

**Université de Limoges
Faculté de Pharmacie**

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 31 octobre 2019
par

Quentin DIVERNET

né le 19 mai 1992, à Limoges

**Stratégie thérapeutique du diabète de type II d'après
les dernières recommandations internationales
adaptées à la France**

Examineurs de la thèse :

Mr le Professeur Franck SAINT-MARCOUX
Mr Francis COMBY, Maître de Conférence Universitaire
Mme Hélène GENIAUX, Docteur en Pharmacie
Mr Étienne MICHAUD, Docteur en Médecine

Président
Directeur
Jury
Jury



**Université de Limoges
Faculté de Pharmacie**

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 31 octobre 2019

par

Quentin DIVERNET

né le 19 mai 1992, à Limoges

**Stratégie thérapeutique du diabète de type II d'après
les dernières recommandations internationales
adaptées à la France**

Examineurs de la thèse :

Mr le Professeur Franck SAINT-MARCOUX

Mr Francis COMBY, Maître de Conférence Universitaire

Mme Hélène GENIAUX, Docteur en Pharmacie

Mr Étienne MICHAUD, Docteur en Médecine

Président

Directeur

Jury

Jury



Liste des enseignants

PROFESSEURS :

| | |
|---------------------------|---|
| BATTU Serge | CHIMIE ANALYTIQUE |
| CARDOT Philippe | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE |
| DESMOULIERE Alexis | PHYSIOLOGIE |
| DUROUX Jean-Luc | BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |
| FAGNERE Catherine | CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE |
| LIAGRE Bertrand | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| MAMBU Lengo | PHARMACOGNOSIE |
| ROUSSEAU Annick | BIOSTATISTIQUE |
| TROUILLAS Patrick | CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE |
| VIANA Marylène | PHARMACOTECHNIE |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

| | |
|-----------------------------|----------------------------------|
| MOESCH Christian | HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT |
| PICARD Nicolas | PHARMACOLOGIE |
| ROGEZ Sylvie | BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE |
| SAINT-MARCOUX Franck | TOXICOLOGIE |

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

| | |
|-------------------------|-------------|
| CHAUZEIX Jasmine | HEMATOLOGIE |
|-------------------------|-------------|

MAITRES DE CONFERENCES :

| | |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| BASLY Jean-Philippe | 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 |
| FROISSARD Didier | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE |
| GRIMAUD Gaëlle | CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT |
| JAMBUT Anne-Catherine | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE |
| LABROUSSE Pascal | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE |
| LEGER David | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| MARION-THORE Sandrine | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE |
| MARRE-FOURNIER Françoise | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| MERCIER Aurélien | PARASITOLOGIE |
| MILLOT Marion | PHARMACOGNOSIE |
| MOREAU Jeanne | MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE |
| MUSUAMBA TSHINANU Flora | PHARMACOLOGIE |
| PASCAUD Patricia | PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES |
| POUGET Christelle | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE |
| VIGNOLES Philippe | BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |



PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole



Remerciements

C'est non sans un pincement au cœur que j'écris ces remerciements clôturant la fin de mes études et de ma vie étudiante. Un chapitre se ferme, en espérant que le prochain soit tout aussi enrichissant.

Tout d'abord, je tiens à remercier le Dr. Francis Comby d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir accompagné durant son écriture. De même pour le Pr. Franck Saint-Marcoux, le Dr. en Pharmacie Hélène Géniaux, ainsi que mon ami et Dr. en Médecine Étienne Michaud qui me font l'honneur de leur présence dans ce jury.

Bien évidemment, ces remerciements vont en premier lieu à mes parents, qui m'ont soutenu toutes ces années et m'ont permis d'en arriver là où j'en suis aujourd'hui. Ma mère pour m'avoir éduqué et construit en tant que personne et mon père pour le modèle qu'il représente. J'espère un jour avoir le tiers de vos qualités humaines et professionnelles. Je sais que je ne vous ai pas toujours rendu la vie facile, mais bon, il s'agit bien du rôle du petit dernier de la fratrie... Non ?

A ma sœur, Margaux, qui restera toujours ma grande sœur, et que je pensais pouvoir devancer dans la soutenance de sa thèse. Une pensée à ma magnifique et caractérielle petite nièce, Victoire, qui n'a joué aucun rôle quelconque mais qui sera toute heureuse d'être citée.

A mes grands-mères, qui ne m'auront jamais vu grandir, et qui ne savent pas ce qu'est devenu ce jeune enfant calme et potelé (certaines choses changent). J'ose penser que vous auriez été fières de moi à cet instant.

A mes amis que j'ai rencontré au fil des années et des aventures, certains que j'ai pu perdre de vue, mais les souvenirs restent impérissables. Vous avez tant représenté pour moi. Je vous remercie pour tout, tous ces moments, même les plus simples... Je ne serais pas la personne que je suis actuellement sans vous.

Liste non exhaustive : Alexandre Mesnard, Antoine Chopy, Luckas Verduyn, Thomas Arlin, Jean-Philippe Comte, Gauthier Bea, Nicolas Marcaud, Anthony Lagorce, Alexandre Coubret, Stéphane Dubald, Charlotte Voultoury, Evan Barussaud, Antoine Précigou, Loïc Tardat, Clément Ballet, Clément Berliet, Chloé Bouzage, Tiphaine Le Bail, Valentin Michaud...

Aux entreprises DroneContrast et Pygmatech, et plus particulièrement Antoine Machon et Julien Py. J'en aurai passé des heures sur les canapés de vos locaux à rédiger cette thèse.

A mes cousins et cousines avec qui j'entretiens des relations privilégiées. J'espère qu'il en sera toujours ainsi. Que dire de toi d'ailleurs Antoine... Colocataire ? Meilleur ami ? Cousin ? Tout ce que je sais, c'est que tu pourras toujours compter sur moi.

Et enfin, à feu-Yéti, chat de la coloc' qui, longtemps, aura écrit plus de pages de cette thèse que moi-même et ce, après une sieste sur mon Mac encore ouvert. We miss you buddy.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

| | |
|--|----|
| Introduction..... | 21 |
| I. Métabolisme énergétique glucido-lipidique | 25 |
| I.1. L'assimilation des glucides alimentaires..... | 25 |
| I.2. Le transport cellulaire du glucose | 25 |
| I.3. Le pancréas : organe à l'activité régulatrice du métabolisme énergétique..... | 26 |
| I.3.1. Les cellules β et la sécrétion d'insuline | 27 |
| I.3.1.1 La sécrétion d'insuline en réponse au glucose..... | 27 |
| I.3.1.2 La régulation de la sécrétion d'insuline..... | 28 |
| I.3.2. Les cellules α et la sécrétion de glucagon | 29 |
| I.4. Les principaux effecteurs du métabolisme énergétique | 30 |
| I.4.1. Le rôle primordial du foie dans le métabolisme énergétique..... | 30 |
| I.4.2. Le métabolisme énergétique et le tissu adipeux | 30 |
| I.4.3. Le métabolisme énergétique et le tissu musculaire | 30 |
| I.4.4. Les différentes voies métaboliques glucido-lipidiques | 31 |
| I.4.4.1 La glycolyse | 31 |
| I.4.4.2 L'oxydation du glucose | 32 |
| I.4.4.3 La néoglucogenèse | 33 |
| I.4.4.4 La glycogénogenèse et la glycogénolyse | 34 |
| I.4.4.5 La lipogenèse et la lipolyse..... | 35 |
| I.4.4.6 La cétogenèse | 36 |
| II. Physiopathologie du diabète de type II | 37 |
| II.1. Anomalies de l'insulino-sensibilité | 37 |
| II.2. Anomalies de l'insulino-sécrétion | 38 |
| II.2.1. Les anomalies fonctionnelles | 38 |
| II.2.2. Réduction de la masse cellulaire β | 38 |
| II.3. Evolution nycthémérale des glycémies..... | 38 |
| II.3.1. Anomalies pré-prandiales | 38 |
| II.3.2. Anomalies post-prandiales..... | 39 |
| II.3.3. Evolution des profils glycémiques | 39 |
| III. Diagnostic, valeurs de références, et prévention | 40 |
| III.1. Définitions du diabète selon l'OMS | 40 |
| III.2. Etat pré-diabétique | 40 |
| III.3. L'hémoglobine glyquée (HbA1c)..... | 42 |
| III.4. Cas particulier du diabète gestationnel..... | 44 |
| III.5. Facteurs de risque du DTII | 45 |
| III.5.1. L'âge et le genre | 46 |
| III.5.2. L'origine géographique..... | 47 |
| III.5.3. La sédentarité | 48 |
| III.5.4. L'alimentation | 48 |
| III.5.5. Le tabagisme..... | 48 |
| III.5.6. Le syndrome métabolique | 49 |
| III.5.6.1 L'excès pondéral..... | 49 |
| III.5.6.2 Les dyslipidémies | 50 |
| III.5.6.3 L'hyperglycémie..... | 50 |
| III.5.6.4 L'hypertension | 50 |



| | |
|---|----|
| III.5.6.5 Le tour de taille | 50 |
| III.5.7. Les antécédents personnels de diabète | 51 |
| III.5.7.1 Pré-diabète | 51 |
| III.5.7.2 Les antécédents de diabète gestationnel | 51 |
| III.5.7.3 Les antécédents de macrosomie fœtale..... | 51 |
| III.5.7.4 Autres | 51 |
| III.5.8. Les antécédents familiaux de diabète..... | 51 |
| IV. Complications associées au diabète..... | 52 |
| IV.1. Les complications métaboliques | 52 |
| IV.1.1. L'acidocétose | 52 |
| IV.1.2. Le coma hyperosmolaire | 53 |
| IV.1.3. L'acidose lactique | 54 |
| IV.1.4. L'hypoglycémie | 55 |
| IV.2. Les complications dégénératives | 56 |
| IV.2.1. La microangiopathie | 56 |
| IV.2.1.1 La rétinopathie diabétique | 57 |
| IV.2.1.2 La néphropathie diabétique..... | 58 |
| IV.2.1.3 La neuropathie diabétique..... | 60 |
| IV.2.2. La macroangiopathie | 61 |
| IV.2.3. Cas particulier du pied diabétique | 62 |
| IV.2.4. Le risque infectieux..... | 62 |
| V. Stratégie thérapeutique du diabète de type II | 63 |
| V.1. Découverte du DTII et prise en charge initiale | 63 |
| V.1.1. Les mesures hygiéno-diététiques (MHD) | 63 |
| V.1.2. Le sevrage tabagique | 64 |
| V.1.3. Les objectifs glycémiques..... | 65 |
| V.1.3.1 L'auto-surveillance glycémique (ASG)..... | 65 |
| V.1.3.2 Les objectifs cibles de l'HbA1c..... | 66 |
| V.2. Si HbA1c > objectif malgré l'instauration de mesures hygiéno-diététiques et de l'activité physique..... | 68 |
| V.2.1. Instauration de la metformine | 68 |
| V.2.2. La metformine : cette vieille dame toujours d'actualité et plébiscitée par les sociétés de diabétologie..... | 69 |
| V.2.2.1 Présentation | 69 |
| V.2.2.2 Mécanismes d'action de la metformine | 70 |
| V.2.2.3 Quelles sont ses indications ?..... | 70 |
| V.2.2.4 Dosages, posologies et modalités de prise de la metformine..... | 71 |
| V.2.2.4.1. Chlorhydrate de metformine - GLUCOPHAGE® | 71 |
| V.2.2.4.2. Embonate de metformine - STAGID® | 72 |
| V.2.2.5 Quels effets indésirables peuvent survenir lors d'un traitement par metformine ?..... | 73 |
| V.2.2.5.1. Les affections gastro-intestinales | 73 |
| V.2.2.5.2. L'acidose lactique | 73 |
| V.2.2.5.3. Autres | 75 |
| V.2.2.6 Contre-indications à un traitement par metformine | 75 |
| V.2.2.7 Interactions médicamenteuses avec la metformine | 76 |



| | |
|---|-----|
| V.3. Si HbA1c > objectif malgré une monothérapie par metformine et la continuité des mesures hygiéno-diététiques et de l'activité physique..... | 78 |
| V.3.1. Bithérapie selon les critères de choix | 78 |
| V.3.1.1 Metformine + sulfamides hypoglycémiantes | 80 |
| V.3.1.2 Metformine + inhibiteurs de la dPP-IV..... | 81 |
| V.3.1.3 Metformine + analogues du GLP-1 | 82 |
| V.3.2. Les sulfamides hypoglycémiantes : l'efficacité à faible coût..... | 83 |
| V.3.2.1 Présentation | 83 |
| V.3.2.2 Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiantes..... | 86 |
| V.3.2.3 Quelles sont leurs indications ?..... | 88 |
| V.3.2.4 Dosages, posologies et modalités de prise des SH | 88 |
| V.3.2.5 Quels effets indésirables peuvent survenir lors d'un traitement par SH ? | 90 |
| V.3.2.5.1. L'hypoglycémie | 90 |
| V.3.2.5.2. La prise pondérale | 91 |
| V.3.2.5.3. Les affections gastro-intestinales | 91 |
| V.3.2.5.4. Autres effets indésirables | 91 |
| V.3.2.6 Contre-indications à un traitement par SH | 91 |
| V.3.2.7 Interactions médicamenteuses avec les SH | 92 |
| V.3.2.7.1. Médicaments susceptibles de majorer l'hypoglycémie..... | 92 |
| V.3.2.7.2. Médicaments susceptibles d'engendrer une hyperglycémie | 92 |
| V.3.3. Apparentés aux SH : les glinides | 94 |
| V.3.3.1 Présentation | 94 |
| V.3.3.2 Mécanisme d'action du répaglinide | 95 |
| V.3.3.3 Quelles sont les indications du répaglinide ? | 96 |
| V.3.3.4 Dosages, posologies et modalités de prise du répaglinide | 96 |
| V.3.3.5 Quels effets indésirables peuvent survenir lors d'un traitement par répaglinide ? | 97 |
| V.3.3.5.1. L'hypoglycémie | 97 |
| V.3.3.5.2. La prise pondérale | 97 |
| V.3.3.5.3. Les affections gastro-intestinales | 97 |
| V.3.3.5.4. Autres effets indésirables | 98 |
| V.3.3.6 Contre-indications à un traitement par répaglinide | 98 |
| V.3.3.7 Interactions médicamenteuses avec le répaglinide | 98 |
| V.3.4. L'effet incrétine | 100 |
| V.3.4.1 La découverte des incrétines | 100 |
| V.3.4.2 Structure et pharmacocinétique des incrétines | 101 |
| V.3.4.3 Quels sont leurs rôles physiologiques ?..... | 102 |
| V.3.4.4 Quelles utilisations peut/pourrait-on en tirer ?..... | 103 |
| V.3.5. Les inhibiteurs de la diPeptidyl Peptidase-IV : de la controverse à une place majeure dans la prise en charge du DTII | 103 |
| V.3.5.1 Présentation | 103 |
| V.3.5.2 Pharmacocinétique et pharmacodynamie | 105 |
| V.3.5.3 Mécanisme d'action des idPP-IV..... | 105 |
| V.3.5.4 Quelles sont leurs indications ?..... | 106 |
| V.3.5.5 Dosages, posologies et modalités de prise des idPP-IV..... | 107 |
| V.3.5.5.1. Saxagliptine - ONGLYZA® | 107 |
| V.3.5.5.2. Sitagliptine - JANUVIA®/XELEVIA® | 107 |



| | |
|--|-----|
| V.3.5.5.3. Vildagliptine - GALVUS® | 108 |
| V.3.5.5.4. Populations particulières | 109 |
| V.3.5.6 Quels effets indésirables peuvent survenir lors d'un traitement par idPP-IV ? | 109 |
| V.3.5.6.1. Les affections du pancréas | 110 |
| V.3.5.6.2. Les affections de la peau et des tissus SC | 110 |
| V.3.5.6.3. Autres effets indésirables | 111 |
| V.3.5.7 Contre-indications à un traitement par idPP-IV | 111 |
| V.3.5.8 Interactions médicamenteuses avec les idPP-IV | 112 |
| V.3.6. Les analogues du Glucagon-Like Peptide-1 : sources de nombreuses attentes | 114 |
| V.3.6.1 Présentation | 114 |
| V.3.6.2 Exénatide - BYETTA®/BYDUREON® | 115 |
| V.3.6.3 Dulaglutide - TRULICITY® | 117 |
| V.3.6.4 Liraglutide - VICTOZA® | 119 |
| V.3.6.5 Sémaglutide - OZEMPIC® | 121 |
| V.3.6.6 Mécanisme d'action des analogues du GLP-1 | 122 |
| V.3.6.7 Quelles sont leurs indications et leurs périmètres de remboursement ? | 123 |
| V.3.6.8 Adaptations posologiques dans les populations particulières | 125 |
| V.3.6.8.1. Aux âges extrêmes de la vie | 125 |
| V.3.6.8.2. Chez le sujet insuffisant hépatique | 125 |
| V.3.6.8.3. Chez le sujet insuffisant rénal | 125 |
| V.3.6.9 Quels effets indésirables peuvent survenir lors d'un traitement par analogue du GLP-1 ? | 126 |
| V.3.6.9.1. Les affections gastro-intestinales | 126 |
| V.3.6.9.2. Les affections du pancréas et de la thyroïde | 127 |
| V.3.6.9.3. Autres effets indésirables | 127 |
| V.3.6.10 Contre-indications à un traitement par analogue du GLP-1 | 128 |
| V.3.6.11 Interactions médicamenteuses avec les analogues du GLP-1 | 128 |
| V.4. Si HbA1c > objectif malgré une bithérapie par metformine + autre agent et la continuité des mesures hygiéno-diététiques et de l'activité physique | 130 |
| V.4.1. Réévaluation de la réponse thérapeutique et critères d'arrêt | 130 |
| V.4.2. Intensification du traitement par trithérapie ou bithérapie alternative selon les critères de choix | 131 |
| V.4.2.1 Quelles options après l'échec d'une bithérapie metformine + idPP-IV ? | 132 |
| V.4.2.2 Quelles options après l'échec d'une bithérapie metformine + SH ? | 132 |
| V.4.2.3 Quelles options après l'échec d'une bithérapie metformine + analogue du GLP-1 ? | 132 |
| V.4.3. Instauration de l'insulinothérapie | 133 |
| V.4.3.1 Quels traitements hypoglycémiants conserver ? | 133 |
| V.4.3.2 L'insuline, hormone hypoglycémiante | 134 |
| V.4.3.3 Les différentes insulines utilisées en thérapeutique | 136 |
| V.4.3.3.1. Spécificité des profils insuliniques | 136 |
| V.4.3.3.2. Schéma d'administration basal/bolus | 137 |
| V.4.3.3.3. Insulines d'action rapide | 138 |
| V.4.3.3.4. Analogues d'action rapide | 138 |
| V.4.3.3.5. Insulines d'action intermédiaire | 141 |
| V.4.3.3.6. Insulines et analogues « prémix » d'action intermédiaire | 142 |

| | |
|---|-----|
| V.4.3.3.7. Analogues d'action lente | 143 |
| V.4.3.4 Sur quelle insuline basale le choix doit-il se porter ? | 144 |
| V.4.3.4.1. Insuline glargine U100 - LANTUS®/ABASAGLAR® | 145 |
| V.4.3.4.2. Insuline glargine U300 - TOUJEO® | 147 |
| V.4.3.4.3. Insuline détémir - LEVEMIR® | 149 |
| V.4.3.4.4. Insuline dégludec - TRESIBA® | 151 |
| V.4.3.5 Quand débiter une insulinothérapie chez le sujet diabétique de type II ? | 152 |
| V.5. Si HbA1c > objectif malgré l'instauration de l'insulinothérapie basale et la continuité des mesures hygiéno-diététiques et de l'activité physique | 155 |
| V.5.1. L'échec de l'insulinothérapie basale | 156 |
| V.5.2. Quelles options thérapeutiques après l'échec d'une insulinothérapie basale ? . | 156 |
| V.5.2.1 Adjonction à l'insulinothérapie basale d'un traitement ADO | 156 |
| V.5.2.2 Intensification de l'insulinothérapie..... | 156 |
| V.5.2.3 Adjonction à l'insulinothérapie basale d'un analogue du GLP-1 | 157 |
| V.6. Cas particulier du patient présentant une contre-indication et/ou une intolérance avérée à la metformine | 159 |
| V.6.1. Sur quelle classe thérapeutique se porter lors de la monothérapie ?..... | 159 |
| V.6.2. Quelles options sont envisageables pour une bithérapie ? | 160 |
| V.6.3. Mise en place d'une insulinothérapie exclusive..... | 160 |
| V.6.4. Les inhibiteurs des α -glucosidases, classe thérapeutique à l'utilisation confidentielle | 161 |
| V.6.4.1 Mécanisme d'action des α -G..... | 161 |
| V.6.4.2 Quelles sont leurs indications ?..... | 162 |
| V.6.4.3 Dosages, posologies et modalités de prise des α -G..... | 162 |
| V.6.4.4 Quels effets indésirables peuvent survenir lors d'un traitement par α -G | 163 |
| V.6.4.4.1. Les affections gastro-intestinales | 163 |
| V.6.4.4.2. Les affections hépatobiliaires | 164 |
| V.6.4.4.3. Autres effets indésirables | 164 |
| V.6.4.5 Contre-indications à un traitement par α -G | 164 |
| V.6.4.6 Interactions médicamenteuses avec les α -G | 165 |
| Conclusion..... | 167 |
| Références bibliographiques..... | 171 |
| Serment de Galien | 177 |

Table des illustrations

| | |
|--|-----|
| Figure 1 : Voie ATP-dépendante de la réponse insulinique au glucose..... | 27 |
| Figure 2 : Réponse insulinique du sujet non diabétique à une charge de glucose en intra-veineuse (IV) | 28 |
| Figure 3 : Schéma de régulation du métabolisme énergétique..... | 29 |
| Figure 4 : Voie métabolique de la glycolyse..... | 31 |
| Figure 5 : Voie métabolique de l'oxydation du glucose..... | 32 |
| Figure 6 : Métabolisme anaérobie et aérobie du pyruvate..... | 33 |
| Figure 7 : Voies métaboliques de la glycogénolyse et de la glycogénogenèse hépatiques... | 34 |
| Figure 8 : Evolution des profils glycémiques selon l'ancienneté du DTII (traité pharmacologiquement)..... | 39 |
| Figure 9 : Evolution de la glycémie (a) et de l'insulinémie (b) chez le sujet non diabétique (carrés bleu), intolérant au glucose (triangles violet) et diabétique (carrés orange) | 41 |
| Figure 10 : Structure quaternaire de l'hémoglobine HbA et structure primaire de l'hème..... | 42 |
| Figure 11 : Prévalence du diabète traité pharmacologiquement selon l'âge et le sexe | 46 |
| Figure 12 : Variations de la prévalence départementale du diabète traité pharmacologiquement..... | 47 |
| Figure 13 : Cycle de Cori..... | 54 |
| Figure 14 : Arbre décisionnel lors du diagnostic du DTII..... | 63 |
| Figure 15 : Arbre décisionnel après l'échec des MHD | 68 |
| Figure 16 : Structure chimique de la metformine | 70 |
| Figure 17 : Arbre décisionnel après l'échec de la monothérapie par metformine | 80 |
| Figure 18 : Structure chimique des sulfonylurées | 85 |
| Figure 19 : Mécanisme d'action des sulfonylurées | 87 |
| Figure 20 : Structure chimique du répaglinide..... | 94 |
| Figure 21 : Comparatif de l'effet incrétine entre un sujet normal et un sujet diabétique de type II..... | 100 |
| Figure 22 : Structure du GLP-1 (7'-37') et action de la dPP-IV sur l'extrémité N-terminale . | 101 |
| Figure 23 : Structures chimiques des trois inhibiteurs de la dPP-IV commercialisés en France | 104 |
| Figure 24 : Structure de l'exénatide | 115 |
| Figure 25 : Structure du dulaglutide | 117 |
| Figure 26 : Structure du peptide analogue du GLP-1 du dulaglutide | 118 |
| Figure 27 : Structure du liraglutide | 120 |
| Figure 28 : Structure du sémaglutide | 121 |

| | |
|---|-----|
| Figure 29 : Arbre décisionnel après l'échec d'une bithérapie metformine + autre agent | 131 |
| Figure 30 : Structure de l'insuline | 135 |
| Figure 31 : Profil des différentes insulines | 136 |
| Figure 32 : Schéma basal-bolus..... | 137 |
| Figure 33 : Variations glycémiques journalières et couverture insulinaire des analogues d'action rapide..... | 139 |
| Figure 34 : Variations glycémiques journalières et couverture insulinaire des insulines d'action intermédiaire | 141 |
| Figure 35 : Variations glycémiques journalières et couverture insulinaire des analogues d'action lente | 143 |
| Figure 36 : Libération de l'insuline glargine après son injection SC..... | 145 |
| Figure 37 : Profil insulinaire de l'insuline glargine U100..... | 146 |
| Figure 38 : Profil insulinaire de l'insuline glargine U300..... | 147 |
| Figure 39 : Libération de l'insuline détémir après son injection SC..... | 149 |
| Figure 40 : Profil insulinaire de l'insuline détémir | 150 |
| Figure 41 : Profil insulinaire de l'insuline dégludec..... | 151 |
| Figure 42 : Arbre décisionnel après l'échec d'une insulinothérapie basale..... | 155 |
| Figure 43 : Arbre décisionnel du sujet présentant une CI et/ou une intolérance à la metformine | 159 |



Table des tableaux

| | |
|--|-----|
| Tableau 1 : Valeurs de références du diabète et des états de pré-diabète..... | 41 |
| Tableau 2 : Valeurs de référence du diabète, des sujets à « haut risque de diabète » | 43 |
| Tableau 3 : Classification de l'IMS selon l'OMS | 50 |
| Tableau 4 : Rythme d'ASG suggéré en fonction des indications dans le DTII..... | 65 |
| Tableau 5 : Objectifs cibles de l'HbA1c selon les dernières recommandations de l'HAS 2013 | 67 |
| Tableau 6 : Formes, dosages et posologies de STAGID [®] , et de GLUCOPHAGE [®] et ses génériques..... | 72 |
| Tableau 7 : Conduite à tenir en fonction du statut rénal..... | 75 |
| Tableau 8 : Synthèse des éléments à retenir sur la metformine | 77 |
| Tableau 9 : Pharmacocinétique des sulfonyles..... | 86 |
| Tableau 10 : Formes, dosages et posologies des spécialités à base de sulfonyles disponibles en France | 89 |
| Tableau 11 : Synthèse des éléments à retenir sur les sulfonyles | 93 |
| Tableau 12 : Forme, dosages et posologies du répaglinide..... | 97 |
| Tableau 13 : Synthèse des éléments à retenir sur le répaglinide | 99 |
| Tableau 14 : Comparatif des actions physiologiques du GIP et du GLP-1 | 103 |
| Tableau 15 : Pharmacocinétique des inhibiteurs de la dPP-IV | 105 |
| Tableau 16 : Formes, dosages et posologies des différentes gliptines disponibles en France | 108 |
| Tableau 17 : Conduite à tenir en fonction du statut rénal par inhibiteur de la dPP-IV..... | 109 |
| Tableau 18 : Conduite à tenir en fonction du statut hépatique par inhibiteur de la dPP-IV : indiqué (vert), déconseillé (orange) et contre-indiqué (rouge) | 109 |
| Tableau 19 : Synthèse des éléments à retenir sur les inhibiteurs de la dPP-IV..... | 113 |
| Tableau 20 : Avis de la Commission de la Transparence en 2019 sur le périmètre de remboursement | 124 |
| Tableau 21 : Conduite à tenir en fonction du statut rénal par analogue du GLP-1 : indiqué (vert) et contre-indiqué (rouge) | 126 |
| Tableau 22 : Synthèse des éléments à retenir sur les analogues du GLP-1 | 129 |
| Tableau 23 : Insulines d'action rapide disponibles en France..... | 138 |
| Tableau 24 : Analogues d'action rapide disponibles en France | 139 |
| Tableau 25 : Insulines d'action intermédiaire disponibles en France..... | 141 |
| Tableau 26 : Insulines et analogues « prémix » disponibles en France..... | 142 |
| Tableau 27 : Analogues d'action lente disponibles en France | 143 |

Tableau 28 : Formes, dosages et posologies des inhibiteurs des α -glucosidases 163

Tableau 29 : Synthèse des éléments à retenir sur les inhibiteurs des α -glucosidases..... 166



Abréviations

AA → Acides aminés
ADA → American Diabetes Association
ADO → Antidiabétiques oraux
AG → Acides gras
AINS → Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIT → Accident ischémique transitoire
ALAT → Alanine aminotransférase
AMM → Autorisation de mise sur le marché
ARAII → Antagonistes du système rénine-angiotensine II
ASAT → Aspartate aminotransférase
ASG → Auto-surveillance glycémique
ASMR → Amélioration du service médical rendu
ATP → Adénosine triphosphate
AVC → Accident vasculaire cérébral
AVK → Anti-vitamine K
 C_{max} → Concentration maximale
 Ca^{2+} → Calcium
CI → Contre-indication
CMU-C → Couverture maladie universelle - complémentaire
CYP → Cytochrome P450
DFG → Débit de filtration glomérulaire
DTI → Diabète de type I
DTII → Diabète de type II
EASD → European Association of the Study of Diabetes
EI → Effet indésirable
GIP → Gastric inhibitory polypeptide
GLP-1 → Glucose-like peptide-1
GLUT → Glucose transporteur
HAS → Haute Autorité de Santé
HbA1c → Hémoglobine glyquée A1c
HDL → High density lipoprotein
HGPO → Hyperglycémie provoquée orale

HTA → Hypertension artérielle
i α -G → inhibiteurs des α -glucosidases
ICR → Intracellulaire
idPP-IV → Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-IV
IEC → Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IG → Index glycémique
IMC → Indice de masse corporelle
IRC → Insuffisance rénale chronique
iSGLT2 → Inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type II
K⁺ → Potassium
LP → Libération prolongée
MHD → Mesures hygiéno-diététiques
NPH → Neutral protamine Hagedorn
OMS → Organisation Mondiale de la Santé
RGO → Reflux gastro-oesophagien
PHG → Production hépatique de glucose
SC → Sous-cutané
SFD → Société Francophone du Diabète
SH → Sulfamides hypoglycémiants
SMR → Service médical rendu
SUR → Sulfonyl urea receptor
T_{max} → Temps d'atteinte de la concentration maximale
T_{1/2} → Demi-vie
TG → Triglycérides
UKPDS → United Kingdom Prospective Diabetes Study
VEGF → Vascular endothelial growth factor
VLDL → Very low density lipoprotein





Introduction

Le diabète sucré, également appelé diabète mellitus signifiant « sucré comme le miel » en latin, est une affection chronique qui résulte de la perte progressive de la sécrétion d'insuline et/ou d'une augmentation de la résistance périphérique à l'utilisation de l'insuline. Il s'en suit des troubles de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation. Ces troubles métaboliques sont caractérisés par une hyperglycémie chronique, c'est-à-dire une concentration élevée de glucose dans le sang.

Le diabète englobe un ensemble de maladies métaboliques hétérogènes, encore associé de nos jours à des mécanismes mal définis. On peut cependant différencier, en fonction de la sévérité de la carence insulinaire et de l'origine de la pathologie, deux formes majeures de diabète.

Le Diabète de Type I (DTI), auparavant appelé diabète insulino-dépendant, est caractérisé par une **carence insulinaire absolue** par destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Le pancréas se voit donc dans l'incapacité de synthétiser l'insuline nécessaire à la glycorégulation. Le DTI est une **affection bruyante** avec des signes cliniques souvent intenses (polyuro-polydipsie, amaigrissement, polyphagie) s'installant en quelques semaines et parfois même quelques jours. Ces **quatre signes cardinaux**, caractérisant cette révélation brutale, apparaissent lorsque la masse des cellules β se retrouve en dessous de 10 % du capital physiologique. **La cétose** est la conséquence de l'insulinopénie, avec l'hydrolyse des triglycérides (TG) du tissu adipeux entraînant une libération d'acides gras (AG) dont une partie sera transformée en corps cétoniques. L'élimination de ces corps cétoniques est urinaire (intérêt du dosage de la cétonurie pour le diagnostic) et respiratoire (haleine fruitée cétonique caractéristique). Son seul traitement est l'insulinothérapie. Le DTI survient préférentiellement pendant l'enfance et l'adolescence ou chez le jeune adulte, ce qui lui a conféré le statut de diabète dit « **juvénile** ». Il peut être parfois nommé diabète « **maigre** » puisqu'on observe un amaigrissement associé au DTI, lié à la glycosurie.

Le Diabète de Type II (DTII), auparavant appelé diabète non insulino-dépendant, correspond à une **carence insulinaire relative** liée à une insulino-résistance périphérique associée à un défaut de l'insulino-sécrétion. Le DTII **se développe de façon insidieuse**, restant longtemps asymptomatique, et est lié à de nombreux facteurs (âge, obésité, sédentarité...). Ces facteurs lui ont conféré le statut de diabète dit « **de la maturité** », même si les sujets atteints sont de

plus en plus jeunes, **ou « pléthorique »** puisqu'il a été constaté que 80 % des patients diabétiques de type II sont ou ont été en excès pondéral.

Le DTII est souvent diagnostiqué de manière fortuite et tardive. Son étiologie est complexe et résulte d'une **combinaison de facteurs génétiques et environnementaux**, ce qui fait du DTII une maladie très hétérogène.

Cette séparation artificielle des états diabétiques en deux formes majeures, DTI et DTII, doit cependant être nuancée. Le diabète devrait être représenté par un spectre conditionné par la vitesse de destruction des îlots de Langerhans. Ainsi, d'autres formes de diabète ont été décrites comme des **états intermédiaires** du DTI et du DTII. Elles sont caractérisées par une dégradation de l'insulino-sécrétion moins fulgurante que dans le DTI, mais moins insidieuse que dans le DTII. Le DTI lent, appelé LADA (*Latents Auto-immune Diabetes in Adults*), est l'un de ces états intermédiaires. Il correspond à une destruction auto-immune lente des îlots de Langerhans. Le DTI lent fait souvent l'objet d'une mauvaise interprétation par le clinicien qui le classe comme un DTII. Pourtant, le passage à l'insulinothérapie se révèle être impératif, et ce, le plus tôt possible. Un autre état intermédiaire assez commun est tout simplement un DTII pour lequel la dégradation se fait plus rapidement que chez un patient diabétique de type II dit « normal » avec une évolution rapide vers l'insulino-requérance. Ces états intermédiaires peuvent parfois faire l'objet d'une mauvaise classification puisque, lors du diagnostic, ils peuvent être interprétés par le clinicien comme un DTII.

D'autres formes de diabète dites mineures ont été identifiées. Parmi elles, on retrouve **les diabètes génétiques**. Par exemple, les diabètes MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) chez l'adolescent/jeune adulte ont pour origine un facteur génétique prépondérant. Les formes mineures de diabète englobent également **le diabète gestationnel, les diabètes secondaires à la prise de certains médicaments** (corticoïdes, antipsychotiques atypiques...) **ou à certaines pathologies** (pancréatite, néoplasie du pancréas, hématochromatose...). Ils représentent moins de 3 % des diabètes.

En France, d'après les dernières études épidémiologiques datant de 2016, la prévalence du diabète était estimée à 3,3 millions de personnes sous traitement pharmacologique, soit 5 % de la population. Il faut savoir que ces chiffres sous-estiment le nombre total de diabétiques en France, puisqu'ils ne tiennent pas compte des personnes prises en charge uniquement par des mesures hygiéno-diététiques (MHD), et des personnes chez qui le diabète n'a pas été encore diagnostiqué et qui sont estimées à 20-30 % des personnes diabétiques. (1)

Une augmentation de la prévalence du diabète a été constatée sur la période 2010-2015 en France, mais également au niveau mondial. Elle peut s'expliquer par l'expansion de l'industrialisation et des modifications des modes de vie, avec l'émergence de la nourriture « occidentale » de basse qualité nutritionnelle et des simplifications de la vie quotidienne limitant l'exercice physique dit « spontané ». Le vieillissement des populations tient aussi un rôle déterminant dans **l'explosion de la prévalence du diabète**. (2)

Le diabète, et principalement le DTII qui est plus enclin à être affecté par ces modifications de mode de vie et qui représente près de 92% des sujets diabétiques, s'annonce comme être le « mal » du XXI^{ème} siècle. Il pourrait devenir un des problèmes majeurs de santé publique à l'avenir. Selon l'OMS (*Organisation Mondiale de la Santé*), le diabète est « l'un des principaux tueurs au monde » et a été classé comme une « **épidémie** ». Il est d'une importance capitale de réduire l'accroissement de la prévalence du diabète au niveau planétaire par des actions préventives qui relèvent principalement de mesures sociétales. (3)

Quant au **pharmacien**, il représente un **rouage essentiel** et doit se tenir informé des dernières recommandations préconisées. Il est également nécessaire qu'il connaisse les différents effets indésirables, contre-indications, interactions ou modalités d'utilisation des différents agents hypoglycémisants pour la pratique de son métier. De plus, le pharmacien doit aider le patient à l'apprentissage de l'auto-surveillance et à la compréhension de la maladie et de ses traitements. La notion de conseil est une part importante de son métier et concerne aussi bien l'explication de l'utilisation d'un kit d'auto-surveillance glycémique que des notions de nutrition.

Dans le cadre des **bilans partagés de médication** mis en place depuis l'arrêté du 9 mars 2019, le pharmacien d'officine peut établir une analyse critique structurée des traitements d'un patient. Pour être éligible, le patient doit avoir plus de 65 ans et être sous ALD (*Affection Longue Durée*) ou avoir plus de 75 ans avec a minima 5 molécules prescrites pour une durée de 6 mois. Sachant que la prévalence du DTII augmente fortement pour atteindre un pic maximal entre 70 et 79 ans pour l'homme et 80 et 84 pour la femme, que le diabète est reconnu comme ALD et que cette pathologie et ses co-morbidités nécessitent des co-associations de médicaments, une grande majorité des patients diabétiques de type II sont concernés par cette nouvelle mission par le pharmacien d'officine. Les bilans partagés de médication permettent au pharmacien de proposer au médecin généraliste des alternatives aux thérapeutiques prescrites et de convenir avec lui d'un traitement plus approprié si nécessaire. Dans le cadre du DTII, cela peut être dû par exemple à un surdosage d'un des agents hypoglycémisants, à une mauvaise tolérance intestinale de ces derniers, à leurs utilisations malgré une insuffisance

rénale chronique ne le permettant pas, à un empilement thérapeutique inapproprié qui nécessiterait l'intervention d'un endocrinologue, ou encore à une interaction médicamenteuse avec d'autres traitements intercurrents. (4)

En plus des missions actuelles, d'autres moyens viendront à l'avenir renforcer le rôle du pharmacien d'officine auprès de ses patients, patients qui seront nombreux à présenter un diabète. Avec le vieillissement de la population et le mode de vie occidental se développant, le DTII sera bien le mal du XXI^{ème} siècle. Il nécessitera une **stratégie thérapeutique globale** nécessitant de nombreuses associations médicamenteuses. Il est donc primordial que le pharmacien connaisse les tenants et aboutissants de cette maladie et ses traitements.

Les traitements du DTII et de ses complications évoluent avec les découvertes scientifiques au fil des années. La stratégie thérapeutique du patient diabétique du type II doit être en perpétuelle mouvance et elle doit prendre en compte les nouvelles classes thérapeutiques et spécialités à disposition des praticiens pour une meilleure prise en charge. Pour autant, en France, **les recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé) n'ont pas évolué depuis 2013.**

I. Métabolisme énergétique glucido-lipidique

I.1. L'assimilation des glucides alimentaires (5)

Le glucose est une source d'énergie essentielle au fonctionnement cellulaire. Son apport peut être endogène, mais il est principalement assuré de façon exogène via l'alimentation.

Le bol alimentaire subit la digestion, dont le but est la modification structurale des nutriments, permettant leur éventuelle absorption ultérieure par la **bordure en brosse des entérocytes de l'intestin grêle**. Ces nutriments sont les lipides absorbés sous la forme d'acides gras (AG) et de monoglycérides, les protéines sous la forme d'acides aminés (AA) et les glucides.

Les glucides, nommés également hydrates de carbone, représentent 50 % de la ration énergétique. Les oligo- et polysaccharides (sucres complexes), tels que le saccharose ou l'amidon, ne peuvent passer la barrière hémato-entérique et doivent pour cela être hydrolysés. En effet, **l'absorption des glucides** ne peut se faire que **sous la forme de monosaccharides** (sucres simples). Le glucose est la forme majoritaire de sucre simple.

L'absorption des glucides dépend directement de leur index glycémique. **L'index glycémique (IG)** mesure la capacité des glucides à être hydrolysés et à être transformés en sucres simples assimilables. Il permet d'estimer le pouvoir hyperglycémiant d'un aliment. La mesure de référence est le glucose. Il peut directement être absorbé dans sa totalité. Il possède donc un IG de 100. Pour l'exemple, un aliment avec un IG de 35 verra seulement 35 % de ses glucides absorbés par l'intestin grêle.

Le glucose, alors absorbé par la barrière hémato-entérique, se retrouve déversé dans le système porte. Après être passé par le foie, il peut alors rejoindre la circulation générale.

I.2. Le transport cellulaire du glucose (5)

Le glucose étant une molécule hydrosoluble, sa diffusion passive à travers les différents tissus est facilitée par les **isoformes du transporteur GLUT (*GLU*ose *Transporteur*)**. Certains sont ubiquitaires comme GLUT-1 et GLUT-3. D'autres comme GLUT-2 et GLUT-4 sont des isoformes spécifiques.

Le transporteur GLUT-4 est principalement retrouvé au niveau des cellules musculaires et adipocytaires. Quant à GLUT-2, il est présent majoritairement au niveau des hépatocytes et des cellules β -pancréatiques des îlots de Langerhans.

De plus, ces isoformes ont des **affinités variables pour le glucose**. Ainsi, GLUT-1, GLUT-3 et GLUT-4 possèdent une forte affinité pour le glucose. GLUT-2 présente, au contraire, une faible affinité pour le glucose. De ce fait, dans les tissus présentant ce transporteur, la diffusion ne se fait qu'à des concentrations élevées en glucose.

Certains tissus peuvent capter le glucose indépendamment de l'insuline. Cette diffusion se fait de manière linéaire à la glycémie. C'est ce qu'on appelle la **captation basale**. D'autres tissus nécessitent la présence d'insuline et sont dits **insulino-dépendants**. C'est le cas des cellules musculaires et adipocytaires, dont le transport passif de glucose s'effectue par GLUT-4.

I.3. Le pancréas : organe à l'activité régulatrice du métabolisme énergétique (5)(6)(7)(8)

Il est d'une nécessité vitale pour l'organisme que la glycémie soit équilibrée afin d'éviter une hypoglycémie ou une hyperglycémie aux conséquences délétères à moyen et/ou long terme. C'est pourquoi, physiologiquement, sa concentration dans le sang s'autorégule via de nombreux mécanismes complexes. **Le principe de l'homéostasie** y est donc appliqué. L'homéostasie désigne la capacité d'un système à conserver son milieu intérieur en équilibre en dépit des contraintes extérieures. Le plasma sanguin doit donc réussir à garder une glycémie constante en dépit des différents repas de la journée et de leurs apports importants et rapides en glucides ou à l'inverse, des périodes de jeûne. Les efforts physiques ou un épisode de stress perturbent également la glycémie.

Le garant de cet homéostasie glucidique est le pancréas. Cet organe intervient, par sa fonction exocrine, dans la digestion avec la sécrétion d'enzymes. Dans le cadre de la **régulation du métabolisme énergétique**, c'est le pancréas endocrine qui est concerné. **Le pancréas endocrine** représente seulement 2 % du pancréas total. Il est constitué de cellules regroupées dans les îlots de Langerhans. On y retrouve notamment les cellules β (75-80 %) et α (15-20 %), mais aussi, en plus faible proportion, les cellules δ (2-5 %) sécrétant la somatostatine qui inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon, les cellules PP (< 1 %) et d'autres cellules avec des sécrétions mineures.

Le pancréas détecte l'augmentation de la glycémie. Les cellules β du pancréas endocrine, regroupés en amas appelés îlots de Langerhans, sécrètent de l'insuline. Le mécanisme inverse est constaté lors d'une baisse de la glycémie avec la sécrétion de glucagon par les cellules α du pancréas endocrine, appartenant également aux îlots de Langerhans.

I.3.1. Les cellules β et la sécrétion d'insuline

I.3.1.1 La sécrétion d'insuline en réponse au glucose

À l'état basal, la sécrétion d'insuline est dite **pulsatile**. Elle se fait sous forme d'oscillations amples sur un cycle de 2 à 3 heures, associées à des oscillations courtes sur un cycle de 5 à 15 minutes. L'insuline est une **hormone anabolisante aux propriétés hypoglycémiantes**. Lorsque la glycémie augmente, la quantité d'insuline sécrétée doit être adaptée pour éviter une hyperglycémie trop prolongée. **Un changement de cinétique** de l'insulino-sécrétion s'opère alors avec **deux voies de signalisation** impliquées en réponse au glucose.

La 1^{ère} voie implique des canaux potassium (K^+) ATP-dépendants et elle est **responsable du pic précoce de l'insulino-sécrétion**. Il apparaît en quelques minutes et disparaît rapidement. La fonction de ce pic est de « préparer » le foie à l'hyperglycémie, en évitant une hyperinsulinémie trop brusque associée une hypoglycémie réactionnelle, et de sensibiliser les tissus cibles à l'insuline.

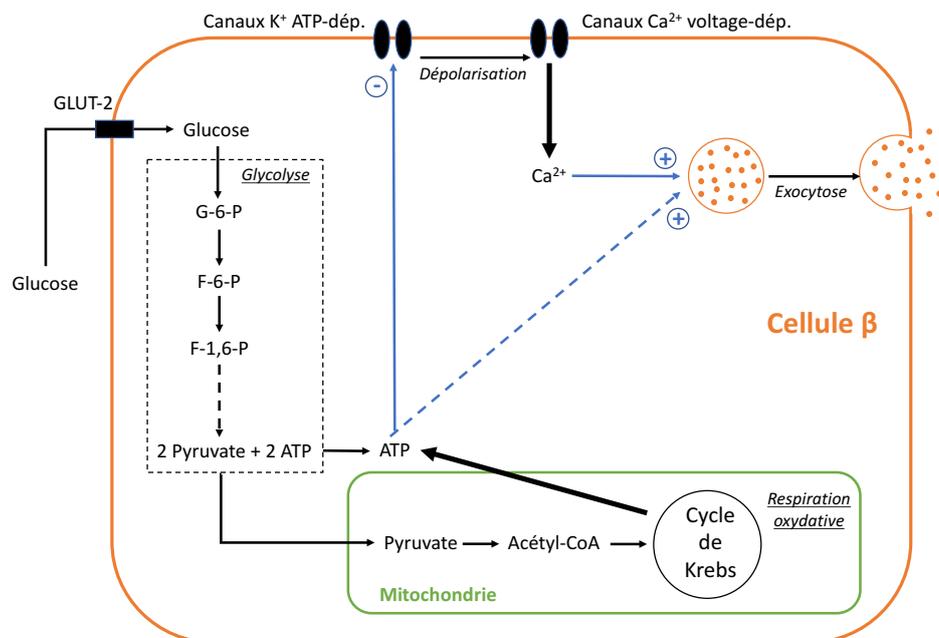


Figure 1 : Voie ATP-dépendante de la réponse insulinaire au glucose

Le glucose diffuse du compartiment sanguin au cytosol de la cellule β . Son oxydation va induire la formation d'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) qui va inactiver les canaux K^+ ATP-dépendants par dépolarisation membranaire. Cette dépolarisation va entraîner une entrée massive de calcium (Ca^{2+}) par les canaux Ca^{2+} voltage-dépendants. La forte concentration de Ca^{2+} intracellulaire va déclencher la translocation puis l'exocytose des vésicules d'insuline.

La 2^{ème} voie est une **voie secondaire dite amplificatrice** puisqu'elle est impliquée dans la prolongation de la sécrétion d'insuline lorsque l'hyperglycémie reste trop élevée malgré le pic initial d'insuline. Elle va augmenter l'efficacité du Ca^{2+} sur l'exocytose des vésicules d'insuline. Cela se retranscrit sous la forme d'un **pic tardif prolongé**, mais qui reste moins élevé que le pic précoce.

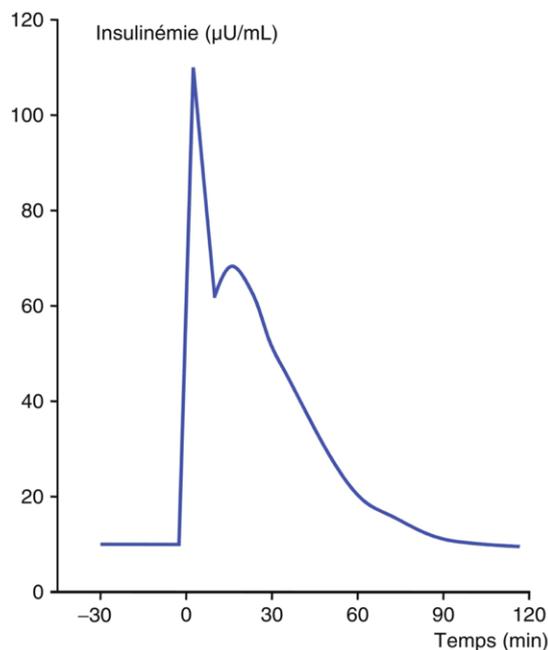


Figure 2 : Réponse insulinique du sujet non diabétique à une charge de glucose en intra-veineuse (IV)

Source : Diabétologie par Louis Monnier, édition Elsevier Masson SAS, 2019

I.3.1.2 La régulation de la sécrétion d'insuline

Il existe de nombreux facteurs régulateurs de la sécrétion d'insuline, que ce soit au niveau de sa transcription génétique ou de sa potentialisation/inhibition hormonale. Cependant, l'unique déclencheur de son exocytose est le glucose, et elle peut se faire même à des concentrations physiologiques. Si la glycémie est trop basse, les facteurs potentialisateurs ne pourront induire à eux seuls une sécrétion d'insuline.

I.3.2. Les cellules α et la sécrétion de glucagon

Alors que l'insuline est une hormone anabolisante aux propriétés hypoglycémiantes, le glucagon est, à l'inverse, une **hormone catabolisante aux propriétés hyperglycémiantes**.

