuse de 100 mg est d'environ 198 litres. Une faible fraction se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques (38 %).
- Vildagliptine : le volume de distribution moyen après administration intraveineuse est de 71 litres ; elle est faiblement liée aux protéines plasmatiques (9,3 %).
- Saxagliptine : la liaison aux protéines plasmatiques est négligeable.
- Linagliptine : le volume de distribution apparent est approximativement de 1 110 L. La liaison aux protéines plasmatiques est fonction de la concentration : à de faibles concentrations, elle se lie en priorité à la DPP-4 entraînant un pourcentage de liaison aux protéines plasmatique de 99 %. A des concentrations plus élevées, lorsque la DPP-4 est totalement saturée, la linagliptine se lie à 70-80 % à d'autres protéines plasmatiques.

Métabolisme

- Sitagliptine : elle est principalement éliminée (à 79 %) dans l'urine sous forme inchangée (la transformation métabolique étant une voie mineure assurée principalement par le cytochrome 3A4).
- Vildagliptine : le métabolisme est la principale voie d'élimination de la vildagliptine (à 69 %), l'hydrolyse se fait principalement par voie rénale. Le principal métabolite est pharmacologiquement inactif.
- Saxagliptine : la biotransformation est principalement médiée par le cytochrome P450 3A4/5. Le principal métabolite de la saxagliptine est aussi un inhibiteur compétitif, sélectif et réversible de la DPP-4 dont la puissance est à peu près la moitié de celle de la saxagliptine.
- Linagliptine : le métabolisme joue un rôle secondaire dans l'élimination de la linagliptine ; ces métabolites sont pharmacologiquement inactifs.

Elimination

- Sitagliptine : la demi-vie apparente après administration d'une dose de 100 mg est de 12,4 heures. La sitagliptine ne s'accumule que de manière minimale en cas d'administration de doses multiples. La clairance rénale est d'environ 350 mL/min.
- Vildagliptine : après administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination moyenne est de 2 heures, elle est de 3 heures par voie orale. La clairance plasmatique est de 41 L/h et rénale de 131 L/h.
- Saxagliptine : les valeurs moyennes des demi-vies plasmatiques de la saxagliptine et de son métabolite principal sont respectivement de 2,5 heures et de 3,1 heures. La valeur moyenne de demi-vie d'inhibition de la DPP-4 est de 26,5 heures. Elle est éliminée par voies rénale et hépatique. La clairance rénale de la saxagliptine est de 230 mL/min (comparable pour le principale métabolite).
- Linagliptine : dans les 4 jours suivant l'administration, 80 % de la linagliptine est excrétée par les fèces et 5 % par voie urinaire. La demi-vie terminale de la linagliptine est de 100 heures : cela est dû à une liaison étroite et saturable à la DPP-4, mais n'entraîne pas d'accumulation du médicament. La demi-vie effective de la linagliptine est d'environ 12 heures.

Populations particulières

- Sitagliptine

- Insuffisant rénal : en cas d'insuffisance rénale légère, pas d'adaptation posologique nécessaire. En cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, des posologies plus faibles de sitagliptine sont recommandées et ainsi que chez le patient sous dialyse.
- Insuffisant hépatique : aucune adaptation posologique
- Sujet âgé : pas d'adaptation posologique. L'âge n'a pas d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine

- Population pédiatrique : aucune étude n'a été réalisée
- **Vildagliptine**
 - Insuffisant rénal : l'exposition systémique est augmentée et la clairance corporelle totale diminuée.
 - Insuffisant hépatique : pas de modification posologique.
 - Sujet âgé : les modifications pharmacocinétiques de l'exposition à la vildagliptine ne sont pas cliniquement significatives ; l'inhibition de la DPP-4 par la vildagliptine n'est pas influencée par l'âge.
 - Population pédiatrique : aucune étude n'a été réalisée.
- **Saxagliptine**
 - Insuffisant rénal : pour des insuffisances rénales légères, modérées ou sévères, les expositions à la saxagliptine étaient 1,2, 1,4 et 2,1 fois plus élevées qu'avec une fonction rénale normale. La dose de saxagliptine doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère.
 - Insuffisant hépatique : même si l'exposition à la saxagliptine augmente avec les différents degrés d'insuffisance hépatique, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
 - Sujet âgé : pas d'adaptations de la dose.
 - Population pédiatrique : aucune étude n'a été réalisée.
- **Linagliptine**
 - Insuffisant rénal : aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour la linagliptine quel que soit le degré d'insuffisance rénale.
 - Insuffisant hépatique : pas d'adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique.
 - Sujet âgé : aucune adaptation posologique en fonction de l'âge jusqu'à 80 ans.
 - Population pédiatrique : aucune étude n'a été réalisée.

2.2.10 Sécurité préclinique

Sitagliptine

Toutes ces observations sont le fruit d'études sur les rongeurs. Une toxicité rénale et hépatique a été observée pour des valeurs d'exposition correspondant à 58 fois l'exposition humaine ; la dose sans effets toxiques est 19 fois supérieure à la dose humaine. Des anomalies des incisives ont été observées pour des doses correspondant à 67 fois l'exposition clinique (sans effets toxiques : 58 fois la dose). La pertinence de ces résultats chez l'homme n'est pas connue. Des signes de neurotoxicité ont été détectés chez le chien pour des doses d'environ 23 fois l'exposition clinique, ainsi qu'une légère dégénérescence des muscles squelettiques. La sitagliptine n'est ni génotoxique, ni carcinogène chez la souris, mais on a noté une augmentation de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatiques chez le rat à 58 fois les doses humaines. Ces modifications néoplasiques ne sont pas considérées comme pertinentes chez l'homme. Aucun effet sur la fertilité ou le développement pré ou post natal n'a été constaté chez le rat.

Vildagliptine

Des retards de la conduction intracardiaque ont été observés chez le chien avec une dose 7 fois supérieure à l'exposition chez l'homme. Une accumulation pulmonaire de macrophages alvéolaires spumeux a été observée chez le rat et la souris. Des symptômes gastro-intestinaux à doses élevées ont été observés chez le chien.

La vildagliptine n'est pas mutagène et 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 menée chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 900 mg/kg (environ 200 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée). Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs attribuables à la vildagliptine n'a été observée.