Le mécanisme de translocation et d'exocytose des vésicules de glucagon est similaire à celui de l'insuline, lié à la forte concentration de Ca^{2+} intracellulaire. Leurs vésicules sont toutefois plus nombreuses avec un renouvellement supérieur et une translocation plus rapide.

Même s'il existe de nombreux facteurs potentiateurs et inhibiteurs, la sécrétion de glucagon, tout comme celle d'insuline, s'adapte à la glycémie et dépend principalement de cette dernière. Mais alors que seule l'insuline possède un pouvoir hypoglycémiant, d'autres hormones comme **les catécholamines et le cortisol** partagent avec le glucagon ce pouvoir hyperglycémiant.

Sa fonction première est cependant de s'opposer aux effets de l'insuline. Pour cela, **il va augmenter la PHG (Production Hépatique de Glucose)** en stimulant la néoglucogenèse et la glycogénolyse hépatiques. La glycogénogenèse est inhibée. Elle permet également **l'épargne du glucose en favorisant les lipides comme substrats énergétiques**. Le glucagon favorise donc la cétogenèse en stimulant la lipolyse pour augmenter la concentration plasmatique d'AG libres et il inhibe la lipogenèse.

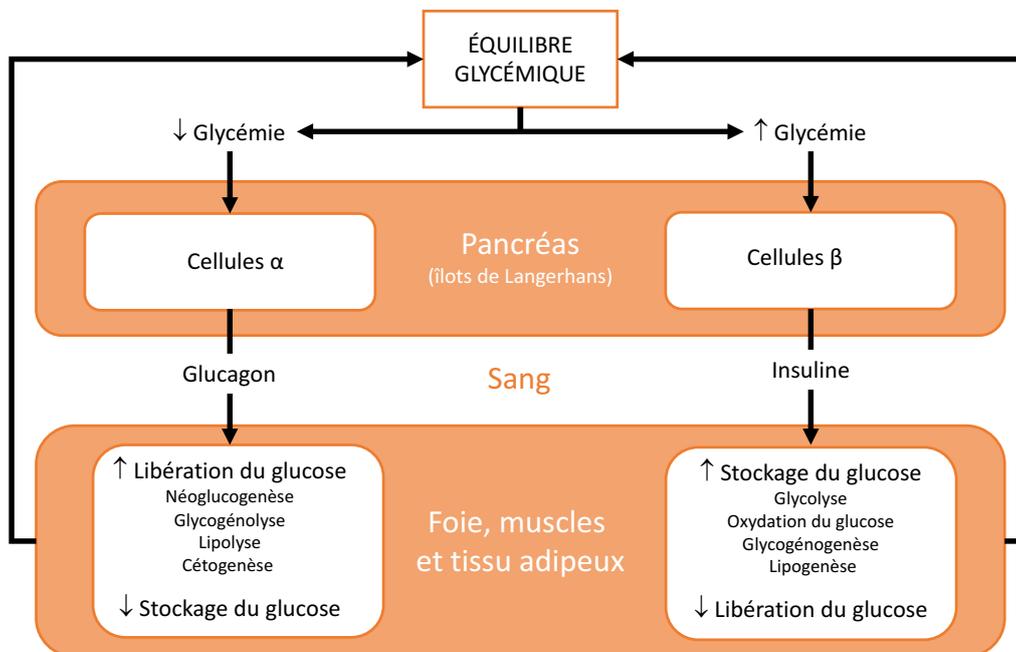


Figure 3 : Schéma de régulation du métabolisme énergétique

I.4. Les principaux effecteurs du métabolisme énergétique (5)(6)(9)(10)(11)

Presque toutes les cellules de l'organisme nécessitent du glucose, fournissant l'énergie indispensable à leur fonctionnement. Cependant, selon les tissus, les besoins en glucose sont plus ou moins grands. Ainsi, le cerveau est l'organe avec la plus forte consommation (50 %). De plus, il est prioritaire afin de maintenir intactes les fonctions cognitives. Les reins (15 %), les muscles striés (10 %) et les érythrocytes (10 %) représentent les autres consommateurs importants de glucose.

I.4.1. Le rôle primordial du foie dans le métabolisme énergétique

Le foie est un des organes déterminants du métabolisme énergétique. Il possède une fonction importante de stockage du glucose en excès (**glycogénogenèse**) ainsi que de production de glucose (**glycogénolyse et néoglucogenèse**) pour son propre usage ou pour le fonctionnement cellulaire des autres tissus lors de carence glucidique. Il peut accumuler des lipides lorsque leur concentration plasmatique est trop importante (**lipogenèse**) et produire du glucose à partir des AG libres provenant des lipides (**cétogenèse**).

I.4.2. Le métabolisme énergétique et le tissu adipeux

Le tissu adipeux, et plus précisément le tissu adipeux blanc, a pour fonction principale le stockage d'énergie sous forme de lipides (**lipogenèse**). Il est le seul à pouvoir, si nécessaire, libérer les lipides sous forme d'AG pour fournir de l'énergie aux autres tissus (**lipolyse**). Étant donné que le tissu adipeux accumule et libère des lipides en fonction de l'alimentation et des dépenses énergétiques, **sa masse révèle l'équilibre énergétique de l'organisme.**

I.4.3. Le métabolisme énergétique et le tissu musculaire

Le muscle est capable de stocker du glucose (**glycogénogenèse**) mais son utilisation sera limitée à son propre usage (**glycogénolyse**). Il peut également accumuler des lipides lorsque leur concentration plasmatique est trop importante (**lipogenèse**). Ces différentes sources énergétiques peuvent être utilisées pour assurer la fonction motrice de notre organisme.

I.4.4. Les différentes voies métaboliques glucido-lipidiques

I.4.4.1 La glycolyse

Le glucose doit subir le processus de **glycolyse** pour fournir de l'énergie. La glycolyse représente la 1^{ère} chaîne du catabolisme du glucose. Elle passe par de nombreuses réactions.

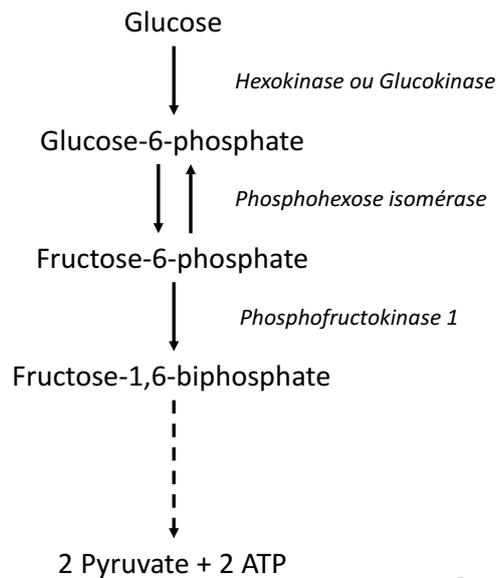


Figure 4 : Voie métabolique de la glycolyse

La 1^{ère} étape est la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate (G-6-P) par une **hexokinase** au niveau des tissus périphériques, ou par une **glucokinase** seulement au niveau hépatique et pancréatique. Alors que l'hexokinase possède une forte affinité pour le glucose et fonctionne avec de faibles concentrations de glucose, la glucokinase possède, à l'inverse, une faible affinité et fonctionne mieux avec de fortes concentrations de glucose.

La 2^{ème} étape est l'isomérisation du G-6-P en fructose-6-phosphate (F-6-P) par la phosphohexose isomérase. Cette réaction est réversible selon la concentration en substrat et en produit. La phosphofruktokinase 1 transforme ensuite le F-6-P en fructose-1,6-biphosphate (F-1,6-P) lors de la 3^{ème} étape.

S'en suivent de nombreuses réactions pour, au final, obtenir **2 pyruvates et de 2 molécules d'ATP à partir d'une molécule de glucose**. La glycolyse possède comme fonction la synthèse d'énergie sous forme ATP ainsi que la formation de pyruvate qui aura différentes destinées.

I.4.4.2 L'oxydation du glucose

L'oxydation du glucose désigne l'ensemble des **étapes successives** nécessaires à la **transformation du glucose en acétyl-CoA**. Le glucose subit d'abord le processus de la **glycolyse**.

Le pyruvate, obtenu par la glycolyse, est transporté dans la mitochondrie où il subira la **décarboxylation oxydative**. Il est alors transformé en acétyl-CoA à partir de la pyruvate deshydrogénase (PDH). Il s'agit de l'étape limitante de l'oxydation du glucose. Elle est en compétition avec l'oxydation des AG, principalement au niveau musculaire.

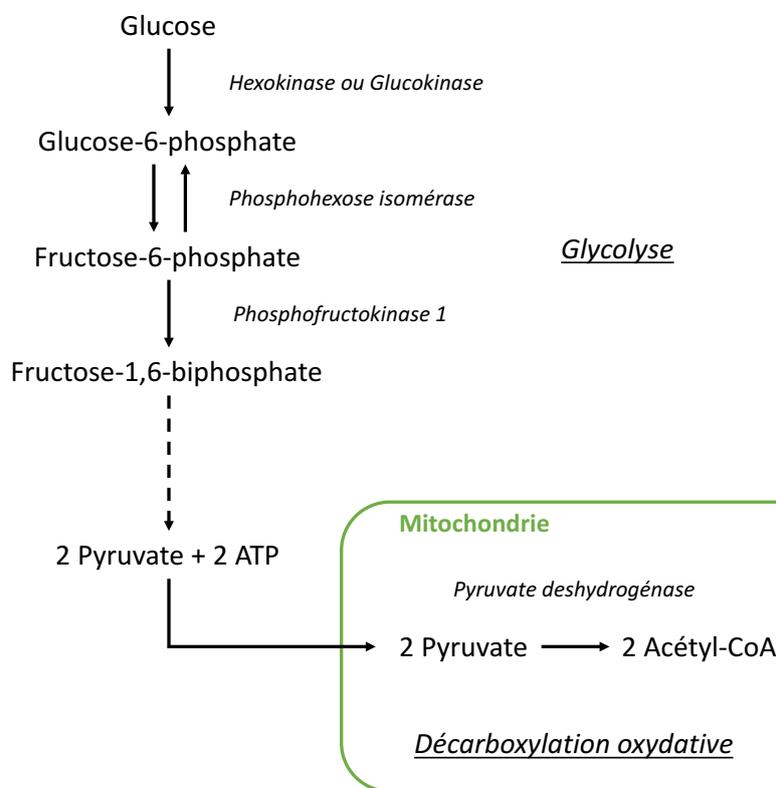


Figure 5 : Voie métabolique de l'oxydation du glucose

L'acétyl-CoA va ensuite se dégrader en intégrant le cycle de Krebs, permettant une importante production d'ATP par la chaîne respiratoire mitochondriale. Le métabolisme du pyruvate augmente ainsi la rentabilité, en termes d'énergie, du métabolisme du glucose.

L'acétyl-CoA peut également être utilisé comme précurseur de réactions de synthèse, dont celle des lipides.

La décarboxylation oxydative correspond à la **voie aérobie du métabolisme du pyruvate**. La **voie anaérobie** est l'autre alternative métabolique du pyruvate. Il s'agit de la réduction du pyruvate en lactate grâce à la lactate deshydrogénase (LDH). Elle permet de régénérer le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD), facteur limitant de la glycolyse et de la décarboxylation oxydative. Son activité est presque exclusivement musculaire et elle est majorée lors d'un effort important.

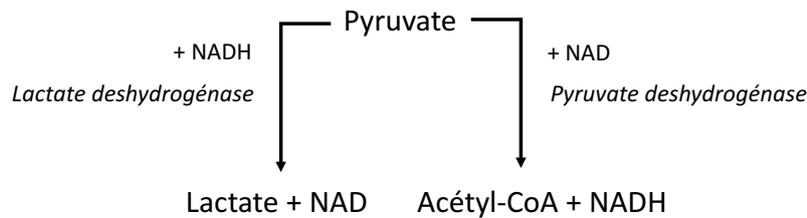


Figure 6 : Métabolisme anaérobie et aérobie du pyruvate

I.4.4.3 La néoglucogenèse

Le pyruvate peut, dans certains cas particuliers, être transformé en oxaloacétate et donc intégrer le cycle de Krebs. C'est le cas lors de la néoglucogenèse qui permet la **production de glucose à partir de pyruvate**.

Quand les apports en glucides sont diminués et que ceux en lipides sont augmentés, la PDH est inhibée et le pyruvate s'accumule, stimulant la néoglucogenèse. Son activité est également majorée lors d'un effort important avec la forte production d'acide lactique au niveau musculaire. Ces lactates, provenant du métabolisme anaérobie du pyruvate, seront ensuite retransformés en pyruvate puis en glucose via la néoglucogenèse (cf. complications métaboliques/l'acidose lactique).

À noter que la fin de la voie métabolique de la néoglucogenèse correspond à la voie inverse de celle de la glycolyse (F-1,6-P → F-6-P → G-6-P → Glucose).

Le rein peut effectuer la néoglucogenèse. Cependant, **le foie** est le seul organe en capacité de produire du glucose en grande quantité. Seuls les hépatocytes en périphérie des lobules hépatiques peuvent exercer la néoglucogenèse, grâce à leur proximité avec les vaisseaux sanguins. Les hépatocytes disposés de façon plus centrale sont plus à même d'effectuer la glycolyse.

Il existe une autre forme qui est relativement mineure, celle de la néoglucogenèse intestinale. Elle s'active en cas de jeûne prolongé. Alors que les néoglucogenèses rénale et hépatique sont assimilées à des effets délétères chez le sujet diabétique, la néoglucogenèse intestinale aurait un impact métabolique bénéfique par l'activation du « signal glucose portal », médiateur de l'effet de satiété.

I.4.4.4 La glycogénogenèse et la glycogénolyse

L'autre voie de production hépatique de glucose est la **glycogénolyse**. Elle permet de **libérer du glucose à partir des réserves de glycogène** lorsque l'organisme le nécessite. Elle reste fonctionnelle tant que du glycogène est disponible dans les réserves.

La glycogénolyse est indissociable de la **glycogénogenèse**, puisque c'est par cette voie métabolique que le **glucose est formé et stocké sous la forme de glycogène**. La glycogénogenèse n'est pas uniquement un système de stockage d'énergie. Elle fait aussi office de **sécurité contre les effets néfastes de l'hyperglycémie**. En effet, en augmentant ses stocks de glycogène à partir du glucose, le foie permet une diminution la glycémie.

Ces deux voies métaboliques sont presque inversement superposables.

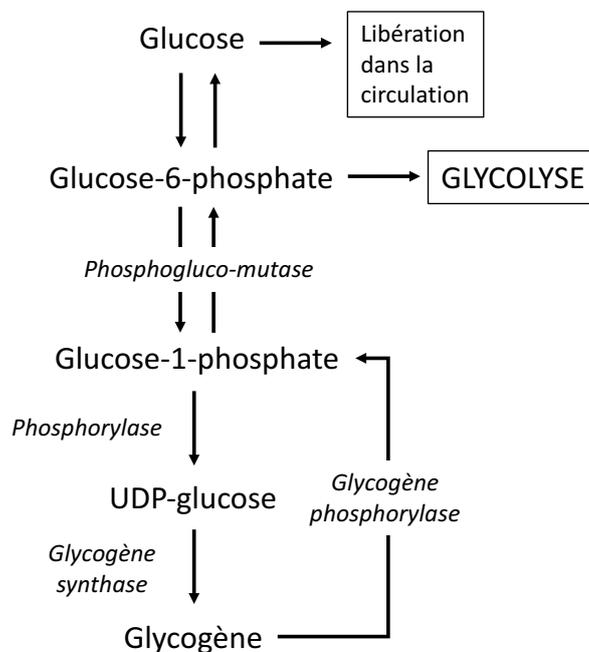


Figure 7 : Voies métaboliques de la glycogénolyse et de la glycogénogenèse hépatiques

Lors de la glycogénolyse hépatique, le glycogène, formé et stocké via la glycogénogenèse, va être clivé par la glycogène phosphorylase pour libérer une molécule de G-1-P (*Glucose-1-Phosphate*). Le G-1-P est ensuite isomérisé en G-6-P par la phosphoglucomutase. Il s'agit d'une réaction réversible selon la concentration en produits et en substrats. Le G-6-P obtenu subit soit la glycolyse et fournit ainsi de l'énergie aux hépatocytes, soit une déphosphorylation et il est libéré dans la circulation sanguine sous forme de glucose. Ce glucose peut alors être utilisé comme source d'énergie par les différentes cellules de l'organisme.

La glycogénogenèse et la glycogénolyse sont donc retrouvées **au niveau hépatique** mais également **au niveau musculaire**. La différence majeure est que le muscle est capable de stocker et d'utiliser le glycogène mais uniquement pour son propre usage.

La voie de la glycogénolyse musculaire est déclenchée par une forte augmentation de calcium intracellulaire induit par la contraction musculaire. Elle est similaire à la glycogénolyse hépatique, à l'exception que le G-6-P ne peut être déphosphorylé en glucose pour ensuite être libéré dans la circulation sanguine. Le G-6-P doit obligatoirement être dégradé dans la glycolyse. La glycolyse fournit au muscle l'énergie nécessaire à sa contraction, que ce soit par le glucose plasmatique ou via la glycogénolyse musculaire décrite ci-dessus.

I.4.4.5 La lipogenèse et la lipolyse

La lipogenèse correspond à la **synthèse de novo d'AG à partir du glucose**. Elle s'effectue majoritairement au **niveau hépatique**, mais elle peut avoir lieu **au niveau musculaire et du tissu adipeux** lorsque l'apport alimentaire glucidique est excessif.

Le glucose est transformé en AG, qui sont estérifiés en triglycérides (TG). Les TG sont alors accumulés sous la forme de vésicules lipidiques.

Le stockage des lipides sous forme de TG se fait majoritairement au niveau des adipocytes, dont c'est la principale fonction. Ces AG peuvent provenir de l'alimentation, de leur synthèse de novo hépatique et apportés via la circulation sanguine par les VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*), ou plus minoritairement provenir de leur synthèse de novo adipocytaire.

Le foie et le muscle peuvent également stocker des TG sous la forme de vésicules lipidiques lors de concentrations lipidiques plasmatiques excessives.

Alors que la lipogenèse peut se réaliser dans différents organes, **la lipolyse** s'effectue seulement au niveau du **tissu adipeux**. Les adipocytes possèdent une activité lipolytique leur permettant de libérer dans la circulation sanguine les TG.

I.4.4.6 La cétogenèse

La cétogenèse ne peut être effectuée qu'au **niveau hépatique**. Cette voie métabolique est effectuée dans les hépatocytes localisées au centre des lobules hépatiques. Elle permet la **transformation d'AG en corps cétoniques**. L'acétyl-CoA est le substrat de la cétogenèse et il provient de la β -oxydation des AG.

Les corps cétoniques peuvent être utilisés, par les cellules musculaires et nerveuses principalement, comme **substrats énergétiques lors de carence glucidique**. Ils se substituent ainsi au glucose.

II. Physiopathologie du diabète de type II

Le DTII est une **maladie multifactorielle** associant une **anomalie de l'insulino-sécrétion**, héréditaire ou acquise aux premiers âges de la vie, et une **anomalie de l'insulino-sensibilité**, conséquence délétère du mode de vie moderne. Ces deux mécanismes physiopathologiques sont complexes et ne sont pas entièrement élucidés. Ils évoluent parallèlement tout au long de la vie du patient diabétique de type II, même si des études ont démontré que l'insulino-résistance restait souvent à son niveau réduit initial et ne s'aggravait pas.

L'augmentation des besoins en insuline, résultant de la résistance des tissus périphériques à l'action de l'insuline, est compensée par une hyperstimulation de l'insulino-sécrétion par les cellules β . Ce phénomène d'adaptation est appelé « **phénomène de compensation de l'insulino-résistance** » et cet hyperinsulinisme permet l'équilibre glycémique. Chez le sujet prédisposé, les cellules β -pancréatiques se retrouvent progressivement dans l'incapacité de compenser cette augmentation en besoins insuliques par l'organisme. Cela conduit à une élévation progressive de la glycémie. On distingue une **évolution en 3 phases** : une phase dite de pré-diabète, une phase infra-clinique dite de diabète méconnu (6 à 7 ans) et une phase clinique accompagnée de complications chroniques.

II.1. Anomalies de l'insulino-sensibilité (5)(6)

La diminution de l'insulino-sensibilité, ou insulino-résistance, se définit comme une **diminution de l'action de l'insuline sur les tissus cibles**. Elle est causée par la **forte concentration en AG libres** dans la circulation sanguine conduisant à une lipotoxicité et à une **inhibition de l'oxydation du glucose**. Ces AG libres sont la résultante de leur accumulation musculaire saturée et d'une lipolyse accrue par augmentation de la masse grasse.

Une insulino-résistance isolée **ne peut être responsable d'un diabète, mais elle peut être révélatrice** d'une anomalie de l'insulino-sécrétion et l'accentuer. C'est pourquoi les sujets obèses, chez qui une insulino-résistance est souvent retrouvée, ne sont pas tous diabétiques. L'obésité représente malgré tout un facteur de risque important.

La vieillesse est la situation physiologique présentant un risque élevé de développer un DTII par diminution de la masse musculaire du sujet et donc diminution de l'oxydation lipidique, favorisant l'insulino-résistance.

II.2. Anomalies de l'insulino-sécrétion (5)(6)

L'altération de l'insulino-sécrétion est donc le facteur clé de la physiopathologie du DTII. Elle peut être causée soit par une **anomalie fonctionnelle de l'insulino-sécrétion** des cellules β , soit par une **réduction de la masse cellulaire β** (d'environ 40 à 60 %), soit par les deux à la fois dans la majorité des cas.

II.2.1. Les anomalies fonctionnelles

Les anomalies fonctionnelles des cellules β induisent un défaut d'adaptation de l'insulinosécrétion par rapport à la glycémie par la **perte progressive de la reconnaissance du glucose**. Il est constaté dès la phase de pré-diabète une perte du caractère pulsatile de l'insulino-sécrétion, ainsi qu'une perte du pic précoce possédant un rôle important de signal en « préparant » le foie à l'hyperglycémie. S'en suivent des anomalies quantitatives et qualitatives de l'insulino-sécrétion conduisant à une insulino-pénie. Une réduction de l'insulino-sécrétion continue, linéaire et irréversible, malgré les traitements, se met en place jusqu'à atteindre un déficit profond nécessitant un apport exogène d'insuline.

II.2.2. Réduction de la masse cellulaire β

Il est également constaté un accroissement de l'apoptose des cellules β , chez le patient diabétique de type II, fortement supérieur au sujet sain, non compensée par la néoformation de cellules β . Cette diminution de la masse cellulaire β s'expliquerait par la surexpression de gènes pro-apoptotiques, amplifiée par la lipotoxicité et l'hyperglycémie chronique produisant des radicaux libres au rôle toxique (stress oxydatif). On se retrouve donc dans une **configuration de cercle vicieux** qui explique le fait que le DTII soit une pathologie irréversible et qui ne pourra que s'aggraver avec le temps.

II.3. Evolution nyctémérale des glycémies (5)(6)

II.3.1. Anomalies pré-prandiales

Il est constaté que la glycémie de la période de jeûne (de minuit au petit déjeuner) et, de manière générale, les glycémies pré-prandiales (avant les repas) sont augmentées lors d'un DTII. Leurs évolutions sont proportionnelles au déficit de l'insulino-sécrétion. Cependant,

l'insulinémie basale est peu ou pas abaissée en comparaison du sujet sain. L'augmentation de la glycémie en périodes pré-prandiales résulterait donc d'une insulino-sécrétion qui ne serait **pas adaptée à l'insulino-résistance des tissus périphériques**. Une hyperinsulinémie serait nécessaire pour cela.

II.3.2. Anomalies post-prandiales

Les hyperglycémies post-prandiales (après le repas) sont **plus longues et plus amples** dans le DTII. Chez le sujet sain, la glycémie revient à la ligne de base en moins de 2 heures. Chez le patient diabétique de type II, elle se fait en plusieurs heures, tout en sachant que sa ligne de base est pourtant plus élevée. **La réponse insulinaire est insuffisante**, justifiant les excursions glycémiques excessives dans leurs amplitudes et leurs durées.

II.3.3. Evolution des profils glycémiques

Aux premiers stades du DTII, la glycémie reste peu perturbée. Néanmoins, la glycémie précédant le petit-déjeuner s'élève progressivement. Elle est la conséquence de l'augmentation de la PHG via la stimulation de la néoglucogenèse par la grande quantité d'AG libres dans la circulation sanguine. Elle est appelée **phénomène de l'aube**. Ce phénomène précède une dégradation du profil glycémique avec des **excursions glycémiques postprandiales**. Après quelques années, ce sont les glycémies pré-prandiales qui sont atteintes, avec une **élévation importante de la ligne de base**.

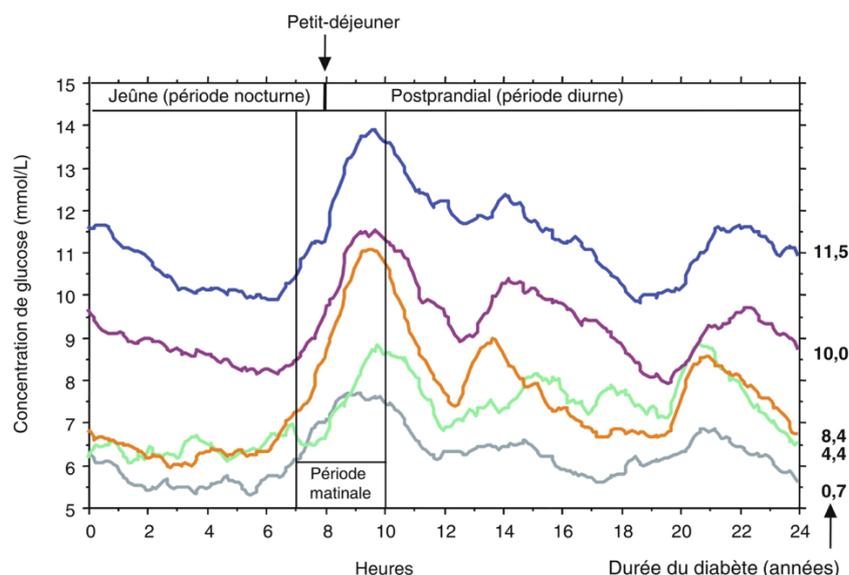


Figure 8 : Evolution des profils glycémiques selon l'ancienneté du DTII (traité pharmacologiquement)

Source : Diabétologie par Louis Monnier, édition Elsevier Masson SAS, 2019

III. Diagnostic, valeurs de références, et prévention

III.1. Définitions du diabète selon l’OMS (3)(5)(12)(13)

Plusieurs définitions biologiques du diabète existent. Selon la HAS, reprenant les critères proposés par l’OMS, le diabète est défini par :

- **une glycémie $\geq 1,26$ g/L** (7 mmol/L) constatée à deux reprises, un jeûne de 8 heures ayant été effectué avant chacune des deux prises glycémiques,
- ou par la **présence de symptômes de diabète** (polyuro-polydipsie, amaigrissement, polyphagie) **avec une glycémie ≥ 2 g/L** (11,1 mmol/L) à n’importe quel moment de la journée,
- ou une **glycémie ≥ 2 g/L lors d’une hyperglycémie volontairement provoquée**, deux heures après une charge orale de 75 g de glucose à jeûn. Le terme médical est hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO).

La mesure de la glycémie est indispensable au diagnostic du diabète. La norme internationale exige que le glucose dans le plasma sanguin soit dosé par méthode enzymatique. De nombreuses précautions sont nécessaires lors du prélèvement sanguin et pour sa conservation. Il faut la présence, dans les tubes, d’un anticoagulant et de fluorure de sodium évitant la glycolyse qui ferait diminuer le taux de glucose de 10 à 20 %/heure, ou la congélation de l’échantillon si le dosage est effectué au-delà de la 4^{ème} heure après le prélèvement.

La glycémie à jeûn du sujet non diabétique est de l’ordre de 0,80 à 1,00 g/L (4,4 à 5,5 mmol/L), alors que les glycémies post-prandiales sont rarement supérieures à 1,40 g/L (7,8 mmol/L).

III.2. Etat pré-diabétique (5)(12)(13)

L’hyperglycémie à jeûn et l’intolérance au glucose constituent **un pré-diabète**. Il s’agit d’une période en général asymptomatique, mais pendant laquelle le sujet présente des anomalies cliniques et/ou biologiques témoins d’une **situation à risque d’une évolution vers un DTII**.

L’hyperglycémie modérée à jeûn est caractérisée par une glycémie à jeûn entre 1,00 et 1,25 g/L. **L’intolérance au glucose** est l’autre anomalie de la glycorégulation considérée comme une situation à risque. En plus d’une glycémie à jeûn anormale, elle est caractérisée par une glycémie lors d’une HGPO se situant entre 1,40 et 1,99 g/L, alors qu’elle reste en dessous de 1,40 g/L dans le cas de la simple hyperglycémie modérée à jeûn.

L'intolérance au glucose est souvent rencontrée chez les sujets en surcharge pondérale et/ou chez les sujets présentant des antécédents familiaux de diabète. Elle représente une étape intermédiaire entre l'obésité et le DTII. Chez l'obèse intolérant au glucose, l'hyperinsulinisme est en général plus marqué que chez l'obèse commun, qui lui-même est souvent associé à un hyperinsulinisme plus ou moins marqué en comparaison du sujet normal. Cette stimulation excessive de la sécrétion insulinique est liée à une détérioration supérieure de l'insulino-sensibilité.

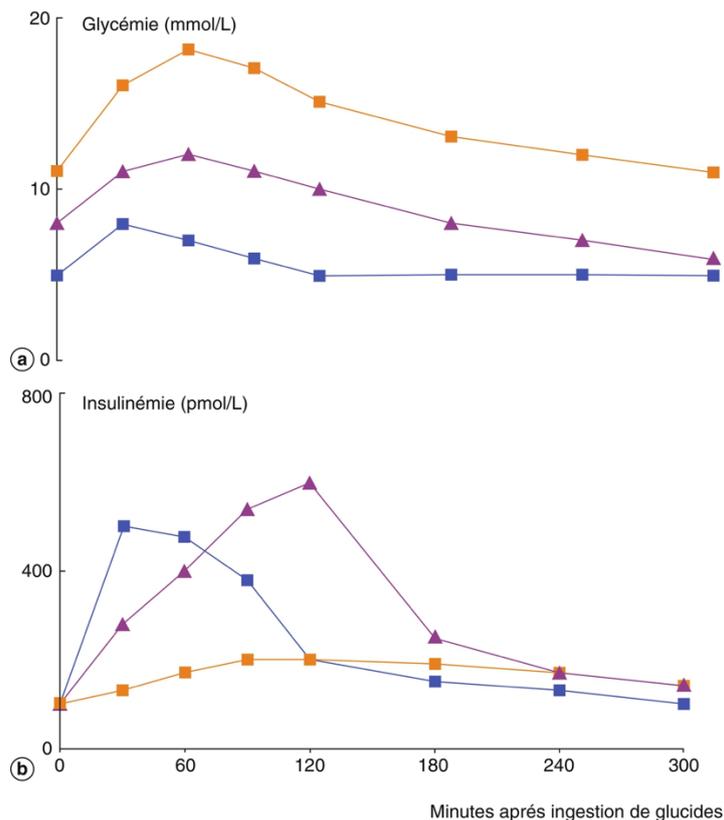


Figure 9 : Evolution de la glycémie (a) et de l'insulinémie (b) chez le sujet non diabétique (carrés bleu), intolérant au glucose (triangles violet) et diabétique (carrés orange)

Source : Diabétologie par Louis Monnier, édition Elsevier Masson SAS, 2019

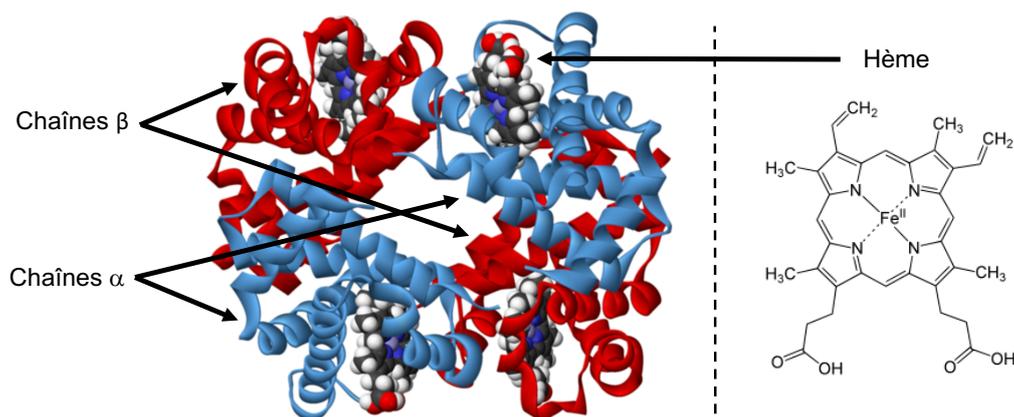
Tableau 1 : Valeurs de références du diabète et des états de pré-diabète

| | Diabète | Intolérance au glucose | Hyperglycémie modérée à jeûn |
|-----------------------|-------------|---------------------------|------------------------------|
| Glycémie à jeûn (g/L) | $\geq 1,26$ | $1,00 \leq [G] \leq 1,25$ | $1,00 \leq [G] \leq 1,25$ |
| HGPO (g/L) | $\geq 2,00$ | $1,40 \leq [G] \leq 1,99$ | $< 1,40$ |

III.3. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) (5)(12)(14)

Chez le sujet normal, la grande majorité de l'hémoglobine dans les érythrocytes natifs est représentée par l'HbA (97 %). Le reste est sous forme d'HbA2 (2,5 %) et d'HbF (0,5 %). Leurs différences résident dans les 4 chaînes protéiques, appelées globines, qui s'insèrent sur les 4 noyaux hémiques centraux. En ce qui concerne l'HbA, sa conformation est de deux chaînes α et deux chaînes β .

L'HbA désigne de nombreux types d'hémoglobine dont l'HbA0, dite hémoglobine non glyquée et fortement majoritaire, ainsi que les différentes formes d'HbA1. L'hémoglobine glyquée HbA1c représente une forme particulière de l'hémoglobine glyquée HbA, résultat d'une réaction appelée **glycation non enzymatique des protéines**. Elle se traduit par la **fixation d'une molécule de glucose sur la valine située en N-terminal de la chaîne β** .



On présente souvent l'HbA1c comme la part d'hémoglobine HbA liée chimiquement à du glucose. Pourtant, même si on tient compte seulement de l'HbA1c (4 à 6 %) qui est la **composante d'hémoglobine glyquée HbA prépondérante**, cette définition n'est pas tout à fait exacte. En effet, il existe des formes d'hémoglobine glyquée diverses (1 à 1,5 %) où la fixation du glucose s'effectue sur d'autres AA que la valine, en particulier la lysine présente le long des chaînes α et β . D'autres formes mineures d'hémoglobine glyquée sur lesquelles se sont fixés du F-1,6-P (HbA1a1 - 0,2 %), du G-6-P (HbA1a2 - 0,2 %) ou du pyruvate (HbA1b - 0,5 %) sur la valine située en N-terminal de la chaîne β sont également à prendre en compte. Actuellement, les méthodes utilisées par les laboratoires sont spécifiques de l'HbA1c, exprimée en pourcentage de l'hémoglobine totale.

La glycation d'une partie de l'HbA en HbA1c démarre à la naissance de l'érythrocyte, dès lors qu'il se trouve en contact avec du glucose plasmatique. Le glucose se fixe de manière irréversible sur l'hémoglobine, et **s'accumule progressivement pendant les 120 jours de la durée de vie de l'érythrocyte**. Le renouvellement permanent de la population des érythrocytes confère à l'HbA1c la propriété de représenter le **reflet de l'équilibre glycémique des 3 derniers mois** indépendamment de l'heure du prélèvement sanguin, alors que la glycémie correspond à une valeur instantanée de l'état glycémique et est influencée par l'alimentation. Cependant, elle n'est pas interprétable si le patient a subi une hémorragie récente, une anémie, une urémie, une hémoglobinopathie, un traitement par EPO ou des saignées.

Chez le sujet non diabétique, le glucose se fixe en petite quantité alors qu'en présence d'une hyperglycémie chronique, la quantité de glucose se fixant sur l'hémoglobine sera plus importante.

Une recommandation de 2010 provenant de l'ADA (*American Diabetes Association*) préconise l'utilisation d'une **hémoglobine glyquée (HbA1c) $\geq 6,5$ % pour définir le diabète**. Il a été démontré que la glycémie possède une variabilité inter- et intra-individuelle plus importante que celle de l'HbA1c. C'est pourquoi, les experts de l'ADA ont insisté pour que le dosage de l'HbA1c devienne un outil de diagnostic du diabète et ne se repose pas exclusivement sur la seule valeur de la glycémie. Selon l'ADA, les sujets ayant une HbA1c comprise entre 5,7 et 6,4 % devraient être considérés comme « à haut risque de diabète ». A noter que chez la personne non diabétique, le taux d'HbA1c est situé entre 3,5 et 5,5 %. Pourtant, malgré l'intérêt majeur de l'HbA1c dans l'évaluation de l'équilibre glycémique du patient diabétique, son intérêt comme outil diagnostique est toujours considéré comme peu adapté par l'OMS. (15)

Tableau 2 : Valeurs de référence du diabète, des sujets à « haut risque de diabète » et des états de pré-diabète

| | Diabète | Sujets à « haut risque de diabète » | Intolérance au glucose | Hyperglycémie modérée à jeûn |
|-----------------------|--------------|-------------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Glycémie à jeûn (g/L) | $\geq 1,26$ | $1,00 \leq [G] \leq 1,25$ | $1,00 \leq [G] \leq 1,25$ | $1,00 \leq [G] \leq 1,25$ |
| HGPO (g/L) | $\geq 2,00$ | $< 2,00$ | $1,40 \leq [G] \leq 1,99$ | $< 1,40$ |
| HbA1c | $\geq 6,5$ % | $5,7$ % \leq HbA1c $\leq 6,4$ % | $< 5,7$ % | $< 5,7$ % |

III.4. Cas particulier du diabète gestationnel (5)(12)(13)

Le diabète gestationnel a été défini par l'OMS comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la 1^{ère} fois pendant la grossesse. Cette définition est indépendante des devenir de cette anomalie après l'accouchement.

En effet, le terme de diabète gestationnel englobe deux populations différentes :

- les femmes présentant un **diabète méconnu antérieur à la grossesse** mais révélé seulement pendant cette dernière et qui persistera en post-partum,
- les femmes présentant un **diabète uniquement à l'occasion** de la grossesse et qui disparaîtra après l'accouchement. Malgré sa résolution, il témoigne d'un terrain fragile et précipite ainsi la révélation d'une prédisposition au diabète.

Le diabète gestationnel est **le plus souvent asymptomatique** et peut donc passer inaperçu. N'apparaissant qu'au **2^{ème} trimestre**, aucun risque de malformation fœtale imputable à l'hyperglycémie n'est à redouter. Il est cependant pourvoyeur de complications pour la mère (pré-éclampsie, accouchement prématuré...) et le fœtus (macrosomie, détresse respiratoire, hypoglycémie néonatale...) principalement lors de la période péri-natale.

S'il y a un risque accru de diabète pendant la grossesse, c'est que la grossesse est diabétogène. En effet, **les hormones** indispensables au bon déroulement de la grossesse possèdent une **action antagoniste de l'insuline et entraînent une insulino-résistance** qui va s'aggraver progressivement pendant la grossesse. Cette résistance à l'insuline est habituellement compensée par un hyperinsulinisme réactionnel lié à une hyperstimulation des cellules β du pancréas endocrine. Chez les femmes prédisposées, l'insulino-sécrétion, en particulier en post-prandial, n'est pas suffisante pour maintenir une glycémie correcte et conduit alors à un diabète gestationnel.

Des tests de dépistage doivent être effectués dès que la grossesse est confirmée chez toutes les femmes présentant des facteurs de risque élevé de diabète gestationnel (obésité sévère, antécédents de diabète gestationnel, glycosurie, antécédents familiaux de diabète, syndrome des ovaires polykystiques). Pour celles présentant un risque moindre, les dépistages peuvent être effectués seulement entre la 24^{ème} et 28^{ème} semaines de grossesse. En France métropolitaine, la prévalence du diabète gestationnel était de l'ordre de 8 % en 2012 alors qu'elle n'était que de 3,8 % en 2004.

Deux possibilités peuvent être envisagées pour effectuer ces tests de dépistage :

- **Modalité en 1 étape** → Elle consiste à réaliser une HGPO (75 g de glucose). Les valeurs de la glycémie doivent être inférieures à certains seuils spécifiques à la femme enceinte. Ainsi la **mesure à jeûn** de la glycémie doit être **< 0,92 g/L**, **< 1,80 g/L à la 1^{ère} heure**, et **< 1,53 g/L à la 2^{ème} heure** après HGPO. Si une seule de ces valeurs glycémiques est supérieure aux seuils fixés, le diagnostic de diabète gestationnel est posé. Cette 1^{ère} méthode est la plus simple à mettre en place et est donc préférée à la seconde.

- **Modalité en 2 étapes** → Elle consiste à administrer 2 charges orales en glucose de 50 g puis de 100 g à la femme enceinte. La deuxième charge orale (100 g) est administrée uniquement si, lors de la première charge (50g), la glycémie mesurée une heure après est supérieure aux seuils recommandés. Lors de la deuxième étape, la glycémie est mesurée à jeûn (< 0,95 g/L) puis à la 1^{ère} heure (< 1,80 g/L), 2^{ème} heure (< 1,55 g/L) et 3^{ème} heure (< 1,40 g/L). Si au moins deux valeurs sont supérieures aux seuils, le diagnostic de diabète gestationnel est posé.

Cependant, les critères de diagnostic du diabète gestationnel sont en constante évolution et les divers organismes ne parviennent pas à s'accorder sur des seuils clairs et définitifs.

III.5. Facteurs de risque du DTII (1)(3)(13)(16)(17)(18)(19)

Pour comprendre l'intérêt capital de la détermination des facteurs de risque dans le DTII, il faut rappeler la définition de la prévention ainsi que ses différentes formes.

La prévention a été définie en 1948 par l'OMS. Il s'agit de l'ensemble des mesures visant à éviter ou à réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps. Cette définition a été par la suite élargie.

Ainsi, on peut distinguer 3 types de prévention :

- **La prévention primaire** → Ensemble des mesures visant à **diminuer l'incidence d'une maladie** dans une population et donc l'apparition de nouveaux cas. Elle agit en amont de la maladie et va cibler les sujets à risque. Son action se fait sur les facteurs environnementaux et sociétaux par des programmes de sensibilisation. Ces facteurs sont fortement impliqués dans l'explosion du DTII lors des dernières décennies.

- **La prévention secondaire** → Ensemble des mesures visant à **diminuer la prévalence d'une maladie** dans une population. Elle agit à un stade précoce de son évolution par un dépistage. Dans le cadre du DTII, ce dépistage est recommandé tous les 3 ans chez les personnes âgées de plus de 45 ans présentant au moins un autre facteur de risque de DTII.

- **La prévention tertiaire** → Ensemble des mesures visant à **diminuer la prévalence des complications ou des incapacités chroniques** dans une population. Elle agit à un stade avancé de la maladie. La détection précoce d'une complication permet de limiter ou de retarder son aggravation par la suite.

III.5.1. L'âge et le genre

Au fil des années, l'accumulation des déséquilibres du mode de vie entraîne des modifications métaboliques qui se traduisent par une augmentation progressive de l'insulino-résistance périphérique. Le DTII se manifeste généralement au-delà de 40 ans. A partir de cet âge, la prévalence augmente fortement pour les deux sexes jusqu'à un pic maximal atteint entre 70 et 79 ans pour l'homme, et entre 80 et 84 pour la femme. L'âge de **45 ans** a été retenu comme **seuil de facteur de risque** par les recommandations françaises. De plus, la prévalence du DTII est **plus élevée chez les hommes que chez les femmes**, avec un sexe-ratio de 1,5.

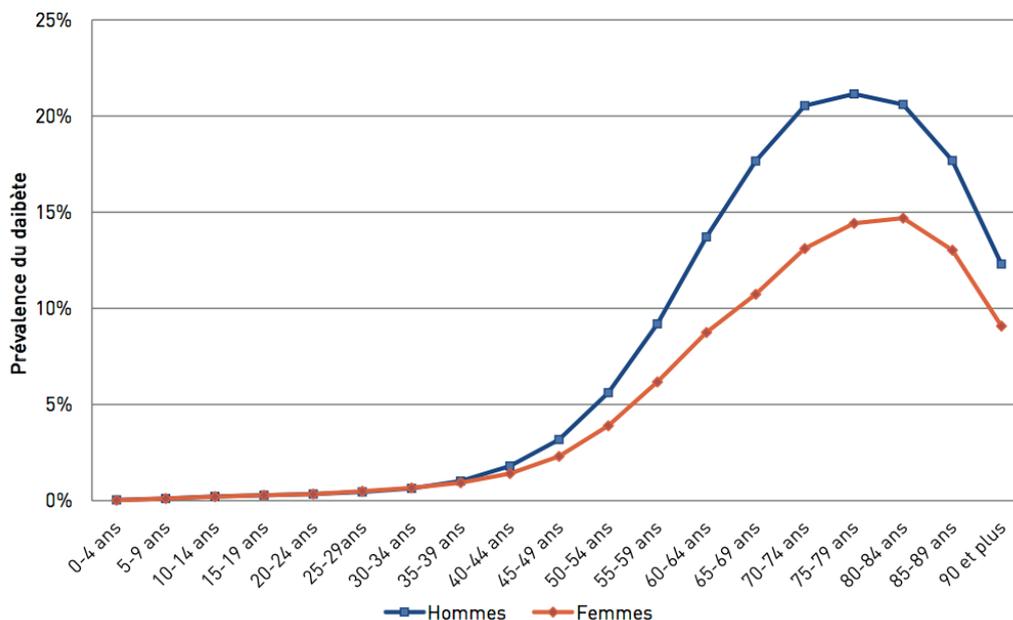


Figure 11 : Prévalence du diabète traité pharmacologiquement selon l'âge et le sexe

Source : Le poids du diabète en France en 2016, Santé publique France, 2018

Cependant, le DTII **atteint des sujets de plus en plus jeunes** et sa prévalence n'est pas négligeable, en particulier en Amérique du Nord. C'est un stade de la vie stratégique, où s'acquièrent les habitudes alimentaires et la pratique d'une activité sportive. Ce DTII, chez l'enfant ou l'adolescent, serait plus agressif que le DTII chez l'adulte, avec une insulino-requérance atteinte plus rapidement et des complications précoces et importantes.

III.5.2. L'origine géographique

Au niveau mondial, la prévalence diffère selon les régions et les populations. Ainsi, elle se retrouve être plus basse (3 %) dans les populations non caucasiennes ayant conservé un mode de vie traditionnel, alors qu'elle est plus élevée dans les populations non caucasiennes ayant adopté un mode de vie occidental (10 à 20 %). Il existe quelques exceptions où une prévalence bien supérieure du DTII a pu être constatée dans certaines ethnies. Quant à la prévalence dans les populations caucasiennes, elle se situe entre les deux (3 à 10 %).

En France, il a été constaté des variations importantes de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement d'un département à l'autre. Cette étude a permis de mettre en abîme ces disparités reflétant des **inégalités socio-économiques et territoriales**. Ainsi, les départements du Nord de la France et les DOM-TOM présentent des prévalences bien plus élevées en comparaison des autres départements de France.

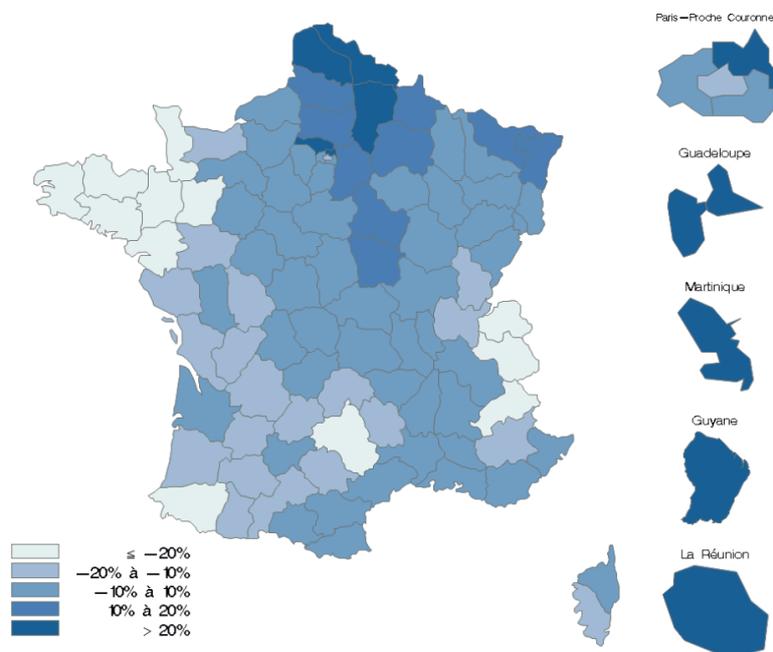


Figure 12 : Variations de la prévalence départementale du diabète traité pharmacologiquement

Source : Le poids du diabète en France en 2016, Santé publique France, 2018

Ces études épidémiologiques ont aussi souligné que la prévalence de diabète est respectivement 1,3 fois et 1,7 fois plus importante pour l'homme et la femme résidants dans les communes les plus défavorisées. De plus, elle se retrouve être plus élevée également dans les populations bénéficiant de la CMU-C en comparaison de celles n'en bénéficiant pas.

III.5.3. La sédentarité

L'ensemble des études épidémiologiques soulignent l'importance de la pratique d'une activité physique régulière qui réduit, approximativement de moitié, l'incidence du DTII. La sédentarité entraîne de nombreuses modifications métaboliques et représente un facteur de risque significatif de développer un DTII. Les populations urbaines sont plus touchées que les populations rurales chez qui l'exercice physique dit « spontané » est plus important.

III.5.4. L'alimentation

Une alimentation riche en glucides et en lipides représente un facteur de risque du développement du DTII. Leurs apports en quantité trop importante incitent le corps à stocker cet excès d'énergie dans les adipocytes. La conséquence est une augmentation du volume du tissu adipeux et une hyperglycémie.