Saxagliptine

Chez des singes, la saxagliptine a produit des lésions cutanées réversibles au niveau des extrémités à des doses > 3 mg/kg/jour. Des cas liés à l'immunité d'hyperplasie lymphoïde non progressive minimale au niveau de la rate, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse sans aucune séquelle ont été reportés chez toutes les espèces testées à des

expositions commençant à partir de 7 fois la dose recommandée chez l'homme.

Chez le chien, la saxagliptine a entraîné une toxicité gastro-intestinale pour une exposition correspondant à 4 fois la dose recommandée pour l'homme. La saxagliptine n'est pas génotoxique. Aucun potentiel carcinogène n'a été observé. Des effets sur la fertilité ont été observés à des doses élevées produisant d'autres signes de toxicité.

Linagliptine

Le foie, les reins et le tractus gastro-intestinal sont les principaux organes cibles de la toxicité chez la souris à des doses répétées correspondant à 300 fois l'exposition humaine. La linagliptine n'a pas montré de potentiel génotoxique.

Les études de carcinogenèse sur 2 ans menées chez le rat et la souris n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène chez les mâles. Une augmentation significative de l'incidence des lymphomes malins, observée uniquement chez les femelles à la plus haute dose (200 fois l'exposition humaine), n'est pas considérée comme pertinente pour l'homme. Sur la base de ces études, aucun problème de carcinogénicité n'est attendu chez l'homme.

2.2.11 Modalités de conservation, manipulation

Les gliptines n'ont aucune exigence particulière de conservation ; elles se conservent trois ans dans leur emballage, à l'abri de l'humidité.

2.3 Gliptine ou analogue du GLP-1 : étude PRATLEY [50]

Au cours des études de phase III avant la commercialisation du VICTOZA[®], un essai clinique visait à comparer les effets du liraglutide à ceux de la sitagliptine.

C'est une étude de non infériorité avec hypothèse de supériorité, randomisée, multicentrique et conduite en ouvert. Elle a été menée sur 26 semaines avec 3 groupes parallèles soit au total 658 patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule ($\geq 1,5$ g/jour). Les résultats de l'étude sont résumés dans le tableau 30.

Dose	Liraglutide		Sitagliptine
	1,2 mg/jour	1,8 mg/jour	100 mg/jour
N	225	221	219
HbA _{1c} moyenne à l'inclusion (%)	8,4	8,4	8,5
Variation d'HbA _{1c} (%)	-1,24	-1,5	-0,90
Pourcentage de patients avec un HbA _{1c} <7 %	43	55	23
Pourcentage de patients avec un HbA _{1c} <6,5 %	21	35	11
Variation de poids (kg)	-2,86	-3,38	-0,96

Tableau 30 : étude PRATLEY

A la fin de l'étude, la moyenne HbA_{1c} avait baissé de façon plus significative dans les deux groupes sous liraglutide (1,24 et 1,50 %), avec une baisse plus modeste (0,90 %) dans le groupe traité par sitagliptine. Une plus grande portion des patients traités par liraglutide est rentrée dans les objectifs glycémiques (HbA_{1c} < 7 et 6,5 %). Et la diminution d'HbA_{1c} s'est accompagnée d'une plus importante perte de poids dans les groupes traités par liraglutide.

Concernant les effets secondaires, les plus fréquemment rencontrés étaient des nausées, en général observées en début de traitement : 21 % des patients prenant du liraglutide 1,2 mg/j en ont signalé, 27 % dans le groupe 1,8 mg et 5 % dans le groupe placebo.

Le taux d'abandon dû à ces nausées fut de 3 % dans le groupe liraglutide et de 0 % dans le groupe sitagliptine.

Les taux d'hypoglycémie étaient en accord avec l'effet glucose-dépendant du liraglutide sur la sécrétion d'insuline, sans différence entre les groupes liraglutide et sitagliptine (5 % dans chaque groupe).

2.4 Service médical rendu et amélioration du service médical rendu [51][52][53][54][55][56]

Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu des gliptines et des analogues du GLP-1 sont résumés dans le tableau 31.

		Date de l'AMM	SMR	ASMR
Exénatide	Analogue du GLP-1	20/11/06	Important	Mineure (IV)
Liraglutide		30/06/09	Important	Mineure (IV)
Sitagliptine	Inhibiteur de la DPP-4	21/03/07	Important	Mineure (IV)
Vildagliptine		25/01/08	Important	Aucune (V)
Saxagliptine		01/10/09	Important	Aucune (V)
Linagliptine		24/08/11	Important	Aucune (V)

Tableau 31 : SMR et ASMR des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4

ETUDE D'UN CAS CLINIQUE

Madame V, née en octobre 1958, vient au cabinet médical le 7 décembre 2012 pour faire renouvellement de son ordonnance de ses traitements chroniques.

Dr [REDACTED] OMNIPRATICIEN - GERIATRE [REDACTED] N° RPPS [REDACTED] N° AM [REDACTED] [BARCODE]		Mme V [REDACTED] [REDACTED]	
Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONERANTE)			
1	VICTOZA 6 mg/ml sol inj en stylo : Stylo/2 1.2mg/j	2 boîtes	Renouveler 1 f
2	METFORMINE ALTER 1000 mg cp pellic : Plq/90 Prendre 1 comprimé le matin, à midi et le soir, pendant 30 jours.		Renouveler 1 f
3	DIAMICRON 30 mg cp LM [IT1] : Plq/60 Prendre 1 comprimé le matin.		Renouveler 1 f
4	ONE TOUCH ULTRA Bdlette B/100	1 boîte	Renouveler 1 f
5	ONE TOUCH COMFORT Lancette B/200		Renouveler 1 f
6	BIPERIDYS 20 mg cp pellic séc : Plq/20 Prendre 1 comprimé le matin et à midi, avant les repas, pendant 30 jours.		Renouveler 1 f
Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée reconnue (MALADIES INTERCURRENTES)			
7	NOCTAMIDE 1 mg cp séc : 2Plq/7 1 comprimé au coucher, pendant 28 jours.	2 boîtes	
8	SERESTA 50 mg cp séc : B/20 Prendre 1/2 comprimé le matin et à midi, pendant 40 jours.	2 boîtes	Renouveler 1 f
9	PAROXETINE EG 20 mg cp pellic séc : Plq/14 Prendre 1 comprimé le matin, pendant 28 jours.		Renouveler 1 f
10	LEVOTHYROX 75µg cp séc : B/30 Prendre 1 comprimé par jour, pendant 30 jours.		Renouveler 1 f
11	XANAX 0,5 mg cp séc : B/30 Prendre 1 comprimé par jour, si nécessaire	1 boîte	Renouveler 1 f
Dr [REDACTED]			
En cas d'urgence 24 h / 24 h, composez le 15 Membre d'une Association de Gestion Agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.			
			Page 1

Madame V souffre d'un diabète de type II découvert de manière fortuite en 2004. D'autre part, elle est traitée pour une anxiété, une légère dépression et une insomnie passagère. Elle mesure 1m58 et pèse à cette date 83 kg.