III.5.5. Le tabagisme

Le tabagisme exerce un **rôle important sur l'augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire**, taux qui sont déjà élevés dans le DTII.

Il est également un facteur de risque du DTII. En effet, le tabac **augmente les taux de catécholamines**, hormones hyperglycémiantes de contre-régulation. De plus, le tabac **modifie le mécanisme des graisses** en augmentant le taux de triglycérides. L'accumulation de ces graisses se fait principalement au niveau abdominal. Les fumeurs présentent pourtant un poids souvent inférieur à celui des non-fumeurs, mais avec masse graisseuse plus élevée. Les bénéfices cardiovasculaires à l'arrêt du tabac contrebalancent largement l'éventuelle prise de poids qui peut survenir. Il s'agit davantage d'un retour à un poids normal qu'une réelle prise de poids.

III.5.6. Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est un **ensemble de troubles métaboliques prédisposant à l'insulino-résistance**. Au fil des années, différentes définitions et facteurs ont été établis par de nombreuses organisations pour encadrer le syndrome métabolique.

Ce n'est qu'en 2009 que la FID (*Fédération Internationale du Diabète*) et l'AHA/NHLBI (*American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute*) décidèrent d'unifier leurs critères pour établir une définition universelle du syndrome métabolique.

Ce consensus fait part de **5 facteurs ou critères** définissant le syndrome métabolique. Il nécessite **qu'au moins trois d'entre eux soient retrouvés** chez un sujet pour qu'il soit considéré comme atteint d'un syndrome métabolique. (20)

III.5.6.1 L'excès pondéral

L'excès pondéral est un des facteurs de risque du DTII. Il est souvent rencontré chez les patients diabétiques de type II avec 80 % d'entre eux présentant un excès pondéral. En effet, selon l'étude ENTRED, un surpoids a été observé chez 39 % des patients diabétiques de type II et une obésité a été observée chez 41 % d'entre eux.

La prévalence du DTII est respectivement 2,5 et 3 fois plus élevée chez les hommes et les femmes en surpoids, alors qu'elle est 5,5 et 6 fois plus élevée chez les hommes et femmes obèses.

L'IMC (*Indice de Masse Corporelle*) est la **référence internationale** pour le diagnostic du surpoids ou de l'obésité. Son calcul permet de définir la corpulence d'une personne. Il correspond au rapport du poids (kg) sur la taille (m) au carré.

Néanmoins, même si l'IMC reste un **indicateur pertinent du volume de masse grasseuse**, ce calcul **ne tient pas compte de la répartition et de la composition** de cette graisse. Pourtant leur composition peut varier considérablement d'un individu à l'autre. L'accumulation de graisse viscérale est associée à une augmentation du risque de DTII et du risque cardiovasculaire. Ainsi, une valeur égale d'IMC ne représente pas toujours le même degré de risque.

L'OMS a établi une classification en fonction de la valeur de l'IMC. Ainsi, on considère un sujet en surpoids si son IMC est compris entre 25 et 30 kg/m², et obèse si son IMC est supérieure à 30 kg/m².

Tableau 3 : Classification de l'IMS selon l'OMS

| IMC (kg/m ²) | < 16,5 | Entre 16,5 et 18,5 | Entre 18,5 et 25 | Entre 25 et 30 | Entre 30 et 35 | Entre 35 et 40 | ≥ 40 |
|--------------------------|-------------|--------------------|----------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Classification | Dénutrition | Maigreur | Valeurs de référence | Surpoids | Obésité modérée | Obésité sévère | Obésité massive |

III.5.6.2 Les dyslipidémies

Les dyslipidémies avec une **valeur des TG** ≥ 1,5 g/L (1,7 mmol/L), une valeur du **cholestérol HDL** (*High Density Lipoprotein*) < 0,40 g/L (1,03 mmol/L) chez l'homme et 0,50 g/L (< 1,3 mmol/L) chez la femme **ou un traitement hypolipémiant** corrigeant ces anomalies sont des critères de syndrome métabolique.

III.5.6.3 L'hyperglycémie

Une hyperglycémie à jeun ≥ 1 g/L (5,6 mmol/L) est un des critères d'un syndrome métabolique.

III.5.6.4 L'hypertension

Une hypertension > à 140/90 mmHg représente un autre critère du syndrome métabolique.

III.5.6.5 Le tour de taille

L'augmentation du tour de taille, liée à l'augmentation de volume du tissu adipeux viscéral, n'est plus considérée comme une composante obligatoire d'après la définition actuelle du syndrome métabolique. Néanmoins, il reste toujours un outil de dépistage de ce dernier. Ainsi, un tour de taille > 94 cm chez l'homme et > 80 cm chez la femme demeure un des critères du syndrome métabolique.



III.5.7. Les antécédents personnels de diabète

III.5.7.1 Pré-diabète

Comme il a été mentionné précédemment, un état de pré-diabète, qu'il soit caractérisé par une hyperglycémie modérée à jeûn ou par une intolérance au glucose, permet d'identifier les sujets à risque de développer un diabète au long cours.

III.5.7.2 Les antécédents de diabète gestationnel

L'étude DPP (*Diabetes Prevention Program*) a démontré que l'incidence d'un diabète était augmentée chez les femmes avec des antécédents de diabète gestationnel en comparaison des femmes n'en ayant pas présenté.

III.5.7.3 Les antécédents de macrosomie fœtale

Les femmes qui ont donné naissance à un enfant avec un poids à la naissance élevé sont identifiées comme ayant des pré-dispositions à développer un diabète par la suite.

III.5.7.4 Autres

Tout antécédent d'hyperglycémie transitoire, que ce soit lors d'une **corticothérapie** ou à la suite d'un **épisode de stress** par exemple, sont des facteurs de risque de développer un diabète au long terme.

III.5.8. Les antécédents familiaux de diabète

Les antécédents familiaux de diabète tiendraient un rôle important dans l'incidence du DTII. Même s'il est rare que la mutation d'un gène soit responsable du DTII, des anomalies génétiques peuvent tendre à ce que le sujet développe un DTII si son mode de vie est inadapté. En effet, même si le degré de leur responsabilité ne peut être évalué, l'ensemble des études épidémiologiques tendent à confirmer le lien entre l'installation du DTII et les anomalies génétiques héréditaires. Les recommandations françaises limitent l'inclusion de ces antécédents comme facteur de risque aux parents du 1^{er} degré (père, mère, frère(s) et sœur(s)). La recherche des variants géniques peut être pratiquée par analyse du génome.

IV. Complications associées au diabète

IV.1. Les complications métaboliques

IV.1.1. L'acidocétose (21)(22)

L'acidocétose diabétique est une **grave complication métabolique mettant en jeu le pronostic vital**. Elle survient dans plus de 90 % des cas chez des patients diabétiques de type I et représente même généralement le mode de révélation d'un DTI. L'acidocétose reste donc **rare chez le patient diabétique de type II**. Pourtant, cette complication peut survenir lors de l'arrêt brutal par le patient de son traitement ou lorsque l'organisme nécessite un apport en insuline important (infection sévère, infarctus du myocarde, intervention chirurgicale, stress important, traitement par corticoïdes) sans adaptation posologique des traitements.

L'acidocétose résulte d'une **forte carence en insuline**, qu'elle soit absolue ou relative, limitant fortement la pénétration intracellulaire du glucose qui est alors « piégé » dans le sang. Cette carence entraîne donc une **hyperglycémie par diminution de l'utilisation périphérique du glucose** ; mais elle est aussi aggravée par la néoglucogenèse, la glycogénolyse et la stimulation d'hormones de contre-régulation hyperglycémiantes (glucagon, cortisol, catécholamines et hormones de croissance) pour pallier au **déficit énergétique dans les tissus insulino-dépendants**. L'hyperglycémie conduit à une polyurie avec perte électrolytique. La **déshydratation extracellulaire** engendrée déclenche des mécanismes d'adaptation avec une aggravation de la fuite potassique pour retenir le sodium.

Parallèlement, la carence insulinique et l'augmentation des hormones de contre-régulation vont favoriser la **lipolyse et l'oxydation d'AG** qui, après avoir été libérés dans le sang, vont fournir l'énergie nécessaire aux cellules via leur transformation en acétyl-CoA. Ces derniers se voient ensuite **dégradés en corps cétoniques** (cétogenèse) au niveau hépatique. Ils seront libérés par la suite en quantité excessive dans le sang puis dans les urines. **L'acidose métabolique**, qui résulte de l'accumulation des corps cétoniques (cétose), masque l'importance de la perte potassique en transférant du K^+ du milieu intra- à extracellulaire.

Le diagnostic d'acidose métabolique est établi lorsque le sujet présente une importante **hyperglycémie (> 2,50 g/L) associée à une glycosurie et une cétonurie**. Elle apparaît lorsque **l'hyperventilation** ne parvient pas à compenser l'acidité du pH artériel causée par l'accumulation des corps cétoniques et des **capacités de tampon plasmatiques dépassées**.

Les manifestations cliniques de l'acidocétose sont multiples. On retrouve une polyurie, des troubles digestifs, des crampes musculaires, une haleine cétonique, une déshydratation, une asthénie, une hypothermie, une dyspnée de Kussmaul et des troubles cognitifs qui peuvent s'aggraver jusqu'au stade du coma.

La prise en charge de l'acidocétose diabétique installée nécessite une hospitalisation. Sinon, une simple surveillance grâce aux bilans complémentaires et une **adaptation du traitement** suffiront. Elle repose sur la **correction de la carence insulinique** par l'administration d'insuline rapide, associée à un apport glucidique et à une hydratation pour **corriger les désordres hydro-électrolytiques**.

IV.1.2. Le coma hyperosmolaire (21)(22)

Plus rare que l'acidocétose mais présentant une **plus forte mortalité** (20 % contre 5 %), le coma hyperosmolaire est une complication grave survenant principalement dans le cadre d'un DTII. Il s'agit le plus souvent d'une décompensation de sujets âgés diabétiques de type II non insulino-traités, peu autonomes et avec des troubles cognitifs. Cela témoigne d'une fragilité du terrain ou d'une prise en charge inadaptée.

La carence insulinique n'étant pas absolue, l'insulino-sécrétion suffit à limiter la lipolyse et l'oxydation des AG à l'origine de la production des corps cétoniques et de leur accumulation. L'état hyperosmolaire se caractérise donc par une **hyperglycémie sévère (> 6 g/L) sans cétose** qui engendre une polyurie et une **déshydratation intense**. L'état hyperosmolaire se met en place sur plusieurs jours. A mesure que la déshydratation progresse, s'installe une **insuffisance rénale (IR) fonctionnelle limitant les pertes en sodium et la glycosurie**. L'IR fonctionnelle conduit alors à une majoration importante de l'hyperglycémie et à l'installation d'une hypernatrémie. **Un cercle vicieux** se crée entre la déshydratation et l'hyperglycémie.

Les manifestations cliniques de l'état hyperosmolaire sont la déshydratation s'installant insidieusement et cliniquement traduite par une asthénie et une perte de poids. Des troubles cognitifs apparaissent puis viennent un état de stupeur et un coma profond.

La prise en charge du coma hyperosmolaire nécessite une **hospitalisation d'urgence**, sans attendre les résultats du bilan complémentaire. Sa correction est semblable à celle de l'acidocétose diabétique, à laquelle s'ajoute une surveillance étroite de l'IR mais aussi d'un possible collapsus cardiovasculaire. **L'arrêt des traitements ADO** est systématique.

IV.1.3. L'acidose lactique (5)(21)(22)

L'acidose lactique est une complication rare mais présentant une forte mortalité (> 30%). Elle peut aussi bien survenir chez le sujet diabétique que chez le sujet non diabétique, principalement en cas d'**hypoxie tissulaire profonde** consécutive à un état de choc (cardiogénique, hémorragique, septique). L'insuffisance hépatique (IH) joue également un rôle important dans la constitution d'une acidose lactique. Dans le cadre du DTII, l'acidose lactique peut être induite lors de l'accumulation de la metformine par inhibition de la néoglucogenèse.

Le cycle de Cori est la voie métabolique représentant la dégradation anaérobie du glucose en acide lactique dans le muscle. Il est par la suite régénéré en glucose via la néoglucogenèse, permettant ainsi une production d'énergie rapide lors d'un effort important. L'acide lactique est donc un **sous-produit du catabolisme anaérobie du glucose**. Chacune de ces réactions passe par un intermédiaire, le pyruvate.

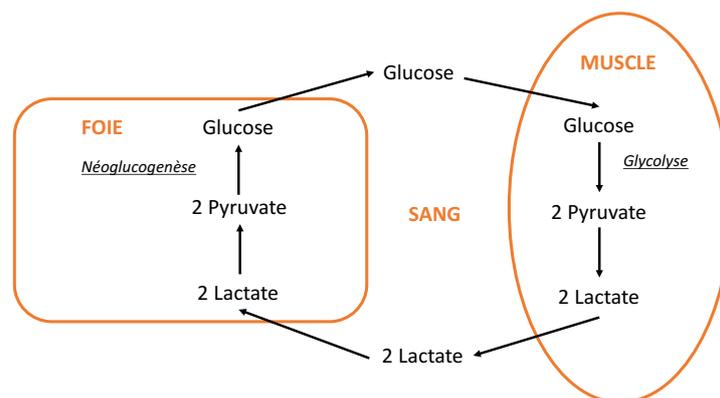


Figure 13 : Cycle de Cori

Physiologiquement, il existe un rapport lactate/pyruvate égal à 10. En situation d'anaérobie, l'équilibre se déplace en faveur du lactate. En effet, sa production peut devenir supérieure à son utilisation par l'organisme et aux capacités d'éliminations hépatique et rénale via la néoglucogenèse. Ce **défait de transformation du lactate en pyruvate** entraîne l'installation d'une acidose lactique.

Il est observé un **syndrome douloureux prodromique** associant crampes musculaires, douleurs abdominales et troubles digestifs. Une asthénie sévère progressive se met en place ainsi qu'une polypnée (augmentation de la fréquence respiratoire avec diminution de l'amplitude respiratoire) sans haleine cétonique puis des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma profond.



Comme pour le coma hyperosmolaire, la prise en charge de l'acidose lactique nécessite une **hospitalisation d'urgence**, sans attendre les résultats du bilan complémentaire. **L'arrêt des traitements** ADO est systématique.

IV.1.4. L'hypoglycémie (22)(23)

L'hypoglycémie est **la plus fréquente des complications diabétiques**. Elle est actuellement définie par tout épisode de glycémie anormalement basse. Il n'existe **pas de consensus sur sa valeur**. Ainsi, le niveau seuil retenu est souvent de 0,50 g/L (2,8 mmol/L) chez le sujet non diabétique et de 0,60 g/L (3,3 mmol/L) chez le sujet diabétique. Pour cette dernière population, l'ADA a cependant récemment proposé de fixer le seuil de diagnostic d'une hypoglycémie à 0,70 g/L (3,85 mmol/L).

L'hypoglycémie résulte d'une **inadéquation de l'insulinémie par rapport à la glycémie**. Elle s'explique soit par un surdosage en insuline ou insulino-sécréteurs, soit par une insuffisance d'apports glucidiques, soit par une activité physique intense sans adaptation de traitement ou collation. Des cas de déficience de la contre-régulation hormonale engendrant une hypoglycémie ont également été rapportés.

Le diagnostic d'hypoglycémie repose sur **la triade de Whipple**. Il s'agit de la constatation simultanée de signes spécifiques de l'hypoglycémie, dits neuroglucopéniques, d'une glycémie basse et sur la correction de ces symptômes par normalisation de la glycémie.

Les manifestations cliniques de l'hypoglycémie peuvent être divisées en plusieurs catégories

- **Signes adrénérgiques** → Sudation, tachycardie, tremblements, irritabilité, asthénie, nausées et sensation de faim intense. Aisément perceptibles par le patient, ils accompagnent l'hypoglycémie mais lui sont peu spécifiques.

- **Signes neuroglucopéniques** → Asthénie, diplopie, syndrome confusionnel, troubles de l'humeur et du comportement, difficulté d'élocution, perte d'équilibre, coma et convulsions. A ce stade, le patient n'est pas toujours assez alerte pour percevoir ces signes et/ou pour les corriger.

- **Signes non spécifiques** → Céphalée, paresthésies des extrémités et péri-buccales.

L'alcool peut entraîner une augmentation de la réaction hypoglycémique par inhibition des réactions de compensation, et ainsi faciliter la survenue de manifestations hypoglycémiques

voire d'un coma. Certains médicaments tels que **les β -bloquants** peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie comme les palpitations ou la tachycardie.

Les hypoglycémies mineures sont bénignes. Cependant, leur répétition conduit à un **abaissement du seuil de perception** réversible des hypoglycémies. Les signes cliniques habituellement aisément perçus peuvent ne plus l'être par le patient, amenant à des situations à risque avec apparition brutale de troubles neuroglucopéniques. Les hypoglycémies sévères sont plus rares mais elles peuvent engendrer des séquelles neurologiques ou cognitives, voire même conduire au décès du patient. Elles exposent au risque de décompensation d'une complication pré-existante ainsi qu'à une non-perception définitive des hypoglycémies.

Une éducation du patient sur les situations à risque, les manifestations cliniques ainsi que la résolution de l'hypoglycémie est indispensable. La prise en charge de l'hypoglycémie est **l'ingestion de sucre (2 ou 3 morceaux), d'une barre sucrée ou d'un verre de jus de fruit**. Il est souvent utile d'y associer un glucide d'action lente pour éviter une récurrence. Il est conseillé aux patients diabétiques d'avoir toujours en leur possession de quoi se re-sucrer.

Chez le sujet inconscient, **l'injection IM ou SC de glucagon** commercialisé sous la spécialité GLUCAGEN[®] dosée à 1 mg est recommandée. Une 2^{ème} injection peut être pratiquée si le sujet reste inconscient 10 minutes après la 1^{ère} injection. Elles peuvent être réalisées par une personne informée de l'entourage du patient. Son utilisation se limite aux patients avec un traitement par insuline et n'est pas indiqué chez le patient sous insulino-sécréteurs chez qui on préfère la perfusion de sérum glucosé. A noter que l'injection de glucagon n'est pas efficace lorsque les réserves glycogéniques sont épuisées, situation que l'on rencontre pendant un jeûne ou une activité physique intense.

IV.2. Les complications dégénératives

IV.2.1. La microangiopathie (21)(24)(25)(26)(27)

Parmi les complications à long terme, la microangiopathie représente la **conséquence directe de l'hyperglycémie** et elle est corrélée à l'ancienneté du diabète mais aussi à son équilibre. Elle représente un ensemble de pathologies spécifiques au diabète avec des lésions observées sur les petits vaisseaux. Cet ensemble forme **la triopathie diabétique**. Elle englobe la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie diabétiques.

La microangiopathie est la conséquence de différents mécanismes :

- **La glycation non enzymatique des protéines** → La fixation d'une molécule de glucose sur les protéines (dont l'hémoglobine) induit la formation de produits délétères pour les tissus avec micro-vaisseaux.

- **Le stress oxydatif** → Majorée chez le patient diabétique, l'oxydation des glucides et lipides entraîne la formation et l'accumulation de produits de dégradation responsables de lésions tissulaires.

- **Les voies alternatives du métabolisme du glucose** → Elles correspondent aux voies métaboliques sur lesquelles est aiguillé le glucose lors d'une hyperglycémie. Le principal exemple est la voie des polyols aboutissant à la formation puis à l'accumulation de sorbitol. Le sorbitol est responsable d'une hypertonicité et d'un gonflement osmotique des cellules.

- **La production de facteurs de prolifération tissulaire** → La libération de facteurs de croissance, dont le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), est un mécanisme local favorisant la microangiopathie, retrouvé aussi dans la rétinopathie diabétique.

IV.2.1.1 La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est la complication la plus spécifiquement liée au diabète. Elle représente une des **principales causes de cécité à travers le monde**, touchant 2 % des sujets diabétiques auxquels il faut ajouter 10 % présentant une baisse d'acuité visuelle sévère. L'évolution de la rétinopathie diabétique est **lente et progressive** sur 15 à 20 ans et elle ne devient symptomatique qu'au stade des complications. En effet, la baisse d'acuité visuelle témoigne d'un stade avancé des lésions.

Sur le plan physiopathologie, la rétinopathie diabétique est liée à différents facteurs s'associant pour provoquer, dans un premier temps, une **phase de rétinopathie non-proliférante** avec une hyperperméabilité capillaire rétinienne, une vasodilatation chronique puis une ischémie rétinienne. Secondairement, une **phase de rétinopathie dite proliférante** caractérisée par des réparations aberrantes avec la formation de néo-vaisseaux très fragiles et d'un œdème maculaire réduisant considérablement la vision. Cette dernière phase est liée à des facteurs de prolifération tissulaire, dont le VEGF, mentionnés précédemment.

La prévention de la rétinopathie diabétique se fait par un **examen systématique annuel du fond d'œil** du patient diabétique, indispensable à son diagnostic précoce. De plus, le patient doit être informé que sa meilleure prévention reste l'obtention d'un équilibre glycémique.

La prise en charge de la rétinopathie diabétique est le traitement par **photo-coagulation au laser**. Elle se fait au stade de la rétinopathie diabétique proliférante, afin d'éviter ses complications, ou de l'œdème maculaire diabétique, afin de stabiliser la baisse d'acuité visuelle.

Un traitement médicamenteux anti-angiogénèse, par LUCENTIS® (ranibizumab) et EYLEA® (aflibercept) en **injections intra-vitréennes**, peut être envisagé chez les patients ne pouvant bénéficier de la photo-coagulation au laser et présentant une acuité visuelle < 5/10. L'implant intra-vitréen de corticoïdes, avec la spécialité OZURDEX® (dexaméthasone), est considéré comme un traitement de 2^{ème} intention par la HAS.

Il existe une possibilité chirurgicale avec la **vitrectomie** lors d'une rétinopathie proliférante compliquée avec hémorragie intra-vitréenne.

IV.2.1.2 La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est **la plus grave des complications dégénératives** du diabète. Elle engage le pronostic vital. L'hyperglycémique chronique participe au développement des lésions rénales par hypertension intra-glomérulaire et elle est l'un des principaux facteurs de risque d'une IR. Elle représente d'ailleurs la principale cause d'IR terminale dans les pays occidentaux et **son risque est d'autant plus élevé que le sujet diabétique est âgé ou présente une hypertension artérielle (HTA)**.

Les conséquences cliniques au niveau rénal sont assez tardives. Son **évolution particulièrement lente** implique que le diagnostic de néphropathie diabétique est souvent associé à une rétinopathie diabétique déjà installée mais aussi à des complications cardiovasculaires.

Le dépistage puis la surveillance annuelle de l'atteinte rénale du patient diabétique s'effectue par le **dosage de l'albuminurie** et par la mesure du **rapport albumine/créatinine**. L'excrétion urinaire de l'albumine augmente tout au long de l'évolution de la néphropathie diabétique. La **microalbuminurie** (albuminurie de 30 à 300 mg/24 heures) prédit une évolution vers la néphropathie diabétique. La **protéinurie** (albuminurie > 300 mg/24 heures) témoigne de l'installation de cette dernière. Elle représente un marqueur mais aussi un facteur de progression des lésions rénales avec une inflammation par réabsorption de ces protéines.

Dans le cadre du DTII, son ancienneté est rarement connue. C'est pourquoi, au moment du diagnostic, une grande majorité des patients présentent déjà une légère augmentation de la pression artérielle et une microalbuminurie, voire une HTA, une protéinurie et une IR.

Il existe différents stades dans l'évolution de la néphropathie diabétique fonctionnelle, classés en fonction du DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) estimée en mL/min :

- **Stade I** (DFG > 90) → **Phase de diagnostic**
 - . Hypertrophie glomérulaire.
 - . Augmentation du flux sanguin rénal avec hyperfiltration glomérulaire.
- **Stade II** (60-89) → **Néphropathie latente** (2-5 ans)
 - . Silencieux.
 - . Apparition précoce de lésions histologiques.
- **Stade III** (30-59) → **IR modérée / Néphropathie débutante** (5-10 ans)
 - . Microalbuminurie (albuminurie de 30 à 300 mg/24 heures).
 - . Légère ↑ pression artérielle.
- **Stade IV** (15-29) → **IR sévère / Néphropathie patente ou avérée** (10-20 ans)
 - . Protéinurie (albuminurie > 300 mg/24 heures).
 - . HTA.
- **Stade V** (DFG < 15) → **IR terminale** (> 20 ans)
 - . Destruction progressive glomérulaire et tubulaire.
 - . Mise en place d'une dialyse et/ou transplantation rénale.

Malgré sa lenteur d'évolution, la néphropathie diabétique fonctionnelle se constitue très rapidement après l'apparition du diabète. Elle reste néanmoins réversible à ses débuts par **l'obtention d'un équilibre glycémique** et par **l'utilisation de médicaments néphroprotecteurs** permettant de freiner son évolution. Il est également recommandé de **limiter l'utilisation de médicaments néphrotoxiques**, en particulier les AINS.

Dans le cadre du patient diabétique hypertendu, il faut donc privilégier la mise en place d'un traitement par **IEC (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion) ou par ARAlI (Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II)**. Leur utilisation est également recommandée chez le patient normotendu présentant une microalbuminurie pour ralentir la progression de la néphropathie. La co-association d'un IEC et d'un ARAlI n'est pas indiquée en 1^{ère} intention. Ces classes thérapeutiques agissent sur le système rénine-angiotensine, dont la production d'angiotensine II par ce dernier est majorée chez le patient diabétique, entraînant une vasoconstriction importante et donc une hypertension intra-glomérulaire amenant à une IR.

IV.2.1.3 La neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est **extrêmement fréquente**. Elle peut même être l'élément révélateur d'un diabète. L'atteinte nerveuse par **dégénérescence axonale avec démyélinisation** résulte de l'exposition à des concentrations élevées de glucose. Elle peut toucher le système nerveux périphérique ou végétatif selon les nerfs atteints.

La neuropathie périphérique, dont la forme la plus fréquente est la polynévrite, prédomine au niveau des membres inférieurs et s'exprime de différentes façons :

- **Les paresthésies** → Fourmillements (impatience des membres inférieurs, jambes sans repos), sensation d'engourdissement, impression de marcher sur du coton.
- **Les douleurs** → Sensation de brûlure, de broiement et de picotement, ainsi que des crampes s'exacerbant la nuit et atténuées par la marche ou l'exercice.
- **L'hypoesthésie** → Perte progressive de la sensibilité thermo-algique et tactile. Possibles troubles de la sensibilité profonde qui demeurent cependant plus rares.

La neuropathie végétative affecte différents organes :

- **Manifestations cardiovasculaires** → Hypotension orthostatique, allongement du segment QT, arythmie ventriculaire, tachycardie sinusale, œdème des membres inférieurs.

- **Manifestations uro-génitales** → Rétention urinaire avec perte de sensation de plénitude vésicale et de la perception du besoin d'uriner favorisant les infections urinaires. Baisse de sécrétion vaginale chez la femme. Ejaculation rétrograde et dysfonction érectile chez l'homme qui atteindrait près de 30 % des patients diabétiques.

- **Manifestations digestives**

- . **La gastroparésie** → Ralentissement du péristaltisme majorant le risque d'hypoglycémie par ralentissement de l'absorption des glucides, dilatation gastrique et stase du bol alimentaire. Cela se traduit cliniquement par une sensation de pesanteur gastrique, une satiété précoce, des nausées et des reflux gastro-œsophagiens malodorants.

- . **L'entéropathie diabétique** (rare) → Diarrhée motrice sévère évoluant par poussées sur plusieurs jours ou au contraire une constipation par atonie colique.

- **Atteinte du système sudoral** → Anhydrese des extrémités des membres inférieurs et hyperhydrese compensatrice du haut du tronc.

IV.2.2. La macroangiopathie (21)(28)(29)

Alors que la microangiopathie correspond à des atteintes de petits vaisseaux sanguins, la macroangiopathie désigne l'**atteinte des artères**. Les complications macroangiopathiques doivent être évitées afin de réduire le risque cardio-vasculaire, risque plus élevé chez le patient diabétique de type II par rapport à la population générale. Ces complications constituent le plus important facteur de mortalité des patients diabétiques.

La macro-angiopathie s'explique par la **formation d'athérome sur la paroi interne des artères**. L'athérome est un dépôt segmentaire essentiellement composé de lipides, mais aussi de produits sanguins, de sucres complexes ou de calcaire. **L'hyperglycémie chronique favorise** l'athérome par modification de l'adhésion des plaquettes et de la viscosité du sang, par augmentation de la contre-régulation hormonale et par la glycolysation de l'hémoglobine mais également d'autres protéines. Cet athérome est **plus précoce et plus fréquent** chez le patient diabétique. Ces plaques d'athérome vont entraîner une perte d'élasticité des parois artérielles (**sclérose**). On parle alors d'**athérosclérose**. La plaque d'athérome se développe progressivement jusqu'à provoquer un rétrécissement (**sténose**), gênant le passage du sang et donc diminuant l'apport en oxygène aux différents tissus.

Les différentes conséquences de l'athérosclérose :

- **L'atteinte coronarienne** → L'athérosclérose coronarienne peut entraîner une ischémie cardiaque pouvant aller jusqu'au stade de l'infarctus du myocarde. Sa prise en charge se fait par la pose d'un stent, puis par antiagrégants plaquettaires et statines.

- **L'hypertension artérielle** → L'athérosclérose représente l'un des facteurs aggravant l'hypertension artérielle du patient diabétique imputable à la néphropathie.

- **L'atteinte carotidienne** → Au stade de la sténose, l'athérosclérose est responsable d'un rétrécissement des artères, principalement carotidiennes, provoquant une thrombose puis une ischémie du territoire cérébral. Cela se retranscrit cliniquement par un AIT (*Accident Ischémique Transitoire*) ou un AVC (*Accident Vasculaire Cérébral*). Sa prise en charge se fait par antiagrégants plaquettaires.

- **L'insuffisance cardiaque** → Conséquence de l'HTA et de l'atteinte coronarienne.

- **L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs** → Il s'agit d'une pathologie grave amenant à des situations invalidantes pouvant aller jusqu'à l'amputation. Les manifestations cliniques sont une claudication intermittente, puis des douleurs au repos et, à son stade ultime, des troubles trophiques avec ulcérations ou nécroses. Sa prise en charge se fait par antiagrégants plaquettaires et statines.

IV.2.3. Cas particulier du pied diabétique (21)(30)

Le pied diabétique est une des complications les plus caractéristiques d'un diabète évolué et mal contrôlé. Il s'agit d'une complication redoutée, avec un **risque non négligeable d'amputation** de l'orteil, voire même du pied ou de la jambe. L'enjeu est la précocité de son diagnostic et de sa prise en charge. Il peut se développer à partir d'une **artériopathie** et/ou d'une **neuropathie**. Une **infection** peut survenir mais elle constitue un facteur aggravant et non une étiologie. Elle est facilitée par la neuropathie avec la baisse de sensibilité qui retarde la découverte de la lésion, mais aussi par l'artériopathie (micro- et/ou macro-angiopathie) avec une baisse des mécanismes de défense liée à la diminution du débit sanguin.

La neuropathie entraîne une **hypoesthésie** qui réduit les signaux d'alerte contre les agressions extérieures. Ainsi, des traumatismes mineurs (durillons, frottements sur la chaussure, brûlures, petites lésions...) peuvent être des causes potentielles de plaies chroniques. De plus, la neuropathie favorise les **déformations ostéoarticulaires** avec des orteils en griffes. Ces déformations vont modifier la répartition de pression sur les points d'appui où elle sera excessive par endroits.

C'est au niveau de ces points d'appui que vont se développer des durillons qui feront le lit du **mal perforant plantaire**. Il est la conséquence d'une neuropathie et représente une des formes cliniques les plus fréquentes du pied diabétique. La douleur étant réduite ou même supprimée, ces durillons ne seront pas ressentis par le patient. Ils vont former une petite poche de liquide qui s'infectera. L'abcès constitué fera place au mal perforant.

IV.2.4. Le risque infectieux (21)

Il a été démontré une **pré-disposition des diabétiques aux infections** (dentaires, urinaires, cutanées +++) par altération des mécanismes de défense. Ces mécanismes ne sont pas tous élucidés, avec des facteurs multiples dont le plus important est l'hyperglycémie chronique. C'est pourquoi, un bon contrôle glycémique permet déjà de réduire le risque infectieux.

Il est aussi recommandé de réaliser la **vaccination grippale annuelle**, la vaccination contre les infections à **pneumocoque**, ainsi que la vaccination contre le **zona** pour la personne âgée entre 65 et 75 ans. Au-delà de réduire le risque infectieux, la survenue d'une infection aiguë fébrile peut entraîner un déséquilibre glycémique.

V. Stratégie thérapeutique du diabète de type II

V.1. Découverte du DTII et prise en charge initiale

V.1.1. Les mesures hygiéno-diététiques (MHD) (31)(32)(33)(34)(35)(36)(37)

Lors du diagnostic du DTII, il est indispensable de proposer au patient des **modifications thérapeutiques de son mode de vie** qui l'accompagneront tout au long de sa vie. Ce sont les mesures hygiéno-diététiques (MHD). Elles ont pour objectif de lutter contre la sédentarité, de favoriser l'activité physique et d'abandonner certaines mauvaises habitudes alimentaires.

La prise en charge initiale du diabète repose sur une **éducation thérapeutique** ayant pour but la mise en place de ces MHD. Elles sont la **base de la thérapeutique du diabète**. Le bon suivi des MHD permet de retarder la mise en place des traitements médicamenteux, indiqués seulement en 2^{ème} intention, ou leur intensification. Un patient ne respectant pas un minimum ces recommandations ne sera que rarement équilibré, même en dépit d'une escalade médicamenteuse. Les MHD permettent également de retarder l'apparition de complications spécifiques au diabète (rétinopathie, neuropathie, néphropathie) mais aussi de diminuer le risque cardiovasculaire (anomalies tensionnelles, dyslipidémies).

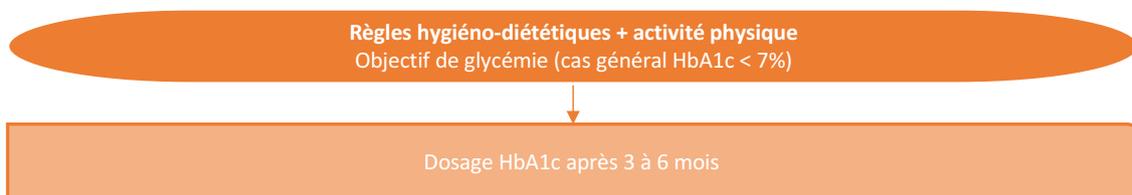


Figure 14 : Arbre décisionnel lors du diagnostic du DTII

Il est recommandé que le clinicien évalue avec le patient les différents objectifs à atteindre. Cela permet de fixer des objectifs réalistes, temporellement déterminés, et cela favorise également l'adhésion et l'investissement du patient. L'effet de ces mesures sur les modifications thérapeutiques du mode de vie sera ensuite évalué après 3 à 6 mois.

Dans le DTII, les modifications du mode de vie du patient ont différentes finalités :

- **Diminution de l'insulino-résistance** → Le mécanisme sur lequel on peut agir est le maintien ou la réduction pondérale du patient. La réduction pondérale est le principal objectif des MHD chez le patient diabétique de type II. Il a été démontré que toute perte de poids,

même modérée (5 à 10% du poids corporel initial), engendrait un bénéfice glycémique significatif. Il faut, pour cela, renforcer l'activité physique dite « spontanée » au quotidien (marche à pied, ménage, jardinage, bricolage, opter pour les escaliers plutôt que l'ascenseur) et un exercice physique intense à modéré de 2 heures 30, en une ou plusieurs séances, est recommandé par semaine. Il faut y associer une alimentation en lipides contrôlée alors que la restriction glucidique, s'avérant peu efficace sur l'insulino-résistance, n'est pas recommandée.

- Réduire l'hyperglycémie chronique et les fluctuations aiguës de la glycémie →

Pour cela, il est nécessaire de réduire l'apport énergétique journalier (-15 à -30 %), de contrôler la quantité en glucides et en lipides, d'augmenter l'apport en fibres ayant la propriété de ralentir la vidange gastrique et l'absorption des nutriments avec effet de satiété, et d'associer d'autres nutriments (protéines et fibres) aux glucides pour réduire leur effet hyperglycémiant. L'hyperglycémie chronique conduit aux complications du diabète et, comme les fluctuations aiguës de la glycémie, active le stress oxydatif. Le stress oxydatif exerce une action délétère sur les endothéliums vasculaires.

- Prévention des risques cardiovasculaires → Elle passe par l'adaptation qualitative et quantitative des lipides. Certains micronutriments tels que le zinc, le chrome ou le sélénium auraient un rôle positif sur le stress oxydatif. Cependant, une méta-analyse n'a pas pu prouver leur impact réel et l'intérêt d'une supplémentation en co-association avec la nutrition et/ou les traitements médicamenteux.

- Retarder l'apparition et l'évolution des complications dégénératives spécifiques du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) ainsi que les co-morbidités qui leur sont associées.

V.1.2. Le sevrage tabagique (19)(38)

L'arrêt du tabac est fortement recommandé afin de diminuer les risques de complications micro- et macro-vasculaires, ainsi que les risques d'obésité abdominale et de DTII. Les substituts nicotiques (patchs, gommes, comprimés) constituent la prise en charge de 1^{ère} intention du sevrage tabagique. Depuis le 1^{er} janvier 2019, ils sont **remboursés sur prescription** à hauteur de 65 % par l'Assurance Maladie dans le cadre du plan « priorité prévention ». Le seuil du forfait de 150 euros/an et l'avance des frais, jusqu'alors appliqués, sont levés. Ce sevrage tabagique doit être accompagné d'entretiens motivationnels.

V.1.3. Les objectifs glycémiques (39)(40)

V.1.3.1 L'auto-surveillance glycémique (ASG)

L'ASG permet au patient de mesurer sa glycémie par micro-prélèvement de sang capillaire. Elle correspond à une **valeur instantanée de l'état glycémique**. Ce geste peut être réalisé par le patient lui-même ou par une tierce personne. Son utilisation permet de limiter les hypoglycémies et les hyperglycémies. Les valeurs données par le lecteur glycémique doivent être notées par le patient dans un **carnet de suivi**. Elles permettent au professionnel de santé, mais aussi au patient, de connaître les valeurs de son état glycémique à différents moments de la journée et ainsi d'adapter le traitement et/ou la consommation énergétique via les aliments et l'activité physique. De nos jours, de nombreux lecteurs proposent un usage connecté avec un logiciel disponible sur ordinateur ou smartphone.

Dans le cadre du DTII, et selon les dernières recommandations de l'HAS de 2013, l'ASG doit avoir un **usage limité à certaines situations cliniques**. Ainsi, elle est recommandée lors d'une insulinothérapie en cours ou qui est prévue à court/moyen terme et lors d'un traitement par insulino-sécréteurs chez des patients avec un risque hypoglycémique. Elle est recommandée également pour les patients n'atteignant pas l'objectif glycémique, expliqué par d'autres pathologies et/ou traitements intercurrents, ou comme outil d'éducation pour démontrer l'effet positif des MHD ou d'un traitement médicamenteux.

Tableau 4 : Rythme d'ASG suggéré en fonction des indications dans le DTII

| | Rythme d'ASG suggéré |
|---|---|
| Insulinothérapie en cours | Au moins 4 par jour si l'insulinothérapie comprend plus d'une injection par jour 2 à 4 par jour si elle n'en comprend qu'une |
| Insulinothérapie à court ou moyen terme | 2 à 4 par jour |
| Traitement n'atteignant pas l'objectif glycémique | De 2 par semaine à 2 par jour maximum |
| Traitement par insulino-sécréteurs | De 2 par semaine minimum à 2 par jour maximum |

Un système d'ASG est constitué d'un lecteur de glycémie et de ses accessoires (auto-piqueur, bandelettes, lancettes...). **Chez l'adulte, un lecteur de glycémie est pris en charge tous les 4 ans.** Chez l'enfant ou l'adolescent < 18 ans, deux appareils sont pris en charge tous les 4 ans pour éviter toute interruption dans la surveillance glycémique (l'un au domicile et l'autre à l'école par exemple). Dans le cas particulier du diabète gestationnel, il est remboursé chez la femme pour qui il a été prescrit au moins 4 ASG par jour. **Un nouvel auto-piqueur est remboursable tous les ans** pour l'adulte, alors que dans le cas de l'enfant ou adolescent de moins de 18 ans, deux auto-piqueurs sont remboursables chaque année. **Le remboursement des bandelettes** est limité depuis février 2011 à 200 bandelettes par an, à l'exception des patients avec une insulinothérapie en cours ou prévue à court ou moyen terme.

Les lecteurs de glycémie modernes présentent des utilisations du lecteur et une compréhension des valeurs simplifiées. En 2018, l'étude ACCENTS a démontré l'impact positif de codes couleurs sur le comportement des patients et sur leur équilibre glycémique. Malheureusement, beaucoup de patients diabétiques ne connaissent pas la fourchette glycémique dans laquelle ils doivent se situer, à jeûn ou en post-prandial. Ce code couleur permet donc de favoriser la compréhension et l'interprétation des valeurs de la glycémie. De nouveaux lecteurs présentent même, en plus de ce code couleur, des interprétations du résultat ainsi qu'une conduite à tenir en fonction de la valeur de la glycémie. (41)

Le dosage de la glycémie à jeûn par un laboratoire d'analyse a seulement pour utilité de contrôler la fiabilité du lecteur glycémique du patient et/ou sa technique d'utilisation. Le paramètre biologique utilisé pour déterminer l'équilibre glycémique est l'HbA1c.

V.1.3.2 Les objectifs cibles de l'HbA1c

L'objectif glycémique du patient diabétique se base sur l'HbA1c comme paramètre biologique. Ce dernier reflète l'équilibre glycémique des 3 derniers mois précédant le dosage. L'HbA1c cible doit être **individualisé en fonction du profil des patients** et peut évoluer dans le temps. En effet, selon l'âge, le statut rénal et/ou cardiovasculaire, l'objectif du taux d'HbA1c sera différent. Il en est de même avec la grossesse. Ces valeurs ont été déterminées par la HAS en 2013 lors de ses dernières recommandations. **En situation commune**, représentant une majorité des patients diabétiques de type II, l'objectif est une **HbA1c ≤ 7 %**. Si l'objectif n'est pas atteint, il revient au clinicien de prendre la décision de mettre en place un traitement médicamenteux ou d'intensifier ce dernier.

Tableau 5 : Objectifs cibles de l'HbA1c selon les dernières recommandations de l'HAS 2013

| | Profil du patient | HbA1c cible |
|--|--|-------------|
| Cas général | La plupart des patients diabétiques de type II | ≤ 7 % |
| | DTII nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire | ≤ 6,5 % |
| | - Avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) - Ou avec des complications macrovasculaires évoluées - Ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères | ≤ 8 % |
| Personnes âgées (> 75 ans) | Dites « vigoureuses » dont l'espérance est jugée satisfaisante | ≤ 7 % |
| | Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades | ≤ 8 % |
| | Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social | ≤ 9 % |
| Patients avec antécédents cardio-vasculaires | Patients avec antécédents de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée | ≤ 7 % |
| | Patients avec antécédents de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <i>Infarctus du myocarde avec IC / atteinte coronarienne sévère / atteinte polyartérielle / artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique / AVC récent (< 6 mois)</i> | ≤ 8 % |
| Patients avec IRC | IRC modérée (stades 3a et 3b) | ≤ 7 % |
| | IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5) | ≤ 8 % |
| Patientes enceintes ou envisageant de l'être | Avant d'envisager la grossesse | ≤ 6,5 % |
| | Durant la grossesse | ≤ 6,5% |

V.2. Si HbA1c > objectif malgré l'instauration de mesures hygiéno-diététiques et de l'activité physique

V.2.1. Instauration de la metformine (40)(42)(43)(44)

Après la mise en place des MHD chez le patient récemment diagnostiqué diabétique de type II, un dosage de l'HbA1c doit être effectué après 3 à 6 mois. Parfois, ces seules modifications du mode de vie permettent un contrôle de la glycémie correct. Une poursuite de ces mesures et un contrôle régulier de l'HbA1c pour détecter une possible aggravation du diabète sont alors recommandés. A noter que lors du diagnostic initial, une monothérapie par metformine peut être envisagée d'emblée si le déséquilibre glycémique est important.

Dans le cas contraire, si l'objectif de l'HbA1c n'est pas atteint, il est nécessaire de mettre le patient sous traitement par antidiabétiques oraux (ADO), en plus des mesures hygiéno-diététiques et d'une activité physique qu'il ne faut pas pour autant négliger. **Un consensus international préconise l'utilisation de la metformine.** Ce traitement convient à 80-90 % des patients diabétiques de type II. D'autres ADO seront proposés aux patients présentant des contre-indications (CI) et/ou une intolérance, souvent digestive, à la metformine.

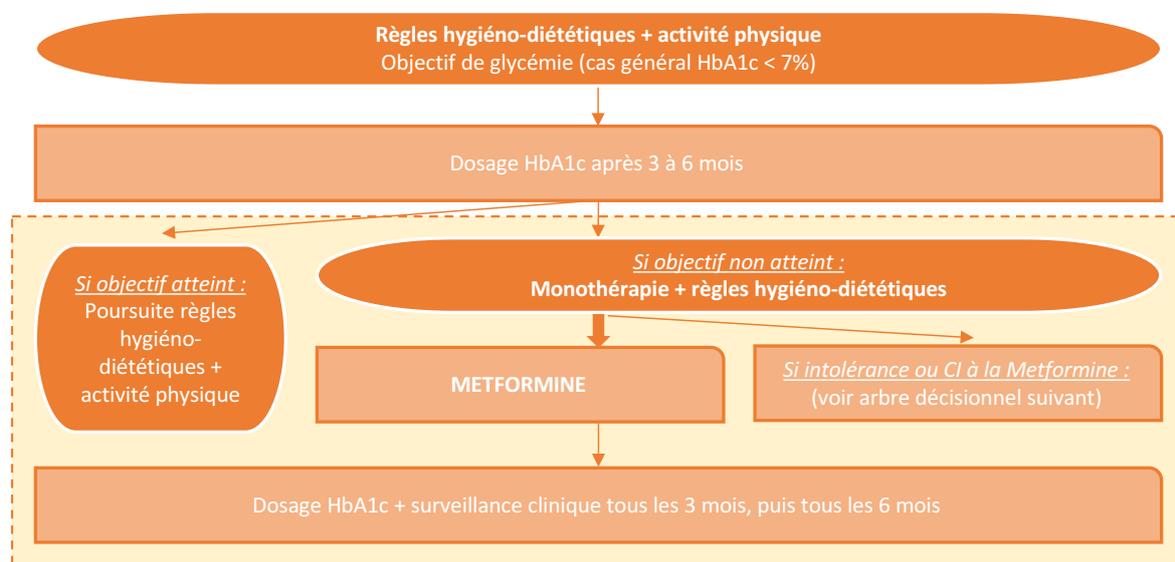


Figure 15 : Arbre décisionnel après l'échec des MHD

V.2.2. La metformine : cette vieille dame toujours d'actualité et plébiscitée par les sociétés de diabétologie

V.2.2.1 Présentation (40)(45)(46)(47)

La metformine est la seule molécule de sa classe thérapeutique, celle des biguanides. Elle est actuellement l'**antidiabétique oral de référence** et elle est recommandée en 1^{ère} intention sur le plan international lors de la prise en charge thérapeutique du DTII, si elle n'est pas mal tolérée ou contre-indiquée.

La metformine se trouve être le seul **traitement anti-hyperglycémiant oral** actuellement disponible sur le marché du médicament, avec une action insulino-sensibilisatrice prépondérante. Elle possède un effet satisfaisant sur la glycémie (**en moyenne -1% HbA1c**) avec une **bonne durabilité**.

Elle est considérée comme neutre sur le poids, voire disposant d'un **léger effet anorexigène** (en moyenne -1 à -3 kg). L'étude de l'UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) a démontré qu'elle possède un **profil plutôt favorable sur le risque cardiovasculaire**, avec une réduction de la morbi-mortalité, en particulier chez les patients obèses. De plus, elle bénéficie d'une expérience d'utilisation clinique très prolongée et elle est disponible à un **faible coût**, ce qui lui confère un excellent rapport bénéfices/risques rapporté au prix. (48)

La metformine, ou 1,1-diméthylbiguanide, est un dérivé de la galéguine, extraite du lilas français (*Galega officinalis*). Cette plante était utilisée au Moyen-Âge pour le traitement des symptômes imputés au DTII. Ce n'est seulement qu'au XX^{ème} siècle que les propriétés hypoglycémiantes des biguanides seront démontrées aboutissant, dans les années 1950, au premier essai clinique sur la metformine dans le cadre du traitement du diabète, par le médecin français Jean Sterne.

A partir de 1957, la metformine sera utilisée comme thérapeutique du diabète en France aux côtés des seuls autres ADO disponibles alors, les sulfamides hypoglycémiantes (SH). Longtemps ignorée des américains, le passage de la molécule de l'autre côté de l'Atlantique pour une application thérapeutique se produisit seulement dans le milieu des années 1990, grâce aux résultats de l'étude de l'UKPDS mettant en avant une molécule n'entraînant pas de prise pondérale, ni d'hypoglycémie et pouvant agir en synergie à la fois avec les insulino-sécréteurs et avec l'insuline.

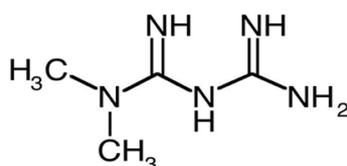


Figure 16 : Structure chimique de la metformine

Par voie orale, l'absorption de la metformine est relativement rapide avec un T_{max} atteint en 2 à 3 heures, mais incomplète avec une biodisponibilité de 50 à 60 %. La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable.

La metformine n'est pas métabolisée et elle est **excrétée dans l'urine sous forme inchangée** avec une demi-vie d'élimination de 3 heures. Cette demi-vie peut être augmentée en cas d'IR, exposant à un risque d'accumulation.

V.2.2.2 Mécanismes d'action de la metformine (46)(49)

La metformine ne possède pas d'action directe sur le pancréas. Son action anti-hyperglycémiant repose sur différents mécanismes, dont certains ne sont pas entièrement élucidés.