Suite à la découverte de sa maladie en 2004, Madame V. est d'abord traitée par des mesures hygiénodététiques qui n'ont pas connu un franc succès sur le plan de leur application et donc sur les résultats glycémiques.

Donc un premier traitement médicamenteux lui est prescrit, du GLUCOPHAGE® 500 mg puis jusqu'à 1000 mg suite à une absence de résultats satisfaisants de l'équilibre glycémique. Le diabète s'équilibre pendant quelques temps avec l'ajout progressif de deux autres molécules, glimépiride et rosiglitazone associés à la metformine. Cependant, des malaises hypoglycémiques conduisent à réduire la dose de sulfamide avec la prescription de 2007 à 2009 de :

- AVANDAMET® 2/1 000 : 1 matin et soir
- AMAREL® 1: 1 le matin

Le diabète s'équilibre de nouveau pendant quelques temps, malgré quelques dérapages des glycémies capillaires pendant plusieurs semaines suite à l'arrêt du tabac qui a entraîné une prise de poids.

Le glimépiride est alors changé pour du DIAMICRON® 30 et la rosiglitazone est supprimée : le nouveau sulfamide et la metformine suffisent alors à équilibrer le diabète. Elle est donc traitée à ce moment-là par :

- GLUCOPHAGE® 1 000 un matin, midi et soir
- DIAMICRON® 30 un matin et soir.

Jusqu'à-là, la patiente n'était suivie que par le généraliste et un médecin nutritionniste. Mais suite à une nouvelle dégradation de l'équilibre glycémique, le médecin généraliste l'oriente vers un endocrinologue. A cette date, l'hémoglobine glyquée est à plus de 7,5 %, les glycémies capillaires sont un peu trop élevées le matin et diminuent bien dans la journée avec l'association DIAMICRON®/metformine. Le spécialiste modifie alors le traitement avec :

- l'ajout d'une première incrétine sous forme d'EUCREAS®, 1 matin et soir,
- metformine 1 000, 1 le midi,
- DIAMICRON® 30, 1 le matin seulement (suppression de la prise du soir pour éviter les baisses glycémiques qui étaient un peu trop importantes dans l'après-midi).

Ce traitement est prolongé pendant 2 ans, avec plus ou moins de succès : l'HbA_{1c} diminue légèrement et se stabilise (7,3 % novembre 2011), il n'y a pas de perte de poids mais bien au contraire une prise de 3 kg. Les glycémies capillaires ont tendance à rester hautes le matin, sûrement à cause de repas un peu trop copieux le soir.

L'EUCREAS[®] a montré une inefficacité relative chez cette patiente : HbA_{1c} ne baisse pas franchement, au cours de l'année 2012, le taux d'hémoglobine glyquée empire (8,2 % en mai 2012, 8,7 % en octobre), les glycémies capillaires sont stables mais un peu hautes, surtout le matin.

Dans ce climat d'hyperglycémie chronique, à l'automne 2012, l'endocrinologue décide une nouvelle modification du traitement, puisque durant les 2 années précédentes, le diabète est resté globalement déséquilibré avec une aggravation progressive.

Comme le traitement oral est déjà au maximum, il propose d'instaurer un traitement par VICTOZA[®] en remplacement de l'EUCREAS[®], ce qui présente aussi l'avantage de diminuer un peu la surcharge pondérale (83 kg). C'est lui qui fait l'ordonnance initiale, avec :

- VICTOZA[®] 0,6 mg/jour pendant 1 semaine, puis 1,2 mg/jour,
- Metformine 1 000, 1 matin midi et soir,
- DIAMICRON[®] 30, 1 le matin.

Avant cette modification de traitement, les glycémies capillaires étaient globalement hautes le matin. Il faut se rappeler que l'ajout du VICTOZA[®] au traitement préexistant, et notamment au sulfamide, augmente le risque d'hypoglycémie. Si les glycémies du matin viennent à baisser, il y a un risque d'hypoglycémie en fin d'après-midi. Cela peut amener dans le futur à baisser la dose de DIAMICRON[®] à ½ le matin, voire le supprimer si les glycémies persistent à être inférieures à 1 g le soir.

C'est pour renouveler ce traitement que la patiente se présente au cabinet médical le 7 décembre 2012. La patiente a déjà bénéficié de la dose initiale d'une semaine à 0,6 mg/jour de liraglutide puis est passée à 1,2 mg/jour.

Depuis le début des administrations du liraglutide, des effets indésirables sont apparus : nausées, vomissements, douleurs abdominales notamment.

Il lui a été donc prescrit du BIPERIDYS[®] pour essayer de limiter les nausées et vomissements :

- la posologie est d'un comprimé trois fois par jour ;

- il faudra lui conseiller de prendre ce comprimé avant les repas, car s'il est pris après, son absorption est retardée.

Le composant actif du BIPERIDYS[®] est la dompéridone, c'est un stimulant de la motricité intestinale. C'est un antagoniste de la dopamine aux propriétés antiémétiques. Son activité semble due à une combinaison d'effets périphériques (il stimule la motilité gastrique) et à un antagonisme des récepteurs dopaminergiques dans la zone de stimulation des chimiorécepteurs, situés hors de la barrière hémato-encéphalique.

D'autres médicaments font partie de son traitement chronique.

- SERESTA[®] 50, paroxétine et XANAX[®] : car la patiente souffre d'une légère dépression et d'anxiété qui sont apparus progressivement et s'expliquent par son historique : divorce récent, découverte lors d'une mammographie de contrôle d'une anomalie au niveau d'un sein d'abord classée ACR3 en juin 2011 puis bénigne après plusieurs examens de contrôle.
- LEVOTHYROX[®] 75 : en effet, elle souffre aussi d'une hypothyroïdie suite à une ablation d'un lobe de la thyroïde.
- En ce moment, elle a aussi des troubles du sommeil : le résultat de la dernière mammographie, très rassurante, venait juste d'être connu. Il lui est donc prescrit pour 4 semaines du NOCTAMIDE[®].

Sa tension artérielle, ce jour, est de 12/07, ce qui est très satisfaisant. A noter que depuis la découverte du diabète, la patiente a été suivie sur le plan neurologique, ophtalmique, rénal et cardiologique sans qu'aucune complication du diabète ne soit découverte.

Les glycémies capillaires de la fin d'après-midi se sont révélées correctes depuis l'instauration du VICTOZA[®] ; le médecin choisit alors de ne pas modifier la dose de gliclazide en restant à DIAMICRON 30[®], 1 le matin.

Les troubles intestinaux dus au VICTOZA[®] se sont maintenus jusqu'à la consultation suivante chez l'endocrinologue en février 2013 : elle a été très nauséuse pendant 2 mois. Ce jour-là, Mme V. avait perdu 4 kg depuis novembre sans régime alimentaire particulier. L'évolution glycémique a été plutôt satisfaisante, ce qui est confirmé par un début de baisse de l'hémoglobine glyquée (8,2 %). Cependant les analyses biologiques ont aussi révélé une légère augmentation de la lipasémie, enzyme qui peut augmenter dans les affections pancréatiques : cela pourrait être le marqueur d'un début de pancréatite. Cependant, il n'est pas rare d'observer une augmentation de ce paramètre chez les gens qui ont une intolérance digestive plus marquée que

d'autres. L'essai du liraglutide est alors prolongé jusqu'au prochain rendez-vous prévu avec le spécialiste en juin, tout en continuant à surveiller cette valeur.

Fin avril 2013, la perte du poids depuis l'instauration du VICTOZA[®] était de 6 kg, les glycémies capillaires étaient tout à fait correctes. Les nausées avaient complètement disparu.

CONCLUSION

A la fin des années 2000, environ 250 millions de personnes étaient atteintes du diabète, dont plus de 2 millions en France. Le renforcement du système incrétine, au travers des deux voies thérapeutiques des analogues de la GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4, est alors apparu comme une alternative à l'insulinothérapie, qu'il permettrait tout du moins de repousser.

Dans l'histoire du traitement d'un patient, sauf contre-indications, après échec des mesures hygiéno-diététiques, la première molécule administrée sera la metformine : c'est un insulinosensibilisateur. Comme la cellule bêta va inexorablement voir son activité diminuer avec le temps, le recours à une molécule favorisant la sécrétion d'insuline va devenir indispensable : auparavant les sulfamides hypoglycémisants étaient ensuite beaucoup utilisés, certes très efficaces, mais non sans risques, notamment d'hypoglycémies. Les gliptines pourraient être utilisées à la place des sulfamides ou associées à eux si elles ne suffisent pas. Le liraglutide et l'exénatide, les analogues de la GLP-1, comme ils sont sous forme injectable, donc contraignants, et de plus onéreux, ne sont pas des solutions de première intention. Ils semblent plutôt trouver leur place un peu plus tard, après échec de la bithérapie orale (tableau 31).

Cependant, la mise sur le marché de ces différentes molécules (exénatide, liraglutide, sitagliptine, vildagliptine et saxagliptine) n'a commencé qu'en 2007. Elles doivent donc être utilisées avec prudence comme des moyens thérapeutiques supplémentaires dans la stratégie de normalisation de la glycémie, et plutôt en cas d'échec ou de contre-indications des thérapies dites traditionnelles. En effet, des incertitudes planent quant aux effets indésirables rares et dans l'attente des résultats d'études en cours réalisées par l'ANSM ; elles font l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance ainsi que d'un plan de gestion des risques européen.

Tableau 32 : nouvelles recommandations pouvant être envisagées, incluant les médicaments du système incrétine.

Seuil de prescription	Stratégie thérapeutique	Objectif
HbA _{1c} > 6 %	Mesures hygiéno-diététiques (MHD)	HbA _{1c} < 6 %
HbA _{1c} > 6 % malgré MHD	Monothérapie + MHD (metformine en 1 ^{ère} intention)	Maintenir HbA _{1c} < 6,5 %
HbA _{1c} > 6,5% malgré monothérapie et MHD	MHD + bithérapie <ul style="list-style-type: none"> - 2 ADO (dont I-DPP4) ou - Analogue GLP-1 + metformine ou sulfamide 	Ramener HbA _{1c} < 6,5 %
HbA _{1c} > 7 % malgré bithérapie et MHD	MHD + trithérapie : <ul style="list-style-type: none"> - 3 ADO (dont I-DPP4) ou - Insuline + metformine + autre ADO - Metformine + sulfamide + analogue GLP-1 - Metformine + sulfamide + analogue GLP-1 + analogue insuline lente 	Ramener HbA _{1c} < 7 %

ADO : antidiabétique oraux (biguanides, sulfamides, glinides, inhibiteur de l'alphaglucosidase

I-DPP4 : inhibiteur de la DPP-4

La recherche permet d'être optimiste quant à l'enrichissement des stratégies thérapeutiques pour lutter contre l'évolution du diabète. En effet, de nombreuses molécules sont en cours de développement. Non seulement, de nouvelles molécules qui ont obtenu leur AMM récemment mais ne sont pas encore commercialisées (exénatide à longue durée d'action ne nécessitant plus qu'une injection par semaine, lixisénatide nouvel analogue du GLP-1) sont développées dans la classe du système incrétine, mais aussi, de nouvelles voies thérapeutiques sont explorées. Par exemple, l'effet inhibiteur de sécrétion du glucagon du GLP-1 a permis de relancer la recherche dans cette voie afin d'envisager la possibilité de créer des molécules luttant contre l'effet

hyperglycémiant du glucagon. Prochainement, les inhibiteurs des SGLT-2 (cotransporteurs sodium-glucose de type II) devraient faire leur apparition sur le marché. Cette classe module l'excrétion tubulaire du glucose dans les urines, agissant donc de façon indépendante du niveau d'insuline. La première molécule commercialisée sera sans doute la dapagliflozine.