Les 3 principaux :

-Diminution de l'insulino-résistance par inhibition de la néoglucogénèse et de la glycoligénolyse, ce qui a pour conséquence de diminuer la production hépatique du glucose. Cela nécessite la présence d'insuline pour que cela soit efficient.

-Augmentation au niveau musculaire de la sensibilité à l'insuline et de l'utilisation cellulaire du glucose en favorisant la capture et l'utilisation périphérique du glucose. Cela se fait par stimulation du métabolisme oxydatif et de la glycolyse oxydative, entraînant la production de lactates.

-Ralentissement de l'absorption intestinale du glucose.

V.2.2.3 Quelles sont ses indications ? (50)(51)

Selon la HAS, la metformine est indiquée dans le « traitement du diabète de type II, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique ».

La metformine peut être utilisée en **monothérapie**. C'est le **traitement de 1^{ère} intention** du DTII et elle est prescrite à vie (en absence de CI et/ou d'intolérance). On peut la retrouver associée à d'autres ADO ou encore à l'insuline (**bi- et trithérapie**) si la metformine seule n'est pas suffisante pour contrôler la glycémie.

Seul le chlorhydrate de metformine (GLUCOPHAGE[®] et ses génériques) possède l'AMM (*Autorisation de Mise sur le Marché*) pour une **utilisation chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent**. Il peut être utilisé, dans ce cas-là, seulement en monothérapie ou en association avec l'insuline.

La metformine peut également être prescrite chez le **patient diabétique de type 1 en complément de l'insulinothérapie**, pour augmenter la sensibilité à l'insuline chez les patients obèses présentant une insulino-résistance.

V.2.2.4 Dosages, posologies et modalités de prise de la metformine (50)(51)

V.2.2.4.1. Chlorhydrate de metformine - GLUCOPHAGE[®]

GLUCOPHAGE[®] est décliné en trois dosages différents : 500 mg, 850 mg et 1000 mg.

Sa forme pharmaceutique disponible en officine est en comprimé, sécable pour le dosage 1000 mg. Cependant, le laboratoire Mylan propose, pour chacun des dosages, un générique avec une forme comprimé dispersible (arôme citron).

La posologie initiale quotidienne recommandée est de **500 ou 850 mg** de chlorhydrate de metformine (GLUCOPHAGE[®]) en une seule prise. La posologie sera adaptée en fonction de la glycémie 10 à 15 jours après le début du traitement, puis en fonction du taux d'HbA1c jusqu'à un maximum de 3000 mg de chlorhydrate de metformine, soit 3 comprimés à 1000 mg répartis en 3 prises. Cependant, **la dose usuelle quotidienne** est de **2000 mg répartis en 2 à 3 prises**, administrés **au cours ou à la fin des repas** pour une meilleure tolérance. Une **augmentation progressive de la posologie** peut également permettre d'améliorer la tolérance.

Il a été constaté, lors de plusieurs études, qu'une augmentation de 2000 à 3000 mg entraînait une majoration de la fréquence des troubles digestifs pour peu de bénéfice sur la baisse d'HbA1c. Cette dose maximale quotidienne de 3000 mg devrait être seulement réservée aux personnes assez corpulentes (avec une fonction rénale normale ou légèrement diminuée).

V.2.2.4.2. Embonate de metformine - STAGID®

L'initiation du traitement par embonate de metformine (**STAGID®**) repose sur le même principe que GLUCOPHAGE® et ses génériques. Seul un dosage unique à 700 mg en comprimé sécable existe. La posologie initiale recommandée est de 3 comprimés par jour répartis en 3 prises, lors des repas pour une meilleure tolérance. La posologie sera ensuite adaptée en fonction de la glycémie 10 à 15 jours après le début du traitement, puis en fonction du taux d'HbA1c jusqu'à un **maximum de 8 comprimés par jour répartis en 3 prises**. S'il y a **association aux sulfamides hypoglycémiants (SH)**, STAGID® doit être conservé à une posologie de **3 comprimés par jour en 3 prises**.

Tableau 6 : Formes, dosages et posologies de STAGID®, et de GLUCOPHAGE® et ses génériques

| Spécialités Molécules | STAGID® Embonate de metformine | GLUCOPHAGE® et ses génériques Chlorhydrate de metformine | | |
|------------------------------|--|---|--------|---------|
| Dosages | 700 mg | 500 mg | 850 mg | 1000 mg |
| Quantités en Metformine base | 280 mg | 390 mg | 630 mg | 780 mg |
| Formes pharmaceutiques | Comprimé sécable | Comprimé (sécable en 1000 mg) ou Comprimé dispersible | | |
| Posologies | - <u>Posologie initiale</u> : 3 comprimés en 3 prises - <u>Posologie max.</u> : 8 comprimés en 3 prises | - <u>Posologie initiale</u> : 500 ou 850 mg en 1 seule prise - <u>Posologie max.</u> : 3000 mg en 3 prises | | |

Les sels de metformine étant différents entre GLUCOPHAGE® et ses génériques (chlorhydrate) et STAGID® (embonate), on notera une absence d'équivalence de dose entre ces deux formes. Ainsi, une adaptation posologique est obligatoire lors d'un changement de prescription entre ces deux sels de metformine. Néanmoins, on connaît les quantités en metformine base contenues dans ces spécialités. En cas d'utilisation d'embonate de metformine, le calcul des doses doit tenir compte du fait que 1000 mg de chlorhydrate de metformine correspondent à 780 mg de metformine base alors que 700 mg d'embonate de metformine correspondent à 280 mg de metformine base.

V.2.2.5 Quels effets indésirables peuvent survenir lors d'un traitement par metformine ? (50)(51)(52)(53)

V.2.2.5.1. Les affections gastro-intestinales

Les **effets indésirables (EI) les plus fréquents** de la metformine sont digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, ballonnements, perte d'appétit...). Ces importants troubles gastro-intestinaux surviennent **le plus souvent lors de l'instauration du traitement**, puis ils régressent pour la plupart par la suite. C'est pourquoi, il est préférable de fractionner la dose de metformine en 2 ou 3 prises quotidiennes, lors du repas pour une meilleure tolérance, et d'augmenter progressivement les doses par la suite.

Malgré ces précautions, 10 à 20 % des patients ne tolèrent pas la metformine, ce qui oblige à changer de molécule. En effet, diarrhées et/ou vomissements dégradent la qualité de vie du patient et risqueraient d'entraîner une déshydratation avec une IR fonctionnelle.

V.2.2.5.2. L'acidose lactique

L'acidose lactique est la manifestation indésirable la plus redoutée du traitement par metformine. Il s'agit d'une **complication métabolique grave**, dont le taux de mortalité est élevé en l'absence de traitement rapide, pouvant survenir en cas d'accumulation de metformine. Le risque d'acidose lactique sous metformine reste un effet indésirable **très rare**. Sa manifestation a une incidence estimée à 4 pour 10 000 patients par an. Elle surviendra plus particulièrement dans les **situations d'hypoxie tissulaire** (choc cardiogénique ou hypovolémique, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, septicémie, traumatisme sévère...).

L'acide lactique est un **sous-produit résultant de la transformation du glucose par la voie anaérobie**. Le taux excessif de lactates est principalement dû à l'inhibition de la néoglucogenèse par la metformine, à partir de différents substrats, dont le lactate lui-même. Ce mécanisme fait intervenir l'inhibition du complexe de la chaîne respiratoire mitochondriale, puis un déficit énergétique en ATP, qui dévie le métabolisme du glucose vers la voie anaérobie. Un autre mécanisme de la metformine amène aussi à une élévation du taux de lactate. Il s'agit de l'inhibition de la pyruvate déshydrogénase par augmentation du potentiel redox NADH/NAD. L'accumulation d'acide lactique est **concentration- et temps-dépendants de la metformine**.

Il faut tout de même sensibiliser les patients aux **premiers signes de surdosage et d'acidose lactique** (crampes musculaires, troubles digestifs, douleurs abdominales, diminution du rythme cardiaque, asthénie sévère, hypothermie et des difficultés pour respirer), ainsi qu'aux **facteurs de risque associés** de développer une acidose lactique (diabète mal contrôlé, jeûne prolongé, déshydratation, consommation excessive d'alcool, infections graves, insuffisances hépatique et/ou cardiaque).

Les cas d'acidose lactique rapportés chez des patients avec un traitement par metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques souffrant d'une **IRC sévère** ou d'une **altération aiguë de la fonction rénale**. Cependant, il a été constaté que le facteur favorisant le plus fréquent de l'acidose lactique sous metformine est l'altération aiguë de la fonction rénale, et non une IRC. C'est pourquoi, le traitement doit être interrompu lors d'événements aigus, notamment une déshydratation.

De nombreuses études ont démontré qu'une utilisation prudente de la metformine en cas d'IRC modérée était possible. En effet, de nombreux patients, notamment des sujets âgés, étaient traités par metformine alors qu'ils présentaient une ou plusieurs CI à ce dernier. Pourtant, ne pas prescrire ou arrêter le traitement par metformine chez ces patients entraînerait plus de dommages que de bénéfices. Il existait donc un hiatus entre les recommandations officielles, restrictives, et la pratique sur le terrain, plus laxiste.

A la suite d'une **procédure d'évaluation européenne en 2016**, la CI de la metformine chez le diabétique avec IRC modérée a donc été levée. On considère qu'une simple adaptation de la posologie associée à un renforcement de la surveillance de la fonction rénale suffirait pour réduire le risque d'acidose lactique chez les patients présentant une IRC modérée. Elle reste néanmoins CI chez les patients souffrant d'IRC sévère.

Depuis, des cas d'acidose lactique chez des patients insuffisants rénaux chroniques dus à une posologie non adaptée de metformine ont été toutefois rapportés. Il est donc important de rappeler le nouveau schéma posologique de la metformine chez le patient diabétique présentant une IRC.

Il est également primordial de contrôler au moins 1 fois/an le DFG chez les patients à fonction rénale normale ; et à minima tous les 3 à 6 mois chez les patients avec une IRC ou un risque d'évolution de la fonction rénale, notamment chez les **sujets âgés**.

Tableau 7 : Conduite à tenir en fonction du statut rénal

| Fonction rénale selon DFG (ml/min) | | Dose journalière max. de chlorhydrate de metformine | Dose journalière max. d'émbonate de metformine | Autres éléments à prendre en compte |
|--|--------------------|---|--|---|
| Fonction rénale normale ou légèrement diminuée | Stade I (DFG > 90) | 3000 mg | 8 comprimés dosés à 700 mg | ↓ dose envisageable selon détérioration fonction rénale |
| | Stade II (60-89) | | | |
| IRC modérée | Stade IIIA (45-59) | 2000 mg | 5 comprimés dosés à 700 mg | Analyse facteurs pouvant ↑ risque acidose lactique |
| | Stade IIIB (30-44) | 1000 mg | 2 comprimés dosés à 700 mg | Dose d'initiation < ½ dose max. |
| IRC sévère | Stade IV (15-29) | Contre-indiquée | Contre-indiquée | - |
| IRC terminale | Stade V (DFG < 15) | Contre-indiquée | Contre-indiquée | - |

V.2.2.5.3. Autres

On constate aussi fréquemment une perturbation du goût ainsi qu'une saveur métallique dans la bouche. De très rares cas d'affections hépatobiliaires, d'affections de la peau et du tissu sous-cutané (érythème, prurit, urticaire...) ainsi que des malabsorptions et/ou des déficits en vitamine B12 (risque potentiel d'anémie mégalo-blastique) peuvent également survenir.

V.2.2.6 Contre-indications à un traitement par metformine (50)(51)(54)(55)

Il existe différentes CI à l'utilisation de metformine :

- Hypersensibilité à la metformine ou à l'un des excipients.
- **Grossesse et allaitement.**
- Acidose métabolique aiguë, pré-coma diabétique.
- **Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) ainsi que les affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale** (déshydratation, choc, infection grave).
- **Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire** (pathologie coronarienne et/ou insuffisance cardiaque ou respiratoire non stabilisées).
- **Insuffisance hépato-cellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.**

V.2.2.7 Interactions médicamenteuses avec la metformine (50)(51)(54)(55)

Certains médicaments ayant une **activité hyperglycémique intrinsèque** comme les glucocorticoïdes ou les bronchodilatateurs β -2 sympathomimétiques sont susceptibles de déséquilibrer la glycémie.

D'autres médicaments peuvent entraîner une **augmentation du risque d'acidose lactique** en raison de leur potentiel à réduire la fonction rénale. On retrouve parmi ces médicaments les diurétiques (et plus particulièrement les diurétiques de l'anse), les AINS, les IEC, et les ARAII.

L'association d'un ou plusieurs de ces médicaments avec la metformine peut nécessiter de contrôler plus fréquemment la glycémie, surtout au début du traitement, voire même d'ajuster si nécessaire la posologie de la metformine au cours du traitement

Lors d'un examen nécessitant l'injection d'un **produit de contraste**, il est nécessaire de suspendre le traitement par metformine. Le risque est l'acidose lactique par accumulation de metformine, causée par une altération de la fonction rénale induite par les produits de contraste. La reprise du traitement pourra être effectué après 48 heures, sous réserve d'une créatinémie correcte. L'arrêt de la metformine en amont de l'injection de produit de contraste n'est aujourd'hui plus recommandé.

Tableau 8 : Synthèse des éléments à retenir sur la metformine

| Spécialités Molécules | STAGID® <i>Embonate de metformine</i> | GLUCOPHAGE® et ses génériques <i>Chlorhydrate de metformine</i> | | |
|-----------------------------------|--|---|------------------|-------------------|
| Dosages <i>Metformine base</i> | 700 mg 280 mg | 500 mg 390 mg | 850 mg 630 mg | 1000 mg 780 mg |
| Formes pharmaceutiques | - Comprimé sécable Boîte de 30 ou 100 comprimés | - Comprimé (sécable en 1000 mg), et dispersible Boîte de 30 ou 90 comprimés | | |
| Mécanismes d'action | <ul style="list-style-type: none"> - ↓ Insulino-résistance (par ↓ néoglucogénèse) - ↑ Sensibilité tissulaire périphérique de l'insuline et utilisation cellulaire du glucose - Ralentissement de l'absorption intestinale du glucose | | | |
| Critères | <ul style="list-style-type: none"> - ↓ HbA1c de 1 % - ↓ Morbi-mortalité cardio-vasculaire - ∅ Hypoglycémie + ∅ prise de poids (voire léger effet anorexigène) - ∅ Injection - Coût faible | | | |
| Indications | - 1 ^{ère} intention en monothérapie | - 1 ^{ère} intention en monothérapie - Seul ADO autorisé chez l'enfant > 10 ans | | |
| Posologie | <ul style="list-style-type: none"> - <u>Posologie initiale</u> : 1 comprimé 3x/jour - <u>Posologie maximale</u> : 8 comprimés répartis en 3 prises/jour | <ul style="list-style-type: none"> - <u>Posologie initiale</u> : 500 ou 850 mg 2 à 3x/jour - <u>Posologie usuelle/maximale</u> : 2000/3000 mg répartis en 2 à 3 prises/jour | | |
| Modalités | <ul style="list-style-type: none"> - Meilleure tolérance digestive → ↑ progressive de la dose, fractionnement en 2 à 3 prises/jour et prise du traitement pendant ou à la fin des repas - Adaptation des doses si IRC modérée | | | |
| Principaux EI | <ul style="list-style-type: none"> - Affections gastro-intestinales - <i>fréquents à très fréquents</i> (diarrhées +++, dyspepsie, ballonnements, vomissements, perte d'appétit...) - Acidose lactique - <i>très rare</i> - Autres - <i>très rares</i> (malabs. et/ou déficit Vit. B12, affections cutanées et hépatobiliaires) | | | |
| Principales CI | <ul style="list-style-type: none"> - Grossesse et allaitement - IRC sévère (DFG < 30 ml/min) et affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale (déshydratation, choc, infection grave) - Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme - Maladie chronique/aiguë non stabilisée entraînant hypoxie cellulaire | | | |
| Principales interactions | <ul style="list-style-type: none"> - Arrêt temporaire lors d'anesthésie générale et d'injection de produits de contraste - Méd. avec activité hyperglycémique intrinsèque (glucocorticoïdes, β-2 mimétiques) - Méd. entraînant ↑ risque acidose lactique (AINS, diurétiques, IEC, ARAII) | | | |

V.3. Si HbA1c > objectif malgré une monothérapie par metformine et la continuité des mesures hygiéno-diététiques et de l'activité physique

V.3.1. Bithérapie selon les critères de choix (40)(42)(43)(44)(56)(57)

Lors d'un échec par metformine en monothérapie à dose maximale tolérée et ne permettant pas un contrôle adéquat de la glycémie, il convient de passer à une bithérapie. Une étude récente a démontré qu'il valait mieux intensifier précocement la monothérapie en cas d'échec de cette dernière afin d'éviter des dérives ultérieures. En effet, le DTII résulte de différents mécanismes physiopathologiques. Il est donc parfois nécessaire de mettre en place plusieurs traitements médicamenteux synergiques et/ou complémentaires, tout en conservant les règles hygiéno-diététiques sans lesquelles une intensification médicamenteuse serait un échec et qui restent le fondement de tout contrôle glycémique. A noter que lors du diagnostic initial, une bithérapie d'emblée peut être envisagée si le déséquilibre glycémique est important.

Les dernières recommandations sur la prise en charge thérapeutique du DTII par l'ADA (*American Diabetes Association*) en 2018 et l'EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) en 2019 préconisent une « **stratégie centrée sur le patient** » qui est dorénavant le mot-clé de la prise en charge du DTII et qui permet d'individualiser les objectifs selon les caractéristiques du patient. Il s'agit d'un profond changement de raisonnement, avec un **choix de traitement principalement orienté par le statut cardiovasculaire, pondéral et/ou rénal du patient**. Les recommandations françaises, sorties en 2017 par la SFD (*Société Francophone du Diabète*), sont assimilables aux positions prises par les agences européenne et américaine un an plus tard. Leurs experts préconisent également une approche centrée sur le patient, avec des **stratégies individuelles et spécifiques pour les populations particulières** (insuffisant rénal chronique, insuffisant cardiaque, patient en surcharge pondérale, patient âgé et femmes enceintes).

Actuellement, la prise en charge du patient diabétique de type II est généralisée alors que les données cliniques et physiologiques ont démontré l'hétérogénéité de cette pathologie. Ce consensus remet au centre du débat le patient et le place comme acteur de son traitement. Il précise que la prise en charge du DTII vise à réduire ou à retarder les complications cardiovasculaires imputables au diabète, ainsi qu'à maintenir la qualité de vie des patients, et n'est certainement pas la quête absolue d'un niveau glycémique cible.

Une étude récente d'analyse génomique publiée dans PLOS Medicine est cohérente avec la stratégie thérapeutique recommandée par ces sociétés de diabétologie. Elle suggère que le DTII pourrait être subdivisé en cinq sous-types différents. Deux d'entre eux seraient associés à un trouble de la sécrétion d'insuline. Les trois autres seraient associés à une insulino-résistance caractérisée par une obésité, une perturbation du métabolisme des graisses dans le foie ou une lipodystrophie. (58)

De ces recommandations, peu de changements interviennent en 1^{ère} ligne, avec l'utilisation en monothérapie de la metformine en l'absence de présence de CI et/ou d'intolérance à cette dernière. Mais en 2^{ème} ligne, les recommandations ont grandement évolué.

Auparavant, le choix thérapeutique se basait seulement sur l'efficacité hypoglycémiante, le prix et le profil de tolérance de l'agent hypoglycémiant. Ainsi, en France, **metformine + sulfamides hypoglycémiants (SH)** représente la **bithérapie de 1^{ère} intention selon la HAS**. Les recommandations de la HAS n'ont pas évolué depuis 2013 et elles ont pris beaucoup de retard sur les nouvelles approches de prise en charge du DTII.

La position de la SFD est différente. Elle émet l'avis qu'en 2^{ème} ligne, **deux alternatives** à l'utilisation des SH, agents insulino-sécréteurs, en association à la metformine pourraient être envisagées selon le profil du patient. Une troisième alternative est recommandée sur le plan international. Cette classe thérapeutique, celle des inhibiteurs du co-transporteur Sodium-Glucose de Type 2 (iSGLT2), n'est toutefois pas encore disponible en France en 2019.

On retrouve la dernière classe d'agents hypoglycémiants mise sur le marché en France comme possible choix de 1^{ère} intention en bithérapie orale avec la metformine, au même titre que les SH. Il s'agit d'insulino-sécréteurs visant le système incrétine, les **inhibiteurs de la diPeptidyl Peptidase-IV (idPP-IV)**, ou gliptines, et les **analogues du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)**.

Trois bithérapies sont donc envisageables après l'échec d'un traitement par metformine en monothérapie, et chaque alternative présente des avantages et des inconvénients. A l'avenir, il faudra compter sur une utilisation plus importante des incrétines, les données de littérature confirmant leur caractère prometteur. Cependant, de nombreux débats et des questions relatives à leur efficacité et surtout à leur sécurité au long cours sont encore posés.

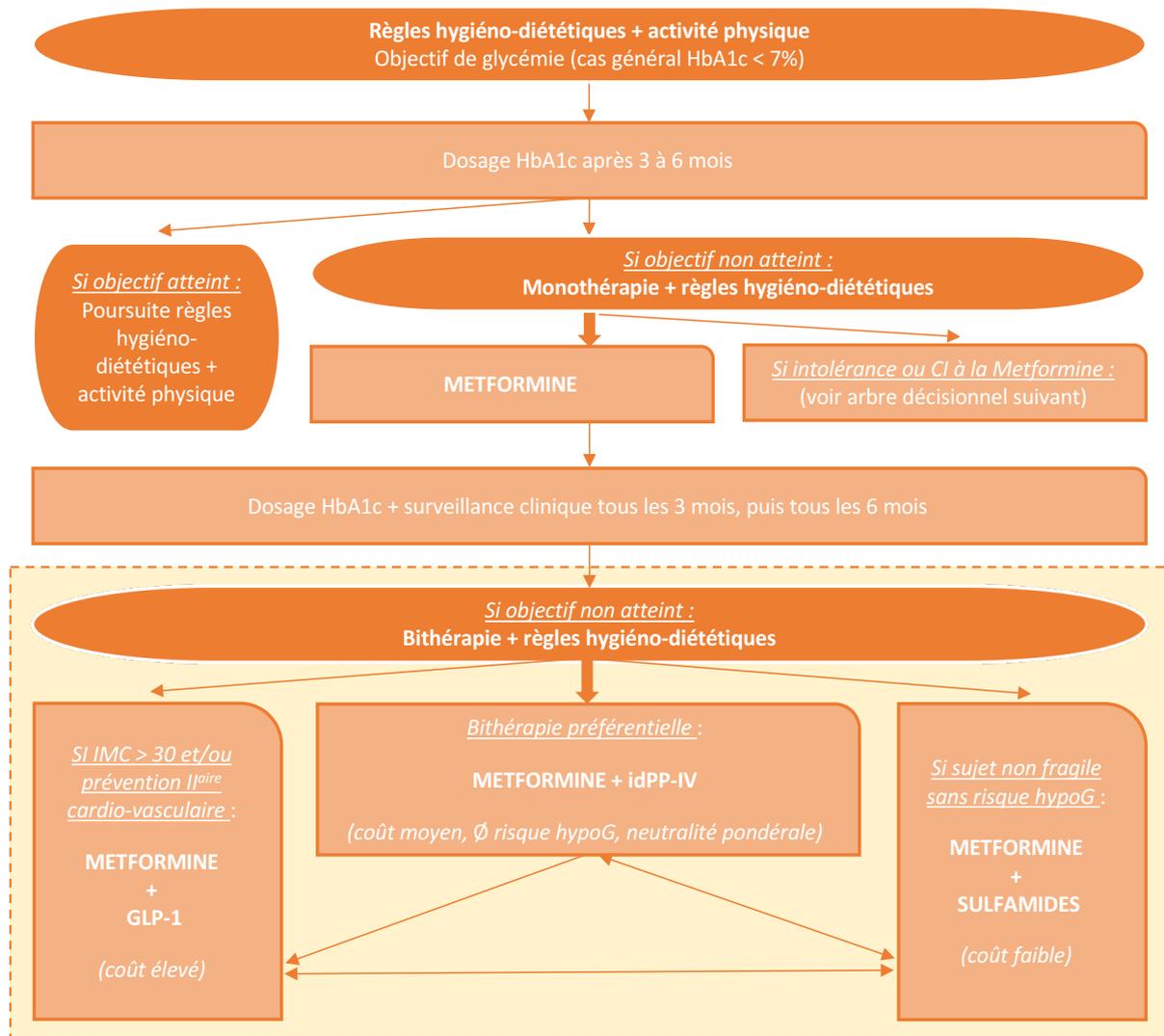


Figure 17 : Arbre décisionnel après l'échec de la monothérapie par metformine

V.3.1.1 Metformine + sulfamides hypoglycémiants

L'association metformine + SH est la **bithérapie la plus répandue** puisqu'elle est, encore en 2019, la recommandation de la HAS après échec par metformine en monothérapie aux doses maximales tolérées.

Le **faible coût des SH** par rapport aux autres agents hypoglycémiants reste un argument important en leur faveur. C'est pourquoi, dans les situations de moindre risque, il faut tenir compte de leur prix bien moins élevé.

V.3.1.2 Metformine + inhibiteurs de la dPP-IV

Les sociétés savantes en diabétologie considèrent que l'association metformine + idPP-IV doit être la **bithérapie privilégiée** car elle offre différents avantages par rapport aux SH.

L'utilisation des inhibiteurs de la dPP-IV est particulièrement intéressante si l'HbA1c sous metformine, en monothérapie à dose maximale tolérée, reste inférieure à 8 %. De nombreux essais cliniques ont démontré que la synergie avec la metformine permettait une **neutralité pondérale et une importante diminution du risque hypoglycémique**, en comparaison avec l'association metformine + SH, pour une amélioration du contrôle métabolique identique. Il y a donc un avantage médical à préférer un inhibiteur de la dPP-IV à un SH, en particulier chez les « **sujets fragiles** » avec **risque hypoglycémique**.

Différentes études ont rapporté une réduction de l'HbA1c plus modeste par les inhibiteurs de la dPP-IV comparativement aux SH. Cependant, il a été mis à leur crédit que ces études avaient été menées avec des patients plus modérément hypoglycémiques que lors des études sur les classes d'agents hypoglycémisants précédentes.

Les inhibiteurs de la dPP-IV ont été la source de nombreux débats ces dernières années sur leur sécurité d'emploi et de protection vis-à-vis des complications du diabète, et principalement sur leur éventuelle incidence sur les événements cardiovasculaires majeurs.

Il s'agit d'une des raisons pour lesquelles les gliptines sont placés par la HAS en 3^{ème} ligne seulement. Ces discussions ont été suscitées principalement par la controverse autour de la rosiglitazone, agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPARgamma (*Peroxisomal Proliferator Activated gamma*), antidiabétique de la classe des thiazolidinediones, qui a été retiré du marché en 2010 en France à la suite de recherches de pharmacovigilance qui avaient démontré leur rapport bénéfices/risques défavorable en raison de l'augmentation du risque cardiovasculaire. Depuis, il a été établi de nouvelles règles pour la commercialisation de tout nouvel agent hypoglycémiant, imposant de démontrer la bonne sécurité cardiovasculaire du médicament.

La sécurité cardiovasculaire des inhibiteurs de la dPP-IV a été étudiée lors de **trois grands essais randomisés** (SAVOR-TIMI-53, EXAMINE, TECOS) spécialement mis en place pour démontrer la non-infériorité des gliptines pour les événements cardiovasculaires par rapport à un placebo.

L'étude SAVOR-TIMI 53 avait rapporté une suspicion d'augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, mais cela n'a pas été confirmé dans l'analyse des résultats de EXAMINE et TECOS. **Une parfaite neutralité cardiovasculaire** a été démontrée dans l'étude TECOS, où un moindre risque de morbi-mortalité cardiovasculaire en comparaison aux SH a été également mis en lumière. Une dernière étude est en cours et propose une comparaison entre un SH et un inhibiteur de la dPP-IV sur l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs. Il s'agit de l'étude CAROLINA dont les résultats sont attendus avec grand intérêt. Elle permettra de lever l'ambiguïté actuelle sur la relation des SH et des idPP-IV avec les événements cardiovasculaires. (59)

A l'heure actuelle, contrairement aux inhibiteurs de la dPP-IV, les essais relatifs aux SH ont démontré une augmentation du risque cardiovasculaire. C'est pourquoi, il faut favoriser les gliptines chez les « **sujets fragiles** » avec **risque cardiovasculaire**.

Autre avantage des gliptines, elles n'exigent **pas de titration posologique** contrairement aux SH, et peuvent être utilisées malgré une IR selon les molécules et avec adaptation de dose. **L'adhésion du patient** à son traitement est aussi favorisée par leur bonne tolérance et par l'existence de spécialités avec une association fixe de metformine + idPP-IV.

V.3.1.3 Metformine + analogues du GLP-1

Troisième et dernière alternative, l'association metformine + analogue du GLP-1. Cette option n'est pas privilégiée en raison de leur **prix élevé**. Les analogues du GLP-1 doivent être injectés par **voie SC**, ce qui peut représenter un frein à leur utilisation et à l'adhésion des patients. A l'instar des inhibiteurs de la dPP-IV, les analogues du GLP-1 n'entraînent **pas de risque hypoglycémique**, et ne nécessitent **pas de titration posologique complexe** en fonction de l'ASG malgré leur utilisation par voie SC. Cependant, ils ont démontré une **efficacité supérieure** à celle des SH et des inhibiteurs de la dPP-IV sur l'HbA1c. C'est la raison pour laquelle l'HAS suggérait cette orientation préférentielle si l'HbA1c dépassait l'objectif de plus de 1 %.

La SFD, l'EASD et l'ADA préconisent le choix d'un analogue du GLP-1, après échec en monothérapie de la metformine à doses maximales tolérées, en bithérapie avec cette dernière chez le **patient obèse** (IMC > 30 kg/m²) puisque, contrairement aux idPP-IV, ils entraînent une perte de poids.

L'association metformine + analogues du GLP-1 pourra également être envisagée chez le **patient à « très haut risque »** en prévention cardiovasculaire secondaire. Ainsi, chez un patient avec des **antécédents d'événements cardiovasculaires** (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral...), les dernières recommandations préconisent d'opter pour un agoniste du GLP-1.

D'après la SFD, et en tenant compte des possibilités thérapeutiques disponibles en France, le choix doit se porter alors sur le liraglutide, au regard des résultats de l'étude LEADER qui ont démontré un bénéfice cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type II et/ou à haut-risque cardiovasculaire. A noter qu'aucun bénéfice sur l'insuffisance cardiaque n'a été constaté avec les analogues du GLP-1. Lorsque les recommandations des experts de la SFD ont été publiées, en 2017, un effet de classe a été alors envisagé. Les résultats d'études de sécurité cardiovasculaire étaient attendus afin de définir s'il s'agissait d'un effet molécule ou d'un effet de classe, ce qui permettrait d'élargir le périmètre d'action aux autres analogues du GLP-1 disponibles en France aux côtés du liraglutide. (60)

V.3.2. Les sulfamides hypoglycémiantes : l'efficacité à faible coût

V.3.2.1 Présentation (40)(45)(61)(62)(63)(64)(65)

Les sulfamides hypoglycémiantes (SH), ou sulfonylurées, sont des **insulino-sécréteurs**. C'est-à-dire que ce sont des agents qui exercent leur pouvoir hypoglycémiant en stimulant la sécrétion d'insuline, et ce, indépendamment du niveau de glycémie.

Leur efficacité anti-hyperglycémique est bonne et rapide (en moyenne **HbA1c -1 à -1,5 %**). Ils ont toutefois une **faible durabilité et une tendance à l'échappement thérapeutique** lié à l'épuisement naturel de la sécrétion d'insuline des cellules β .

Leur utilisation s'accompagne d'une **prise pondérale modérée** (en moyenne 1 à 4 kg), secondaire à la stimulation de l'insulino-sécrétion. C'est pourquoi, chez le patient obèse avec un IMC > 35 kg/m², les SH ne sont pas une classe thérapeutique privilégiée.

Aucune étude n'a pu garantir leur sécurité cardiovasculaire et celle-ci reste même discutée. De nombreuses études font état d'une **augmentation du risque cardiovasculaire sous SH**, principalement lorsqu'elles sont comparées aux inhibiteurs de la DPP-IV, alors que d'autres études rapportent l'absence d'un tel effet délétère. En effet, UKPDS et ADVANCE ne

constatent aucune complication cardiovasculaire chez les patients traités par SH en comparaison de patients sous placebo. Des études sont actuellement en cours pour définitivement lever l'ambiguïté actuelle de la sécurité cardiovasculaire des SH. Pour expliquer ce possible effet délétère, le mécanisme le plus souvent évoqué serait une altération de l'effet protecteur du pré-conditionnement ischémique sur le risque d'infarctus du myocarde du fait de leur rôle inhibiteur des canaux potassiques (K^+) ATP-dépendants des cellules myocardiques. Les conséquences cardiovasculaires de l'hypoglycémie représentent le second mécanisme physiopathologique évoqué. (66)(67)

Tous les SH ne semblent pas avoir les mêmes effets de sélectivité cardiovasculaire. Ainsi, le **glibenclamide est celui le plus souvent associé** à une majoration du risque cardiovasculaire, et cela pourrait s'expliquer par son affinité supérieure pour les canaux potassiques (K^+) ATP-dépendants du myocarde (SUR2A/SUR2B). **Le gliclazide et le glipizide**, très spécifiques de SUR1 (*Sulfonyl Urea Receptor*), possèdent une **meilleure sécurité cardiovasculaire** (cf. mécanisme d'action).

Les SH bénéficient d'une longue expérience d'utilisation et sont disponibles à un **faible coût**. Leur efficacité a été démontrée, et ils ont longtemps été considérés comme le seul choix de 1^{ère} intention de bithérapie en association à la metformine (bithérapie), quand cette dernière ne suffisait plus pour contrôler seule la glycémie.

L'action antibactérienne des noyaux sulfamidés a été découverte bien avant leur action hypoglycémisante. C'est seulement en 1941, quand Philippe Decourt tenta de trouver un traitement de la fièvre typhoïde avec un nouveau dérivé sulfonamide (2254 RP), que fût révélée cette propriété. En effet, des hypoglycémies sévères et prolongées inattendues entraînant la mort de plusieurs patients, que Marcel Janbon attribuera au 2254 RP, étaient survenues dans le cadre du traitement expérimental de ce dernier. En 1946, un effet dose-dépendant des sulfamides sur la stimulation de la sécrétion d'insuline est alors démontré par Auguste Loubatières. Les sulfonylées seront utilisées par la suite en complément de l'insulinothérapie et elles ont longtemps été les seuls ADO disponibles.

Quatre molécules sont présentes actuellement sur le marché du médicament français. Elles font parties du groupe des **SH de 2^{ème} génération**. On retrouve : glibenclamide, glipizide, gliclazide et plus récemment glimépiride. Elles diffèrent entre elles par leur puissance, leur durée d'action, leur métabolisme et leurs effets secondaires. Ils sont administrés per os selon un rythme journalier qui dépend de leur durée d'action.

Ces sulfonylurées tirent leur dénomination du fait qu'elles possèdent un groupement moléculaire sulfonyluré commun « $R_1-SO_2-NH-CO-NH-R_2$ » avec des radicaux R1 et R2 qui diffèrent d'un SH à l'autre.

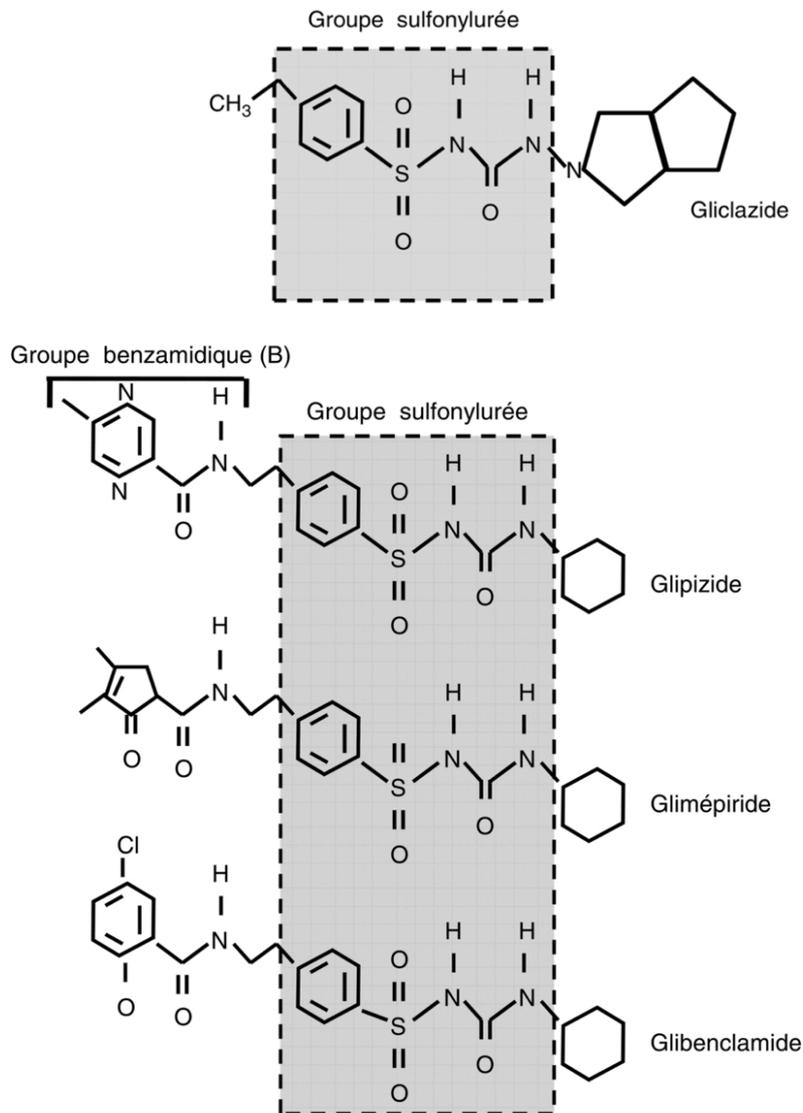


Figure 18 : Structure chimique des sulfonylurées

Source : Diabétologie par Louis Monnier, édition Elsevier Masson SAS, 2019

En plus du groupement sulfonyluré ; glipizide, glimépiride et glibenclamide présentent un 2^{ème} groupement moléculaire commun avec le groupe benzamidique.

Les SH sont absorbés par la muqueuse intestinale assez rapidement. Leur biodisponibilité est de l'ordre de 90 %. Ils sont tous **fortement liés aux protéines plasmatiques** (principalement à l'albumine), ce qui peut engendrer des interactions avec d'autres médicaments les déplaçant de leur site de liaison (cf. interactions).

Leur métabolisme est en grande partie **hépatique avec des métabolites actifs ou inactifs selon les molécules**. Leur élimination est principalement **urinaire** avec des demi-vies d'élimination du principe actif variables d'un sulfamide à un autre.

Tableau 9 : Pharmacocinétique des sulfonylurées

| <i>Molécules</i> | <i>T_{1/2}</i> | <i>Durée d'action moyenne</i> | <i>Liaison prot. plasmatiques</i> | <i>Métabolites actifs</i> | <i>Élimination urinaire</i> |
|------------------------|------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Glibenclamide | 4 à 11 h | 20 à 24 h | 99 % | + | 40-50 % |
| Glipizide | 2 à 4 h | 6 à 12 h | 95 % | - | 65-85 % |
| Glipizide (LP) | 2 à 4 h | > 24 h | 95 % | - | 65-85 % |
| Gliclazide | 10 à 12 h | 12 à 20 h | 98 % | - | 60 à 70 % |
| Gliclazide (LM) | 12 à 20 h | +/- 24 h | 98 % | - | 60 à 70 % |
| Glimépiride | 5 à 8 h | +/- 24 h | 99 % | + | 60 % |

V.3.2.2 Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiant (61)(36)(64)(65)(68)

Les SH exercent leur effet hypoglycémiant en stimulant la sécrétion d'insuline au niveau des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Ils agissent sur les canaux potassiques (K^+) sensibles à l'ATP, divisés en 4 sous-unités « Kir 6.2 », présents dans la membrane plasmique des cellules β . **Le récepteur SUR1**, également divisé en 4 sous-unités, est le site de liaison des sulfamides permettant l'**inactivation des canaux potassiques (K^+) ATP-dépendants** par dépolarisation membranaire.

Le récepteur SUR1 est capable de reconnaître à la fois le groupement sulfonylurée et le groupement benzamidique. Il s'agit de la raison pour laquelle le **gliclazide**, qui ne possède pas de groupement benzamidique, présente une **fixation au récepteur SUR1 plus faible** que les autres SH. A l'inverse, le **glibenclamide** est le SH qui a la **plus forte affinité**. On pourrait classer dans l'ordre décroissant : glibenclamide > glimépiride > glipizide > gliclazide.

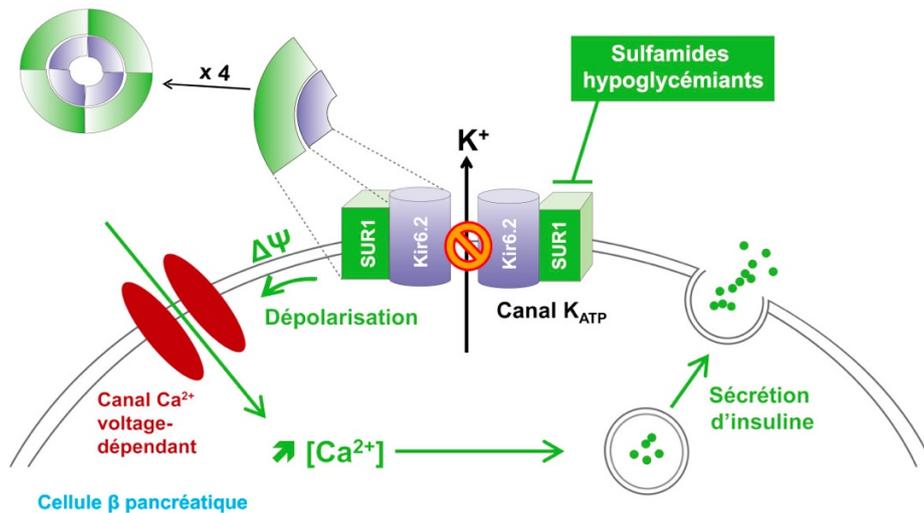


Figure 19 : Mécanisme d'action des sulfonylurées

Source : Les insulino-sécréteurs : sulfamides et glinides par Sébastien Faure, Actualités pharmaceutiques, 2011

Il faut un **pancréas fonctionnel** pour que les SH soient efficaces puisqu'ils stimulent la sécrétion d'insuline et non sa synthèse. En inactivant ces canaux, les SH augmentent donc l'insulino-sécrétion et mimet l'effet physiologique du glucose au niveau du pancréas. En effet, l'entrée du glucose dans la cellule β induit une forte génération d'ATP conduisant à l'inactivation des canaux potassiques ATP-dépendants, entraînant une dépolarisation membranaire et l'ouverture secondaire des canaux calciques (Ca^{2+}) voltage-dépendants. L'augmentation intracellulaire de calcium engendre alors l'exocytose des vésicules d'insuline.

Lors du traitement par SH, les insulinémies à jeûn et surtout post-prandiales augmentent, permettant une rapide baisse de la glycémie. Après quelques mois de traitement, l'augmentation de l'insulinémie s'estompe progressivement sans que la glycémie revienne à ses valeurs initiales. Cette observation a donc évoqué l'existence d'un **effet extra-pancréatique direct** des SH, contribuant à leur effet hypoglycémiant chronique.

Ainsi, les sulfamides favorisent la sensibilité tissulaire à l'insuline (par augmentation du nombre de récepteurs au glucose), diminuent la captation hépatique de l'insuline, et freinent la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse. Une inhibition de la sécrétion de glucagon par les cellules α des îlots de Langerhans a également été démontrée. La portée de l'action extra-pancréatique directe des SH reste probablement minime puisqu'on ne retrouve pas leurs récepteurs dans les tissus hépatiques, musculaires ou adipeux.

V.3.2.3 Quelles sont leurs indications ? (40)(69)(70)(71)(72)

Selon la HAS, les SH sont indiqués dans le « diabète sucré non insulino-dépendant (de type II) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique ».

Ils sont très peu utilisés en monothérapie de 1^{ère} intention en France et restent le plus souvent prescrits en **2^{ème} intention en cas de CI et/ou d'intolérance à la metformine** ou bien **associées à la metformine en bithérapie et trithérapie** (avec un troisième agent hypoglycémiant).

V.3.2.4 Dosages, posologies et modalités de prise des SH (40)(69)(70)(71)(72)

Pour éviter le **risque d'accident de 1^{ère} dose** entraînant une hypoglycémie, une augmentation progressive des posologies après 2 à 4 semaines sous surveillance glycémique devra être effectuée.

De plus, il est recommandé de sauter la prise du SH, tout en contrôlant sa glycémie, en cas de jeûne. Leur action hypoglycémiant, alors qu'aucun aliment n'a été ingéré, pourrait entraîner une hypoglycémie.

L'administration de ces médicaments insulino-sécréteurs se fait **20 à 30 minutes avant le repas pour un effet maximal**, afin d'améliorer la réponse précoce de l'insuline permettant de contrôler l'hyperglycémie post-prandiale. Elle se fait en une **prise unique journalière** (glipizide LP, gliclazide LM, glimépiride) **ou fractionnée en 2 à 3 prises par jour** (glipizide, gliclazide, glibenclamide) selon la durée d'efficacité des molécules. Gliclazide et glimépiride se trouvent être généralement administrés au petit-déjeuner. La prise sera repoussée au déjeuner si le patient n'ingère aucun aliment le matin.

Une association fixe de metformine chlorhydrate (500 mg) et de glibenclamide (2,5 ou 5 mg) dans la spécialité **GLUCOVANCE®** reste toujours disponible, mais elle est actuellement non remboursée suite à une réévaluation de son efficacité et de sa toxicité. Sa posologie est de 1 à 6 comprimés par jour répartis en 2 à 3 prises pour le dosage 500 mg/2,5 mg, et de 1 à 3 comprimés répartis en 2 à 3 prises pour le dosage 500 mg/5 mg.

Tableau 10 : Formes, dosages et posologies des spécialités à base de sulfonylurées disponibles en France

| <i>Molécules</i> | <i>Formes et dosages</i> | <i>Posologies</i> |
|--|--|--|
| DAONIL[®] HEMI-DAONIL[®] - <i>Glibenclamide</i> | 2,5 et 5 mg Comprimé | - Posologie initiale : 2,5 mg/jour le matin - Posologie max. : 3 comprimés à 5 mg en 2-3 prises/jour (15 mg) |
| GLIBENESE[®]/ MINIDIAB[®] - <i>Glipizide</i> | 5 mg Comprimé sécable | - Posologie initiale : ½ comprimé le matin - Posologie max. : 4 comprimés en 2-3 prises/jour |
| OZIDIA[®] - <i>Glipizide (LP)</i> | 5 et 10 mg Comprimé à libération prolongée | - Posologie usuelle : 5-10 mg/jour le matin - Posologie max. : 20 mg/jour le matin |
| DIAMICRON[®] - <i>Gliclazide</i> | 80 mg Comprimé | - Posologie initiale : 80 mg en 1 prise/jour -Posologie max. : 320 mg en 2 prises/jour |
| DIAMICRON[®] - <i>Gliclazide (LM)</i> | 30 et 60 mg Comprimé à libération modifiée | - Posologie initiale : 30 mg le matin ou le midi - Posologie max. : 120 mg le matin ou le midi |
| AMAREL[®] - <i>Glimépiride</i> | 1, 2, 3 et 4 mg Comprimé | - Posologie initiale : 1 mg/jour le matin ou le midi - Posologie max. : 6 mg/jour le matin ou le midi |

V.3.2.5 Quels effets indésirables peuvent survenir lors d'un traitement par SH ? (40)(45)(61)(69)(70)(71)(72)

V.3.2.5.1. L'hypoglycémie

L'hypoglycémie est **le principal EI** des SH, en raison de leur mécanisme d'action. Le risque est **très variable en fonction de la molécule utilisée** et il est plus élevé chez celles ayant une longue durée d'action. Ainsi, il est augmenté de 52 % pour le glibenclamide en comparaison des autres SH. **Le gliclazide** est celui où un **risque moindre** d'hypoglycémie par rapport aux autres SH a été rapporté. Cela est dû au fait que le gliclazide possède une liaison aux récepteurs SUR1 plus réversible que les autres SH, ce qui induit une sécrétion d'insuline adaptée à l'apport de glucose exogène.

L'éducation du patient est une notion importante. Le professionnel de santé doit lui transmettre les notions de **reconnaissance des signes d'hypoglycémies et de leurs résolutions**. Les symptômes annonciateurs principaux sont : sueurs, pâleur, asthénie, tremblements, tachycardie, troubles de l'humeur. Les hypoglycémies dues aux SH sont **souvent mineures** et nécessitent simplement un simple re-sucrage. Tous les ans, environ 20 % des patients sous SH présentent des hypoglycémies légères à modérées, quand 0,8 % sont victimes d'hypoglycémies plus sévères. On rappelle qu'une hypoglycémie prolongée constitue une urgence médicale qui nécessitera une perfusion de glucose hypertonique.

Les **facteurs de risque** au déséquilibre glycémique doivent également être connus. Ainsi, les hypoglycémies se révèlent être plus fréquentes et plus importantes chez les personnes âgées de plus de 65 ans, dénutries (réduction de l'apport glucidique) ou encore insuffisantes rénales. A noter qu'une activité physique intensive, une prise concomitante d'alcool ou de nombreuses interactions avec des médicaments constituent également une augmentation du risque hypoglycémique.

Les SH sont principalement éliminés par voie rénale, soit sous forme inchangée, soit sous forme de métabolites (cf. présentation). **L'IR modifie donc la pharmacocinétique des SH**. De ce fait, chez des patients présentant une IRC, ils peuvent induire des hypoglycémies parfois sévères et prolongées.

Une **IRC modérée** incitera à une **utilisation prudente** des SH, nécessitant parfois une adaptation posologique. De plus, **le gliclazide ou le glipizide**, qui n'ont **pas de métabolites actifs** éliminés par le rein, devront être **privilegiés au glibenclamide ou au glimépiride**.