Donc, même si le nombre de diabétiques va de façon certaine croître, l'arsenal thérapeutique visant à ralentir l'évolution de la maladie devrait s'enrichir. Cela permet d'être optimiste pour l'avenir, non pas pour éradiquer la maladie, mais pour mieux la contrôler.

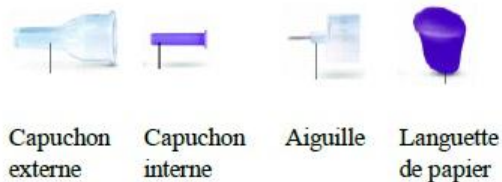
ANNEXES

Annexe 1 : Manuel d'utilisation du stylo BYETTA®

Préparez votre nouveau stylo uniquement avant de l'utiliser pour la première fois. La «Préparation d'un Nouveau Stylo» ne doit être réalisée qu'une seule fois : ne la répétez pas lors de l'utilisation en routine, sinon vous allez manquer de BYETTA® avant la fin des 30 jours d'utilisation.



COMPOSANTS DE L'AIGUILLE (Aiguilles non fournies)

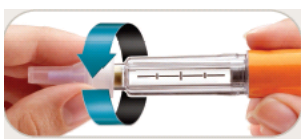


SYMBOLES APPARAISSANT DANS LA FENÊTRE DE LECTURE



- ▶ 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 5microgrammes (µg)
- ⬆ la bague de dosage est enfoncée et le stylo est prêt à être réinitialisé

Pour la première utilisation d'un nouveau stylo :

- Etape 1 : Vérifier l'étiquette du produit (le dosage délivré est bien le dosage prescrit). Retirer le capuchon du stylo et vérifier l'aspect de la solution dans la cartouche : le liquide doit être limpide, incolore et sans particule (une petite bulle d'air dans la cartouche est normale)
- Etape 2 : Visser l'aiguille jusqu'à la butée, retirer le capuchon externe et le conserver, jeter le capuchon interne



- Etape 3 : sélectionner la dose

- la flèche  apparaît dans la fenêtre de lecture. Sinon, tourner la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la butée et jusqu'à ce qu'elle apparaisse.
- Puis, tirer la bague jusqu'à la butée et la flèche  apparaît, puis tourner la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle s'arrête au chiffre (5 ou 10).



- Etape 4 : pour préparer le stylo (l'aiguille pointée vers l'extérieur et le haut), appuyer fermement sur le bouton de l'injection jusqu'à la butée, puis le maintenir enfoncé fermement en comptant jusqu'à 5.

La préparation est terminée lorsqu'un triangle apparaît dans la fenêtre et lorsque vous avez vu un jet de quelques goutte sortir du stylo.



Utilisation quotidienne

- Se laver les mains avant d'utiliser le stylo
- Répéter les étapes 1, 2 et 3
- Injecter de la dose :

L'injection se fait par voie sous-cutanée : il faut tenir fermement le stylo et enfoncer l'aiguille dans la peau selon une technique d'injection hygiénique recommandée, appuyer sur le bouton de l'injection et maintenir appuyer 5 secondes. L'injection est terminée lorsqu'un triangle apparaît dans la fenêtre de lecture.



Puis il faut réinitialiser le stylo : on tourne la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la butée et jusqu'à ce qu'une flèche apparaisse dans la fenêtre :



Puis on retire et élimine l'aiguille, après avoir remis le capuchon externe, dans un récipient adapté.

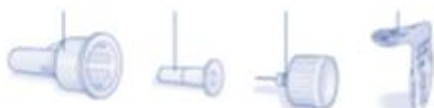


Annexe 2 : utilisation du stylo VICTOZA®

Stylo :



Aiguille :



Avant la première utilisation, il faut vérifier le stylo : l'aspect de la solution doit être limpide, incolore et sans particules (la présence d'une bulle d'air est normale).

Il faut d'abord fixer l'aiguille (le stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine® de longueur maximale de 8 mm et de diamètre minimal de 32 G). On visse l'aiguille, on retire le capuchon et on le conserve pour plus tard et on jette le capuchon interne.

Avant tout utilisation, il faut contrôler l'écoulement : pour cela on tourne le sélecteur de dose jusqu'à ce que le symbole de contrôle de l'écoulement se trouve en face de l'indicateur, on maintient le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut et on tapote doucement la cartouche. On garde toujours l'aiguille pointée vers le haut et on appuie sur le bouton poussoir, jusqu'à ce que le 0mg se trouve en face de l'indicateur :



On répète ces étapes jusqu'à ce qu'une goutte apparaisse au bout de l'aiguille.

Ensuite, il faut sélectionner la dose. Pour cela, il faut toujours vérifier que l'indicateur se trouve en face du 0 mg, puis on tourne le sélecteur de dose jusqu'à ce que la dose dont le patient a besoin se trouve en face de l'indicateur (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) :



Puis, il faut réaliser l'injection par voie sous-cutanée sur le dessus de la cuisse, sur le ventre ou le haut du bras : on insère l'aiguille dans la peau et on appuie sur le bouton poussoir jusqu'à ce que le 0 mg s'aligne en face de l'indicateur. Il faut le maintenir enfoncé pendant au moins 6 secondes avant de retirer l'aiguille.

Enfin, on retire l'aiguille, on remet le capuchon externe et on l'élimine dans un récipient adapté.

BIBLIOGRAPHIE

[1] VAUBOURDOLLE M, Biochimie, hématologie, 3e éd., Rueil-Malmaison: Le Moniteur internat, 2009.

[2] SIMON D., FAGOT-C., ESCHWEGE E. [et al]. Diabète : définition, dépistage et épidémiologie. Traité de diabétologie. Paris : Flammarion, 2009, p. 3-21

[3] DROUIN P., BLICKLE JF., CHARBONNEL B., [et al]. « DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION DU DIABÈTE SUCRÉ LES NOUVEAUX CRITÈRES ». [En ligne]. 17 février 2008. Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com/article/79784> > (consulté le 2 septembre 2012)

[4] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, Screening for type II diabetes: report of a who and international diabetes Federation meeting. Geneva, 2003, 48p.

[5] Institut de veille Sanitaire. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. a. 12p

[6] KING H, AUBERT RE, HERMAN WH. Global burden of diabetes 1995-2025. Prevalence, numerical estimates, and projections, Diabetes Care, 1995 ; p. 1414-1431

[7] RICORDEAU P, WEILL A, VALLIER N et al. L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine. Diabetes Metab, 2000 ; 26 (suppl 6) : p. 11-24

[8] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Screening for type II diabetes. Diabetes Care, 2004 ; 27, suppl 1 : p 11-14.