V.3.2.5.2. La prise pondérale

Un traitement par SH s'accompagne généralement d'une légère prise de poids (1 à 4 kg en moyenne) secondaire à la stimulation de l'insulino-sécrétion. Elle se révèle être **moins importante avec le glimépiride**, dernier des SH mis sur le marché. Ce risque de prise pondérale est augmenté si la diététique du patient est mal contrôlée.

V.3.2.5.3. Les affections gastro-intestinales

Les enquêtes de pharmacovigilance ont révélé une élévation des transaminases et plus rarement des atteintes hépatiques (ictère cholestatique, hépatite). Il y a nécessité d'interrompre le traitement en présence d'ictère ou d'hépatite.

V.3.2.5.4. Autres effets indésirables

D'autres EI moins fréquents du traitement par SH :

- Troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, gêne épigastrique, constipation...).
- Symptômes dose-dépendants, réduits en fractionnant ou en diminuant la dose.
- Eruptions cutané-muqueuses (prurit, urticaire, éruption maculopapuleuse).
- Atteintes hématologiques (leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie hémolytique, aplasie médullaire et pancytopenie).
- Troubles métaboliques (porphyrie hépatique et cutanée...).

V.3.2.6 Contre-indications à un traitement par SH (54)(55)(69)(70)(71)(72)

Il existe différentes CI à l'utilisation des SH :

- Hypersensibilité aux sulfamides ou à l'un de leurs excipients.
- **Grossesse et allaitement.**
- **DTI**, acidose métabolique aiguë, pré-coma diabétique.
- **Situations de survenue d'hypoglycémie** (sujet âgé, sujet dénutri, IR).
- Traitement par **miconazole** majorant l'effet hypoglycémiant.
- Autre SH et répaglinide.
- **Insuffisance hépato-cellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.**
- **Insuffisance rénale sévère** (DFG < 30 ml/min).

V.3.2.7 Interactions médicamenteuses avec les SH (54)(55)(69)(70)(71)(72)

V.3.2.7.1. Médicaments susceptibles de majorer l'hypoglycémie

Certains médicaments sont, tout comme les SH, fortement liés à l'albumine. Lors d'une utilisation concomitante, il y a donc un risque de décrochage sulfamide-albumine et une augmentation de la fraction libre des SH. Ce déplacement de leur liaison aux protéines plasmatiques entraîne une modification de la biodisponibilité des SH. L'acronyme **SADAM** est un moyen mnémotechnique pour mémoriser les médicaments présentant une forte liaison à l'albumine. On retrouve les différents sulfamides (hypoglycémiant et antibactériens), les AVK (*Anti-Vitamine K*), les diurétiques de l'anse et thiazidiques, les AINS et le miconazole (l'utilisation de ce dernier étant une CI).

L'alcool peut entraîner une **augmentation de la réaction hypoglycémique** par inhibition des réactions de compensation, et ainsi faciliter la survenue de manifestations hypoglycémiques voire d'un coma. Un **effet antabuse** peut aussi se manifester. L'effet antabuse est une réaction physiologique potentiellement grave, liée à de nombreux médicaments. Il correspond à l'accumulation dans l'organisme d'acétaldéhyde, une molécule vasodilatatrice. L'effet antabuse s'exprime cliniquement par une vasodilatation (bouffées de chaleur, sueurs, céphalées, vertiges...) mais aussi des nausées, des vomissements et des diarrhées. Peuvent se manifester également une asthénie avec troubles cognitifs, une dépression respiratoire et des troubles cardiovasculaires.

Les IEC améliorent la tolérance au glucose et majorent l'effet hypoglycémiant des SH. Il est également à savoir que **les β -bloquants** peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie comme les palpitations ou la tachycardie.

V.3.2.7.2. Médicaments susceptibles d'engendrer une hyperglycémie

L'effet diabétogène, avec une augmentation de la résistance à l'insuline et du glucagon dans la circulation sanguine, engendré par **le danazol** fait de ce dernier une association déconseillée au traitement par SH.

D'autres médicaments comme les oestrogènes de synthèse, les glucocorticoïdes et les β -2 mimétiques (salbutamol, terbutaline...) constituent des précautions d'emploi par leur **activité hyperglycémique intrinsèque**.

Tableau 11 : Synthèse des éléments à retenir sur les sulfonylurées

| Spécialités - Molécules | DAONIL[®] et HEMI-DAONIL[®] <i>Glibenclamide</i> | GLIBENESE[®]/ MINIDIAB[®] et OZIDIA[®] <i>Glipizide</i> | DIAMICRON[®] <i>Gliclazide</i> | AMAREL[®] <i>Glimépiride</i> |
|--|--|--|--|--|
| Dosages - Formes pharmaceutiques | 2,5 et 5 mg Comprimé | 5mg Comprimé sécable - 5 et 10 mg Comprimé à LP | 30 et 60 mg Comprimé à LM - 80 mg Comprimé | 1, 2, 3 et 4 mg Comprimé |
| Mécanismes d'action | - ↑ Insulino-sécrétion (nécessite un pancréas fonctionnel) - Effets extra-pancréatiques | | | |
| Critères | - ↓ HbA1c > 1 % - Risque hypoglycémie + prise de poids - Ø Injection - Coût faible | | | |
| Indications | - 2 ^{ème} intention en monothérapie (si intolérance/CI metformine) - 1 ^{ère} intention bithérapie en assoc. metformine - Trithérapie | | | |
| Posologie | - <u>Posologie initiale</u> : 2,5 mg/jour le matin - <u>Posologie max.</u> : 3 comprimés à 5 mg répartis en 2-3 prises/jour | - <u>Posologie init./max.</u> : ½ à 4 comprimés en 2-3 prises/jour - <u>Posologie OZIDIA[®]</u> : 1 prise/jour le matin (5 mg → 20 mg) | - <u>Posologie init./max.</u> : 30 à 120 mg/jour le matin ou le midi - <u>Posologie init./max.</u> : 80 à 360 mg en 1-2 prises/jour | - <u>Posologie initiale</u> : 1 mg/jour le matin ou le midi - <u>Posologie max.</u> : 6 mg/jour le matin ou le midi |
| Modalités | - Risque d'accident de 1 ^{ère} dose → ↑ progressive des doses - Education du patient aux hypoglycémies et facteurs de risque - Prise du traitement 20 à 30 minutes avant le repas - Adaptation des doses si IRC modérée (préférer gliclazide/glipizide) | | | |
| Principaux EI | - Hypoglycémie (glibenclamide +/- gliclazide) - <i>très fréquent à fréquent</i> - Prise de poids (glimépiride) - <i>fréquent</i> - Affections hépatobiliaires - <i>fréquent à indéterminé</i> (↑ enzymes hépatiques, ictère cholestatique, hépatite) - Autres - <i>peu fréquent à indéterminé</i> (troubles gastro-intestinaux, hématologiques, métaboliques, éruptions cutanéomuqueuses) | | | |
| Principales CI | - Grossesse et allaitement / Enfants - DTI, acidose métabolique, pré-coma diabétique - Miconazole - DAKTARIN [®] - Situations de survenue d'hypoglycémie (sujet âgé fragile, sujet dénutri, IRC sévère) - Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme | | | |
| Principales interactions | - Alcool → ↑ réaction hypoglycémie + effet antabuse - Méd. susceptibles de majorer l'hypoglycémie (SADAM, IEC, β-bloquant) - Méd. susceptibles d'entraîner ↑ glycémie (danazol, chlorpromazine, glucocorticoïdes, β-2 mimétiques progestatifs) | | | |

V.3.3. Apparentés aux SH : les glinides

V.3.3.1 Présentation (40)(45)(61)(62)(63)(64)(65)

Le répaglinide est le seul représentant des glinides commercialisé en France. Il s'agit d'agents qui, à l'instar des SH, exercent leur pouvoir hypoglycémiant en stimulant la sécrétion d'insuline, indépendamment du niveau de la glycémie. Les glinides sont donc également des **insulino-sécréteurs**. Ils ne font pas partie de la même famille thérapeutique des SH, malgré de nombreux points communs.

Leur efficacité anti-hyperglycémique est bonne (en moyenne **HbA1c -1 à -1,5 %**) et leur effet thérapeutique est **plus rapide ($T_{max} <$) que celui des SH**. Cela leur donne un **impact potentiel plus important sur la glycémie post-prandiale** qui a été mis en évidence dans l'étude DEROSA comparant le répaglinide au glimépiride. Par contre, leur action hypoglycémiante se révèle être **plus courte dans le temps**. Ils possèdent également une **faible durabilité et une tendance à l'échappement thérapeutique**, pouvant aboutir à un échec thérapeutique. (73)

De plus, leur utilisation s'accompagne d'une **légère prise pondérale**, secondaire à la stimulation de l'insulino-sécrétion. C'est pourquoi, chez le patient obèse avec un IMC > 35 kg/m², le répaglinide n'est pas privilégié.

Aucune étude de sécurité cardiovasculaire n'a été réalisée sur le répaglinide, son mécanisme d'action étant très proche de celui des SH.

Le répaglinide est un dérivé du « CarbamoylMethyl Benzoic Acid » (CMBA), molécule proche, mais distincte, des sulfonylurées. Mis sur le marché en 1998, il renforce la diversité de prise en charge médicamenteuse du patient diabétique de type 2, devenant une alternative intéressante aux SH. A l'instar des SH, ils sont disponibles à un **faible coût**.

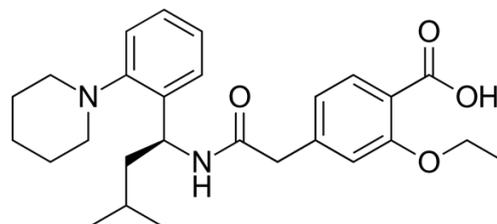


Figure 20 : Structure chimique du répaglinide

Le répaglinide est rapidement absorbé par la muqueuse intestinale, si bien que sa concentration plasmatique augmente rapidement et que sa C_{\max} est atteinte dans l'heure qui suit son administration. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 60 %. Comme les SH, il est **fortement lié aux protéines plasmatiques** (principalement à l'albumine), ce qui peut engendrer des interactions avec d'autres médicaments, les déplaçant de leur site de liaison.

Le métabolisme est **presque intégralement hépatique**, essentiellement par CYP2C8, et aucun des métabolites ne présente d'effet hypoglycémiant cliniquement significatif. Le répaglinide et ses métabolites sont principalement **excrétés par voie biliaire**. Une fraction très réduite (moins de 8 %) de la dose administrée est retrouvée dans les urines. Sa **demi-vie d'élimination est d'1 à 2 heures** seulement. Sa pharmacocinétique, caractérisée par une $T_{1/2}$ plus courte que celle des SH, justifie des prises multiples dans la journée et limite les risques d'hypoglycémie.

Etant très peu éliminé par voie rénale, il n'y a donc pas, ou très peu, de modifications de la disponibilité du répaglinide en cas d'altération de la fonction rénale. Cette caractéristique de sa pharmacologie explique le fait que le répaglinide peut être prescrit **jusqu'au stade d'IRC terminale sans ajustement particulier de la posologie**. Cependant, aucune étude n'a été réalisée sur son efficacité et sa sécurité chez le patient présentant une IRC.

V.3.3.2 Mécanisme d'action du répaglinide (61)(63)(64)(65)(68)

Tout comme les SH, les glinides exercent leur effet hypoglycémiant en stimulant la sécrétion d'insuline au niveau des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Ils agissent sur les canaux potassiques (K^+) sensibles à l'ATP, divisés en 4 sous-unités « Kir 6.2 », présents dans la membrane plasmique des cellules β . Par contre, leur **liaison se fait sur un site distinct, au niveau d'une sous-unité du récepteur SUR1 des sulfamides**, permettant l'**inactivation des canaux potassiques (K^+) ATP-dépendants** par dépolarisation membranaire.

En inactivant directement ces canaux, **ils augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules β , entraînant donc une baisse de la glycémie**. Cela nécessite un pool basal d'insuline, et donc un pancréas fonctionnel, pour que les glinides soient efficaces, puisqu'ils stimulent la sécrétion d'insuline et non sa synthèse. Des **effets extra-pancréatiques** ont été également mis en jeu. On ne connaît pas encore réellement leur impact (cf. mécanisme d'action/sulfamides hypoglycémiants).

V.3.3.3 Quelles sont les indications du répaglinide ? (40)(74)

Selon la HAS, le répaglinide est indiqué « dans le traitement du DTII lorsque l'hyperglycémie ne peut plus être contrôlée de façon satisfaisante par le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids. Le répaglinide est aussi indiqué en association avec la metformine chez les diabétiques de type II qui ne sont pas équilibrés de façon satisfaisante par la metformine seule. Le traitement doit être débuté conjointement à la poursuite du régime et de l'exercice physique afin de diminuer la glycémie en relation avec les repas ».

Les glinides peuvent être utilisés, au même titre que les SH, en **monothérapie de 2^{ème} intention en cas de CI et/ou d'intolérance à la metformine**. Il est **possible de les associer à la metformine** en bithérapie ainsi qu'en trithérapie (avec un troisième agent), mais cette association reste **plus rare que les SH** avec la metformine.

V.3.3.4 Dosages, posologies et modalités de prise du répaglinide (40)(74)

Pour éviter le **risque d'accident de 1^{ère} dose** entraînant une hypoglycémie, une augmentation progressive des posologies après 1 à 2 semaines sous surveillance glycémique devra être effectuée. Le risque reste **moins important qu'avec les SH** au vu de leur **T_{1/2} plus courte que celle des SH**, qui limite les potentiels risques hypoglycémiques.

De plus, il est recommandé de sauter la prise du répaglinide, tout en contrôlant sa glycémie, en cas de jeûne. Leur action hypoglycémisante, alors qu'aucun aliment n'a été ingéré, pourrait entraîner une hypoglycémie.

L'administration de ces médicaments insulino-sécrétagogues se fait **15 minutes avant le repas pour un effet maximal** (20 à 30 minutes pour les SH) afin d'améliorer la réponse précoce de l'insuline permettant de contrôler l'hyperglycémie post-prandiale. La courte demi-vie d'élimination justifie des prises multiples de répaglinide dans la journée, aux principaux repas. **La posologie initiale recommandée est de 0,5 mg 3 fois par jour**. Une éventuelle adaptation des doses pourra être effectuée 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement. A noter que pour les **patients antérieurement traités par un autre ADO**, la dose initiale recommandée est de **1 mg 3 fois par jour**. La **dose journalière totale maximale** ne doit pas excéder **16 mg répartis en 4 prises par jour**, 4 mg étant la dose unitaire maximale recommandée.

Tableau 12 : Forme, dosages et posologies du répaglinide

| <i>Molécule</i> | <i>Forme et dosages</i> | <i>Posologies</i> |
|---|----------------------------|---|
| NOVONORM® - <i>Répaglinide</i> | 0,5, 1 et 2 mg Comprimé | - Posologie initiale : 0,5 mg 3 fois/jour - Posologie max. : 16 mg en 4 prises/jour (4 mg par prise) |

V.3.3.5 Quels effets indésirables peuvent survenir lors d'un traitement par répaglinide ? (40)(45)(74)

V.3.3.5.1. L'hypoglycémie

Au même titre que les SH, l'hypoglycémie est **le principal EI** des glinides. Cependant, avec une demi-vie d'élimination plus courte, les risques hypoglycémiques se retrouvent être **minorés en comparaison des SH**. L'éducation du patient sur la **reconnaissance des signes d'hypoglycémie et leur résolution** et sur les facteurs de risque sont primordiaux (cf. sulfamides/hypoglycémies).

Le fait que l'excrétion du répaglinide soit presque exclusivement biliaire fait que l'IR n'est pas un facteur de risque de surdosage, et donc d'hypoglycémie. Il est donc possible de l'utiliser à tous les stades de l'IRC sans adaptation posologique.

V.3.3.5.2. La prise pondérale

La prise de poids est **similaire à celle des SH**, leurs mécanismes d'action, incriminés dans la prise pondérale, étant similaires. Cependant, la plupart des études démontrant une prise de poids n'a été effectuée qu'avec des SH.

V.3.3.5.3. Les affections gastro-intestinales

Des douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, constipation et nausées ont été rapportés de manière plus ou moins fréquente. **Leur incidence est plus importante que lors d'un traitement par SH.**

V.3.3.5.4. Autres effets indésirables

D'autres EI plus rares du répaglinide :

- Augmentation des enzymes hépatiques.
- Troubles de la réfraction → Troubles de la vision transitoire, particulièrement en début de traitement. Ne nécessite pas d'interruption de traitement.
- Maladie cardiovasculaire.

V.3.3.6 Contre-indications à un traitement par répaglinide (54)(55)(74)

Il existe différentes CI à l'utilisation du répaglinide :

- Hypersensibilité aux glinides ou à l'un de leurs excipients.
- **Grossesse et allaitement.**
- **DTI**, acidose métabolique aiguë, pré-coma diabétique.
- Traitement par **gemfibrozil**.
- Sulfamides hypoglycémiants
- **Insuffisance hépato-cellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.**

V.3.3.7 Interactions médicamenteuses avec le répaglinide (54)(55)(74)

De par sa forte liaison à l'albumine et son mécanisme d'action, le répaglinide présente les mêmes interactions médicamenteuses que les SH (cf. sulfamides/interactions médicamenteuses).

De surcroît, le répaglinide étant principalement métabolisé par les **cytochromes 2C8 et 3A4**, une vigilance avec l'administration concomitante d'un **inhibiteur/inducteur de ces cytochromes** doit être effectuée. Ces médicaments constituent une précaution d'emploi, avec éventuellement un ajustement posologique du répaglinide.

Tableau 13 : Synthèse des éléments à retenir sur le répaglinide

| | |
|--|---|
| Spécialité - Molécules | NOVONORM® <i>Répaglinide</i> |
| Dosages - Formes pharmaceutiques | 0,5, 1 et 2 mg Comprimé Boîte de 90 et 270 comprimés |
| Mécanismes d'action | - ↑ Insulino-sécrétion (nécessite un pancréas fonctionnel) - Effets extra-pancréatiques |
| Critères | - ↓ HbA1c > 1% - Risque hypoglycémie (< SH) + prise de poids - Ø Injection - Coût faible |
| Indications | - 2 ^{ème} intention en monothérapie (si intolérance/CI Metformine) - 2 ^{ème} intention bithérapie et trithérapie |
| Posologie | - <u>Posologie initiale</u> : 1 comprimé à 0,5 mg 3x/jour - <u>Posologie max.</u> : 8 comprimés à 2 mg répartis en 4 prises/jour |
| Modalités | - Risque d'accident de 1 ^{ère} dose → ↑ progressive des doses - Education du patient aux hypoglycémies et facteurs de risque - Prise du traitement 15 minutes avant le repas - Pas de nécessité d'adaptation des doses si IRC (→ IRC terminale) |
| Principaux EI | - Hypoglycémie - <i>peu fréquent</i> - Prise de poids - <i>fréquent</i> - Affections gastro-intestinales - <i>très fréquent à peu fréquent</i> (douleurs abdominales, diarrhée, constipation, nausées, vomissements) - Autres - <i>rare à indéterminé</i> (troubles réfractaires, ↑ enzymes hépatiques, maladie cardiaque) |
| Principales CI | - Grossesse et allaitement / enfants - DTI, acidose métabolique, pré-coma diabétique - Gemfibrozil - LIPUR® - Situations de survenue d'hypoglycémie (sujet âgé fragile, sujet dénutri) - Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme |
| Principales interactions | - Alcool → ↑ réaction hypoglycémie + effet antabuse - Médicaments inhibiteurs/inducteurs des CYP 2C8 et 3A4 - Méd. susceptibles de majorer l'hypoglycémie (SADAM, IEC, β-bloquant) - Méd. susceptibles d'entraîner ↑ glycémie (danazol, chlorpromazine, glucocorticoïdes, β-2 mimétiques, progestatifs) |

V.3.4.2 Structure et pharmacocinétique des incrétines (75)(76)

Deux hormones sont considérées comme incrétines chez l'Homme. La première incrétine, **GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide)**, a été isolée en 1973 à partir d'extraits d'intestins de porcs. Il s'agit d'un peptide de 42 AA sécrété par les cellules K du duodénum.

La deuxième incrétine, **GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1)**, a été découverte en 1984 à l'issue du clonage et du séquençage du gène de pro-glucagon. Il s'agit d'un peptide de 37 AA sécrété par les cellules L du jéjunum et de l'iléon après clivage différentiel de la molécule de prépro-glucagon. Ses formes biologiquement actives sont le GLP-1 (7'-36') et GLP-1 (7'-37').

Les deux peptides sont libérés dans le liquide interstitiel du tube digestif tout au long de la journée, mais leur taux augmente dans les minutes qui suivent l'ingestion d'un repas. En effet, **leur sécrétion est secondaire à la présence de nutriments** (glucose +++, AA, AG libres) dans la lumière digestive.

Ils se retrouvent ensuite déversés dans la circulation sanguine où ils sont très rapidement dégradés, à l'état physiologique, par la **dPP-IV (diPeptidyl-Peptidase-IV)**. Cette enzyme clive la partie N-terminale du GLP-1 et GIP en métabolites inactifs. La dégradation du GLP-1 par la dPP-IV libère les deux AA N-terminaux (histidine et alanine) de la chaîne polypeptidique et induit une demi-vie très courte du GLP-1, de l'ordre d'1 à 2 minutes.

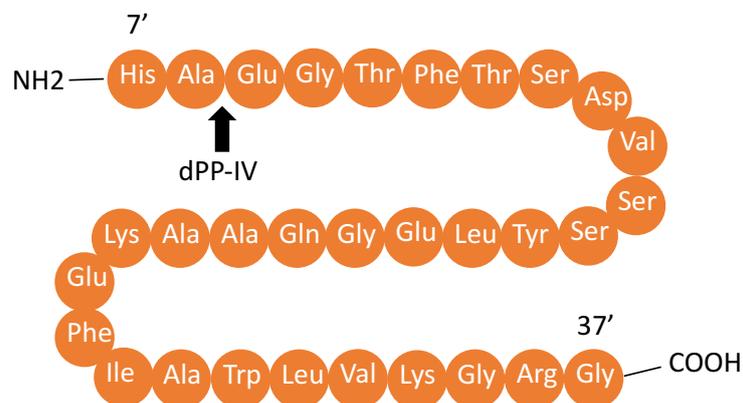


Figure 22 : Structure du GLP-1 (7'-37') et action de la dPP-IV sur l'extrémité N-terminale

Ces hormones sont des facteurs dits « **insulinothropes glucose-dépendants** » qui augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules β à travers des voies de signalisation intracellulaire faisant intervenir des récepteurs couplés aux protéines G en

fonction des besoins de l'organisme. Ainsi, la sécrétion d'incrétines est inhibée lorsque la glycémie se retrouve en dessous de 0,55 g/L. Il s'agit d'un mécanisme d'auto-régulation physiologique permettant de prévenir un risque d'hypoglycémie.

Dans le DTII, la sécrétion de GIP reste normale mais son activité est altérée. A contrario, la sécrétion de GLP-1 est réduite alors que son activité reste préservée. En raison de son activité conservée, le GLP-1 a été préféré au GIP pour le développement de nouvelles thérapeutiques dans le traitement du DTII.

V.3.4.3 Quels sont leurs rôles physiologiques ? (75)(76)

En plus de son effet insulino-sécrétagogue, le GLP-1 possède d'autres propriétés pharmacologiques intéressantes dans le maintien de l'homéostasie glucidique :

- **L'inhibition de la sécrétion du glucagon** → Le GLP-1 inhibe également de façon glucose-dépendant la sécrétion du glucagon par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas. Le fait que cette inhibition soit glucose-dépendante implique une contre-régulation hormonale qui évite le risque hypoglycémique par absence de glucagon lorsque la glycémie est revenue à la normale. Cela permet donc de diminuer la glycémie post-prandiale. A noter que chez le patient diabétique de type 2, le freinage du glucagon ne se produit que partiellement et contribue à la PHG (Production Hépatique de Glucose) responsable de l'hyperglycémie nocturne et à jeun.

- **Ralentissement de la vidange gastrique** → le GLP-1 ralentit la vidange gastrique et la motilité gastro-intestinale, ce qui induit un ralentissement de l'absorption du glucose et participe à la réduction des excursions glycémiques du repas. Il agit par l'intermédiaire de récepteurs au GLP-1 situés dans le SNC (tronc cérébrale et hypothalamus).

- **Effet anorexigène** → Le GLP-1 agit comme un facteur de satiété, entraînant un effet anorexigène. Son action est également centrale avec modification des prises alimentaires.

- **Prolifération β cellulaire** → Le GLP-1 a démontré des effets trophiques du GLP-1 sur la masse β -cellulaire en conditions expérimentales. Il a été constaté une augmentation de la survie des cellules β alors que leur phénomène d'apoptose a été minoré. Ces données observées chez l'animal n'ont pas encore été démontrées chez l'Homme

Tableau 14 : Comparatif des actions physiologiques du GIP et du GLP-1

| <i>Actions physiologiques</i> | <i>GIP</i> | <i>GLP-1</i> |
|--|------------|--------------|
| Sécrétion de l'insuline | Stimulée | Stimulée |
| Sécrétion du glucagon | - | Inhibée |
| Prise alimentaire | - | Réduite |
| Vidange gastrique | - | Ralentie |
| Synthèse de l'insuline | - | Stimulée |
| Prolifération β cellulaire | Favorisée | Favorisée |

V.3.4.4 Quelles utilisations peut/pourrait-on en tirer ? (75)(76)(77)

Les effets pharmacologiques du GLP-1 sont apparus rapidement comme d'un grand intérêt potentiel thérapeutique dans le DTII. Mais l'utilité du GLP-1 est limitée du fait de sa courte durée de vie (< 2 minutes) liée à sa dégradation extrêmement rapide par la dPP-IV.

Ainsi, **deux voies de recherche** ont alors été développées pour pouvoir utiliser le GLP-1 comme outil thérapeutique. La première approche consiste à **inhiber l'enzyme dPP-IV**, ce qui permet d'obtenir une action prolongée du GLP-1 physiologique actif, et forme la classe des **incrétino-modulateurs**. La deuxième approche a été de créer des **analogues du GLP-1**, aussi appelés **incrétino-mimétiques**, qui ne seraient pas dégradables par la dPP-IV.

Il aura fallu attendre le début du XXI^{ème} siècle pour que des recherches concrètes soient effectuées et débouchent sur des médicaments exploitables dans la thérapeutique du DTII.

V.3.5. Les inhibiteurs de la diPeptidyl Peptidase-IV : de la controverse à une place majeure dans la prise en charge du DTII

V.3.5.1 Présentation (40)(45)(59)(77)(78)(79)

Les inhibiteurs de la dPP-IV (*diPeptidyl Peptidase-IV*), ou gliptines, sont, au même titre que les SH et les glinides, des **insulino-sécréteurs**. Ils font partie des **incrétines** et sont impliqués dans un système endogène permettant la régulation physiologique de l'homéostasie glucidique. Ce sont précisément des agents **incrétino-potentiators** ou **incrétino-modulateurs** qui réduisent les excursions glycémiques post-prandiales ainsi que les hyperglycémies de jeûne et entre les repas.

Le bénéfice des inhibiteurs de la dPP-IV tient principalement dans **l'absence d'hypoglycémies iatrogéniques** en monothérapie ou en association à la metformine. A noter toutefois qu'en association aux SH et à l'Insuline, ce risque hypoglycémique est toujours présent.

L'efficacité anti-hyperglycémique des inhibiteurs de la dPP-IV est relativement bonne (en moyenne **HbA1c -0,7 à -1 %**) avec un **coût assez élevé**. Ils se révèlent avoir un **effet pondéral neutre** et les différents essais ont démontré une **neutralité cardiovasculaire**.

De par leur absence d'hypoglycémies iatrogéniques et de leur neutralité cardiovasculaire, les inhibiteurs de la dPP-4 sont donc une **thérapeutique de choix chez les « populations fragiles » avec risque hypoglycémique et cardiovasculaire**.

Parmi les inhibiteurs de la dPP-IV, **trois molécules** sont commercialisées en France. On retrouve la sitagliptine disponible depuis le 18 mars 2008, la vildagliptine depuis le 27 août 2009 et la saxagliptine, dernière sortie sur le marché, dont la date de commercialisation est le 3 septembre 2010. Leurs structures chimiques sont différentes, même si on note des points communs avec la présence de cycles azotés et de fonctions cétones.

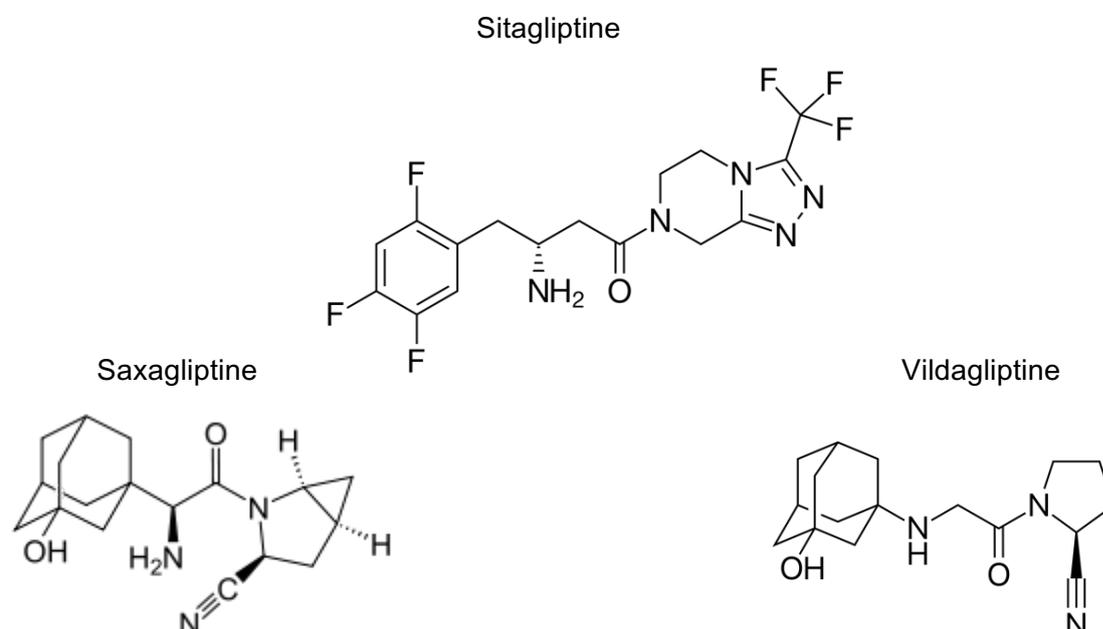


Figure 23 : Structures chimiques des trois inhibiteurs de la dPP-IV commercialisées en France

V.3.5.2 Pharmacocinétique et pharmacodynamie (40)(45)(78)(79)

Les trois gliptines citées ci-dessus sont **rapidement absorbées** après prise orale, avec un pic de concentration plasmatique obtenu entre 1 et 4 heures après ingestion selon la molécule.

Leur liaison aux protéines plasmatiques est faible, voire insignifiante. Après deux semaines de traitement, on observe que **l'inhibition de la dPP-IV se situe entre 70 et 100 %** tout au long du nyctémère selon la molécule.

D'une gliptine à l'autre, le métabolisme est différent. Pour la sitagliptine, le métabolisme représente une voie mineure, impliquant le cytochrome P450 3A4 et plus minoritairement le 2C8. La saxagliptine est, quant à elle, métabolisée par le cytochrome P450 3A4 et plus minoritairement le 3A5. Son métabolite principal possède également une activité d'inhibition compétitive, sélective et réversible de la dPP-IV. Sa puissance d'inhibition est deux fois moindre que celle de la saxagliptine. Enfin, la vildagliptine est métabolisée pour environ 70 % de la dose administrée par hydrolyse et son métabolite principal est pharmacologiquement inactif. Elles sont **principalement éliminées par voie rénale**. Elles peuvent être utilisées en toute sécurité chez les patients atteints d'une IRC. Cependant, leurs posologies nécessitent une adaptation en cas d'altération. Seule la linagliptine est excrétée à 95 % par voie biliaire, mais elle n'est pas disponible sur le marché français.

Tableau 15 : Pharmacocinétique des inhibiteurs de la dPP-IV

| <i>Molécules</i> | <i>T_{1/2}</i> | <i>Durée d'action moyenne</i> | <i>Liaison prot. plasmatiques</i> | <i>Métabolites actifs</i> | <i>Elimination urinaire</i> |
|----------------------|------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Sitagliptine | 8 à 14 h | 19 à 24 h | 38 % | - | 85-90 % |
| Saxagliptine | 2,5 à 3 h | 17 à 24 h | < Seuil détectabilité | + | 75 % |
| Vildagliptine | 3 h | 22 à 24 h (en 2 prises) | 9 % | - | 85 % |

V.3.5.3 Mécanisme d'action des idPP-IV (78)(79)

L'enzyme dPP-IV (*diPeptidyl Peptidase-IV*) est une glycoprotéine transmembranaire de 776 AA qui hydrolyse les petits peptides par clivage de leur extrémité N-terminale. GIP et GLP-1 endogènes actifs en sont les principaux substrats. En dehors de sa fonction catalytique, la dPP-IV joue un rôle sur la fonction immunitaire avec activation et prolifération des cellules T.

Les inhibiteurs de l'enzyme dPP-IV sont de petites molécules appartenant à différentes familles chimiques. Ils favorisent l'équilibre glycémique en empêchant la dégradation des hormones incrétines GLP-1 et GIP en métabolites inactifs via l'inhibition de la dPP-IV.

Ils inhibent sélectivement et complètement l'enzyme dPP-IV, ce qui prolonge la demi-vie du GLP-1 et du GIP endogènes. Ces hormones peptidiques peuvent alors exercer leurs effets incrétines de manière plus prolongée et soutenue. Les inhibiteurs de la DPP-IV sont capables d'**augmenter entre 4 à 6 fois les concentrations plasmatiques de GLP-1** endogène actif.

Le mécanisme sur l'insulino-sécrétion est dit glucose-dépendant et il se distingue donc de celui des SH et des glinides qui augmentent la sécrétion d'insuline même lorsque la glycémie est basse, ce qui peut entraîner des hypoglycémies. Les inhibiteurs des dPP-4 ont d'autres effets avec une **inhibition de la sécrétion de glucagon** en fonction de la glycémie et une **diminution de la PHG** (*Production Hépatique de Glucose*), améliorant l'équilibre glycémique nyctéméral. On ne retrouve **pas d'effet sur la vidange gastrique et la satiété**.

V.3.5.4 Quelles sont leurs indications ? (40)(80)(81)(82)(83)(84)

La sitagliptine, la saxagliptine et la vildagliptine disposent d'une AMM chez les patients diabétiques de type 2, en **bithérapie**, en association avec :

- **La metformine**, lorsque cette dernière, en monothérapie, ne permet pas un contrôle adéquat de la glycémie du patient aux doses maximales tolérées. D'après les dernières recommandations, il s'agit de la bithérapie préférentielle.

- **Un SH**, lorsque le patient présente une CI ou une intolérance à la metformine, et que le SH à dose maximale tolérée ne permet pas un contrôle adéquat de la glycémie. A noter que la synergie est plus faible avec la sitagliptine en comparaison avec la saxagliptine et à la vildagliptine.

- **L'insuline** (avec une **possibilité de trithérapie à la metformine**), lorsqu'une dose stable d'insuline associée à un régime alimentaire et de l'exercice physique ne permet pas un contrôle glycémique suffisant. L'insulinothérapie associée aux gliptines nécessite l'avis d'un spécialiste en endocrinologie. La HAS considère que cette bithérapie n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Une trithérapie orale en association avec la metformine et un SH est recommandée lorsque la bithérapie metformine + iDPP-IV associée à un régime alimentaire et à de l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.

Les inhibiteurs de la dPp-IV disposent également d'une **AMM en monothérapie**, lorsque la metformine est CI ou n'est pas tolérée, mais la HAS estime que le SMR (*Service Médical Rendu*) en monothérapie est insuffisant pour une prise en charge par la sécurité sociale. Ils sont donc **non remboursés** en France en monothérapie et donc très rarement prescrits.

V.3.5.5 Dosages, posologies et modalités de prise des idPP-IV (40)(80)(81)(82)(83)(84)

V.3.5.5.1. Saxagliptine - ONGLYZA®

La posologie de la saxagliptine (ONGLYZA®) est de 5 mg, une fois par jour, par voie orale. La dose doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour en cas d'IR modérée ou sévère. Il n'est pas recommandé chez les patients avec une IR terminale et doit être utilisé avec précaution chez les patients avec une IR sévère pour qui l'expérience reste très limitée. La saxagliptine peut être utilisée avec précaution en cas d'IH modérée et n'est pas recommandée si l'IH est sévère.

Le dosage à 2,5 mg se retrouve en France uniquement dans l'association fixe avec la metformine dans la spécialité KOMBOGLYZE® (1000 mg/2,5 mg), dont la posologie est de 1 comprimé 2 fois par jour.

V.3.5.5.2. Sitagliptine - JANUVIA®/XELEVIA®

La posologie de la sitagliptine (JANUVIA®/XELEVIA®) est de 100 mg, une fois par jour, par voie orale. La posologie doit être adaptée au degré d'IR (cf. tableau ci-dessous). De plus elle peut être administrée sans tenir compte du moment de la dialyse pour les patients avec une IR terminale. Cependant, la spécialité dosée à 25 mg, posologie adaptée aux patients atteints d'une IR sévère ou terminale, n'est pas disponible en France. La sitagliptine ne nécessite pas d'adaptation posologique en cas d'IH légère à modérée et elle doit être utilisée avec précautions chez les patients avec une IH sévère pour qui l'expérience reste très limitée.

Il existe deux co-marketings (JANUMET®/VELMETIA®) qui associent la sitagliptine dosée à 50 mg à la metformine dosée à 1000 mg. La posologie est de 1 comprimé 2 fois/jour.

V.3.5.5.3. Vildagliptine - GALVUS®

Contrairement aux autres inhibiteurs de la dPP-IV, la vildagliptine (GALVUS®) est administrée en deux prises journalières (matin et soir) de 50 mg au vu de sa courte durée de vie. La dose doit être abaissée à une seule prise par jour, le matin, en cas d'IR modérée, sévère ou terminale. Elle est la molécule recommandée en cas d'IR sévère ou terminale. Chez les patients atteints d'une IH, la vildagliptine ne doit pas être utilisée et cela inclut les patients présentant des taux d'alanine amino-transférase (ALAT) ou d'aspartate amino-transférase (ASAT) avant traitement 3 fois supérieurs à la limite supérieure des valeurs de référence. En association à un SH, la dose recommandée de vildagliptine est de 50 mg par jour. Chez ces patients, il a été constaté qu'une administration journalière de 100 mg de vildagliptine par jour ne serait pas plus efficace. De plus, il doit être envisagé de réduire la dose de SH pour minorer le risque hypoglycémique.

Une spécialité (EUCREAS®), associant metformine dosée à 1000 mg à la vildagliptine dosée à 50 mg, est disponible sur le marché. La posologie est de 1 comprimé matin et soir.

Tableau 16 : Formes, dosages et posologies des différentes gliptines disponibles en France

| <i>Molécules</i> | <i>Spécialités</i> | <i>Formes et dosages</i> | <i>Posologies</i> |
|----------------------|---|--|---|
| <i>Sitagliptine</i> | JANUVIA® XELEVIA® | 50 et 100 mg Comprimé pelliculé | 1 comprimé/jour |
| | (+ <i>Metformine</i>) JANUMET® VELMETIA® | 50 mg / 1000 mg Comprimé pelliculé | 1 comprimé 2 x/jour |
| <i>Saxagliptine</i> | ONGLYZA® | 5 mg Comprimé pelliculé | 1 comprimé/jour |
| | (+ <i>Metformine</i>) KOMBOGLYZE® | 2,5 mg / 1000 mg Comprimé pelliculé | 1 comprimé 2 x/jour |
| <i>Vildagliptine</i> | GALVUS® | 50 mg Comprimé | 1 comprimé le matin et le soir (1 comprimé/jour si assoc. SH) |
| | (+ <i>Metformine</i>) EUCREAS® | 50 mg / 1000 mg Comprimé pelliculé | 1 comprimé le matin et le soir |

V.3.5.5.4. Populations particulières

Tableau 17 : Conduite à tenir en fonction du statut rénal par inhibiteur de la dPP-IV

| Molécules | IR légère (90 > DFG > 60) | IR modérée (60 > DFG > 30) | IR sévère (DFG < 30) | IR terminale (dialyse) |
|---------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Sitagliptine | 100 mg | 50 mg | (25 mg) | (25 mg) |
| Saxagliptine | 5 mg | 2,5 mg | 2,5 mg | - |
| Vildagliptine | 100 mg | 50 mg | 50 mg | 50 mg |

Tableau 18 : Conduite à tenir en fonction du statut hépatique par inhibiteur de la dPP-IV :
indiqué (vert), déconseillé (orange) et contre-indiqué (rouge)

| Molécules | IH légère | IH modérée | IH sévère |
|---------------|-----------|------------|-----------|
| Sitagliptine | | | |
| Saxagliptine | | | |
| Vildagliptine | | | |

L'administration des différentes gliptines peut se faire **indifféremment au cours ou en dehors des repas**, puisqu'il n'y a pas d'interaction significative avec les aliments. En cas d'oubli, la dose devra être prise dès que le patient s'en rendra compte, tout en s'assurant de ne pas s'administrer une double dose le même jour.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge, même si une précaution d'utilisation doit être respectée chez les patients de plus de 65 ans. Les inhibiteurs de la dPP-IV ne sont pas adaptés pour une utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

V.3.5.6 Quels effets indésirables peuvent survenir lors d'un traitement par idPP-IV ? (40)(80)(81)(82)(83)(84)(85)

Les inhibiteurs de la dPP-IV sont de manière générale bien tolérés, mais plusieurs EI graves de fréquence rare à indéterminée ont été enregistrés.

La revue médicale Prescrire recommandait en 2014, s'appuyant sur la sortie des rapports de pharmacovigilance sur les incrétino-potentiators, de les écarter et de favoriser la prescription d'autres agents avec une efficacité démontrée sur les complications du DTII et présentant un moindre risque d'EI graves. La balance bénéfices-risques était, selon Prescrire, défavorable au vu des **EI graves susceptibles d'être engendrés**, notamment pancréatiques et cutanés. (86)

De nouvelles **enquêtes de pharmacovigilance** ont par la suite été confiées aux CRPV de Montpellier et de Créteil pour l'étude des trois inhibiteurs de la dPP-IV commercialisés en France. Il a été rapporté, sur la période de 2015 à 2017, une **baisse du nombre d'EI notifiés malgré une augmentation de leur utilisation**. Les EI sont pour leur majorité des **effets dits de « classes » ou de « sous-classes »**, même s'il faut tenir compte de quelques différences selon les molécules. (87)

V.3.5.6.1. Les affections du pancréas

Un risque d'affections pancréatiques, évoqué en pharmacovigilance, à l'issue de signalements de **cas de pancréatites aiguës et de néoplasies du pancréas**, n'a pas été confirmé par les études épidémiologiques. Une surveillance a été malgré tout recommandée lors des derniers compte-rendus de pharmacovigilance, en particulier sur le risque de néoplasie pancréatique.

Il n'y a pas lieu de doser la lipase avant ou pendant un traitement par un inhibiteur de la dPP-IV chez un patient asymptomatique. Néanmoins, une prudence d'utilisation et/ou une CI sont suggérées par la SFD chez les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë.

V.3.5.6.2. Les affections de la peau et des tissus SC

Depuis leur commercialisation, des cas de **réactions d'hypersensibilité graves** sont survenus avec tous les inhibiteurs de la dPP-IV. Il a été rapporté qu'ils étaient **plus fréquents lors d'un traitement par saxagliptine**. Ces réactions incluent des anaphylaxies, des angio-œdèmes ainsi que des lésions cutanées exfoliatives comprenant le syndrome de Stevens-Johnson, une des formes de NET (*Nécrolyse Epidermique Toxique*). Elles doivent conduire à **l'arrêt immédiat du traitement** par gliptine.

Des affections de la peau et des tissus SC ont été également mises en lumière (prurit, éruption cutanée, vascularite cutanée, pemphigoïde bulleuse).

V.3.5.6.3. Autres effets indésirables

Les EI les plus fréquents sont des **troubles gastro-intestinaux** (vomissements, constipation, nausées), des **troubles du système nerveux** (céphalées, sensation vertigineuses) et des **troubles musculo-squelettiques** (arthrose, douleur des extrémités, arthralgie, myalgies, arthropatie).

Des **infections des voies aériennes supérieures** et des **rhinopharyngites** ont été également fréquemment rapportées sous traitement par inhibiteur de la dPP-IV. Cependant, il s'agit d'EI dont la relation de cause à effet est indépendante du médicament.

Il est à noter quelques cas d'affections rénales ainsi que des cas d'hypoglycémie malgré leur caractère sans risque hypoglycémique d'après les données de littérature.

Des troubles hépatiques et des élévations des transaminases ont été observés sous **traitement par vildagliptine**. C'est la raison pour laquelle la vildagliptine n'est pas indiquée chez le patient présentant une IH. En cas de persistance de taux d'ASAT ou ALAT trois fois supérieurs à la limite supérieure des valeurs de référence et/ou en cas de dysfonction hépatique, il est recommandé **d'arrêter le traitement**, ce qui sera généralement suffisant pour que le bilan hépatique redevienne normal.

V.3.5.7 Contre-indications à un traitement par idPP-IV (54)(55)(80)(81)(82)(83)(84)

Ils ne sont pas adaptés et ne doivent pas être utilisés chez le **diabétique de type I** ou en cas d'acido-cétose. Ils ne peuvent être associés aux **analogues du GLP-1**.

Faute d'études, l'usage des inhibiteurs de la dPP-IV est à proscrire chez la **femme enceinte ou allaitante**, tout comme chez **l'enfant ou l'adolescent** de moins de 18 ans.

Des antécédents de pancréatites aiguës, néoplasies du pancréas ou de réactions d'hypersensibilité graves (cf. effets indésirables) sont à prendre en compte et peuvent faire l'objet d'une CI des inhibiteurs de la dPP-IV.

L'IH est une CI à l'utilisation de vildagliptine, dont la survenue de troubles hépatiques et d'élévations des transaminases ayant été démontrée.

V.3.5.8 Interactions médicamenteuses avec les idPP-IV (54)(55)(80)(81)(82)(83)(84)

Aucun effet inducteur ou inhibiteur enzymatique n'a été répertorié lors des études cliniques. **Le risque d'interactions des inhibiteurs de la dPP-IV est faible** et cela a été confirmé lors des enquêtes de pharmacovigilance. Cela représente un avantage non négligeable dans leur utilisation en pratique clinique, d'autant que la polymédication est fréquente dans le DTII.

Néanmoins, une **précaution d'emploi avec les β -bloquants** (sauf esmolol) est à signaler, ces derniers pouvant masquer certains symptômes de l'hypoglycémie tels que des palpitations et une tachycardie. Un simple renforcement de l'autosurveillance glycémique, surtout en début de traitement, est nécessaire pour pallier ce risque.

Il a été rapporté par plusieurs études une **interaction avec les IEC et les ARAlI**, exposant à une majoration du risque de survenue d'angio-oedèmes, par réduction de l'activité de la dPP-IV par la gliptine. Il s'agit d'une interaction à prendre en compte.

Tableau 19 : Synthèse des éléments à retenir sur les inhibiteurs de la dPP-IV

| | | | |
|---|---|---|---|
| Spécialités - Molécules | JANUVIA®/XELEVIA® Sitagliptine (+ Metformine - JANUMET®/VELMETIA®) | ONGLYZA® Saxagliptine (+ Metformine - KOMBOGLYZE®) | GALVUS® Vildagliptine (+ Metformine - EUCREAS®) |
| Dosages - Formes pharmaceutiques | 50 et 100 mg Comprimé pelliculé - (1000 mg/50 mg Comprimé pelliculé) | 5 mg Comprimé pelliculé - (1000 mg/2,5 mg Comprimé pelliculé) | 50 mg Comprimé - (1000 mg/50 mg Comprimé pelliculé) |
| Mécanismes d'action | - Inhibition de l'enzyme dPP-IV → ↑ T _{1/2} GLP-1 qui favorise sécrétion insuline et inhibition glucagon glucose-dépendants | | |
| Critères | - ↓ HbA1c < 1 % - ∅ Hypoglycémie + ∅ prise de poids - « Sujets fragiles » avec risque hypoglycémique et /ou cardiovasculaire - ∅ Injection - Coût moyen | | |
| Indications | - 2 ^{ème} intention en monothérapie (si intolérance/CI Metformine) mais non remboursé - 1 ^{ère} intention en bithérapie en assoc. Metformine - Trithérapie en assoc. Metformine + SH/Insuline | | |
| Posologie | - Posologie <u>JANUVIA®/XELEVIA®</u> : 1 comprimé/jour - Posologie <u>JANUMET®/VELMETIA®</u> : 1 comprimé 2x/jour | - Posologie <u>ONGLYZA®</u> : 1 comprimé/jour - Posologie <u>KOMBOGLYZE®</u> : 1 comprimé 2x/jour | - Posologie <u>GALVUS®</u> : 1 comprimé matin et soir - Posologie <u>EUCREAS®</u> : - 1 comprimé matin et soir |
| Modalités | - Adaptation des doses si IRC - ∅ titrage posologique - Administration au cours ou en dehors des repas - Vildagliptine → Contrôle de la fonction hépatique avant/pendant le traitement | | |
| Principaux EI | - Affections pancréatiques (pancréatites, néoplasies) - <i>indéterminé</i> - Affections peau et tissus SC et réactions d'hypersensibilité - <i>peu fréquent à rare</i> (choc anaphylactique, angio-œdème, lésions cutanées exfoliatives, vascularite cutanée) - Autres - <i>fréquent à rare</i> (hypoglycémie, affections gastro-intestinales, infections voies aériennes sup.) | | |
| Principales CI | - Grossesse et allaitement, sujet < 18 ans, DTI - Antécédents de pancréatites aiguës et néoplasies pancréas - Antécédents réactions d'hypersensibilité graves (saxagliptine +++) - Vildagliptine → Dysfonction hépatique - Association aux analogues du GLP-1 | | |
| Principales interactions | - β-bloquants → Masquent certains symptômes de l'hypoglycémie - IEC → ↑ risque de survenue angio-œdèmes | | |

V.3.6. Les analogues du Glucagon-Like Peptide-1 : sources de nombreuses attentes

V.3.6.1 Présentation (40)(45)(78)

Les analogues du GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*), ou agonistes des récepteurs du GLP-1, sont des polypeptides non dégradables par la dPP-IV. Ce sont des **insulino-sécréteurs** et ils agissent à l'instar des inhibiteurs de la dPP-IV sur le système incrétine.

Ces agents reproduisent l'action du GLP-1 par activation de leurs récepteurs et sont donc dits **incrétino-mimétiques**, ce qui les différencie des inhibiteurs de la dPP-IV qui sont des incrétino-potentiators. Leurs modifications structurelles par rapport au GLP-1 physiologique permettent une protection contre l'enzyme dPP-IV et donc un allongement de leurs demi-vies.

L'efficacité anti-hyperglycémique des analogues du GLP-1 est importante (en moyenne **HbA1c -0,8 à 1,9 %**). Une comparaison à l'insuline (faiblement dosée) est possible en termes d'efficacité. Ils ont l'avantage d'avoir une titration basée sur l'ASG simplifiée en comparaison de cette dernière, mais ils présentent un **coût très élevé**.

Les analogues du GLP-1 doivent être administrés par **voie SC** (non indiqué par voie IV ou IM) dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. De nature peptidique, ils seraient détruits en cas d'administration orale. Le site d'administration peut être changé à tout moment pour éviter les réactions cutanées.

Un **effet anorexigène** a été démontré lors de l'utilisation d'analogues du GLP-1 avec une perte pondérale moyenne de 2,4 kg/an, qui est progressive ainsi que dose-dépendante.

Comme pour les inhibiteurs de la dPP-IV, on note l'**absence d'hypoglycémies iatrogènes** en raison de l'effet glucose-dépendant, même si un faible risque hypoglycémique subsiste lors de l'association à un SH ou à l'insuline. Les études de sécurité cardiovasculaire ont démontré un **bénéfice cardiovasculaire** pour certains analogues du GLP-1 chez les diabétiques de type II et/ou à haut risque cardiovasculaire.

V.3.6.2 Exénatide - BYETTA®/BYDUREON® (45)(78)(88)(89)(90)

En 1992, le Docteur John Eng isole l'Exendine-4 de la salive d'un lézard venimeux originaire d'Amérique du Nord : le Monstre de Gila (*Heloderma suspectum*). C'est à partir de l'Exendine-4 qu'a été synthétisé l'exénatide, peptide de 39 AA qui, en plus de son action incrétinomimétique, diminue le taux sanguin de ghréline, hormone stimulant l'appétit.

L'exénatide est donc un dérivé synthétique de l'Exendine-4 qui possède **52 à 53 % d'analogie de structure avec le GLP-1 humain**. Il est **protégé de l'action de l'enzyme dPP-IV** grâce à une substitution de l'AA en position 8 de l'extrémité N-terminale, l'alanine, par une glycine.

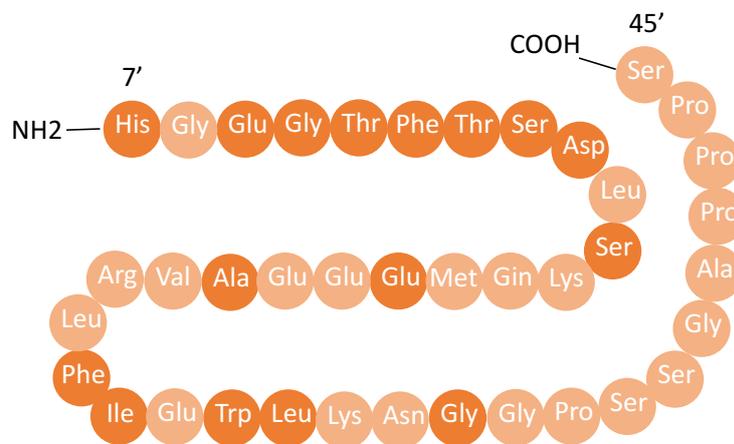


Figure 24 : Structure de l'exénatide

L'exénatide a été le **1^{er} analogue du GLP-1 à être utilisé** dans la prise en charge du DTII, commercialisée en France depuis fin 2008 sous le nom de fantaisie **BYETTA®**. Pour une meilleure tolérance, sa **posologie initiale** est de **5 µg deux fois par jour** pendant au moins 1 mois. Elle pourra ensuite être augmentée, si besoin, à **10 µg deux fois par jour**. Des doses supérieures ne sont pas recommandées.

BYETTA® doit être administré **dans les 60 minutes précédant le petit-déjeuner et le dîner**, ou du moins précédant les deux principaux repas de la journée, tout en s'assurant que les 2 administrations quotidiennes soient séparées d'environ 6 heures. En cas d'oubli d'une injection, le traitement sera continué par l'injection suivante telle qu'initialement prévue.

L'exénatide a été également le **1^{er} analogue du GLP-1 à injection hebdomadaire** mis sur le marché en France, en 2015, qu'on retrouve sous le nom de fantaisie **BYDUREON®**. La réduction de deux administrations quotidiennes à une administration hebdomadaire dans la spécialité BYDUREON® permet une nette amélioration de la qualité de vie du patient. Sa

posologie unique est de **2 mg** en une prise hebdomadaire. Une boîte contient 4 stylos et permet d'assurer le traitement sur une période d'1 mois.

BYDUREON® doit être administré **le même jour chaque semaine**, même s'il est possible de modifier le jour de l'injection si besoin, tant qu'une durée incompressible de 24 heures est respectée entre deux prises. Il peut être administré **à n'importe quel moment de la journée**, avant ou pendant le repas. En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible tout en s'assurant que deux injections ne sont pas effectuées le même jour.

La pharmacocinétique est caractérisée par les propriétés galéniques propres à la spécialité BYDUREON® qui induit une libération prolongée de l'exénatide. Cela modifie essentiellement la cinétique d'absorption, mais les autres phases restent similaires à celles de l'exénatide en libération immédiate. La formulation galénique pour l'injection hebdomadaire fait appel à une technologie qui permet **l'encapsulation de l'exénatide dans des microsphères de polymère biodégradable** appelé le **PLG** (poly (D,L-lactide-co-glycolide)).

La libération progressive de l'exénatide, après injection dans le tissu SC, se fait en **3 phases successives** :

- **Phase initiale de libération** → Hydratation des microsphères qui forment une matrice de PLG, les molécules d'exénatide proches de la surface des microsphères sont alors libérées.

- **Phase de libération prolongée** → Hydrolyse de la matrice de PLG avec augmentation de la porosité interne, permettant ainsi la libération prolongée des molécules d'exénatide.

- **Phase de biodégradation** → Hydrolyse complète de la matrice de PLG en CO₂ et H₂O, libérant ainsi les dernières molécules d'exénatide.

Cinq études, regroupées sous le nom d'études DURATION, ont comparé l'efficacité du BYDUREON® à d'autres principes actifs. La comparaison avec l'exénatide en injection quotidienne a été évaluée dans DURATION1, où il a été démontré le maintien sur la durée de la réduction de l'HbA1c de l'exénatide en injection hebdomadaire. Le BYDUREON® apparaît même avoir une efficacité supérieure à BYETTA® dans tous les critères d'inclusion de l'étude.

BYDUREON® est commercialisé par boîte de 4 stylos préremplis avec dosage unique à 2 mg. BYETTA® est commercialisé par boîte unitaire de stylo prérempli dosé à 0,25 mg/mL. Deux dosages à 5 µg (1,2 mL de solution) et à 10 µg (2,4 mL de solution) sont disponibles. Pour les deux dosages, un stylo contient 60 doses, soit un mois de traitement.

V.3.6.3 Dulaglutide - TRULICITY® (45)(56)(78)(91)(92)

Le dulaglutide est représenté par la spécialité **TRULICITY®**, un analogue du GLP-1 à **injection hebdomadaire** commercialisé en France en 2016. Les effets cliniques du dulaglutide ont été investigués dans 4 essais publiés randomisés qu'on retrouve sous le nom d'AWARD.

Une étude récente datant de 2018, REWIND (*Researching cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes*), a démontré que le dulaglutide présenterait également un **bénéfice cardiovasculaire**, alors qu'en parallèle, l'étude EXSCEL (*Exenatide Study of Cardiovasculaire Event Lowering*) a démontré **l'inefficacité de l'exénatide** sur la réduction des événements cardiovasculaires. **L'hypothèse d'un effet de classe est donc réfutée.** (93)(94)

La principale caractéristique qui distingue le dulaglutide des autres analogues du GLP-1 est sa structure unique, un **homodimère** constitué de deux chaînes polypeptidiques identiques liées par des ponts disulfures. Les ponts disulfures sont le résultat de la liaison entre les atomes de soufre des fonctions thiol de deux cystéines dans une séquence peptidique.

Chacune des chaînes contient une séquence analogue du GLP-1 humain modifié, liée de manière covalente par un pont peptidique permettant la liaison à un fragment (Fc) de chaîne lourde d'immunoglobuline humaine G4 (IgG4), elle aussi modifiée pour réduire l'immunogénicité et augmenter la stabilité.

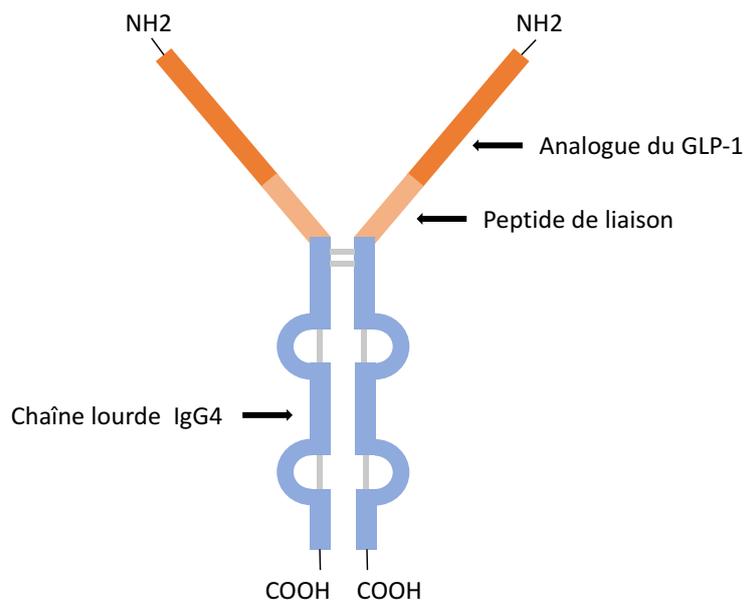


Figure 25 : Structure du dulaglutide

La grande taille de la molécule ralentit l'absorption à partir du tissu SC, et elle limite aussi la clairance rénale. Il en résulte une demi-vie prolongée proche de 5 jours ; ce qui permet une administration sous-cutanée hebdomadaire. La transformation se fait par les voies cataboliques générales des protéines après la dégradation du dulaglutide en AA.

Les séquences GLP-1 ont une homologie d'environ 90 % avec le GLP-1 natif humain (7' → 36') avec seulement 3 AA de différence, ce qui les rend très peu immunogènes et résistantes à la dégradation par l'enzyme DPP-IV. En comparaison du GLP-1 physiologique, il y a donc 3 substitutions : alanine en glycine en position 8, glycine en glucose en position 22, et arginine en glycine en position 36.



Figure 26 : Structure du peptide analogue du GLP-1 du dulaglutide

En association avec d'autres agents hypoglycémisants, la dose recommandée est de **1,5 mg** en une **prise hebdomadaire**. Lorsque le dulaglutide est ajouté à un traitement en cours par un SH ou de l'insuline, une diminution de leurs doses peut être nécessaire afin de réduire le risque hypoglycémique. **En monothérapie**, la posologie du dulaglutide est de **0,75 mg** en une prise hebdomadaire. Ce dosage peut également être envisagé comme dose initiale pour les populations potentiellement vulnérables.

Il peut être administré **à n'importe quel moment de la journée**, avant ou pendant le repas. En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible mais il faut s'assurer que le délai avant la date de la prochaine injection est d'au moins 72 heures. Le rythme hebdomadaire d'administration doit être repris, que la prise omise soit administrée ou non. La modification du jour d'injection peut être effectuée sur le même principe.

TRULICITY® est commercialisé par boîte de 4 stylos préremplis dosés à 0,75 mg ou 1,5 mg.

V.3.6.4 Liraglutide - VICTOZA® (45)(56)(78)(95)(96)(97)(98)

Le liraglutide est un peptide analogue du GLP-1 à **injection quotidienne** commercialisé sous le nom de **VICTOZA®** en France depuis mars 2010.

Afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale, VICTOZA® nécessite d'être **initié à la dose de 0,6 mg par jour**, et sera **augmenté après au moins une semaine** de traitement à la dose de **1,2 mg**. En fonction de la réponse clinique et afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique, certains patients pourront être amenés à bénéficier d'une augmentation de dose à 1,8 mg. A noter qu'**une dose supérieure à 1,8 mg n'est pas recommandée**.

Pour cet ajustement de dose, l'auto-surveillance glycémique n'est toutefois pas nécessaire. Elle pourra l'être si le liraglutide est associé initialement à une SH ou à l'insuline, afin d'ajuster leurs doses pour réduire le risque hypoglycémique.

VICTOZA® est commercialisé par boîte de 2 stylos préremplis dosés à 6 mg/mL. Chaque stylo contient 3 mL de solution, délivrant de 30 doses de 0,6 mg à 10 doses de 1,8 mg.

L'étude LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results*) a permis de démontrer le **bénéfice cardiovasculaire** du liraglutide chez les patients diabétiques de type II et/ou à haut risque cardiovasculaire. Il diminuerait l'incidence des événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral...). Il a été longtemps, en France, le seul analogue du GLP-1 pouvant être prescrit pour lequel cet effet était prouvé jusqu'à l'étude REWIND sur le dulaglutide. (60)

Un **effet anorexigène** supérieur à l'exénatide ou au dulaglutide a également été mis en lumière.

L'étude LEAN (*Liraglutide Efficacy and Action in NASH*), datant de 2016, a démontré qu'au bout de 48 semaines sous traitement par liraglutide à 1,8 mg par jour, les lésions histologiques de stéato-hépatite des patients avaient régressé. Elle aurait donc un **intérêt dans la stéato-hépatite non alcoolique (NASH)**, appelée également stéatose-hépatite métabolique, souvent retrouvée chez le patient diabétique de type II. On rappelle que la stéatose est caractérisée par la présence de graisse dans les hépatocytes. (99)

Le liraglutide diffère du GLP-1 par la **greffe d'un AG à 16 carbones** sur la lysine en position 26. Cet AG favorise sa liaison à l'albumine, protégeant l'extrémité N-terminale de l'enzyme dPp-IV.

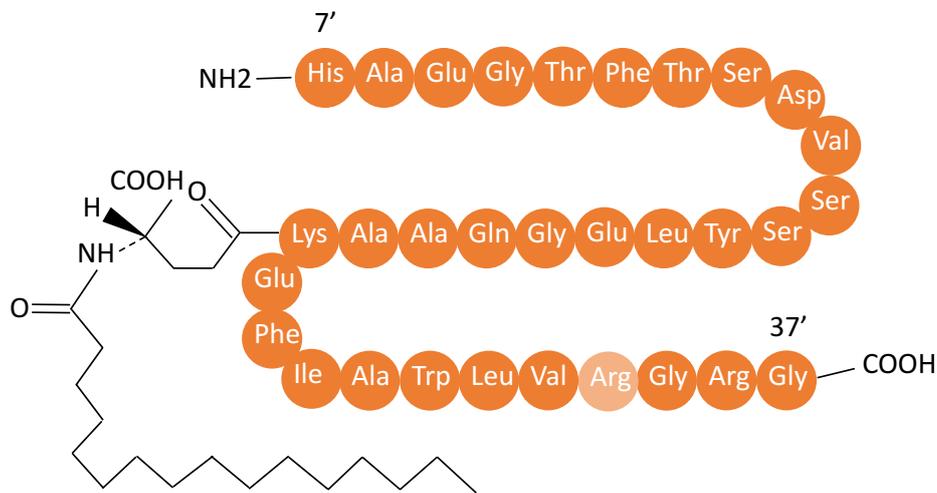


Figure 27 : Structure du liraglutide

Une AMM européenne a été obtenue en mars 2015 pour sa spécialité **SAXENDA®** indiquée dans la **perte de poids** des personnes obèses ou en surpoids avec des facteurs de risque.

Les études SCALE ont permis de démontrer son efficacité et son innocuité. Malgré l'attente en France de cette nouvelle alternative au traitement de l'obésité et de ses comorbidités, il n'est toujours pas commercialisé en 2019.

La posologie initiale de SAXENDA® est de **0,6 mg par jour**, avec une **augmentation progressive hebdomadaire** des doses pour une meilleure tolérance gastro-intestinale par paliers de 0,6 mg, jusqu'à atteindre une posologie de 3 mg par jour. Une dose supérieure à la **dose d'entretien de 3 mg** n'est pas recommandée, responsable de nombreux EI. Le traitement doit être interrompu si les augmentations de dose ne sont pas tolérées, et si le patient n'a pas perdu au moins 5 % de son poids initial après 12 semaines.

SAXENDA® est présentée en boîte unitaire de stylo prérempli dosé à 6 mg/mL. Le stylo contient 3 mL de solution, délivrant 30 doses de 0,6 mg (dose initiale) ou 6 doses de 3 mg (dose d'entretien).

V.3.6.5 Sémaglutide - OZEMPIC® (45)(78)(100)(101)

Le sémaglutide a été mis à disposition en avril 2019 en France sous le nom de spécialité **OZEMPIC®**. Sa **posologie initiale** est une injection de **0,25 mg** en une **prise hebdomadaire**, dose qui pourra être portée progressivement à un **maximum d'1 mg**.

Il peut être administré à **n'importe quel moment de la journée**, avant ou pendant le repas. En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible dans les 5 jours qui suivent l'oubli. Le rythme hebdomadaire d'administration doit être repris, que la prise omise soit administrée ou non. La modification du jour d'injection peut être effectuée à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins 72 heures.

OZEMPIC® est commercialisé par boîte de 1 stylo prérempli dosé à 2 mg pour 1,5 mL de solution (paliers de dose de 0,25 ou 0,5 mg) ou dosé à 4 mg pour 1,5 mL de solution (paliers de dose de 1 mg).

Les études SUSTAIN ont démontré son efficacité et son innocuité. Il en est également ressorti un **effet protecteur des événements cardiovasculaires**, ainsi qu'un **effet anorexigène** encore plus marqué que celui du liraglutide. L'architecture de ce nouvel analogue du GLP-1 peut être assimilée à celle du liraglutide, structure chimique de base à partir de laquelle ont été apportées des modifications pour obtenir le sémaglutide. Il est constaté la présence de « spacers » et d'une **greffe d'un AG à 18 carbones** sur la Lysine en position 26. Cet AG favorise sa liaison à l'albumine, protégeant l'extrémité N-terminale de l'enzyme dPP-IV. Une autre substitution d'AA en position 8 le différencie également du liraglutide.

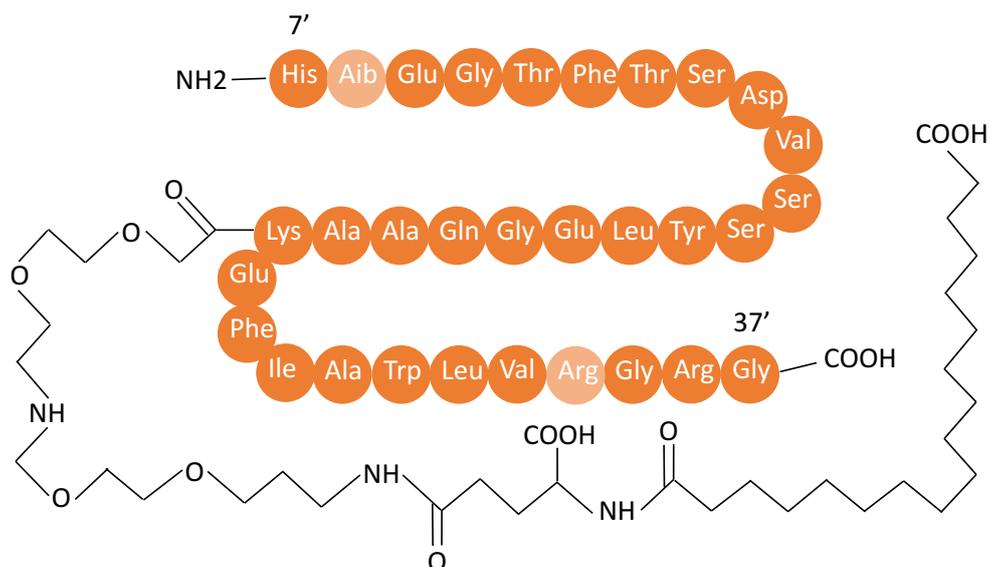


Figure 28 : Structure du sémaglutide

En plus de sa forme injectable, le laboratoire Novo Nordisk a élaboré une **forme orale** du sémaglutide, nécessitant une **prise quotidienne**, actuellement soumise à des tests. Afin d'éviter la dégradation protéolytique du sémaglutide per os, un dosage bien supérieur à sa forme injectable et une coformulation, avec un accélérateur d'absorption au niveau de l'estomac entraînant une augmentation locale du pH, sont nécessaires.

Cet analogue du GLP-1 par voie orale constitue le prochain pari de ce laboratoire, souhaitant le commercialiser en 2020. Leur objectif est de faire figurer le sémaglutide à toutes les étapes de la prise en charge du DTII, depuis le contrôle pondéral du pré-diabète, sous sa forme orale, jusqu'à l'association à l'insulinothérapie basale pour une optimisation de la prise en charge du patient diabétique de type II, sous sa forme injectable.

V.3.6.6 Mécanisme d'action des analogues du GLP-1 (45)(76)(78)

Le GLP-1 natif agit en se liant à son récepteur spécifique, récepteur composé de 663 AA à 7 domaines transmembranaires couplé à des protéines G (α/s). La protéine G joue le rôle de médiateur auprès de l'adénylate cyclase aboutissant à une production d'AMPc (*Adénosine MonoPhosphate Cyclique*) à partir d'ATP (*Adénosine TrPphosphate*). L'AMPc active des voies de signalisation dépendantes de la PKA (*Protéine Kinase A*) avec des cascades de phosphorylations, mais également PKA-indépendantes liées à AMPc/GEFII.

Les récepteurs du GLP-1 sont répartis de manière ubiquitaire dans différents tissus tels que le cerveau, le cœur, l'estomac, le pancréas ou encore les vaisseaux sanguins. Les actions physiologiques du GLP-1 reflètent la fonction des organes dans lesquels son récepteur spécifique est exprimé. Par exemple, le GLP-1 exerce son activité insulinothèque, en présence de concentrations élevées de glucose, après liaison à son récepteur localisé sur la membrane plasmique des cellules β -pancréatiques entraînant une augmentation de l'AMPc dans les cellules β -pancréatiques avec pour finalité l'exocytose des granules d'insuline. A noter que l'une des caractéristiques principales de l'effet du GLP-1 est qu'il **potentialise la sécrétion de l'insuline induite par le glucose**, mais il n'a pas d'effet sécrétoire en l'absence d'une concentration de glucose par elle-même stimulante de l'exocytose.

Les analogues du GLP-1 sont des **peptides synthétiques similaires au GLP-1 natif**. Ces molécules sont capables de se lier et d'activer le récepteur du GLP-1 et ainsi de **mimer son action**. Ils possèdent les mêmes propriétés imputables au GLP-1 natif dans les différents tissus de l'organisme (cf. l'effet incrétine).

Pour rappel, les effets du GLP-1 sont une **stimulation de l'insulino-sécrétion et une inhibition de la sécrétion du glucagon glucose-dépendants** avec une diminution indirecte de la PHG. De plus, il **ralentit la vidange gastrique** et possède surtout un **effet anorexigène**, ce qui représente une particularité des analogues du GLP-1 en comparaison aux inhibiteurs de la dPP-IV.

Lors de leurs utilisations thérapeutiques, les concentrations circulantes des analogues du GLP-1 correspondent à des **concentrations pharmacologiques donc supra-physiologiques de GLP-1**, leurs modifications structurales leur conférant un allongement de leur demi-vie. Cela peut expliquer les effets favorables sur la vidange gastrique, la satiété, la perte de poids mais aussi les effets secondaires plus fréquents.

V.3.6.7 Quelles sont leurs indications et leurs périmètres de remboursement ? **(40)(45)**

L'exénatide, le dulaglutide, le liraglutide et le sémaglutide disposent d'une AMM chez les patients diabétiques de type 2, en **bithérapie**, en association avec :

- **La metformine**, lorsque cette dernière, en monothérapie, ne permet pas un contrôle adéquat de la glycémie du patient aux doses maximales tolérées. Selon la SFD, l'EASD et l'ADA, cette bithérapie doit être privilégiée à metformine + SH ou metformine + idPP-IV chez le patient obèse (IMC > 30 kg/m²). De plus, ces sociétés recommandent l'association du VICTOZA[®] (liraglutide), pour lequel un caractère protecteur cardiovasculaire a été démontré, à la metformine chez le patient à « très haut risque » en prévention cardiovasculaire secondaire.

- **Un SH**, lorsque le patient présente une CI ou une intolérance à la metformine, et que le SH à dose maximale tolérée ne permet pas un contrôle adéquat de la glycémie.

- **L'insuline** (avec une **possibilité de trithérapie avec la metformine**) lorsqu'une dose stable d'insuline associée à un régime alimentaire et à de l'exercice physique ne permet pas un contrôle glycémique suffisant.

Une trithérapie en association avec la metformine et un SH est recommandée lorsque la bithérapie metformine + GLP-1 associée à un régime alimentaire et à de l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.

VICTOZA® (liraglutide) et TRULICITY® (dulaglutide) disposent d'une AMM pour être utilisés en monothérapie. Cependant, cette monothérapie n'est pas prise en charge par la sécurité sociale à cause d'un SMR jugé insuffisant. Leur périmètre de remboursement est donc limité à l'association avec des ADO ou une insuline et c'est pourquoi, en pratique, ils sont presque exclusivement employés en association.

D'une spécialité à l'autre, le périmètre de remboursement est différent. Leurs prises en charge ont été déterminées sur avis de la Commission de la Transparence de la HAS.

Tableau 20 : Avis de la Commission de la Transparence en 2019 sur le périmètre de remboursement

| Spécialités - DCI | SMR | ASMR | Prise en charge |
|---------------------------------------|---|------|-----------------|
| BYETTA® - Exénatide | <u>Important :</u> - En bithérapie (metformine ou SH) - En trithérapie (metformine + SH) | IV | Oui |
| | Important en trithérapie (metformine + Insuline) | V | Oui |
| | Insuffisant en bithérapie (insuline) | - | Non |
| BYDUREON® - Exénatide | <u>Important :</u> - En bithérapie (metformine ou SH) - En trithérapie (metformine + SH) | V | Oui |
| | <u>Insuffisant :</u> - En bithérapie (insuline) - En trithérapie (metformine + insuline) | - | Non |
| VICTOZA® - Liraglutide | <u>Important :</u> - En bithérapie (metformine ou SH) - En trithérapie (metformine + SH) | IV | Oui |
| | Important en trithérapie (metformine + insuline) | V | Oui |
| | Insuffisant en bithérapie (insuline) | - | Non |
| TRULICITY® - Dulaglutide | <u>Important :</u> - En bithérapie (metformine ou SH) - En bithérapie (metformine + SH) - En trithérapie (metformine + insuline) | V | Oui |
| | Insuffisant en bithérapie (insuline) | - | Non |
| OZEMPIC® - Sémaglutide | <u>Important :</u> - En bithérapie (metformine ou SH) - En trithérapie (metformine + SH) | V | Oui |
| | <u>Insuffisant :</u> - En bithérapie (insuline) - En trithérapie (metformine + insuline) | - | Non |

V.3.6.8 Adaptations posologiques dans les populations particulières (40)(88)(89)(90)(91)(95)(96)(97)(100)

V.3.6.8.1. Aux âges extrêmes de la vie

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience des analogues du GLP-1 après 75 ans est cependant limitée et ils nécessitent d'être utilisés avec précautions. La perte de poids qu'ils engendrent n'est pas une priorité chez la personne âgée, partie de la population pour laquelle le risque de dénutrition est notoire. De surcroît, il peut être majoré par les effets indésirables digestifs liés à la prise d'analogues du GLP-1. Leur utilisation est donc réservée aux patients qui ont « bien vieilli ».

La sécurité et l'efficacité des analogues du GLP-1 n'ayant pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, leur utilisation n'est pas indiquée.

V.3.6.8.2. Chez le sujet insuffisant hépatique

Chez les patients présentant une IH, aucun ajustement posologique des analogues du GLP-1 n'est nécessaire. L'exénatide, aussi bien sous sa forme à libération immédiate que prolongée, et le dulaglutide présentent une élimination rénale. Leurs cinétiques ne sont théoriquement pas influençables par une éventuelle IH.

L'utilisation du sémaglutide et du liraglutide ne devrait pas entraîner de quelconques modifications significatives de leurs cinétiques chez des patients présentant une IH légère à modérée. Cependant, les études et leur expérience clinique trop limitées ne permettent pas de recommander leurs utilisations en cas d'IH sévère ou terminale.

V.3.6.8.3. Chez le sujet insuffisant rénal

Chez les patients présentant une IR, aucun ajustement posologique des analogues du GLP-1 n'est nécessaire. Pour autant, selon la spécialité, ils ne sont pas tous recommandés aux différents stades de l'IR.

L'exénatide à libération immédiate présente une CI lorsque la clairance rénale est inférieure à 30 mL/min et il peut donc être utilisé chez les patients présentant une IR légère ou modérée. En revanche, sa forme à libération prolongée est CI en dessous de 50 mL/min et n'est donc utilisable seulement qu'au stade d'IR légère.

Le liraglutide peut être utilisé jusqu'au stade de l'IR sévère sans adaptation de dose. Seule, son utilisation chez le patient présentant une IR terminale n'est pas recommandée, faute d'expérience clinique. La forte analogie de structure entre le liraglutide et le sémaglutide induit que ce dernier présente les mêmes conditions d'utilisation dans l'IR.

Le dulaglutide peut être utilisé chez le patient atteint d'une IR légère ou modérée sans adaptation de dose. L'expérience étant limitée pour le patient qui présente une IR sévère ou terminale, leur utilisation n'est pas recommandée.

Tableau 21 : Conduite à tenir en fonction du statut rénal par analogue du GLP-1 : indiqué (vert) et contre-indiqué (rouge)

| Molécules | IR légère (90 > DFG > 60) | IR modérée (60 > DFG > 30) | IR sévère (DFG < 30) | IR terminale (dialyse) |
|--------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Exénatide | | | | |
| Exénatide LP | | | | |
| Dulaglutide | | | | |
| Liraglutide | | | | |
| Sémaglutide | | | | |

V.3.6.9 Quels effets indésirables peuvent survenir lors d'un traitement par analogue du GLP-1 ? (40)(88)(89)(90)(91)(95)(96)(97)(100)

V.3.6.9.1. Les affections gastro-intestinales

Les EI **les plus fréquents et les plus inconvenants** pour les patients sous traitement par analogues du GLP-1 sont **gastro-intestinaux** (nausée, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, RGO...). Ils sont souvent imputés au ralentissement de la motricité intestinale qui est un des mécanismes d'action des analogues du GLP-1.

On les retrouve principalement au début du traitement et ils semblent diminuer avec le temps. Une **diminution de l'appétit**, liée au GLP-1 qui induit un effet de satiété, est aussi possible. Elle peut conduire à des cas d'anorexie.

V.3.6.9.2. Les affections du pancréas et de la thyroïde

Il a été constaté de manière indéterminée des augmentations des enzymes pancréatiques et des transaminases, des cas de pancréatites, ainsi que des néoplasies du pancréas et de la thyroïde lors de l'utilisation d'analogues du GLP-1. Cependant, les études épidémiologiques et les données de registres de pharmacovigilance ne peuvent fournir les éléments le prouvant.

On ne peut donc leur imputer ces EI, même si une prudence d'utilisation est de mise. Ainsi, une **CI est suggérée chez les patients présentant des antécédents** de pathologies pancréatiques ou des antécédents personnels ou familiaux de néoplasie médullaire de la thyroïde. A noter qu'il n'est pas nécessaire de doser la lipase ou la thyrocalcitonine au préalable chez un patient asymptomatique. De plus, un traitement par analogue du GLP-1 doit être interrompu en cas de suspicion de ces EI.

V.3.6.9.3. Autres effets indésirables

Les analogues du GLP-1 entraînent **la formation d'anticorps anti-médicament**. Ces anticorps peuvent diminuer leur efficacité et provoquer des **réactions cutanées**, comme des érythèmes ou des prurits, **au niveau du site d'injection**. Toutefois, leur impact sur la baisse d'efficacité est faible. Le dulaglutide, par ses modifications structurelles du GLP-1 et de l'igG4, minimise le risque de réponse immunitaire et donc de réactions au site d'injection. C'est une des raisons pour lesquelles le traitement par TRULICITY® (dulaglutide) est préféré à celui par BYDUREON® (éxénatide).

Des signes et des symptômes de **déshydratation** ont été rapportés lors de l'utilisation d'analogues du GLP-1. Ils peuvent conduire à une insuffisance rénale aiguë et peuvent être majorés par les manifestations indésirables gastro-intestinales.

Même si on considère que les analogues du GLP-1 n'augmentent pas le risque de survenue d'hypoglycémies, il s'agit d'un EI qui a été répertorié lors des études de pharmacovigilance. Son association à d'autres agents hypoglycémisants, particulièrement les SH mais aussi l'insuline, augmente ce risque et il doit être envisagé une diminution de leurs posologies.

Les patients sous traitement par analogues du GLP-1 peuvent déclarer également une légère augmentation de la fréquence cardiaque, une insuffisance rénale aiguë, des vertiges, des céphalées, une asthénie...

V.3.6.10 Contre-indications à un traitement par analogue du GLP-1 (54)(55)

Ils ne sont pas adaptés et ne doivent pas être utilisés chez le **diabétique de type I**, ou en cas d'acido-cétose. Ils ne peuvent être associés aux **inhibiteurs de la dPP-IV**.

Les études chez les animaux ont mis en évidence une foetotoxicité. Pour l'allaitement, faute d'études, l'usage des analogues du GLP-1 est à proscrire chez la **femme enceinte ou allaitante**, tout comme chez **l'enfant ou l'adolescent** de moins de 18 ans.

Des antécédents de pancréatites aiguës ou de néoplasies du pancréas et de la thyroïde (cf. effets indésirables) sont à prendre en compte et peuvent faire l'objet d'une CI.

V.3.6.11 Interactions médicamenteuses avec les analogues du GLP-1 (54)(55)

Le ralentissement de la vidange gastrique observé sous traitement par analogues du GLP-1 est susceptible d'influencer la vitesse d'absorption de certains médicaments administrés par voie orale. On retrouve parmi ces médicaments à libération prolongée, certains antibiotiques, les inhibiteurs de la pompe à protons et surtout les **médicaments à marge thérapeutique étroite** (hormones thyroïdiennes, anticoagulants oraux, anticonvulsivants...).

Les études de pharmacocinétique de ces médicaments, administrés de façon concomitante aux analogues du GLP-1, ont démontré une diminution de leur C_{max} et une augmentation de leur $T_{1/2}$ dues à un temps de séjour gastrique prolongé. Ces variations ne seraient pas significatives et ne nécessiteraient **aucun ajustement de dose**. Néanmoins, il est conseillé que ces médicaments soient **administrés à distance** de l'injection de l'analogue du GLP-1, de préférence avant l'injection. Alors que 4 heures d'intervalle sont nécessaires après l'injection, seule 1 heure d'intervalle est à respecter si l'administration de ces médicaments se fait avant. Les patients présentant un traitement par médicaments à marge thérapeutique étroite ou par des médicaments nécessitant une surveillance clinique importante devront faire l'objet d'un suivi plus rapproché.

De plus, il ne faut pas minimiser les conséquences d'une diarrhée, conséquence secondaire très fréquente d'un traitement par analogue du GLP-1, sur l'absorption de médicaments per os. **Un épisode diarrhéique sévère**, s'additionnant au ralentissement de la vidange gastrique, peut fortement modifier la cinétique des médicaments cités.

Tableau 22 : Synthèse des éléments à retenir sur les analogues du GLP-1

| Spécialités - Molécules | BYETTA® <i>Exénatide</i> | BYDUREON® <i>Exénatide LP</i> | TRULICITY® <i>Dulaglutide</i> | VICTOZA® <i>Liraglutide</i> | OZEMPIC® <i>Sémaglutide</i> |
|---|---|---|--|---|---|
| Dosages - Formes pharmaceutiques | 5 et 10 ug Stylo prérempli (x1) | 2 mg Stylo prérempli (x4) | 0,75 et 1,5 mg Stylo prérempli (x4) | 6 mg/mL Stylo prérempli (x3) | 2 et 4 mg Stylo prérempli (x1) |
| Mécanismes d'action | - Miment l'action du GLP-1 sur ses récepteurs → Favorisent la sécrétion insuline et l'inhibition glucagon glucose-dépendants + effet de satiété | | | | |
| Critères | <ul style="list-style-type: none"> - ↓ HbA1c de 1,5 % - Ø Hypoglycémie + effet anorexigène - Prévention cardiovasculaire II^{aire} (↓ événements comme AVC ou IdM) - IMC > 30 kg/m² - Injection - Coût élevé | | | | |
| Indications | <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} intention en bithérapie en assoc. Metformine - Trithérapie en assoc. Metformine + SH/Insuline | | | | |
| Posologie | - 1 injection matin et soir | - 1 injection par semaine | - 1 injection par semaine | <ul style="list-style-type: none"> - 1 injection par jour Paliers de 0,6 mg - <u>Posologie init./max. :</u> 0,6 à 1,8 (VICTOZA®) 0,6 à 3 mg (SAXENDA®) | <ul style="list-style-type: none"> - 1 injection par semaine - <u>Posologie init./max. :</u> 0,25 à 1 mg |
| Modalités | <ul style="list-style-type: none"> - Bénéfice cardiovasculaire → Dulaglutide/Liraglutide/Sémaglutide, Ø Exénatide - Effet anorexigène → Exénatide/Dulaglutide +, Liraglutide ++, Sémaglutide +++ - Ø Titration posologique complexe | | | | |
| Principaux EI | <ul style="list-style-type: none"> - Affections pancréatiques et thyroïdiennes (pancréatites, néoplasies) - <i>Indéterminé</i> - Affections gastro-intestinales (diarrhée, nausée, ↓ appétit ...) - <i>Très fréquent à fréquent</i> - Réactions au point d'injection - <i>Fréquent</i> - Autres - <i>Fréquent à rare</i> (hypoglycémie, ↑ fréquence cardiaque, IR aiguë, vertiges, céphalées, asthénie...) | | | | |
| Principales CI | <ul style="list-style-type: none"> - Grossesse et allaitement, sujet < 18 ans, DTI - Antécédents de pancréatites aiguës et néoplasies pancréas/thyroïde - Association aux inhibiteurs de la dPP-IV | | | | |
| Principales interactions | - Médicaments dont la cinétique est modifiée par ↓ vidange gastrique (adm. 1 h avant) (médicaments à LP, médicaments à marge thérapeutique étroite) | | | | |

V.4. Si HbA1c > objectif malgré une bithérapie par metformine + autre agent et la continuité des mesures hygiéno-diététiques et de l'activité physique

V.4.1. Réévaluation de la réponse thérapeutique et critères d'arrêt (40)(42)(43)(44)

Après la mise en place d'une bithérapie, si l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint, différentes possibilités sont envisageables en fonction de la classe thérapeutique choisie en association à la metformine. Cette démarche doit être **personnalisée et évolutive**.

Les réponses thérapeutiques peuvent s'avérer d'une **grande variabilité d'un patient à l'autre**. Il n'existe pas de critères préalables qui garantissent avec certitude que le patient se trouvera être répondeur ou non à son traitement. La décision repose sur l'efficacité du traitement sur l'HbA1c et sur la survenue de manifestations indésirables qui lui sont imputables.

Avant de prendre la décision d'intensifier le traitement ou de changer de stratégie thérapeutique, il convient de porter une attention particulière aux **modifications thérapeutiques du mode de vie** ainsi qu'à **l'adhésion du patient** à son traitement qui peut ne pas être suffisamment observant. **Une titration** du traitement non adéquate peut être également un facteur de mauvaise réponse thérapeutique à un traitement. Ces précautions ont pour but **d'éviter une inertie médicale ou, à l'inverse, un « empilement thérapeutique »** qui pourraient être préjudiciables par la suite.

Ainsi, une **réévaluation 3 à 6 mois après** l'introduction du traitement est recommandée. Ce délai peut être plus court en présence de signes cliniques liés à l'hyperglycémie ou d'intolérance au traitement. On considère que si une **baisse d'HbA1c < 0,5 %** est constatée et si l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint, la réponse thérapeutique au traitement est insuffisante et il convient de mettre en place une bithérapie alternative.

Cette réévaluation permet aussi de composer avec l'apparition d'éventuelles **co-morbidités**. Elles peuvent nécessiter une modification posologique des traitements ou leur arrêt immédiat et leur remplacement par un traitement adapté.

V.4.2. Intensification du traitement par trithérapie ou bithérapie alternative selon les critères de choix (40)(42)(43)(44)(57)

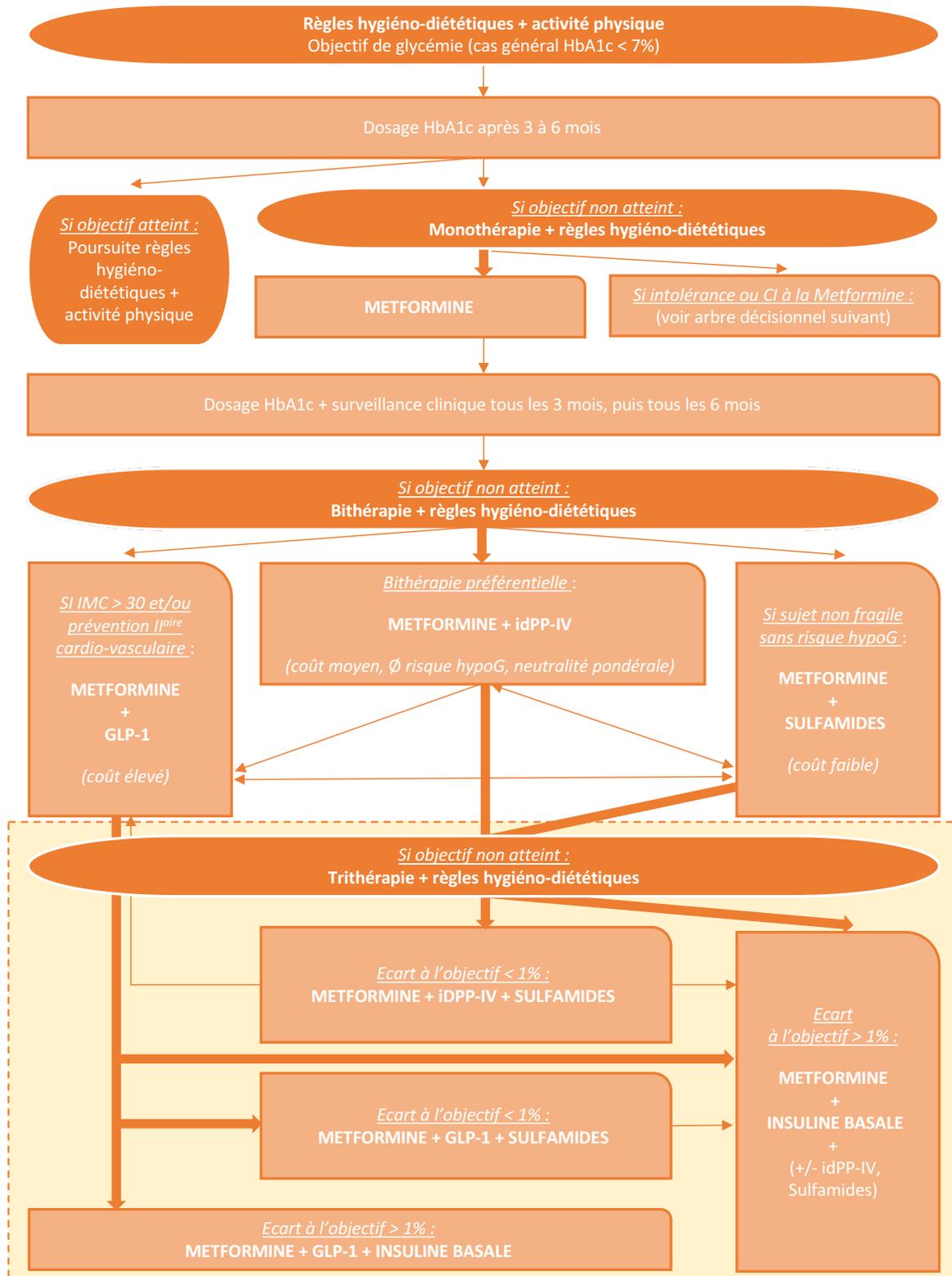


Figure 29 : Arbre décisionnel après l'échec d'une bithérapie metformine + autre agent

V.4.2.1 Quelles options après l'échec d'une bithérapie metformine + idPP-IV ?

Si l'écart à l'objectif < 1 %, une trithérapie metformine + idPP-IV + SH est recommandée. Elle possède l'avantage d'éviter le passage à l'injection.

Si l'écart à l'objectif > 1 %, une insulinothérapie basale en association à la metformine est recommandée. D'autres ADO pourront être ajoutés si nécessaire, avec une préférence pour une trithérapie metformine + insuline + idPP-IV afin de limiter le risque hypoglycémique.

Il est également possible d'adopter la bithérapie metformine + analogues du GLP-1 avec une meilleure efficacité sur l'HbA1c et si une perte de poids et/ou un bénéfice cardiovasculaires sont recherchés. La bithérapie metformine + SH est possible dans le cas particulier de réponse thérapeutique insuffisante après 3 à 6 mois.

V.4.2.2 Quelles options après l'échec d'une bithérapie metformine + SH ?

Si l'écart à l'objectif < 1 %, une trithérapie metformine + idPP-IV + SH est recommandée. Elle possède l'avantage d'éviter le passage à l'injection est préconisée.

Si l'écart à l'objectif > 1 %, une insulinothérapie basale en association à la metformine est recommandée. D'autres ADO pourront être ajoutés si nécessaire, avec une préférence pour une trithérapie metformine + insuline + idPP-IV afin de limiter le risque hypoglycémique.

Il est également possible d'adopter la bithérapie metformine + GLP-1 qui posséderait une efficacité sur l'HbA1c similaire, et si une perte de poids et/ou un bénéfice cardiovasculaires sont recherchés. Le clinicien peut décider de conserver le SH, en baissant sa posologie ou en le réintroduisant plus tard.

V.4.2.3 Quelles options après l'échec d'une bithérapie metformine + analogue du GLP-1 ?

Si l'écart à l'objectif < 1 %, une trithérapie metformine + GLP-1 + SH est préconisée.

Si l'écart à l'objectif > 1 %, une trithérapie metformine + GLP-1 + insuline basale est recommandée. Toutefois, l'analogue du GLP-1 doit être interrompu s'il n'a pas permis une perte de poids significative (> 5 % du poids initial) ou s'il n'est pas utilisé en prévention cardiovasculaire secondaire.

Il est également possible de la remplacer par la bithérapie metformine + SH en cas de réponse thérapeutique insuffisante après 3 à 6 mois. Le passage à la bithérapie metformine + idPP-IV, moins efficace sur l'HbA1C, n'est pas conseillé.

V.4.3. Instauration de l'insulinothérapie

V.4.3.1 Quels traitements hypoglycémiants conserver ? (102)(103)

Quelle que soit la stratégie de traitement adoptée, l'intensification du traitement lorsque l'écart à l'objectif de l'HbA1c est trop important (> 1 %) passe obligatoirement par une **insulinothérapie**.

Lors de l'instauration d'une insulinothérapie, le clinicien se retrouve souvent confronté à un « empilement thérapeutique » avec des combinaisons multiples. Il n'est toutefois pas recommandé de maintenir tous ces traitements.

Il existe un **consensus pour le maintien de la metformine**. Il est souhaitable de conserver ce traitement insulino-sensibilisateur, qui renforce l'action du traitement insulinique. Il permet une **épargne insulinique** (20 à 30 %) avec une prise pondérale insulino-induite moindre et une diminution du risque glycémique ainsi qu'une amélioration de l'HbA1c (> -1 %).

L'association des SH à l'insuline n'est pas conseillée. Un sur-risque hypoglycémique et une prise pondérale accrue ont été constatés, et ce, sans réelle amélioration de l'HbA1c. **Un arrêt progressif des SH** est recommandé pour éviter un déséquilibre glycémique.

L'association des inhibiteurs de la dPP-IV à l'insuline est plutôt positive, sans majoration sur le risque hypoglycémique et la prise pondérale et avec une légère amélioration de l'HbA1c (-0,5 %). Il n'y a **pas de recommandations pour leur maintien ou non**. Ce choix revient alors au clinicien et à son jugement.

Les différentes études ont démontré l'intérêt de l'association des analogues du GLP-1 à l'insuline. Elle permet une épargne insulinique avec une prise pondérale insulino-induite moindre et sans majoration du risque hypoglycémique. Il est recommandé d'**individualiser le choix de maintenir ou non les analogues du GLP-1** en fonction du statut cardiovasculaire du patient et/ou de la réponse pondérale.

V.4.3.2 L'insuline, hormone hypoglycémiante (104)(105)

La longue histoire du diabète et de ses traitements a connu une révolution importante en 1920 au laboratoire de John J.R Macleod, parti en vacances et qui décida de laisser les clefs de son laboratoire au jeune chirurgien canadien Frederick Grant Banting et à un de ses plus brillants étudiants, Charles Best. Ils supposèrent que le pancréas pouvait, en plus de sa fonction exocrine, avoir une fonction endocrine avec la production d'une hormone hypoglycémiante par les îlots de Langerhans. L'insuline tient d'ailleurs son nom du latin insula qui signifie « île » en référence à son lieu de synthèse.