[9] ANAES, Principes de dépistage du diabète de type II. ANAES, 2003 : 159p.

[10] GUILLAUSSÉAU P-J, LALOI-MICHELIN M, Physiopathologie du diabète de type II, La revue de médecine interne, 2003,24, p. 730-737

[11] GRIMALDI A. Métabolisme énergétique et physiologie. Traité de diabétologie. Paris : Flammarion, 2009, p. 22-89.

[12] GIN H, RIGALLEAU V. Physiopathologie du diabète non insulino-dépendant. Traité de diabétologie, Paris : Flammarion 2009, p.327-350.

[13] GUILLAUSSÉAU P-J, MEAS T, VIRALLY M et al. L'insulinosécrétion et diabète de type II. Médecine des maladies Métaboliques, 2008, Volume 2, supplément 1, p.21-24.

- [14] JALLET M., ARCHAMBEAUD F. (dir). Evaluation thérapeutique des agoniste du GLP-1 en remplacement de l'insulinothérapie chez les patients diabétique de type II. Discussion sur les critères prédictifs d'efficacité de ces nouvelles molécules. 80p. These de doctorat: Médecine. Limoges : 2010.
- [15] UKPDS Group. Overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease (UKPDS 16). *Diabete*1995 ; 44 ; p. 1249-1258
- [16] BUCHANAN TA, XIANG AH, PETERS RK *et [al]*. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type II diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high risk Hispanic women. *Diabetes*, 2002 ; 51 : p. 2796-2803.
- [17] Diane T. FINNEGOOD D., TOPP B, β -cell deterioration – prospects for reversal or prevention. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2001, vol 3 (supplement 1), p. 20-27.
- [18] GOLDSTEIN B., Insulin resistance as the core defect in type II diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*, Vol 90 (Supplément 1), 2002, p. 3-10
- [19] BOROT S., AITOUARES M., PENFORNIS A. Coma hyperosmolaire du diabétique. *Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2009, p. 540-546.
- [20] LALAU JD. Acidose lactique et diabète. *Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2009, p. 547-557.
- [21] PALIN S., GRANDPERRET-VAUTHIER S., PENDORNIS A. Acidocétose diabétique. *Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2009, p. 531-539.
- [22] MASSIN P., Œil et diabète. *Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2005, p. 536-553.
- [23] GRIMALDI A., Rein et diabète. *Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2009, p. 606-642.
- [24] GRIMALDI A., Neuropathie diabétique. *Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2009, p. 643-655.
- [25] FRESSONNET R., LEVY BI., Physiopathologie de la macroangiopathie diabétique. *Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2009, p. 700-712.
- [26] POITOU BERNERT C., CLEMENT K. Génétique du diabète de type II. *Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2009, p. 335-339.
- [27] GRIMALDI A. Traitement du diabète non-insulino-dépendant. *Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2009, p. 351-438.

- [28] Diabète de type II : prise en charge initiale. Vidal recos 2012.4^e éd. Paris : Ed. duvidal. 2011, p.542-563.
- [29] Haute autorité de santé, Diabète de type II, Guide ALD n°8, juillet 2007.
- [30] Vidal 2013 : le dictionnaire. 89^e éd. Paris : Ed. du Vidal.
- [31] FAURE S., Sulfamides hypoglycémians, Actualités pharmaceutiques, 2011, n°508, p.53-56.
- [32] FAURE S., Glinides, Actualités pharmaceutiques, 2011, n°509, p.55-57.
- [33] FAURE S., Biguanides, Actualités pharmaceutiques, 2011, n°506, p.51-54.
- [34] FAURE S., Glitazones, Actualités pharmaceutiques, 2011, n°507, p.49-52.
- [35] ANSM. « ACTOS - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». Disponible sur : < <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-retires-du-marche/Medicaments-suspendus-retires-du-marche-ou-en-cours-d-arret-depuis-janvier-2011/ACTOS> > (consulté le 17 octobre 2012)
- [36] FAURE S., Inhibiteurs des alphasglucosidases, Actualités pharmaceutiques, 2011, n°511, p.53-55.
- [37] VIRALLY M., KEVORKIAN J-P., GUILLAUSSEAU P-J. Incrétines, incrétinomimétiques et inhibiteurs de la DPP-4 : homéostasie glucidique et diabète de type II. Sang Thombose Vaisseaux, 2008, 9, 453-461.
- [38] GAUTIER J-F, CHOUKEM S. Les incrétines. Nutrition clinique et métabolique, 2008, 22, p59-65.
- [39] BAGGIO LL, DRUCKER DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 132:2131-2157, 2007
- [40]. FERY F. L'effet incrétine: une nouvelle cible thérapeutique dans le diabète de type II. Revue Médicale de Bruxelles, 2007, volume 28, p.329-325.
- [41] VERSPOHL, E.J. Novel therapeutics for type II diabetes: Incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4, inhibitors. Pharmacology & Therapeutics, 2009, n° 124, p. 113-138.
- [42] Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type II diabetes: what is up, what is down?
- [43] CHOUKEM S P, GAUTIER J-F. L'exenatide Quoi? Comment? Pour qui? Médecine des maladies Métaboliques, 2007, volume 1. p. 75-79.

[44] Résumé des caractéristiques du produit Victoza Byetta, exenatide.[en ligne] [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf> (consulté le 1 avril 2013)

[45] LILLY. Notice BYETTA [en ligne]. [sl] : [sn], [sd]. Disponible sur <https://www.lilly.fr/products/download_file.cfm?objId=311>. (consulté le 01.04.2013).

[46] Résumé des caractéristiques du produit Victoza, liralugtide.[en ligne] [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf> (consulté le 4 avril 2013)

[47] Résumé des caractéristiques du produit Januvia, - Sitagliptin. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf> (consulté le 10 avril 2013)

[48] Résumé des caractéristiques du produit Galvus, - vildagliptin. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf> (consulté le 10 avril 2013)

[49] Résumé des caractéristiques du produit Onglyza, - saxagliptin. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf> (consulté le 10 avril 2013)

[50] PRATLEY R.E. [*et al.*]. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type II diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin. The Lancet, 2010, Vol 375, p. 1447-1456.