Dans l'idée d'extraire et de purifier l'hormone pour l'utiliser dans le traitement du diabète, ils souhaitent étayer leur théorie. C'est lors de l'été 1921 que Banting et Best parviennent à augmenter la durée de vie de chiens pancréatectomisés grâce à l'injection d'extraits d'îlots de Langerhans, et non plus de pancréas entier comme cela avait été réalisé jusqu'alors.

Le 11 janvier 1922, a lieu la première injection à l'Homme d'extraits pancréatiques, sauvant la vie de Leonard Thompson, garçon de 14 ans atteint d'un diabète avancé.

Ce n'est qu'en 1955 que biologiste anglais Frédérick Sanger réussit à déterminer entièrement la structure chimique de l'insuline. Il est alors compris qu'une différence existe entre l'insuline humaine et les insulines animales jusqu'alors utilisées comme traitement. L'insuline est d'ailleurs la première protéine dont on a pu déterminer exactement la structure chimique.

L'insuline est une **protéine constituée par deux chaînes polypeptidiques** représentées respectivement par 21 (chaîne A) et 30 (chaîne B) AA. Les deux chaînes sont reliées par deux ponts disulfures avec un troisième pont interne sur la chaîne courte.

Elle a **tendance à s'auto-agrégé**r au niveau de son lieu d'injection, le tissu cellulaire SC. La partie de la molécule qui intervient dans l'agrégation se situe au niveau des derniers AA de la chaîne B (résidus B28, B29 et B30).

Ce phénomène transforme l'insuline monomérique en **complexes hexamériques** et leur dissociation, pour libérer l'insuline monomérique, leur confère ses caractéristiques avec un délai d'action et une activité prolongés pendant plusieurs heures (moyenne de 6 heures). Les formes monomériques alors libérées et déversées dans la circulation sanguine vont rejoindre leurs cellules cibles pour exercer leur action métabolique

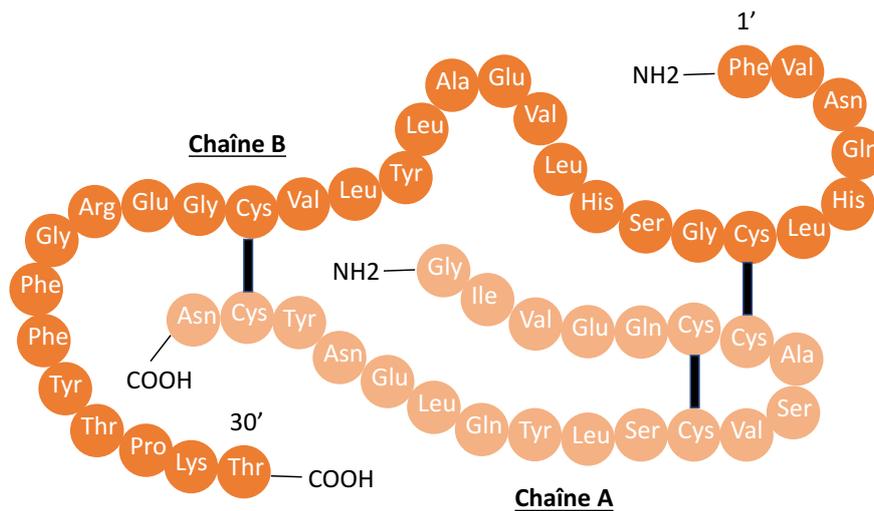


Figure 30 : Structure de l'insuline

L'insuline est **l'agent pharmacologique hypoglycémiant le plus puissant**, par activation des récepteurs de l'insuline, avec une activité anti-hyperglycémique importante (en moyenne **HbA1c -1,5 à 3,5 %**) et théoriquement illimitée.

Une prise de poids, comparable à celle des SH, est cependant observée chez la majorité des patients, avec une relation entre la baisse de l'HbA1c et la prise de poids. Autre EI fréquemment rencontré avec l'insuline, **les hypoglycémies**, notamment modérées et/ou sévères.

Les études de cohortes et les registres ont montré une augmentation du risque d'événements ou de mortalité cardiovasculaires, pouvant être expliqués par le plus grand âge des patients diabétiques de type II sous insulinothérapie. **La sécurité cardiovasculaire** des analogues lents comparés à un traitement par ADO (metformine seule ou associée à un SH) a été cependant démontrée chez des patients diabétiques de type II à haut risque cardiovasculaire dans l'étude ORIGIN et plus récemment dans l'étude DEVOTE. (106)(107)

Des suspicions entre la prise d'insuline et l'augmentation du risque de cancer ont été évoqués, l'insuline étant une hormone dotée d'un **potentiel mitogène**. Aucune analyse des études par les agences de santé n'a pu mettre en évidence ce lien.

Inactivée par voie orale, l'insuline est administrée par injection SC. Une administration par voie IV est également possible mais elle est réservée aux situations d'urgence. L'administration des différentes insulines chez le patient diabétique de type II se fera dans la grande majorité des cas par **voie SC de façon discontinue**, avec un stylo prérempli ou avec une seringue.

L'administration en continu est une possibilité dans des cas complexes, avec l'utilisation de pompes à insuline dont la compatibilité est limitée aux insulines rapides.

V.4.3.3 Les différentes insulines utilisées en thérapeutique (104)(105)(108)(109)(110) (111)(112)(113)(114)(115)(116)

On peut catégoriser les différentes insulines en deux types. Il y a, d'une part, **les insulines conventionnelles humaines** qui peuvent être d'action rapide et/ou intermédiaires et d'autre part, **les analogues de l'insuline** dans lesquels on peut distinguer les « analogues rapides » et les « analogues lents ».

Toutes ces insulines et analogues sont présentés dans des spécialités de solutions injectables contenant 100 U/mL. Cependant, ces dernières années, de nouvelles formes concentrées ont été commercialisées. On retrouve l'insuline lispro - HUMALOG® en stylo prérempli à 200 U/mL, l'insuline glargine - TOUJEO® en stylo prérempli à 300 U/mL et l'insuline dégludec - TRESIBA® à 200 U/mL.

V.4.3.3.1. Spécificité des profils insuliniques

Une classification en fonction de leur rapidité de passage dans la circulation et de leur durée d'action, leur conférant des utilisations différentes, est souvent employée. On distingue ainsi les **insulines ultra-rapides et rapides**, avec une durée d'action courte, des **insulines intermédiaires et lentes**, avec une action prolongée.

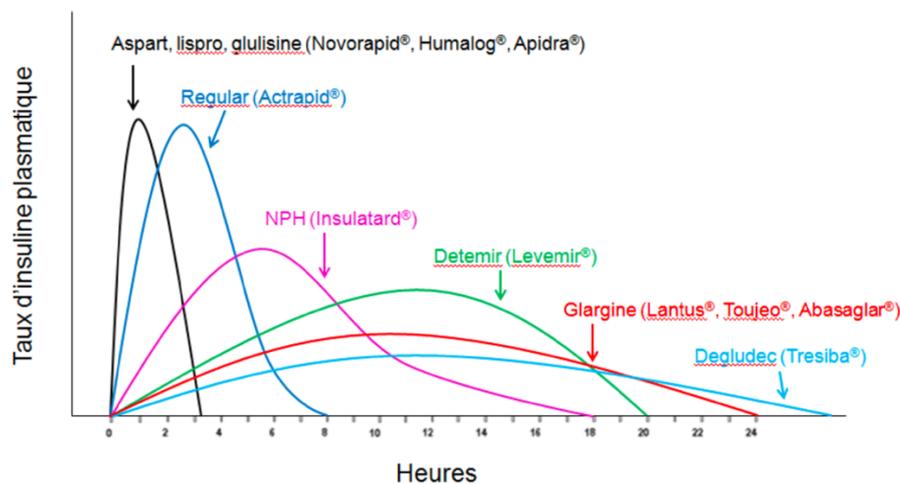


Figure 31 : Profil des différentes insulines

Source : Hôpitaux universitaires de Genève, Prof. Philippe, Dr. Gastadi et Dr. Jornayvaz, 2017

La durée d'action n'est pas le seul facteur dont il faut tenir compte. Il convient également de considérer le profil insulinaire qui peut être assimilé à une courbe avec montée progressive de l'activité puis diminution pendant la période qui suit le pic d'activité. **Les études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie** permettent l'analyse des profils insuliniques et de leurs variabilités.

Il faut noter que les délais d'action, les durées d'action et les amplitudes des pics d'activité sont des **paramètres qui font l'objet d'une assez grande variabilité** pour un même sujet et d'un sujet à l'autre. Ces variabilités **inter- et intra-individuelles** sont faibles pour les insulines rapides et ultra-rapides, alors qu'elles peuvent être importantes pour les insulines intermédiaires NPH et les analogues à action prolongée de l'insuline.

V.4.3.3.2. Schéma d'administration basal/bolus

On rappelle que chez une personne non diabétique, l'insuline est sécrétée en petite quantité tout au long du nyctémère. C'est ce qu'on appelle **la sécrétion basale** et elle correspond à la quantité en insuline couvrant les besoins de base pendant les périodes inter-prandiales.

Au moment du repas, la dégradation des aliments entraîne une élévation importante de la glycémie et une sécrétion immédiate par l'organisme d'insuline pour la réguler. La quantité d'insuline sécrétée pour couvrir ces besoins est appelé **le bolus** et elle permet de minorer la hausse glycémique après un repas.

Le but de l'insulinothérapie est donc de reproduire la sécrétion physiologique des cellules β -pancréatiques sécrétant l'insuline. Le schéma d'administration basale-bolus représente le schéma idéal chez un patient diabétique. Il consiste en l'administration SC d'une **insuline basale** (insuline à moyenne ou longue durée d'action) une à deux fois par jour, en association à une **insuline prandiale ou bolus** (insuline à courte durée d'action) aux moments des repas.

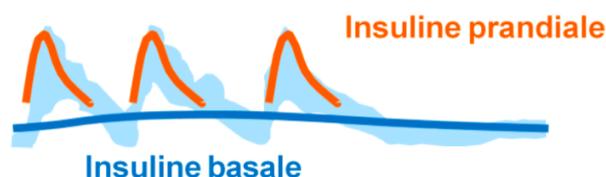


Figure 32 : Schéma basal-bolus

Source : Guide médical de la prise en charge du diabète, Hôpitaux Universitaires de Genève, 2017

Ce schéma est celui **préconisé dans le DTI**, avec une mise en place d'emblée lors du diagnostic. Une telle mesure est rare dans le DTII, où le passage à l'insulino-requérance est majoritairement progressif, mais il peut cependant s'avérer nécessaire si le déséquilibre glycémique est trop important.

V.4.3.3.3. Insulines d'action rapide

Les insulines dites « rapides », aussi appelées « ordinaires » ou « régulières », ont un délai d'action de 30 minutes et une durée d'action entre 6 et 8 heures.

Leur utilisation est **désormais déconseillée** par les sociétés de diabétologie internationales pour une utilisation en SC dans le schéma basale-bolus pour lequel elles sont peu adaptées. Leur durée d'action trop longue et un pic d'activité trop tardif sont mis en cause. Ils ne permettent pas de couvrir les besoins insuliniques dans les 2 heures qui suivent le repas, ce qui induit une hyperglycémie non contrôlée ainsi qu'une imprégnation insulinique trop tardive. La somme de ces deux composantes induit un risque d'hypoglycémie important dans la période post-prandiale tardive.

Tableau 23 : Insulines d'action rapide disponibles en France

| DCI | Spécialités | Formes (100 U/mL) |
|-------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Insuline humaine, ADNr | ACTRAPID® | Cartouche Penfill - Flaçon |
| Insuline humaine biogénétique | UMULINE RAPIDE® | Cartouche - Flaçon |
| Insuline humaine biogénétique | INSUMAN INFUSAT® | Cartouche |

V.4.3.3.4. Analogues d'action rapide

Les analogues de l'insuline dits « rapide » ont un délai d'action de 15 minutes, un pic d'activité précoce entre les 45^{ème} et 60^{ème} minutes et une durée d'action entre 3 et 4 heures après l'injection. Elles sont généralement **administrées juste avant le repas**. Ces analogues correspondent aux **insulines prandiales, ou bolus**, des schéma basal-bolus ou basal-plus.





Figure 33 : Variations glycémiques journalières et couverture insulinique des analogues d'action rapide

Source : Guide médical de la prise en charge du diabète, Hôpitaux Universitaires de Genève, 2017

Les analogues rapides de l'insuline, dont l'action est beaucoup plus ajustée aux besoins insuliniques prandiaux que les insulines « ordinaires », assurent un meilleur contrôle post-prandial et réduisent le risque hypoglycémique post-prandial tardif. Les analogues rapides de l'insuline se présentent sous forme monomérique. Leurs modifications, en comparaison de l'insuline humaine, portent sur l'extrémité distale de la chaîne B impliquée dans les phénomènes d'auto-agrégation.

Les insulines analogues d'action rapide actuellement disponibles sur le marché français, avec des profils d'action superposables :

- **L'insuline glulisine** → La lysine en position B29 est remplacée par de l'acide glutamique. Une 2^{ème} substitution est également présente en B3 où l'asparagine est remplacée par la lysine (B29 : Lys → Glu / B3 : Asn → Lys).
- **L'insuline lispro** → Les deux AA situés en B28 et B29 sont dans une position inversée par rapport à l'insuline humaine (B28 : Pro → Lys / B29 : Lys → Pro).
- **L'insuline asparte** → La proline en position B28 est remplacée par l'acide aspartique (B28 : Pro → Asp).

Tableau 24 : Analogues d'action rapide disponibles en France

| DCI | Spécialités | Formes (100 U/mL si non précisé) |
|--------------------|------------------------------|---|
| Insuline glulisine | APIDRA[®] | Cartouche - Flacon - Stylo prérempli Solostar |
| Insuline lispro | HUMALOG[®] | Cartouche - Flacon - Stylo prérempli Kwikpen à 100 U/mL et 200 U/mL |
| Insuline asparte | NOVORAPID[®] | Cartouche Penfill et Pumpcart - Flacon - Stylo prérempli Flexpen |
| | FIASP[®] | Cartouche - Flacon - Stylo prérempli |

Cependant, les analogues rapides de l'insuline, destinés à reproduire les décharges insuliniques consécutifs à un repas, ne possèdent pas un profil d'activité tout à fait identique aux élévations glycémiques post-prandiales. C'est la raison pour laquelle des **analogues de l'insuline dits « ultra-rapides »** ont été récemment développées ou sont actuellement en cours de développement.

L'objectif de ces insulines est de présenter des profils pharmacocinétique et pharmacodynamique aussi proches que possible des excursions glycémiques observées lors de la période qui suit un repas. Idéalement, il faudrait tendre à des insulines prandiales avec un pic d'activité maximal se situant à la 30^{ème} minute et une durée d'action inférieure à 2 heures, évitant les hypoglycémies possibles lors des 3^{ème} et 4^{ème} heures.

Différentes voies ont alors été explorées pour atteindre cet objectif. Pour l'instant, seule l'une de ces voies a été fructueuse, même si les autres alternatives restent prometteuses. Elle consiste à ajouter aux préparations insuliniques des **excipients accroissant leurs capacités de libération** pour un délai d'action plus rapide.

C'est par ce protocole que la dernière spécialité d'analogue d'action rapide mise sur le marché, FIASP[®], a été développée par Novo Nordisk. Elle possède le même principe actif que NOVORAPID[®], l'insuline asparte. Elle diffère seulement par l'ajout de deux excipients, nicotinamide (vitamine PP) et L-arginine, qui permettent respectivement un délai d'action plus rapide et une stabilisation de la formule. Ses caractéristiques lui permettent d'être catégorisée dans les analogues dits « ultra-rapides », avec un gain dans le délai d'action d'une dizaine de minutes mais d'une durée d'action à peu près similaire à l'insuline asparte seule.

Le laboratoire Lilly a également développé une nouvelle formule de l'insuline lispro, encore non commercialisée. Du citrate pour augmenter la perméabilité vasculaire et du treprostinil pour favoriser la vasodilatation locale ont été additionnés à la préparation insuliniq. Les études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont montré un délai d'action et un pic d'activité plus précoces, ainsi qu'une exposition plus importante lors de la 1^{ère} heure, et plus faible par la suite.

En 2019, les gains en termes de délai et durée d'action restent modestes, le gain se limitant à quelques minutes. Certains spécialistes considèrent qu'une injection d'analogues dits « rapides » 5 à 10 minutes avant le repas permet d'obtenir un profil identique à une injection d'analogues dits « ultra-rapides ».

V.4.3.3.5. Insulines d'action intermédiaire

Les insulines dites « intermédiaires » sont des insulines NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*). Elles possèdent un délai d'action d'1 à 2 heures et une durée d'action entre 10 et 16 heures, avec un pic d'activité entre 4 et 8 heures. Leur administration nécessite donc **2 injections par jour**, avant le petit déjeuner et au diner ou au coucher. A noter que les préparations avec de l'insuline NPH présentent un aspect opalescent, raison pour laquelle il est indispensable **d'homogénéiser la préparation** en l'agitant.



Figure 34 : Variations glycémiques journalières et couverture insulinique des insulines d'action intermédiaire

Source : Guide médical de la prise en charge du diabète, Hôpitaux Universitaires de Genève, 2017

Ce sont les premières insulines d'action prolongée à avoir été utilisées. Le principe a été développé au début du XXème siècle par le danois Hagedorn, qui fondera par la suite l'actuel Novo Nordisk. Il consiste à introduire une protéine dans la préparation d'insuline, la protamine, s'associant à l'insuline et formant un **complexe insuline-protamine**. La dissociation de ce complexe dans le tissu cellulaire SC confère à ces préparations une durée de vie prolongée.

Cependant, son utilisation actuelle devrait être réservée aux **patients, diabétiques ou non, sous corticoïdes de courte durée d'action**, et dans ce cas-là, une seule injection le matin est nécessaire. Leur profil d'action est trop court et insuffisamment stable pour être utilisé dans le schéma basal-bolus. En effet, même deux injections par jour ne sont pas toujours suffisantes pour couvrir le nyctémère, alors que le pic d'action est trop important et survient au moment où les besoins insuliniques sont les plus faibles. Le résultat est la survenue d'hypoglycémies en milieu de nuit vers 2-3 heures, alors que l'hyperglycémie de fin de nuit n'est pas contrôlée.

Tableau 25 : Insulines d'action intermédiaire disponibles en France

| DCI | Spécialités | Formes (100 U/mL) |
|-------------------------------|--------------------------------|---|
| Insuline humaine, ADNr | INSULATARD[®] | Cartouche Penfill - Flacon - Stylo prérempli Flexpen et Innolet |
| Insuline humaine biogénétique | UMULINE NPH[®] | Cartouche - Flacon - Stylo prérempli Kwikpen |

V.4.3.3.6. Insulines et analogues « prémix » d'action intermédiaire

Le principe d'obtention de l'insuline NPH est retrouvé dans des mélanges d'action intermédiaire, dits « prémix » ou **insulines biphasiques**. Ce sont des préparations dans lesquelles sont pré-mélangés, dans un rapport fixe, deux composants insuliniques. Une fraction de l'insuline ou de l'analogue rapide, plus ou moins importante selon la spécialité, est combinée à la protamine.

Le chiffre indiqué dans le nom de la spécialité correspond au pourcentage d'insuline ou d'analogue rapide non lié à la protamine contenu dans le mélange. Par exemple, NOVOMIX 30[®] contient 30 % d'analogue rapide et 70 % d'analogue rapide combinée à la protamine.

Leur intérêt est d'apporter à la fois le pic d'insuline nécessaire au moment des repas ainsi que l'insuline nécessaire en dehors des repas. Mais leur utilisation, encore fréquente dans le DTII, devrait n'être qu'une **solution de secours**. Par exemple, cette association serait plus adaptée à certains patients, souvent âgés, qui peuvent trouver complexe l'utilisation du schéma basal-bolus avec deux types d'insuline différents. Il pourrait alors s'avérer judicieux de simplifier ce schéma avec seulement 2 à 3 injections journalières d'insuline d'action intermédiaire « prémix », mais au prix d'une prise pondérale supérieure due aux doses d'insuline nécessaires supérieures pour le contrôle glycémique.

Tableau 26 : Insulines et analogues « prémix » disponibles en France

| DCI | Spécialités | Formes (100 U/mL) |
|-------------------------------|--------------------------------------|---|
| Insuline humaine ADNr | MIXTARD 30[®] | Flacon |
| Insuline humaine biogénétique | UMULINE PROFIL 30[®] | Cartouche - Flacon - Stylo prérempli Kwikpen |
| Insuline lispro biphasique | HUMALOG MIX 25[®] | Cartouche - Stylo prérempli Kwikpen |
| | HUMALOG MIX 50[®] | |
| Insuline aspartate biphasique | NOVOMIX 30[®] | Cartouche Penfill - Stylo prérempli Flexpen |
| | NOVOMIX 50[®] | Stylo prérempli Flexpen |
| | NOVOMIX 70[®] | |



V.4.3.3.7. Analogues d'action lente

Les insulines dites « lentes » possèdent un délai d'action de 1 heure et une durée d'action de 14 à 24 heures. On distingue deux insulines dites « lentes » actuellement disponibles en France : l'insuline glargine - LANTUS®/ABASAGLAR® et l'insuline détémir - DETEMIR®.



Figure 35 : Variations glycémiques journalières et couverture insulinique des analogues d'action lente

Source : Guide médical de la prise en charge du diabète, Hôpitaux Universitaires de Genève, 2017

Les analogues d'action lente sont beaucoup plus aptes à la couverture des besoins insuliniques de base que les insulines intermédiaires NPH. Leur profil d'action permet une meilleure couverture des besoins insuliniques en fin de nuit, alors que leur montée en action relativement lente, avec un pic insulinique beaucoup plus faible que les insulines intermédiaires NPH, permet de minimiser le risque hypoglycémique en milieu de nuit.

Ces dernières années, des **insulines dites « ultra-lentes »** ont été développées pour une couverture plus optimale des besoins insuliniques inter-prandiaux. Ainsi, ont été commercialisées en France, l'insuline glargine dosée à 300 U/mL - TOUJEO® par Sanofi, et plus récemment (mai 2018) l'insuline dégludec - TRESIBA® par Novo Nordisk. Elles possèdent des durées d'action respectives de 30 à 36 heures et de 36 à 42 heures. Ces insulines sont dénommées « **flat insuline** » (insuline plate) au vu de leurs profils insuliniques.

Tableau 27 : Analogues d'action lente disponibles en France

| DCI | Spécialités | Formes (100 U/mL si non précisé) |
|-------------------|-------------|---|
| Insuline glargine | LANTUS® | Cartouche - Flacon - Stylo prérempli Solostar |
| | ABASAGLAR® | Cartouche - Stylo prérempli |
| | TOUJEO® | Stylo prérempli à 300 U/mL |
| Insuline détémir | LEVEMIR® | Cartouche - Stylo prérempli Flexpen et Innolet |
| Insuline dégludec | TRESIBA® | Cartouche à 100 U/mL - Stylo prérempli à 200 U/mL |

V.4.3.4 Sur quelle insuline basale le choix doit-il se porter ? (104)(105)(108)(109)(110)

L'évolution du DTII est caractérisée par une aggravation progressive de l'insulino-carence marquée par une élévation de la glycémie à jeun. Elle est la conséquence d'une augmentation de la PHG par la néoglucogenèse hépatique en fin de nuit, appelé **phénomène de l'aube**, alors que la glycémie de fin d'après-midi reste bien contrôlée. Un **phénomène de l'aube étendue**, correspondant à une élévation de la glycémie en début de matinée et qui s'étale sur une grande partie de la matinée, peut également être présent.

L'hyperglycémie basale est donc prépondérante par rapport à l'hyperglycémie post-prandiale. Ce constat justifie l'utilisation initiale d'un analogue lent de l'insuline. Elles sont communément appelées **insulines « bed time »** puisqu'elles sont administrées le soir (avant ou après dîner). Même si l'injection peut être réalisée à n'importe quel moment de la journée, il est tout de même recommandé de pratiquer leur administration le soir afin d'obtenir un pic d'activité en fin de nuit ou début de matinée pour contrecarrer le phénomène de l'aube et de l'aube étendue.

A noter qu'il est important de respecter un **horaire régulier d'injection d'un jour à l'autre**, mais qu'un décalage avant ou après l'heure d'administration habituelle peut être envisagé.

Longtemps, le débat a existé entre l'utilisation des schémas insuliniques de type basal ou de type prandial chez le patient diabétique de type II. Des études ont essayé d'y mettre fin, en comparant l'efficacité et la sécurité des deux schémas sur les glycémies. L'étude APOLLO et l'étude 4T ont permis de mettre en avant une vraisemblable meilleure efficacité du schéma prandial sur l'HbA1c, mais avec un risque hypoglycémique et une prise de poids supérieurs au schéma basal. De plus, les trois injections quotidiennes, contre une unique injection pour le schéma basal, représentent un inconvénient supplémentaire.

Même si les recommandations nationales et internationales préconisent le schéma basal, il convient de moduler dans certains cas le choix du schéma en fonction des caractéristiques du patient. Par exemple, il existe un **profil moins commun** de patients diabétiques de type II, ne présentant pas de phénomène de l'aube mais seulement un phénomène de l'aube étendue. Dans ce cas, un **bolus d'analogue rapide avant le petit déjeuner** est souvent préférable. Il permet de maîtriser les excursions glycémiques de la matinée tout en évitant les hypoglycémies nocturnes qui pourraient potentiellement survenir avec l'utilisation d'un analogue lent.

Cependant, il s'agit d'exceptions, et le protocole d'initiation à l'insulinothérapie chez un patient diabétique de type II implique, dans la majorité des cas, l'utilisation initiale d'un analogue d'action prolongée. Ces analogues d'action lente sont représentés par différentes spécialités qui possèdent des profils insuliniques et des variabilités intra- et inter-individuelles variables.

V.4.3.4.1. Insuline glargine U100 - LANTUS®/ABASAGLAR®

L'insuline glargine est **un analogue de l'insuline humaine peu soluble à pH neutre** et tire son effet prolongé d'une **modification du point isoélectrique (pI)**. Ce point correspond à la valeur de pH pour laquelle la molécule est électriquement neutre et donc pour laquelle sa solubilité est minimale. L'insuline ordinaire a un pHi de 5,4, c'est-à-dire bien inférieure au pH de la peau, ce qui lui confère après injection SC une parfaite solubilité.

L'insuline glargine a subi une modification structurale qui lui confère un pHi à 7, c'est-à-dire proche du pH de l'organisme. Lorsqu'elle est injectée sous la peau, à un pH voisin de son pHi, sa solubilité diminue avec une tendance à cristalliser en **microprécipités**, alors qu'avant son injection l'insuline était soluble dans le milieu acide (pH = 4) de la cartouche, du flacon de la préparation ou du stylo prérempli. C'est le temps nécessaire à la dissolution de ces cristaux néoformés qui confère à l'insuline glargine un effet prolongé (18 à 24 heures) avec la libération de petites quantités d'insuline glargine de manière continue.

Pour obtenir cet effet, les modifications de structure de l'insuline humaine portent sur l'extrémité de la chaîne B, responsable de l'agrégation et d'une longueur habituelle de 30 AA. Ainsi, deux résidus arginine sont ajoutés pour allonger la chaîne en position B31 et B32. De plus, pour faciliter la cristallisation et la stabilité de l'insuline permettant d'accroître son effet retard, du zinc est également ajouté à la préparation.

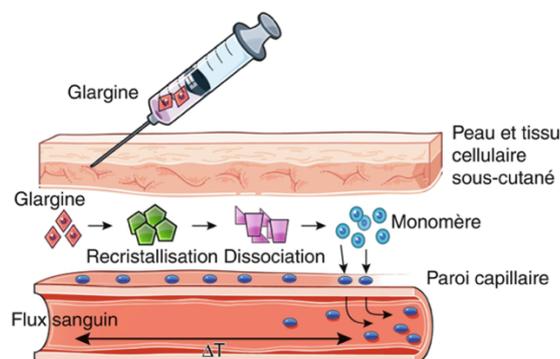


Figure 36 : Libération de l'insuline glargine après son injection SC

Source : Diabétologie par Louis Monnier, édition Elsevier Masson SAS, 2019

Après sa dissolution, l'insuline glargine est rapidement dégradée au niveau de l'extrémité carboxyle de la chaîne B. A partir de cette dégradation, sont obtenus 2 métabolites actifs M1 (la 21A-Gly-insuline) et M2 (21A-Gly-des-30B-THR-insuline). Cependant, le principal métabolite retrouvé dans la circulation sanguine est le métabolite M1. De plus, les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont démontré que l'insuline glargine et ses métabolites ont une affinité similaire à l'insuline humaine pour son récepteur et que les effets de l'insuline glargine sont principalement dus à l'exposition à son métabolite M1.

Les données de la littérature ont démontré des **avantages cliniquement pertinents** de l'insuline glargine U100 par rapport à l'insuline intermédiaire NPH dans le DTII : une action plus prolongée, une réduction du risque hypoglycémique, en particulier nocturne, ainsi qu'une moindre variabilité inter- et intra-individuelle.

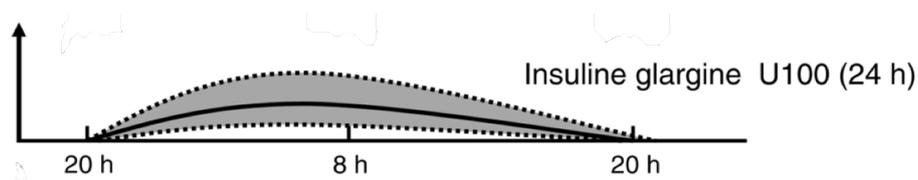


Figure 37 : Profil insulinique de l'insuline glargine U100

Source : Diabétologie par Louis Monnier, édition Elsevier Masson SAS, 2019

Les études de son profil insulinique ont montré que l'effet de l'insuline glargine en injection SC apparaissait plus lentement que celui de l'insuline NPH, de façon régulière, sans pic, et que sa durée d'action était prolongée (24 heures). Ces caractéristiques permettent une **injection unique quotidienne** pour le patient diabétique. Néanmoins, même si elle est plus stable que l'insuline intermédiaire NPH, **son profil insulinique peut varier considérablement** (de 18 à 24 heures) d'un sujet à l'autre et chez un même sujet.

A noter que les conclusions de **l'étude ORIGIN** (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) rassurent quant à la sécurité cardiovasculaire de l'insuline glargine. Aucune augmentation du risque relatif de morbidité et de mortalité CV n'a été rapporté en comparaison au traitement standard. (106)

L'insuline glargine U100, commercialisée sous le nom LANTUS[®], a longtemps été considérée et jusqu'à récemment, comme la référence d'analogue lent de l'insuline. C'est pourquoi, de nombreux laboratoires se sont lancés dans le développement et la production de son **biosimilaire**, qu'on retrouve sous le nom de spécialité ABASAGLAR[®]. La bioéquivalence par

rapport à la molécule de référence de la spécialité LANTUS[®] a été démontrée, ainsi qu'une efficacité et une tolérance similaires, lors des études ABEB et ABEC.

L'intérêt est que le prix journalier du traitement se trouve être légèrement inférieur à celui par LANTUS[®]. L'ANSM autorise donc une interchangeabilité entre la molécule de référence et son biosimilaire. Le concept est similaire à celui de « générique », ce dernier étant la copie identique de nature chimique alors que « biosimilaire » est la copie identique d'une substance biologique. Contrairement aux médicaments dits « génériques », le pharmacien ne peut pas substituer LANTUS[®] par ABASAGLAR[®] de sa propre initiative. En effet, le médecin doit préciser le nom de la spécialité sur l'ordonnance, en plus d'assurer un suivi et une traçabilité, et le patient doit être informé du changement.

LANTUS[®] est présenté en flacon de 10 mL (boîte unitaire à 30,83 euros), en cartouche de 3 mL et stylo prérempli SoloStar de 3 mL (boîte de 5 à 45,48 euros) à 100 U/mL d'insuline. ABASAGLAR[®] est présenté en cartouche de 3 mL et stylo prérempli KwikPen de 3 mL (boîtes de 5 à 44,54 euros) à 100 U/mL d'insuline.

V.4.3.4.2. Insuline glargine U300 - TOUJEO[®]

La spécialité TOUJEO[®] est une nouvelle spécialité d'analogue de l'insuline à longue durée d'action. Elle est composée d'insuline glargine, mais la différence réside dans le fait qu'elle est **trois fois plus dosée** (300 U/mL) que les autres spécialités d'insuline glargine qui étaient jusqu'alors commercialisées, LANTUS[®] et ABASAGLAR[®], dosées à 100 U/mL.

L'insuline glargine U300 possède un **profil d'action plus plat et plus prolongé** que celui de l'insuline glargine U100. C'est pourquoi, TOUJEO[®] et LANTUS[®]/ABASAGLAR[®] **ne sont pas bioéquivalents** d'un point de vue pharmacocinétique et pharmacodynamique. Il ne peut donc y avoir d'interchangeabilité sans ajustement de dose et surveillance métabolique entre ces spécialités.

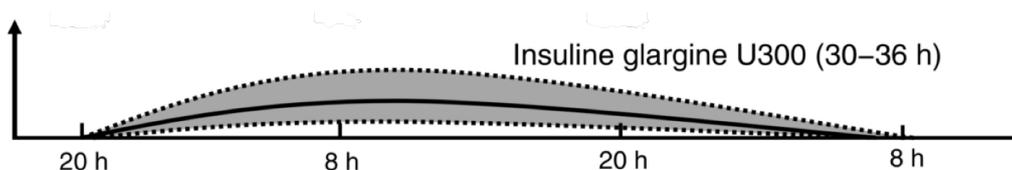


Figure 38 : Profil insulinique de l'insuline glargine U300

Source : Diabétologie par Louis Monnier, édition Elsevier Masson SAS, 2019

En effet, les études pharmacocinétiques ont démontré une exposition de l'insuline glargine U300 inférieure de 17 % sur 24 heures à celle de l'insuline glargine U100. Alors que l'utilisation de l'insuline glargine U100 est totale, l'insuline glargine U300 voit une partie de son capital utilisable au-delà de 24 heures, jusqu'à un maximum de 36 heures.

La transition de LANTUS®/ABASAGLAR® à TOUJEO® peut donc nécessiter une dose plus élevée de ce dernier (de l'ordre de 10 à 20 %) et, à l'inverse, la transition de TOUJEO® à LANTUS®/ABASAGLAR® peut nécessiter, pour réduire le risque hypoglycémique, une diminution de dose de ces derniers.

Ce profil insulinique diffère par un **moindre taux d'absorption SC** de l'insuline glargine U300, dont une proportion supérieure est retenue ou dégradée dans le tissu cutané, en comparaison à l'insuline glargine U100. Elle serait due à une plus faible surface d'échange entre le dépôt insulinique et le tissu cellulaire SC lorsque l'insuline est hyperconcentrée. Cette modification du profil insulinique par une hyperconcentration insulinique soulève cependant quelques questions. Alors que l'augmentation de leurs concentrations devrait ralentir leurs absorptions, aucune modification n'a été constatée lors du passage des insulines dosées à 40 U/mL aux insulines traditionnelles actuelles dosées à 100 U/mL. Plus récemment, l'insuline lispro, analogue d'action rapide, a été commercialisée à un dosage de 200 U/mL et elle possède pourtant un profil superposable à son dosage à 100 U/mL. La théorie d'un seuil au-dessous duquel la concentration n'a pas d'influence est évoquée. Les avancées scientifiques au cours des prochaines années devraient répondre à ces questions et semblent assez prometteuses.

L'efficacité de TOUJEO® a été étudiée lors de 4 essais randomisés de phase III de non infériorité par rapport à LANTUS®. Chez les patients diabétiques de type II ; EDITION 1, 2 et 3 (EDITION 4 étant spécifique au DTI) ont permis d'affirmer que TOUJEO® est non inférieur à LANTUS® en termes de réduction d'HbA1c. De plus, une réduction de 21 à 23 % du risque de survenue d'hypoglycémies nocturnes modérées et/ou sévères a été mise en évidence avec TOUJEO® par rapport à LANTUS®. De manière générale, dans toutes les études, le taux d'hypoglycémies sévères nocturnes était légèrement inférieur avec TOUJEO®. En termes de tolérance, les résultats des différentes études ont été comparables.

L'insuline glargine U300 se montre, dans les études de phase III, aussi efficace que l'insuline glargine U100 sur la baisse d'HbA1c et plus performante sur la réduction du risque d'hypoglycémie nocturne symptomatique ou sévère. Ces données sont en faveur de l'initiation avec l'insuline glargine U300 chez les patients pour lesquels le prescripteur juge que le risque

Les études sur l'insuline détémir chez des patients diabétiques de type II sous traitement par insuline basale en association à des ADO ont conclu à la non infériorité dans le contrôle glycémique en comparaison avec l'insuline intermédiaire NPH et l'insuline glargine.

L'insuline détémir possède la **durée d'action la plus courte des analogues lents de l'insuline**. Elle est de l'ordre de 14 à 18 heures, mais elle peut atteindre jusqu'à 24 heures selon la dose. Il est malgré tout **souvent nécessaire d'avoir recours à deux injections quotidiennes** pour couvrir tout le nycthémère et les besoins insuliniques, ainsi qu'à des doses plus élevées.

En revanche, des essais cliniques à long terme ont montré que l'insuline détémir possède une **variabilité d'action plus faible que l'insuline intermédiaire NPH et l'insuline glargine**. Son profil d'action dans le temps est significativement moins variable et donc, plus prévisible.

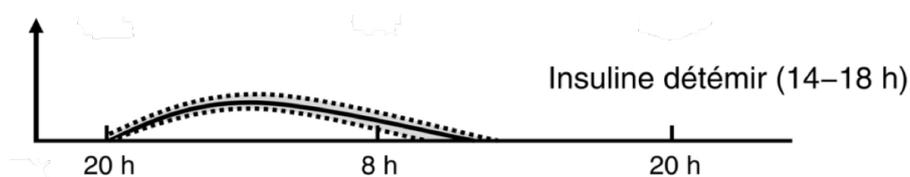


Figure 40 : Profil insulinique de l'insuline détémir

Source : Diabétologie par Louis Monnier, édition Elsevier Masson SAS, 2019

Les effets secondaires au point d'injection sont plus fréquents avec la détémir qu'avec la glargine ou l'insuline intermédiaire NPH. A l'inverse, **la prise de poids est moindre** avec un effet plus marqué chez les patients obèses. Deux hypothèses pourraient justifier ce bénéfice. La première serait en rapport avec la structure de l'insuline détémir, et principalement sa liaison à l'albumine qui modifierait sa distribution au niveau des tissus cibles. La seconde serait que l'insuline détémir transmettrait les signaux de satiété au niveau du SNC de manière plus active que les autres insulines.

Il ressort de ces caractéristiques que l'insuline détémir présente peut-être un **avantage lorsque l'on souhaite une insuline d'action prolongée plus courte**, par exemple chez les patients sous corticoïdes ou chez certains patients âgés où l'on retrouve une hyperglycémie importante dans la journée mais pas ou peu de phénomène de l'aube.

LEVEMIR® est présenté en cartouche Penfill de 3 mL et en stylo prérempli Flexpen/Innolet de 3 mL (boîtes de 5 à 49,90 euros) à 100 U/mL.

V.4.3.4.4. Insuline dégludec - TRESIBA®

Le principe d'obtention de l'effet retard de l'insuline dégludec est proche de celui de l'insuline détémir, avec **l'insertion d'une chaîne carbonée** sous la forme d'un AG à 16 atomes de carbone (contre 14 pour l'insuline détémir) sur l'AA en position B29. La principale différence réside dans l'utilisation d'un « **spacer** » comme intermédiaire, avec l'insertion d'un AA d'acide Lγ-glutamique entre la lysine en B29 et la chaîne carbonée.

Par ailleurs, une certaine **quantité de phénol et de zinc** a été ajoutée à la solution. Ces modifications confèrent à l'insuline des propriétés pharmacocinétiques originales.

L'insuline dégludec est présente sous forme de di-hexamères dans les solutions des préparations commerciales. Ce n'est qu'après l'injection SC que le phénol se disperse et que les di-hexamères changent de configuration (forme relâchée à tendue) et s'assemblent pour donner des **microprécipités multi-hexamériques** solubles et stables au niveau du point d'injection. Ce phénomène de **protraction** est plus avancé que pour l'insuline détémir qui s'arrête au stade de di-hexamères. Il y a ensuite libération progressive de monomères à partir du support albuminique, amplifiant l'effet prolongé. Le zinc permet d'obtenir une dissociation lente des multihexamères en monomères.

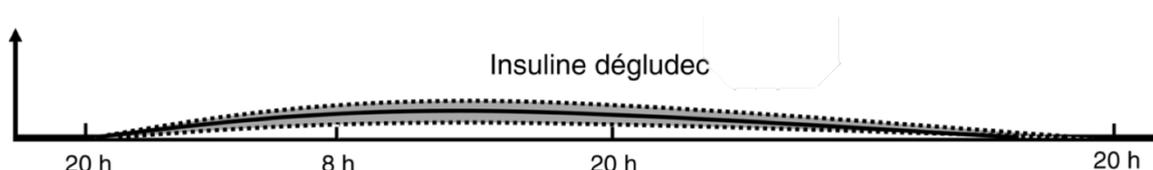


Figure 41 : Profil insulémique de l'insuline dégludec

Source : Diabétologie par Louis Monnier, édition Elsevier Masson SAS, 2019

L'insuline dégludec est l'analogue lent possédant **le profil insulémique le plus plat** (« flat » insulémique) **et la plus longue durée d'action** (36 à 42 heures) à l'heure actuelle. **Une seule injection quotidienne** est donc nécessaire. Elle présente l'avantage non négligeable d'avoir une **faible variabilité intra- et inter-individuelle**, d'autant plus prononcée lorsqu'on la compare au profil insulémique de l'insuline glargine U100.

Les études sur l'insuline dégludec chez des patients diabétiques de type II sous traitement par insuline basale en association à des ADO ont conclu à la non infériorité dans le contrôle glycémique en comparaison avec l'insuline intermédiaire NPH, l'insuline glargine et l'insuline

détémir. Quant à l'étude DEVOTE, publiée en juin 2017, elle a mis en évidence la non infériorité de l'insuline dégludec sur l'insuline glargine sur le taux d'événements cardiovasculaires. C'est pourquoi, au vu de ces résultats, la Commission de Transparence de la HAS a pris la décision de passer l'ASMR V (inexistant) à IV (mineur) pour la spécialité TRESIBA® en février 2019. (107)

Les résultats d'une méta-analyse sur les événements hypoglycémiques ont crédité l'insuline dégludec d'un **moindre risque hypoglycémique** en comparaison de **l'insuline glargine U100**. L'étude BRIGHT a comparé les deux insulines dites « plates » : l'insuline U300 et l'insuline dégludec. Avec sa longue durée d'action et un profil plus plat, il était attendu que l'insuline dégludec soit supérieure à **l'insuline glargine U300**. Il n'en est rien, avec une **efficacité équivalente** entre les deux. Il a même été constaté une moindre incidence d'hypoglycémies lors de la phase de titration avec l'insuline glargine U300. (117)

L'insuline dégludec - TRESIBA® est la dernière spécialité d'analogue lent de l'insuline mise sur le marché, avec une commercialisation en France depuis mai 2018. De par son dosage à 200 U/mL, le stylo prérempli permet d'administrer une dose, par paliers de 2, allant de 2 à 160 unités par injection. Le compteur de dose affiche le nombre d'unités indépendamment de la concentration. Aucune conversion ne doit donc être effectuée par rapport à son conditionnement en cartouche à 100 U/mL puisque le volume injecté est diminué de moitié.

TRESIBA® est présenté en cartouche Penfill de 3mL à 100 U/mL (boîte de 5 à 62,06 euros) et en stylo prérempli Flexpen de 3 mL (boîte de 3 à 52,19 euros) à 200 U/mL.

Une « co-formulation » mélangeant l'insuline dégludec à l'insuline aspartate a été développée par le laboratoire Novo Nordisk. On retrouve cette association d'un analogue lent à un analogue rapide dans la spécialité **RYZODEG® (insuline dégludec 70 UI/mL + insuline aspartate 30 UI/mL)**. L'AMM a été obtenue grâce à une procédure centralisée européenne, mais cette spécialité n'est cependant pas disponible en France en 2019.

V.4.3.5 Quand débuter une insulinothérapie chez le sujet diabétique de type II ? **(40)(42)(104)(105)**

L'insulinothérapie est nécessaire en cas de **décompensation du diabète**, caractérisée par des situations comme une glycémie à jeun > 2,50 g/L, une HbA1c > 10 %, une cétonurie ou des symptômes hyperglycémiques avec polyuro-polydipsie et perte de poids. Une

insulinothérapie est donc recommandée d'emblée lors du diagnostic d'un DTII en cas de décompensation. Néanmoins, le traitement insulinique peut n'être que transitoire, avec la possibilité de revenir à un traitement uniquement par ADO +/- analogue du GLP-1 après équilibration glycémique. Certaines situations, exposant à un déséquilibre glycémique, peuvent induire une **indication transitoire** de l'insulinothérapie. C'est le cas lors de corticothérapie, d'infection sévère, d'intervention chirurgicale ou d'AVC. La grossesse fait également partie des situations nécessitant l'utilisation d'un traitement insulinique, les autres agents hypoglycémiantes étant proscrits chez la femme enceinte.

En ce qui concerne l'**insulinothérapie définitive**, elle concerne deux situations. La première correspond à la **CI du traitement par ADO +/- analogue du GLP-1** qu'on peut retrouver lors d'insuffisance rénale ou hépatique. La deuxième correspond à l'**échappement progressif au traitement par ADO**, en particulier aux SH, qui doit faire réfléchir au recours à l'insulinothérapie.

Le DTII est une maladie évolutive avec une aggravation progressive de l'insulino-résistance périphérique et surtout une sécrétion insulinique qui s'épuise avec le temps. Il arrive fréquemment qu'à terme, chez le patient diabétique de type II, les ADO ne suffisent plus à une stimulation de l'insulino-sécrétion et/ou à une sensibilisation des tissus efficaces. Cette situation est de plus en plus commune compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie de la population. Elle est appelée « **insulino-requérance** ». Cela nécessite alors une insulinothérapie, même si dans le DTII, une « petite » insulino-sécrétion résiduelle est toujours présente contrairement au DTI où la carence insulinique est absolue. A noter qu'il existe une « **pseudo-insulino-requérance** » liée aux difficultés d'observance diététique et médicamenteuse, chez des patients présentant une maladie chronique longtemps asymptomatique pour laquelle ils se retrouvent ensuite poly-médicamentés.

Traitement indispensable des patients diabétiques de type I, l'insulinothérapie n'est que le **traitement de recours en 2^{ème} ou 3^{ème} intention dans le DTII**, pour le maintien d'une HbA1c à une valeur satisfaisante quand les objectifs thérapeutiques (7 % pour le cas général) ne sont pas atteints avec les autres agents anti-hyperglycémiantes à doses maximales tolérées. D'après les dernières recommandations de l'HAS et l'ANSM, le recours à l'insuline est indiqué quand l'**écart à l'objectif fixé > 1 % d'HbA1c**, donc lorsque l'HbA1c > 8 % pour le cas général. Le patient peut avoir un déséquilibre glycémique jugé modéré avec une HbA1c comprise entre 7 % et 8 % sous traitement par ADO +/- analogue du GLP-1 à doses maximales tolérées. Il convient alors au médecin de prendre la décision de la mise en place d'un traitement insulinique, s'il considère que toutes les MHD et pharmacologiques ne sont plus suffisantes.

En accord avec les données de littérature montrant un bon rapport bénéfices/risques, les recommandations nationales et internationales préconisent de commencer par une injection quotidienne d'insuline basale (cf. sur quelle insuline basale le choix doit-il se porter ?). **Une « titration » est nécessaire**, avec l'administration de petites doses au début, nettement plus faible que dans le DTI. Une initiation entre 6 et 10 unités par jour est recommandée par la HAS ou entre 0,1 à 0,2 unités/kg/jour par l'ADA/EASD. Pour obtenir une HbA1c < 7 % (cas général), la posologie de l'insuline basale doit être adaptée selon un **protocole « tread-to-target »** qui consiste à ramener la glycémie au réveil entre 0,80 et 1,26 g/L. La « titration » de l'insuline s'effectue tous les 3 jours et la dose peut être augmentée ou réduite par palier de 1 ou 2 U jusqu'à atteindre l'équilibre glycémique.

Il faudra mettre en place une **ASG (Auto-Surveillance Glycémique)** pour la « titration » des doses d'insuline ainsi que pour la prévention des hypoglycémies. La HAS recommande au moins 2 mesures glycémiques capillaires par jour à l'initiation de l'insulinothérapie : au coucher pour prévenir les hypoglycémies et au réveil pour suivre l'objectif.

L'instauration de l'insulinothérapie est une **étape importante dans la vie d'un patient diabétique de type II**. Sa mise en place nécessite une phase de préparation en amont et un processus d'éducation thérapeutique du patient et/ou de son entourage. Elle porte notamment sur la réalisation de l'injection, l'ASG et son interprétation, les règles d'ajustement du traitement ainsi que le risque hypoglycémique et sa gestion.

Le principal obstacle est la **réticence psychologique** des patients, considérant l'insuline comme un critère de gravité de la maladie et interprétée comme une « insulino-dépendance » avec la contrainte quotidienne des injections et de l'ASG. L'appréhension des injections ainsi que des EI liés à l'insuline (prise de poids, hypoglycémies) sont également des facteurs de réticence à l'insulinothérapie. Le recours à un endocrinologue-diabétologue est non négligeable pour rassurer le patient et définir les modalités du traitement. Ces possibles effets secondaires, le caractère injectable et la potentielle complexité du traitement justifient d'en **réévaluer l'intérêt** après quelques mois en fonction d'un rapport bénéfices/risques.

Les premières semaines de traitement par insuline sont primordiales pour l'autonomisation des patients et l'obtention d'une bonne efficacité ultérieure. **Un suivi rapproché** est nécessaire pour vérifier l'observance et la tolérance de l'insulinothérapie, pour la « titration », et pour adapter la posologie/dose des agents hypoglycémisants associés s'il y a nécessité. Son initiation, majoritairement pratiquée en ambulatoire, peut nécessiter l'intervention d'un(e) infirmier(e) de manière transitoire ou durablement.