[51] HAS « Synthèse d'avis Byetta - CT-4012.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4012_byetta.pdf> (consulté le 15 avril 2013)

[52] HAS « Synthèse d'avis Victoza - CT-7136.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/synthese_davis_victoza_-_ct-7136.pdf> (consulté le 15 avril 2013)

[53] HAS « Synthèse d'avis sitagliptine- CT 12257-.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/januvia_janumet_xelevia_velmetia_19092012_synthese.pdf > (consulté le 15 avril 2013)

[54] HAS « Synthèse d'avis vildagliptine- CT-5731.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/synthese_davis_galvus_-_ct-5731.pdf > (consulté le 15 avril 2013)

[55] HAS « Synthèse d'avis saxagliptine- CT-7111.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/synthese_davis_onglyza_-_ct-7111.pdf > (consulté le 15 avril 2013)

[56] HAS « Synthèse d'avis linagliptine- CT-11905.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/trajenta_synthese_20062012.pdf > (consulté le 15 mai 2013)

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	8
INTRODUCTION	10
GENERALITES SUR LE DIABETE DE TYPE II ET PHYSIOPATHOLOGIE	12
1. DEFINITION	12
2. GENERALITES SUR LE DIABETE DE TYPE II	13
2.1 Epidémiologie	13
2.1.1 Incidence et prévalence	13
2.1.2 Mortalité	15
2.2 Dépistage	16
3. PHYSIOPATHOLOGIE	17
3.1 Métabolisme énergétique : homéostasie glucidique	18
3.2 Atteinte de la capacité sécrétoire du pancréas	19
3.2.1 Anomalies fonctionnelles : acquises ou innées	19
3.2.2 Perte de masse des cellules bêta	20
3.2.2.1 L'apoptose	21
3.2.2.2 L'amyloïdose	21
3.3 Insulinorésistance musculaire et adipocytaire	22
3.4 Evolution du diabète	23
3.4.1 Absence de compensation suffisante de l'insulinorésistance : diabète insulino-dépendant	23
3.4.2 Insulinopénie : diabète insulino-requérant	23
4. COMPLICATIONS	24
4.1 Complications aiguës	24
4.1.1 Le syndrome hyperosmolaire	24
4.1.2 Le coma hypoglycémique	24
4.1.3 L'acidose lactique	25
4.1.4 L'acidocétose métabolique	25
4.2 Les complications dégénératives	25

4.2.1	Les complications microangiopathiques	25
4.2.1.1	La rétinopathie diabétique	25
4.2.1.2	La néphropathie diabétique	26
4.2.1.3	Neuropathie diabétique	26
4.2.2	Les complications macroangiopathiques	27
5.	FACTEURS GENETIQUES	27
PRISE EN CHARGE DU DIABETE ET DIFFERENTES CLASSES D'ANTIDIABETIQUES ORAUX		
29		
1.	PRINCIPE DE LA PRISE EN CHARGE ET SUIVI DU TRAITEMENT	29
2.	TRAITEMENT HYGIENO-DIETETIQUE	31
2.1	Les glucides.....	31
2.2	Les lipides	32
2.3	Les protéines	32
2.4	Conseils aux patients.....	32
3.	LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES.....	32
3.1	Les activateurs de la sécrétion d'insuline	32
3.1.1	Les sulfamides hypoglycémiants	32
3.1.1.1	A très longue durée d'action : supérieure à 24 heures	33
3.1.1.2	A longue durée d'action : entre 12 et 24 heures.....	34
3.1.1.3	A durée d'action moyenne : moins de 12 heures	35
3.1.2	Les glinides.....	35
3.2	Les potentialisateurs des effets de l'insuline	36
3.2.1	Les biguanides	36
3.2.2	Les glitazones	37
3.3	Les inhibiteurs de l'absorption digestive des glucides	38
INCRETINOMIMETIQUES ET INHIBITEURS DE LA DPP-4 (DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4)		
41		
1.	INCRETINES ET EFFET INCRETINE	41
1.1	Les différentes incrétines	42
1.2	Physiologie et rôle du GIP et du GLP-1	43
1.2.1	Synthèse, sécrétion et dégradation du GLP-1	43
1.2.2	Mécanisme d'action.....	45
1.2.3	Effet physiologique du GLP-1	46
1.2.3.1	Effets sur le pancréas	47
1.2.3.1.1	Stimulation de la sécrétion d'insuline.....	47

1.2.3.1.2	Inhibition de la sécrétion de glucagon.....	47
1.2.3.1.3	Effets protecteurs sur les cellules pancréatiques	47
1.2.3.2	Effets extra-pancréatiques	47
1.2.4	Rôle du GIP	47
1.3	Altération de l'effet incrétine dans le diabète de type II	50
2.	MEDICAMENTS DU SYSTEME INCRETINE	52
2.1	Incrétinomimétiques.....	52
2.1.1	Exénatide	53
2.1.1.1	Formes, présentation, composition	53
2.1.1.2	Mode d'action	54
2.1.1.3	Indications, posologies, usage clinique, contre-indications....	55
2.1.1.4	Mise en garde, précaution d'emploi	56
2.1.1.5	Interactions.....	56
2.1.1.6	Fertilité, grossesse et allaitement.....	57
2.1.1.7	Effets indésirables	57
2.1.1.8	Surdosage.....	60
2.1.1.9	Action et pharmacologie clinique	60
2.1.1.9.1	Mécanisme d'action.....	60
2.1.1.9.2	Pharmacodynamie	62
2.1.1.10	Pharmacocinétique	65
2.1.1.11	Sécurité préclinique.....	66
2.1.1.12	Modalités de conservation et de manipulation	67
2.1.2	Liraglutide	68
2.1.2.1	Formes, présentation, composition	69
2.1.2.2	Indications, posologie, usage clinique	69
2.1.2.3	Contre-indications.....	70
2.1.2.4	Mise en garde, précautions d'emploi.....	71
2.1.2.5	Interactions médicamenteuses.....	71
2.1.2.6	Fertilité, grossesse et allaitement.....	72
2.1.2.7	Effets indésirables.....	72
2.1.2.7.1	Hypoglycémie.....	75
2.1.2.7.2	Effets gastro-intestinaux	75
2.1.2.8	Surdosage.....	76
2.1.2.9	Action et pharmacologie clinique	76
2.1.2.9.1	Mécanisme d'action.....	76

2.1.2.9.2 Pharmacodynamie	76
2.1.2.10 Pharmacocinétique	79
2.1.2.11 Sécurité préclinique	81
2.1.2.12 Modalité conservation et de manipulation	82
2.1.3 Substitution de l'insuline par un analogue du GLP-1	82
2.1.4 Exénatide ou liraglutide ? Etude LEAD 6	82
2.2 Inhibiteurs de la DPP-4	84
2.2.1 Spécialités disponibles en France et présentation	84
2.2.2 Indications et posologie	88
2.2.3 Contre-indications	92
2.2.4 Mises en garde et précautions d'emploi	92
2.2.5 Interactions médicamenteuses	94
2.2.6 Fertilité, grossesse, allaitement	95
2.2.7 Effets indésirables	95
2.2.7.1 Sitagliptine	95
2.2.7.2 Vildagliptine	98
2.2.7.3 Saxagliptine	100
2.2.7.4 Linagliptine	102
2.2.8 Surdosage	103
2.2.9 Action et pharmacologie clinique	105
2.2.9.1 Mécanisme d'action	105
2.2.9.2 Pharmacodynamie	105
2.2.9.3 Pharmacocinétique	111
2.2.10 Sécurité préclinique	115
2.2.11 Modalités de conservation, manipulation	116
2.3 Gliptine ou analogue du GLP-1 : étude PRATLEY	116
2.4 Service médical rendu et amélioration du service médical rendu ..	118
ETUDE D'UN CAS CLINIQUE	119
CONCLUSION	124
ANNEXES	127
BIBLIOGRAPHIE	132
TABLE DES MATIERES	137
TABLE DES ILLUSTRATIONS	142
GAUDRIOT Adrien Faculté de Limoges juin 2013	140

TABLE DES TABLEAUX 144
SERMENT DE GALIEN 146

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : prévision à 30 ans de la prévalence du diabète chez l'adulte de plus de 20 ans	14
Figure 2 : physiopathologie du diabète de type II	17
Figure 3 : homéostasie glucidique en période post absorptive	18
Figure 4: sécrétion insulinique après injection de glucose	20
Figure 5 : prise en charge initiale	30
Figure 6 : structure chimique du répaglinide.....	35
Figure 7 : structure chimique de la metformine.....	36
Figure 8 : structure chimique de la rosiglitazone	37
Figure 9 : structure chimique de la pioglitazone	38
Figure 10 : structure chimique de l'acarbose	39
Figure 11: structure chimique du miglitol	39
Figure 12 : "Effet incrétine" : amplification de l'insulinosécrétion	42
Figure 13 : le gène du proglucagon	43
Figure 14 : le GLP-1 et son site de clivage par la DPP-4	44
Figure 15 : effets physiologiques du GLP-1	46
Figure 16 : effets physiologique du GIP	48
Figure 17 : altération effet incrétine au cours du diabète de type II ..	50
Figure 18 : effet insulinothrope du GIP et du GLP-1	51
Figure 19 : structure chimique de l'exénatide	54
Figure 20 : taux moyen de sécrétion d'insuline pendant une perfusion d'exénatide ou de solution saline chez des patients diabétique de type II	61
Figure 21 : glycémie postprandiale le premier jour d'un traitement par exénatide	62
Figure 22 : présentation des stylos de BYETTA®	67
Figure 23 : présentation des éléments du stylo BYETTA®	67
Figure 24 : structure chimique du liraglutide	68
Figure 25 : présentation du stylo de VICTOZA®	69

Figure 26 : variation des épisodes nauséeux sous liraglutide dans l'étude LEAD 2	75
Figure 27 : variation de l'HbA _{1c} lors dans l'étude LEAD 2	77
Figure 28 : structure chimique de la sitagliptine	85
Figure 29 : structure chimique de la vildagliptine	86
Figure 30 : structure chimique de la saxagliptine	86
Figure 31 : structure chimique de la linagliptine	87

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Facteurs de risque du diabète de type II	16
Tableau 2 : sulfamide à très longue durée d'action	33
Tableau 3: Sulfamides à durée d'action intermédiaire	34
Tableau 4 : Sulfamides à durée d'action moyenne	35
Tableau 5 : comparaison des caractéristiques du GLP-1 et du GIP	49
Tableau 6 : différence de structure entre le GLP-1 et ses analogues ...	52
Tableau 7 : effets indésirables de l'exénatide.....	59
Tableau 8 : études contrôlé versus placebo sur 30 semaines	63
Tableau 9 : étude GWWA, GWAD	64
Tableau 10: étude GWAO	64
Tableau 11 : effets indésirables identifiés lors des études de phase 3 .	74
Tableau 12 : résumé des résultats de l'étude LEAD 2 sur 26 semaines	77
Tableau 13 : résumé des résultats de l'étude LEAD 1 sur 26 semaines	78
Tableau 14 : résumé des résultats de l'étude LEAD 5 sur 26 semaines	79
Tableau 15 : étude comparative entre l'exénatide et le liraglutide	83
Tableau 16 : composition des spécialités à base de sitagliptine	85
Tableau 17 : composition des spécialités à base de vildagliptine	86
Tableau 18 : composition des spécialités à base de saxagliptine.....	87
Tableau 19 : composition des spécialités à base de linagliptine	88
Tableau 20 : indications des différentes gliptines.....	90
Tableau 21 : posologie des gliptines	91
Tableau 22 : fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques de la sitagliptine versus placebo	96
Tableau 23 : fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques de la vildagliptine versus placebo	98
Tableau 24 : fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques de la saxagliptine versus placebo.....	100

Tableau 25 : fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques de la linagliptine versus placebo	102
Tableau 26 : variation des taux d'HbA _{1c} dans les études vérifiant l'efficacité de la sitagliptine	106
Tableau 27 : variation des taux d'HbA _{1c} dans les études vérifiant l'efficacité de la vildagliptine.....	107
Tableau 28 : variation des taux d'HbA _{1c} dans les études vérifiant l'efficacité de la saxagliptine.....	109
Tableau 29 : variation des taux d'HbA _{1c} dans les études vérifiant l'efficacité de la linagliptine	110
Tableau 30 : étude PRATLEY.....	117
Tableau 31 : SMR et ASMR des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs	118
Tableau 32 : nouvelles recommandations pouvant être envisagées, incluant les médicaments du système incrétine.	125

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.