V.5. Si HbA1c > objectif malgré l'instauration de l'insulinothérapie basale et la continuité des mesures hygiéno-diététiques et de l'activité physique

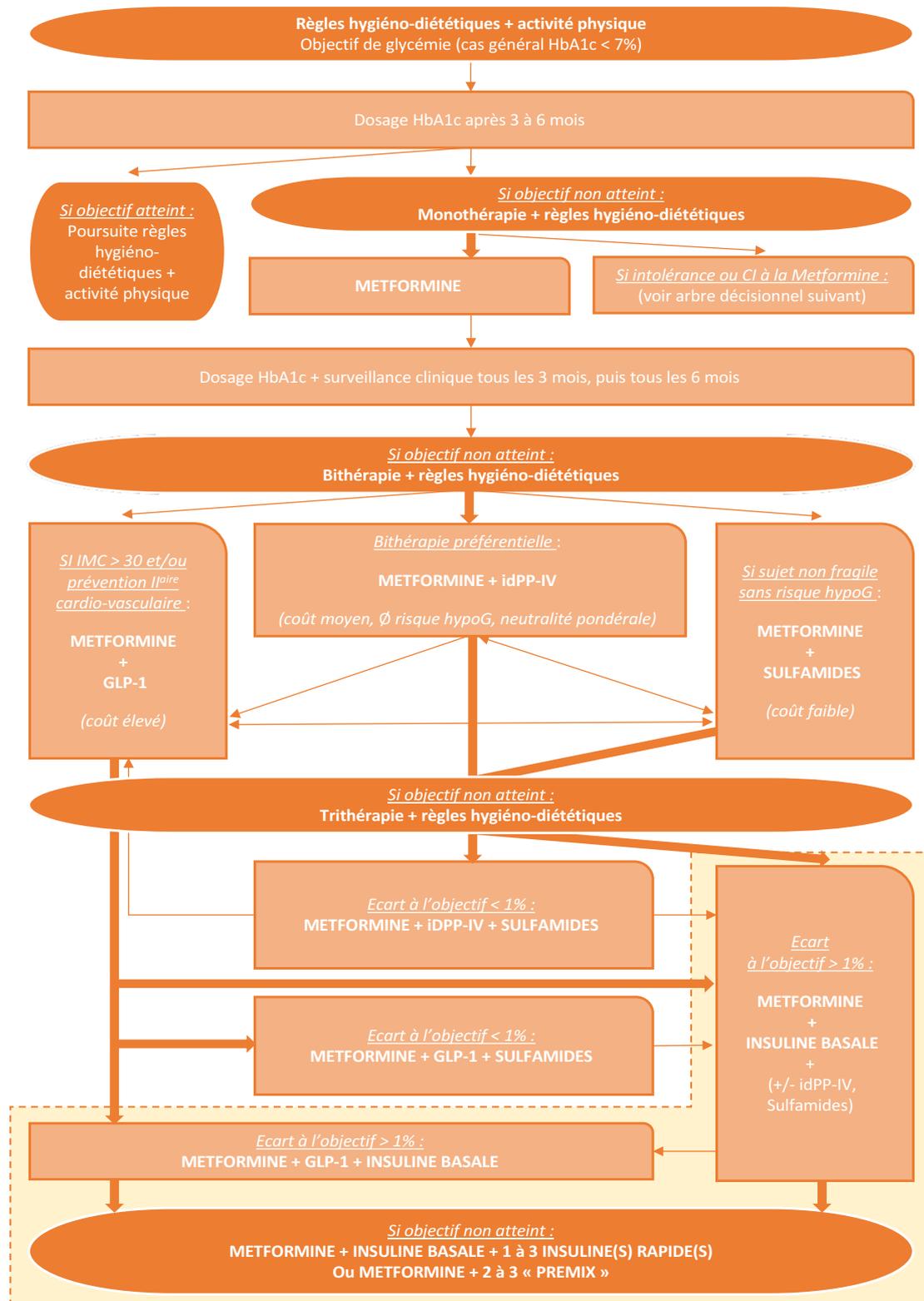


Figure 42 : Arbre décisionnel après l'échec d'une insulinothérapie basale

V.5.1. L'échec de l'insulinothérapie basale (118)

L'échec d'une insulinothérapie basale s'explique parfois par des **excursions glycémiques post-prandiales** qui deviennent trop importantes et qui nécessitent d'être « écrêtées », alors que la glycémie à jeûn reste dans sa fourchette ciblée (0,80 g/L à 1,30 g/L). L'autre situation d'échec est caractérisée par une **impossibilité de contrôler la glycémie à jeûn** malgré des doses importantes d'insuline basale (> 0,5 U/kg/jour).

V.5.2. Quelles options thérapeutiques après l'échec d'une insulinothérapie basale ? (40)(42)(43)(44)(104)(105)(118)

V.5.2.1 Adjonction à l'insulinothérapie basale d'un traitement ADO

L'adjonction d'un traitement par voie orale à l'insulinothérapie basale est une possibilité mais n'est pas l'option thérapeutique privilégiée. Les règles d'association de ces ADO (idPP-IV et SH) à l'insuline basale sont les mêmes que celles lors du choix de maintenir ou non ces traitements à l'initiation de l'insulinothérapie basale.

V.5.2.2 Intensification de l'insulinothérapie

Lors de l'échappement au traitement par ADO et insulinothérapie basale avec des doses d'insuline lente devenues trop élevées, plusieurs options se proposent au prescripteur. Il peut faire le choix d'intensifier le schéma basal avec un **schéma basal-plus** ou le **schéma basal-bolus** préconisé dans le DTI. Le schéma basal-plus consiste à maintenir l'insuline basale et, contrairement au schéma basal-bolus, n'introduire que 1 à 2 bolus d'insuline prandiale avant les repas les plus hyperglycémisants. Ces repas se trouvent être, la plupart du temps, ceux du petit déjeuner et/ou du dîner. L'introduction d'un 3^{ème} bolus prandial, pour contrôler les dérives glycémiques des trois repas, fait passer le patient d'un schéma basal-plus à un schéma basal-bolus. Ils ont comme inconvénients une prise de poids, corrélée à l'augmentation des doses d'insuline, et une majoration du risque hypoglycémique.

L'utilisation d'insulines d'action intermédiaire « **prémix** » est plus adaptée à certains patients, souvent âgés, qui peuvent trouver complexe l'utilisation du schéma basal-plus ou basal-bolus. Cette simplification de l'insulinothérapie, avec seulement 2 à 3 injections journalières de « prémix » est parfois souhaitable lorsqu'un ajustement précis des doses d'insuline n'est ni

possible, ni souhaitable. Toutefois, il se fait au prix d'une prise pondérale supérieure aux schémas basal-plus ou basal-bolus, puisqu'il nécessite des doses d'insuline supérieures pour le contrôle glycémique.

De manière assez peu fréquente, il peut arriver que l'insulinothérapie intensifiée par des bolus prandiaux ne soit pas suffisante pour un contrôle glycémique satisfaisant. Après avis d'un spécialiste, il pourra alors être proposé des **pompes à insuline**, option très coûteuse mais indispensable pour ces patients ayant des forts besoins en insuline (> 1 U/kg/jour).

Ces schémas complexes d'insulinothérapie intensifiée correspondent à la **dernière étape de la stratégie thérapeutique du DTII**.

V.5.2.3 Adjonction à l'insulinothérapie basale d'un analogue du GLP-1

Plus récemment, une autre option s'est ajoutée. Plutôt que d'intensifier l'insulinothérapie basale par des bolus prandiaux, une **association de l'insulinothérapie basale avec un analogue du GLP-1** peut être envisagée. L'efficacité sur l'HbA1c est similaire à celle par intensification de l'insulinothérapie et elle permet d'éviter l'augmentation des doses d'insuline, du risque hypoglycémique et de la prise pondérale insulino-induite. En somme, c'est une même efficacité pour une meilleure sécurité.

De plus, avec le ralentissement de la vidange gastrique qui leur est inhérent, les analogues du GLP-1 possèdent une certaine efficacité sur les excursions glycémiques post-prandiales, principalement chez les agonistes d'action courte. Il y a donc une **complémentarité d'action** entre l'insuline qui va contrôler la glycémie à jeun et les analogues du GLP-1 qui vont contrôler à la fois la glycémie à jeun et la glycémie post-prandiale.

Il n'y a pas de recommandations spécifiques qui permettent d'établir un choix codifié, même si l'adjonction d'un analogue du GLP-1 sera souvent un choix préférentiel face à l'intensification de l'insulinothérapie. Il revient au prescripteur de se référer aux différents critères (statut cardiovasculaire, poids, profil glycémique, risque hypoglycémique) et d'opter pour la stratégie thérapeutique la plus adéquate. On en revient au mot-clé de prise en charge du DTII selon les dernières recommandations internationales, la « stratégie centrée sur le patient ». Ainsi, un poids excessif, un profil glycémique qui s'améliore au cours de la journée, des antécédents d'événements cardiovasculaires ou un risque hypoglycémique élevé sont des

éléments qui devraient orienter vers une association de l'insulinothérapie basale à un analogue du GLP-1 plutôt que d'intensifier le traitement insulinique.

Face aux promesses de cette association, les laboratoires pharmaceutiques se sont donc intéressés à l'élaboration de « **co-formulations** », avec rapport fixe d'insuline à action prolongée avec un analogue du GLP-1. L'objectif est de réduire les contraintes liées aux injections séparées des deux produits. Cependant, s'agissant d'un rapport fixe, il est impossible de moduler les concentrations d'un des deux composants sans que cela affecte les concentrations de l'autre.

Actuellement, deux « co-formulations » existent, mais seulement l'une d'elles est disponible en France. Il s'agit de l'association d'insuline dégludec au liraglutide dans la spécialité **XULTOPHY®**, commercialisée depuis septembre 2016, et 1^{ère} association fixe d'insuline basale à un analogue du GLP-1.

Son SMR a été jugé important par la Commission de la Transparence chez les patients dont la trithérapie metformine + insuline basale + liraglutide en association libre est optimisée. Son périmètre de remboursement est limité à cette indication et son utilisation avec d'autres ADO n'est pas prise en charge par la Sécurité Sociale. De plus, sa prescription est réservée aux spécialistes.

Les études DUAL ont confirmé la non infériorité de cette co-formulation en comparaison d'un schéma basal-bolus et elles ont mis en évidence un taux d'hypoglycémies inférieur ainsi qu'une perte de poids contre une prise de poids pour les schémas insuliniques.

XULTOPHY® est commercialisé sous la forme de solution injectable SC dosée à 100 U/mL d'insuline dégludec + 3,6 mg/mL de liraglutide par boîte de 5 stylos. Chacun des stylos peut délivrer 1 à 50 doses unitaires par injection, **50 doses** étant la **dose quotidienne maximale** et correspondant à 50 U d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide.

V.6. Cas particulier du patient présentant une contre-indication et/ou une intolérance avérée à la metformine

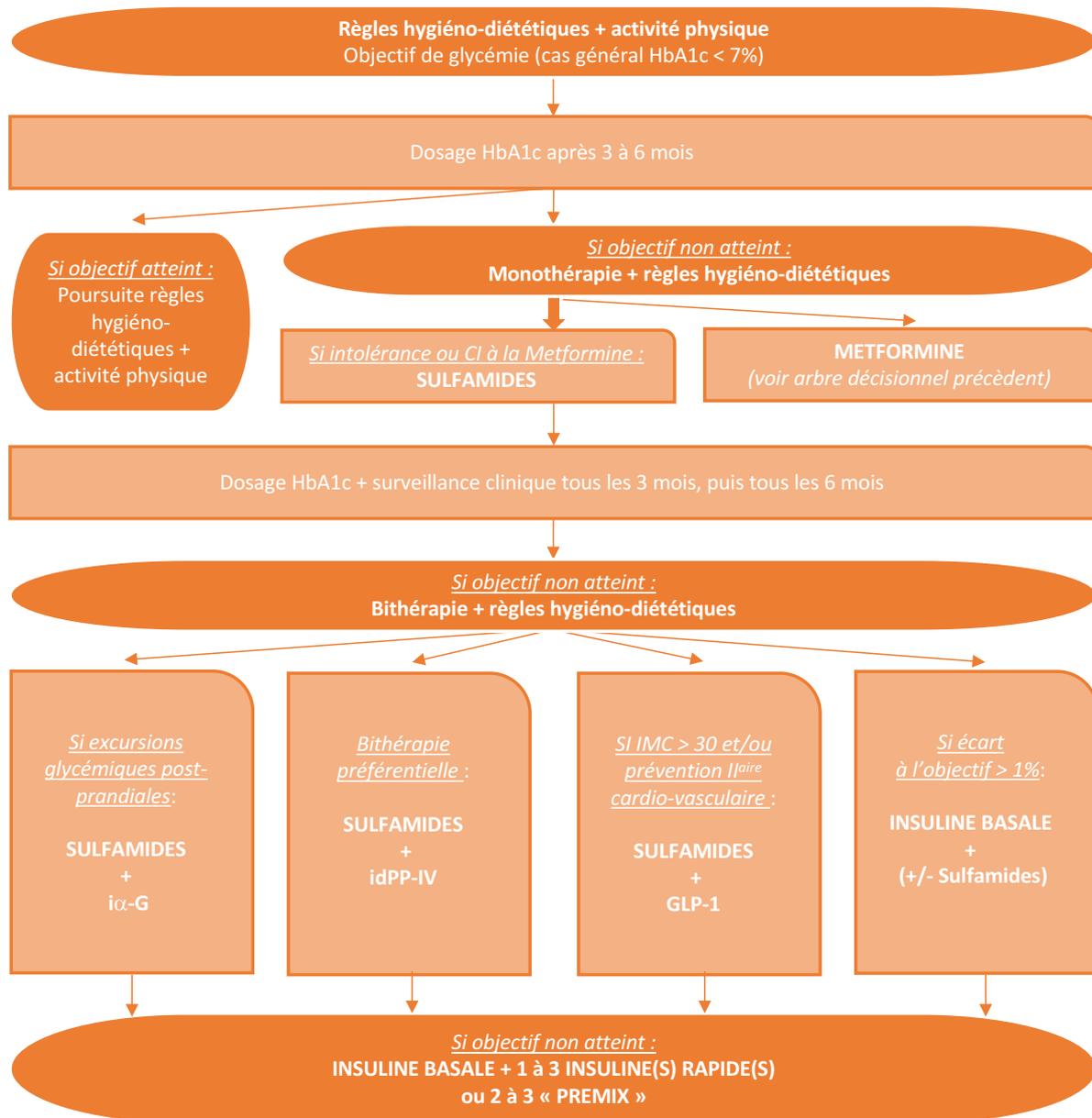


Figure 43 : Arbre décisionnel du sujet présentant une CI et/ou une intolérance à la metformine

V.6.1. Sur quelle classe thérapeutique se porter lors de la monothérapie ? (40)(42)(43)(44)

En cas de CI et/ou d'intolérance, souvent digestive, du patient à la metformine, le choix des agents hypoglycémisants se trouve être limité. La SFD stipule que différentes classes thérapeutiques (inhibiteurs des α -glucosidases, inhibiteurs de la dPP-IV, SH, glinides) peuvent

être utilisées pour remplacer cette dernière, seulement, mais la mise en pratique de leurs recommandations n'est pas aussi simple.

Les inhibiteurs des α -glucosidases représentent une très faible part des ADO prescrits, de par leur action trop spécifique des excursions glycémiques post-prandiales, et surtout leur faible efficacité (cf. les inhibiteurs des α -glucosidases, classe thérapeutique à l'utilisation confidentielle). Ils possèdent une importance limitée dans la stratégie thérapeutique du patient diabétique de type II et il est donc encore plus rare de les voir utilisés en monothérapie. Les inhibiteurs de la dPP-IV possèdent l'AMM leur permettant d'être utilisés en monothérapie en France mais cette indication ne fait pas partie de leur périmètre de remboursement.

Il peut donc en être conclu que les SH et apparentés (glinides) sont le choix de classe thérapeutique presque exclusif en monothérapie lors de CI et/ou d'intolérance à la metformine. Pourtant, le risque hypoglycémiant et la prise de poids qui leur sont attribués peuvent poser problème dans certaines situations, sans réelle alternative.

V.6.2. Quelles options sont envisageables pour une bithérapie ? (40)(42)(43)(44)

Lorsque l'objectif de l'HbA1c n'est pas atteint par SH en monothérapie à doses maximales tolérées, une bithérapie associant les SH aux inhibiteurs des α -glucosidases, aux inhibiteurs de la dPP-IV ou aux analogues du GLP-1 est recommandée. La décision de la classe thérapeutique à associer aux SH se fait selon le profil du patient.

Une insulinothérapie basale, avec possibilité de conserver les SH, est préconisée lorsque l'écart à l'objectif est supérieur à 1 %.

V.6.3. Mise en place d'une insulinothérapie exclusive (40)(42)(43)(44)

En troisième ligne, si la bithérapie mise en place ne suffit pas à un contrôle glycémique adéquat et que l'objectif de l'HbA1c n'est pas atteint, il convient de passer à une insulinothérapie exclusive associant insuline basale et insuline prandiale. L'utilisation de « premix » est également envisageable.

V.6.4. Les inhibiteurs des α -glucosidases, classe thérapeutique à l'utilisation confidentielle (45)(119)(120)

Les inhibiteurs des α -glucosidases sont représentés par le miglitol et l'acarbose. Depuis l'arrêt de commercialisation en 2016 du miglitol, l'acarbose est la seule représentante de sa classe thérapeutique. Son utilisation correspond à une **niche thérapeutique** et elle n'occupe donc pas une place prépondérante dans la stratégie médicamenteuse du DTII.

Leur impact principal est l'hyperglycémie post-prandiale, en retardant et en diminuant l'absorption intestinale des sucres simples. Ils n'ont qu'un effet modeste sur la baisse de la glycémie (en moyenne **HbA1c -0,5 à -0,8%**) mais ils ont l'avantage d'être à **très faible risque hypoglycémique**, de ne pas entraîner d'hyperinsulinisme et ils sont **neutres sur le plan pondéral**. Quant au bénéfice cardiovasculaire, il reste discuté.

Ils peuvent donc être intéressants chez les **patients ayant une hyperglycémie principalement post-prandiale** et qui reste **assez modérée**, ainsi que chez les patients présentant des intolérances au glucose (diminution de son absorption). De plus, ils sont disponibles à un **faible coût**.

L'acarbose et son métabolite pharmacologiquement actif sont **peu absorbés** par la muqueuse intestinale. Leur biodisponibilité absolue est de l'ordre de 1 %. L'acarbose est peu fixé aux protéines plasmatiques (environ 15 %) et sa demi-vie d'élimination par voie orale est de 6 à 8 heures. Les métabolites inactifs formés au niveau intestinal sont absorbés puis excrétés par voie urinaire. Contrairement à l'acarbose, **le miglitol est complètement absorbé**. Il est très peu fixé aux protéines plasmatiques (< 4 %), n'est pas métabolisé et est éliminé sous forme inchangée par voie rénale avec une demi-vie d'élimination de 2 à 3 heures.

V.6.4.1 Mécanisme d'action des α -G (119)(120)

Les α -glucosidases sont des enzymes de la bordure en brosse de l'intestin proximal hydrolysant les sucres complexes alimentaires (oligo- et polysaccharides tels que le saccharose, l'amidon...). Cette hydrolyse est indispensable pour permettre l'absorption des glucides, puisque seuls les monosaccharides (glucose, fructose, lactose...) passent la barrière hémato-entérique.

L'acarbose et le miglitol sont respectivement des pseudotétra- et pseudomonosaccharides, d'origine microbienne, qui agissent par **inhibition compétitive et réversible des α -glucosidases**.

Leur inhibition permet de retarder et de **diminuer la dégradation des sucres complexes en monosaccharides absorbables**, ce qui induit une diminution de l'hyperglycémie post-prandiale, l'absorption du glucose étant retardée dans le temps. Les sucres non-absorbés par la muqueuse intestinale seront alors transformés en acides gras ou seront éliminés dans les selles à la fin du tractus gastro-intestinal.

V.6.4.2 Quelles sont leurs indications ? (121)(122)(123)

Les inhibiteurs des α -glucosidases sont indiqués dans le traitement du DTII, en complément du régime alimentaire, **seules ou en association** aux autres agents hypoglycémiants.

Ils peuvent être prescrits en **monothérapie de 2^{ème} intention** aux patients avec une CI et/ou une intolérance à la metformine, de forts risques d'hypoglycémie limitant l'utilisation de SH et présentant principalement des pics hyperglycémiques post-prandiaux. Cependant, ils sont **rarement utilisés** en monothérapie de 2^{ème} intention.

La plupart du temps, les inhibiteurs des α -glucosidases sont prescrits en association avec d'autres agents hypoglycémiants, et principalement aux SH lors de CI et/ou d'intolérance à la metformine. **Ils potentialisent l'effet des autres antidiabétiques** lors d'administration concomitante. La posologie des traitements associés pourra être diminuée lors de l'instauration de l'inhibiteur des α -glucosidases afin d'éviter la survenue d'une hypoglycémie.

V.6.4.3 Dosages, posologies et modalités de prise des α -G (121)(122)(123)

Usuellement, la posologie de l'acarbose est de l'ordre de **50 à 100 mg par prise 3 fois par jour**, correspondant aux 3 repas de la journée. Le nombre de prises journalières peut être modifié selon le profil du patient, par exemple une seule prise par jour au moment du repas le plus important. Dans de **très rares cas**, la posologie peut être amenée à **200 mg par prise**. L'administration doit se faire **avant le repas** ou en début de repas.

Afin d'améliorer la tolérance digestive, la **posologie devra être progressivement augmentée**. La posologie initiale est de 50 mg 3 fois par jour et pourra être modifiée, après 4 à 12 semaines, au vu des effets sur les paramètres glycémiques ainsi que de la puissance et de la fréquence des EI.

Tableau 28 : Formes, dosages et posologies des inhibiteurs des α -glucosidases

| <i>Molécule</i> | <i>Formes et dosages</i> | <i>Posologies</i> |
|--|--------------------------|---|
| GLUCOR® - <i>Acarbose</i> | 50 et 100 mg Comprimé | - <u>Posologie initiale</u> : 50 mg 3 fois/jour - <u>Posologie max.</u> : 100 à 200 mg 3 fois/jour |

On part du postulat que l'acarbose n'induit pas d'hypoglycémie. Il peut cependant survenir une hypoglycémie provoquée par un autre médicament antidiabétique. Dans ce cas-là, il est recommandé d'absorber du **glucose et non du sucre ordinaire pour le re-sucrage**, permettant une remontée rapide de la glycémie. En effet, contrairement au glucose, le sucre ordinaire (saccharose) voit son absorption intestinale retardée et diminuée par les inhibiteurs des α -glucosidases.

V.6.4.4 Quels effets indésirables peuvent survenir lors d'un traitement par α -G (121)(122)(123)

V.6.4.4.1. Les affections gastro-intestinales

L'utilisation des inhibiteurs des α -glucosidases est associée à des troubles digestifs importants donnant lieu à une adhésion aléatoire du patient. Elles sont dues à la **fermentation des glucides** (utilisation des glucides par la flore bactérienne) non absorbés par la partie proximale de l'intestin, se retrouvant dans le côlon. Cette fermentation entraîne **flatulences, météorisme, diarrhées** ainsi que des douleurs gastro-intestinales et abdominales. Des nausées, vomissements et dyspepsies peuvent également se déclarer lors du traitement.

Ces EI digestifs s'atténuent au cours du traitement et sont dose-dépendants. C'est pourquoi, il est recommandé d'augmenter progressivement les doses. Le **régime alimentaire** du patient possède également un impact sur la diminution de ces troubles.

Il est recommandé de limiter l'apport en saccharose ainsi que les aliments en contenant, puisque ce dernier peut induire un inconfort intestinal. Des cas d'occlusions et de sub-occlusions intestinales ont également été rapportés. Le traitement doit alors être interrompu.

V.6.4.4.2. Les affections hépatobiliaires

Le traitement par inhibiteurs des α -glucosidases peut induire une augmentation des enzymes hépatiques de manière peu fréquente. De rares cas d'ictère cholestatique et d'hépatites potentiellement graves ont été également rapportés. Le mécanisme reste encore inconnu mais il pourrait contribuer à la physiopathologie multifactorielle des lésions hépatiques.

C'est pourquoi, un **dosage régulier des transaminases est recommandé lors des 6 à 12 premiers mois de traitement**, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Toute élévation des transaminases doit être suivie d'une diminution de la posologie voire un arrêt total du traitement.

V.6.4.4.3. Autres effets indésirables

Des réactions allergiques cutanées (éruption, érythème, exanthème, urticaire), des pustuloses exanthématiques aiguës généralisées, des œdèmes ainsi que des thrombocytopénies sont d'autres effets indésirables issus des rapports de pharmacovigilance avec une fréquence rare à non déterminée.

V.6.4.5 Contre-indications à un traitement par α -G (55)(56)(121)(122)(123)

En l'absence de données suffisamment pertinentes, les inhibiteurs des α -glucosidases ne doivent pas être administrés chez **l'enfant et l'adolescent de -18 ans**. Il en est de même pour la **femme enceinte ou allaitante**. Ils ne sont **pas indiqués dans le DTI**.

En raison de leurs possibles effets indésirables sur le tractus digestif, ils doivent être proscrit d'utilisation chez les patients souffrant de **troubles intestinaux chroniques associés à des troubles de la digestion et de l'absorption** ou présentant des **hernies intestinales** (potentiellement aggravées par la formation de gaz intestinaux).

Les **maladies inflammatoires du côlon**, les **ulcérations coliques** ainsi que les **occlusions** intestinales partielles ou la prédisposition à l'obstruction intestinale constituent également une CI à l'utilisation des inhibiteurs des α -glucosidases au vu de leur action et des troubles digestifs qu'ils sont susceptibles d'engendrer.

Une CI chez le patient **insuffisant hépatique sévère** est mentionnée en rapport aux possibles élévations des enzymes hépatiques, des ictères cholestatiques et des hépatites dues au traitement. On retrouve également une CI chez le patient **insuffisant rénal sévère** (clairance de la créatinine < 25 ml/min) en l'absence de données.

Compte-tenu de sa très faible absorption digestive et de son métabolisme intestinal (cf. présentation), la pharmacocinétique de l'acarbose n'est pas modifiée chez l'insuffisant rénal et/ou hépatique modéré et chez le sujet âgé.

V.6.4.6 Interactions médicamenteuses avec les α -G (55)(56)(121)(122)(123)

Les interactions médicamenteuses des inhibiteurs des α -glucosidases restent peu nombreuses. Certains traitements peuvent induire une possible modification de l'activité de l'acarbose. Ainsi, les **médicaments des troubles digestifs contenant du charbon ou des enzymes** (pancréatine, amylase) ainsi que la **colestyramine**, résine chélatrice des acides biliaires ayant un effet hypocholestérolémiant par inhibition de leur cycle entéro-hépatique et augmentant leur élimination fécale.

La biodisponibilité de la **digoxine** peut se voir modifier par la prise d'inhibiteurs des α -glucosidases, ce qui pourrait nécessiter une adaptation posologique.

Tableau 29 : Synthèse des éléments à retenir sur les inhibiteurs des α -glucosidases

| | | | |
|---|---|---|--|
| Spécialités - Molécules | GLUCOR® Acarbose | | |
| Dosages - Forme pharmaceutique | 50 et 100 mg - Comprimé (sécable en 100 mg) Boîte de 30 et 90 comprimés | | |
| Mécanisme d'action | ↓ Dégradation des hydrates de carbone en monosaccharides absorbables au niveau de l'intestin grêle | | |
| Critères | - ↓ HbA1c > 0,5 % - Très efficace sur les glycémies post-prandiales - ∅ Risque hypoglycémie + ∅ prise de poids - ∅ Injection - Coût faible | | |
| Indications | - Monothérapie possible (niche thérapeutique) - 2 ^{ème} intention en monothérapie (si intolérance/CI Metformine) - 2 ^{ème} intention en bithérapie et trithérapie | | |
| Posologie | - <u>Posologie initiale</u> : 1 comprimé de 50 mg 3x/jour | - <u>Posologie usuelle</u> : 1 comprimé de 100 mg 3x/jour | - <u>Posologie maximale</u> : 2 comprimés de 100mg 3x/jour |
| Modalités | - Meilleure tolérance digestive → ↑ progressive de la dose, fractionnement en 3 prises/jour, prise du traitement avant ou en début des repas - Dosage régulier des enzymes hépatiques lors des 6-12 premiers mois - Utilisation de glucose (et non saccharose) en cas d'hypoglycémie | | |
| Principaux EI | - Affections gastro-intestinales - <i>fréquent à très fréquent</i> (flatulences, météorisme, diarrhées, douleurs gastro-intestinales et abdominales) - Affections hépatobiliaires - <i>fréquent à indéterminé</i> (↑ enzymes hépatiques, ictère cholestatique, hépatite) | | |
| Principales CI | - Grossesse et allaitement, sujet < 18 ans, DTI - Troubles de la digestion et de l'absorption, MICI, hernie intestinale, prédisposition à une obstruction de l'intestin - IRC sévère (DFG < 30 ml/min) en l'absence de données - IHC sévère | | |
| Principales interactions | - Médic. des troubles digestifs contenant charbon/enzyme - Digoxine → Modification de sa biodisponibilité | | |

Conclusion

Les dernières recommandations officielles françaises émises par la HAS datent de 2013 et sont aujourd'hui obsolètes. La prise en charge du patient diabétique de type II est généralisée, alors que les données cliniques et physiologiques ont démontré l'hétérogénéité de cette pathologie. Une refonte complète de ces recommandations a donc été réalisée par les sociétés de diabétologie internationales, l'ADA (*American Diabetes Association*) en 2018 et l'EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) en 2019. Les recommandations françaises, sorties en 2017 par la SFD (*Société Francophone du Diabète*), sont assimilables aux positions prises par les agences européenne et américaine un an plus tard. Il est désormais préconisé une « stratégie centrée sur le patient » qui est dorénavant le mot-clé de la prise en charge du DTII et qui permet d'individualiser les objectifs selon les caractéristiques du patient. En effet, la stratégie thérapeutique du diabète de type II doit être orientée en fonction du risque hypoglycémique du patient et de son statut cardiovasculaire, rénal et/ou pondéral. A partir de ces recommandations, j'ai donc établi un arbre décisionnel, comme l'avait fait la HAS en 2013, que j'ai adapté aux classes thérapeutiques et spécialités disponibles en France en 2019. (43)

Après avoir été mises de côté au détriment des thérapeutiques médicamenteuses, les mesures hygiéno-diététiques ont été renforcées. Elles ont pour objectif de lutter contre la sédentarité, de favoriser l'activité physique, et d'abandonner certaines mauvaises habitudes alimentaires. Elles représentent la prise en charge initiale du diabète et la base de la thérapeutique de ce dernier. Elles accompagneront le patient tout au long de sa vie. Elles permettent de retarder la mise en place des traitements médicamenteux, ou leur intensification, ainsi que de retarder l'apparition de complications spécifiques au diabète.

Lors de l'échec des mesures hygiéno-diététiques seules, la metformine reste toujours la molécule référente de 1^{ère} intention en monothérapie. A noter que son utilisation, en cas d'IRC (*Insuffisance Rénale Chronique*), est plus souple qu'auparavant après une procédure d'évaluation européenne en 2016 qui préconise une simple adaptation posologique aux stades IIIa et IIIb (IRC modérée). Elle reste toujours CI aux stades IV et V (IRC sévère et terminale).

Lors d'un échec par metformine en monothérapie à dose maximale tolérée, il convient de passer à une bithérapie. Alors que, selon les recommandations de la HAS, seuls les sulfamides hypoglycémifiants sont indiqués en 1^{ère} intention en association avec la metformine, les sociétés savantes de diabétologie justifient la possibilité d'opter pour un inhibiteur de la DPP-IV ou un analogue du GLP-1 selon le profil du patient.



Les inhibiteurs de la dPP-IV, dont la méfiance au sein de la communauté des professionnels de santé était profondément ancrée, ont rassuré quant à leur implication dans les affections pancréatiques et cutanées lors d'études de pharmacovigilance en 2017. Ils représentent même, selon les sociétés de diabétologie, la bithérapie préférentielle de par leur absence de risque hypoglycémique, leur neutralité pondérale et leur parfaite neutralité cardio-vasculaire. De plus, les inhibiteurs de la dPP-IV obtiennent une bonne adhésion des patients grâce à leur bonne tolérance, l'absence de titration et l'existence de spécialités d'association fixe avec la metformine.

Cette mise en avant de l'utilisation clinique des inhibiteurs de la dPP-IV se fait au détriment des sulfamides hypoglycémiant, bithérapie la plus répandue en association avec la metformine en France en 2019. En effet, les sulfamides hypoglycémiant ne devraient plus être préconisés chez les « sujets fragiles » avec risque hypoglycémique et/ou cardiovasculaire ainsi que chez les patients présentant un surpoids ou une obésité. Cependant, dans les situations de moindre risque, il faut tenir compte de leur faible coût en comparaison des autres agents hypoglycémiant.

Quant à la troisième alternative en association avec la metformine, les analogues du GLP-1, elle ne représente pas l'option privilégiée en raison de leur prix élevé et d'une réponse thérapeutique du patient variable. Ces critères font que leur utilisation nécessite une réévaluation fréquente. De plus, leur administration se fait en injection par voie SC, ce qui peut représenter un frein à leur utilisation et à l'adhésion des patients. Cependant, les analogues du GLP-1 possèdent des avantages non négligeables. Ils possèdent une efficacité supérieure à celle des sulfamides hypoglycémiant et des inhibiteurs de la dPP-IV sur l'HbA1c. C'est la raison pour laquelle l'HAS suggérait cette orientation préférentielle si l'HbA1c dépassait l'objectif de plus de 1 %. De plus, à l'instar des inhibiteurs de la dPP-IV, les analogues du GLP-1 ne présentent pas de risque hypoglycémique.

Les sociétés de diabétologie préconisent le choix d'un analogue du GLP-1, après échec en monothérapie de la metformine à doses maximales tolérées, en bithérapie avec cette dernière chez le patient obèse ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) puisque, contrairement aux inhibiteurs de la dPP-IV, ils entraînent une perte de poids. Cet effet anorexigène est plus ou moins marqué selon la molécule utilisée. Ainsi, le liraglutide (VICTOZA[®]) et surtout le sémaglutide (OZEMPIC[®]), nouvel analogue du GLP-1 mis sur le marché en avril 2019 en France, sont celles qui possèdent un impact majeur sur la perte pondérale.

L'association metformine + analogues du GLP-1 pourra également être envisagée chez le patient à « très haut risque » en prévention cardiovasculaire secondaire. Ainsi, chez un patient avec des antécédents d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral...), les dernières recommandations préconisent d'opter pour un agoniste du GLP-1. L'étude LEADER avait démontré le bénéfice cardiovasculaire du liraglutide en 2016, bénéfice qui a été étendu au sémaglutide par analogie de structure ainsi qu'au dulaglutide (TRULICITY®) lors de l'étude REWIND en 2018. Il ne s'agit cependant pas d'un effet de classe puisque cette caractéristique n'a pas été retrouvée avec l'exénatide (BYETTA®/BYDUREON®) lors de l'étude EXSCEL en 2018. (60)(93)(94)

De nouvelles insulines ont également été commercialisées depuis les dernières recommandations de la HAS. Dorénavant, une panoplie d'insulines dont les durées d'action couvrent l'ensemble du spectre des besoins insuliniques sont disponibles. On retrouve parmi les dernières insulines commercialisées des insulines dites « ultra-rapides » (insuline asparte - FIASP®), qui ont une cinétique d'action plus proche de la sécrétion d'insuline physiologique prandiale, et des insulines dites « ultra-lentes » qui couvrent de manière plus optimale la sécrétion basale d'insuline nyctémérale (insuline degludec - TRESIBA® et insuline glargine 300 UI/mL - TOUJEO®).

Dans un avenir proche, en France, la principale nouveauté consistera en la commercialisation des inhibiteurs du co-transporteur Sodium-Glucose de Type 2 (iSGLT2), déjà utilisés dans de nombreux pays. Cela entraînera à nouveau une refonte de ces recommandations par les sociétés de diabétologie. Leur place dans l'arbre décisionnel de la stratégie thérapeutique du DTII devrait être majeure. Elle serait du même ordre que les sulfamides hypoglycémiants, les inhibiteurs de la dPP-IV et les analogues du GLP-1, c'est-à-dire une utilisation en bithérapie de 1^{ère} intention en association avec la metformine en fonction du profil du patient.

Quant au rôle du pharmacien, en plus de ses missions actuelles, d'autres moyens viendront à l'avenir renforcer son rôle de professionnel de santé. Il est donc indispensable qu'il se tienne informé des dernières recommandations et des nouvelles classes thérapeutiques et spécialités, de surcroît pour une pathologie aussi répandue et complexe qu'est le diabète de type II. Ses connaissances seront mises au service du patient par la dispensation de conseils, le contrôle de prescriptions en veillant à l'absence d'interactions ou de contre-indications mais aussi lors de collaborations avec le médecin généraliste, comme c'est le cas dans le cadre des bilans partagés de médication qui permettent de convenir du traitement le plus approprié pour le patient.



Références bibliographiques

1. Santé Publique France. Le diabète en France en 2016 : Etat des lieux. 2018.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet Lond Engl*. 09 2016;387(10027):1513-30.
3. OMS : Organisation Mondiale de la Santé. Mieux connaître le diabète.
4. LegiFrance gouvernement. Arrêté du 9 mars 2018 portant approbation de l'avenant 12 à la convention nationale. Les bilans partagés de médication.
5. Grimaldi André. Traité de diabétologie (2ème édition). 2009.
6. Monnier Louis. Diabétologie (3ème édition). p.26-p.32 et p.197-p.202 : Physiopathologie du diabète de type II. 2019.
7. Ravier M, Cheng-Xue R, Palmer AE, Henquin JC, Gilon P. Amplification de la sécrétion d'insuline par le glucose : augmentation du Ca²⁺ sous-membranaire dans les cellules β ou augmentation de l'action Ca²⁺. 2010.
8. Magnan C., Ktorza A. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. 2015.
9. Universités des Sciences de la Sorbonne. RN'Bio : Ressources numériques en biologie - Le métabolisme énergétique.
10. Soty M, Vily J, Rajas F, Raffin M, Mithieux G. Rôle de la néoglucogénèse intestinale dans le développement de l'obésité et de la stéatose hépatique. 2018.
11. Delaere F, Akaoka H, Mithieux G. Le signal glucose portal et les protéines alimentaires activent de manière comparable la voie pro-opiomélanocortine dans l'hypothalamus. 2019.
12. Monnier Louis. Diabétologie (3ème édition). p.37-p.48 : Définitions et classifications des états diabétiques. 2019.
13. HAS : Haute Autorité de Santé. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. 2014.
14. Nonnotte Anne-Claire. Discordance entre HbA1c et résultat de l'autosurveillance glycémique. 2017.
15. Gariani Karim, Tran Christel, Philippe Jacques. Hémoglobine glyquée : nouvel outil de dépistage ? *Revue Médicale Suisse*. 2011.
16. INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Diabète de type 2.
17. INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Obésité. Inserm - La science pour la santé.
18. Ross R, Després J-P. Abdominal Obesity, Insulin Resistance, and the Metabolic Syndrome : Contribution of Physical Activity/Exercise. 2009;
19. Carole Clair, Cornuz Jacques, Berlin Ivan. Tabagisme, obésité et diabète : une interaction cliniquement importante. *Revue Médicale Suisse*. 2011.
20. Ghanassia E., Raynaud de Mauverger E., Brun J-F., Fedou C., Mercier J. Limitations de la définition FID du syndrome métabolique pour la prédiction de l'insulinorésistance, mesurée par la méthode de l'oral minimal model. *John Libbey Eurotext*. 2009.
21. SFE : Le site de l'Endocrinologie, Diabétologie et des Maladies Métaboliques. Item 233-C : Complications dégénératives et métaboliques du diabète.
22. Monnier Louis. Diabétologie (3ème édition). p. 417-p. 425 : Complications métaboliques aiguës. 2019.
23. SFE : Le site de l'Endocrinologie, Diabétologie et des Maladies Métaboliques. Item 206 : Hypoglycémies.

24. Monnier Louis. Diabétologie (3ème édition). p. 310-p.311 : Rétinopathie diabétique. 2019.
25. Monnier Louis. Diabétologie (3ème édition). p.314-p.330 : Prise en charge de la maladie rénale diabétique. 2019.
26. Monnier Louis. Diabétologie (3ème édition). p.361-p.375 : Neuropathie diabétique. 2019.
27. Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie. Néphropathies diabétiques. In: Néphrologie (8ème édition). 2018. p. 171-82.
28. Fédération Française de Cardiologie. FEDECARDIO | L'artériopathie oblitérante. 2016.
29. Fédération Française de Cardiologie. FEDECARDIO | L'athérosclérose. 2016.
30. Praz Gérard, Houriet Philippe. Infections et diabète : le pied diabétique. Revue Médicale Suisse. 2002.
31. Monnier Louis. Diabétologie (3ème édition). p.113-p.130 : Mesures hygiéno-diététiques et états diabétiques. 2019.
32. Schlienger J.-L., Luca F. Micronutrition et diabète. 2008.
33. SFD : Société Francophone de Diabète. Nutrition et Diététique du patient diabétique de type II. 2014.
34. Lecerf Jean-Michel. Prise en charge nutritionnelle du diabète de type 2 : certitudes et controverses. In: Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition. 2012. p. 56 à 61.
35. Wang N, Tan H-Y, Li S, Xu Y, Guo W, Feng Y. Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases : Its role as an antioxidant. 2017.
36. Chu A, Foster M, Samman S. Zinc status and risk of cardiovascular diseases and type II diabetes mellitus : A systematic review of prospective cohort studies. Nutrients. 2016;8(11).
37. Norouzi S, Adulcikas J, Sohal SS, Myers S. Zinc stimulates glucose oxidation and glycemic control by modulating the insulin signaling pathway in human and mouse skeletal muscle cell lines. PloS One. 2018;13(1).
38. AMELI. Substituts nicotiniques.
39. HAS : Haute Autorité de Santé. L'autosurveillance glycémique dans le diabète de type II : Une utilisation très ciblée. 2011.
40. VIDAL. Diabète de type 2 : Prise en charge. 2019.
41. Grady M, Katz LB, Levy BL. Use of Blood Glucose Meters Featuring Color Range Indicators Improves Glycemic Control in Patients With Diabetes in Comparison to Blood Glucose Meters Without Color (ACCENTS Study). J Diabetes Sci Technol. 2018;12(6):1211-9.
42. HAS : Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type II. 2013.
43. SFD : Société Francophone de Diabète. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. p.35-p.55 : Stratégie thérapeutique dans le diabète de type II. 2017.
44. Monnier Louis. Diabétologie (3ème édition). p.215-p.223 : Arbre décisionnel dans le diabète de type II. 2019.
45. SFD : Société Francophone de Diabète. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. p.22-p.31 : Options thérapeutiques. 2017.
46. Viollet B, Foretz M, Andreelli F. Metformine : Le point sur les mécanismes d'action. In: Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition. 2012. p. 67-72.
47. Varjabedian L, Bourji M, Pourafkari L, Nader ND. Cardioprotection by Metformin : Beneficial Effects Beyond Glucose Reduction. Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv. juin 2018;18(3):181-93.
48. UKPDS : UK Prospective Diabetes Study. Effect of intensive blood glucose control with

metformin on complications of overweight patients with type 2 diabetes. 1998.

49. Pernicova I, Korbonits M. Metformin : Mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(3):143-56.
50. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - GLUCOPHAGE®. 2015.
51. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - STAGID®. 2012.
52. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale - Point d'Information. 2019.
53. Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament d'Amiens - CHU Amiens-Picardie. VigipharmAmiens. CHU D'Amiens. 2018.
54. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2018.
55. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(2):69-83.
56. Darmon Patrice. Effets cardiovasculaires des traitements du diabète. 2018.
57. Le Quotidien du Médecin. La HAS en rupture avec les recommandations internationales. 2019.
58. Le Quotidien du Médecin. Une analyse génomique classe le diabète de type 2 en cinq sous-types distincts. 2018.
59. Scheen André. Gliptines, sécurité cardiovasculaire et insuffisance cardiaque : Le point après l'étude TECOS. *Revue Médicale Suisse.* 2015.
60. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 28 2016;375(4):311-22.
61. Monnier Louis. Diabétologie (3ème édition). p.203-p.207 : Insulinosécrétagogues qui n'agissent pas sur la voie des incrétines. 2019.
62. Monnier L. Auguste Loubatières : L'histoire des sulfamides hypoglycémiantes. mars 2014;
63. Faure S. Les insulinosécréteurs, sulfamides et glinides. *Actual Pharm.* déc 2017;56(571):7-11.
64. Buyschaert M. Les sulfamidés hypoglycémiantes en 2018 : Généralités et spécificités. 2018;6.
65. Blicke JF, Brogard JM. Sulfamides hypoglycémiantes : Nouvelles données pharmacologiques et implications pratiques. 17 févr 2008;
66. UKPDS : UK Prospective Diabetes Study. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. 1998.
67. Heim Abigael, Feihl François, Waeber François. Hypertension et diabète. ADVANCE : une étude de morbidité-mortalité. *Revue Médicale Suisse.* 2008.
68. Ashcroft FM. Mechanisms of the glycemic effects of sulfonylureas. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* sept 1996;28(9):456-63.
69. Base de données publique des médicaments. Fiche info - NOVONORM® 2 mg, comprimé.
70. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - AMAREL®. 2015.
71. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - DAONIL®/HEMI-DAONIL®. 2018.
72. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - DIAMICRON®. 2015.
73. Derosa G, Salvadeo SAT, D'Angelo A, Ferrari I, Mereu R, Palumbo I, et al. Metabolic effect of repaglinide or acarbose when added to a double oral antidiabetic treatment with sulphonylureas and metformin: a double-blind, cross-over, clinical trial. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(3):607-15.
74. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - NOVONORM®. 2015.
75. Virally Marie, Kervorkian Jean-Philippe, Guillausseau Pierre-Jean. Incrétines, incrétinomimétiques et inhibiteurs de la DPP-4 : Homéostasie glucidique et diabète de type 2. 2008.

76. Dolz M. Effets du GLP-1 sur les cellules pancréatiques. *Métabolismes Horm Diabètes Nutr.* 2008;7.
77. Le Quotidien du Médecin. Le débat concernant les incrétines. 2013.
78. Monnier Louis. *Diabétologie* (3ème édition). p.207-p.211 : Insulinosécrétagogues qui agissent sur la voie des incrétines. 2019.
79. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes : A comparative review. 2011.
80. Base de données publique des médicaments. Fiche info - GALVUS® 50 mg, comprimé.
81. Base de données publique des médicaments. Fiche info - JANUVIA® 100 mg, comprimé pelliculé.
82. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - GALVUS®. 2014.
83. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - JANUVIA®. 2015.
84. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - ONGLYZA®. 2015.
85. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Réunion du comité technique de pharmacovigilance. 2017.
86. Prescrire. Diabète : Trop d'effets indésirables graves avec les gliptines. 2014.
87. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Pas d'argument en faveur d'un sur-risque de cancer du pancréas associé aux incrétinomimétiques chez les patients diabétiques de type 2 : Une étude de l'ANSM. 2016.
88. Base de données publique des médicaments. Fiche info - BYDUREON® 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo prérempli.
89. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - BYDUREON®. 2018.
90. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - BYETTA®. 2014.
91. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - TRULICITY®. 2015.
92. Bauduceau B. Le point sur un médicament : Le dulaglutide (TRULICITY®). *Médecine Mal Métaboliques.* 2019;13(1):55-62.
93. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):42-9.
94. Fudim M, White J, Pagidipati NJ, Lokhnygina Y, Wainstein J, Murin J, et al. Effect of Once-Weekly Exenatide in Patients With Type 2 Diabetes With and Without Heart Failure and Heart Failure-Related Outcomes: Insights From the EXSCEL Trial. *Circulation.* 2019;
95. EMA : European Medicines Agency. Fiche info - SAXENDA® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli.
96. Base de données publique des médicaments. Fiche info - VICTOZA® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli.
97. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - VICTOZA®. 2015.
98. Thissen J.P. Le liraglutide 3 mg (SAXENDA®) : Un nouveau médicament de l'obésité. Université catholique de Louvain. 2015.
99. Dubois-Laforgue D. Étude LEAN : Effet bénéfique du liraglutide sur la stéato-hépatite non alcoolique. 2016;
100. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - OZEMPIC®. 2019.
101. Le Quotidien du Pharmacien. Approuvé en Europe, mais pas encore commercialisé en France - Semaglutide, une nouvelle piste contre l'obésité. 2018.
102. Monnier Louis. *Diabétologie* (3ème édition). p.171-p.172 : Quels antidiabétiques oraux est-il souhaitable de maintenir ou d'arrêter quand on insuline un diabétique de type II ? 2019.

103. SFD : Société Francophone de Diabète. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. p.49-p.51 : Quels traitements anti-hyperglycémifiants maintenir ou arrêter au moment de l'instauration d'une insulinothérapie basale. 2017.
104. SFD : Société Francophone de Diabète. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. p.45-p.48 : Initiation d'une insulinothérapie. 2017.
105. Monnier Louis. Diabétologie (3ème édition). p.152-p.171 : Insulinothérapie dans le diabète de type I et de type II. 2019.
106. Dagenais GR, Jung H, Bogaty P, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC. Effects of basal insulin glargine and omega-3 on lower limb arterial disease outcome in patients with dysglycaemia: An analysis of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(6):1502-5.
107. Pollock RF, Valentine WJ, Marso SP, Andersen A, Gundgaard J, Hallén N, et al. Long-term Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in the UK: Evidence from the Basal-bolus Subgroup of the DEVOTE Trial (DEVOTE 16). *Appl Health Econ Health Policy.* 2019;17(5):615-27.
109. Base de données publique des médicaments. Fiche info - LANTUS® 100 unités/ ml, solution injectable en cartouche.
109. Base de données publique des médicaments. Fiche info - TOUJEO® 300 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli.
110. Base de données publique des médicaments. Fiche info - TRESIBA® 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli.
111. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - ABASAGLAR®. 2015.
112. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - FIASP®. 2017.
113. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - LANTUS®. 2014.
114. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - TRESIBA®. 2019.
115. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé : LEVEMIR®. 2013.
116. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé : TOUJEO®. 2015.
117. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2747-54.
118. SFD : Société Francophone de Diabète. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. p.51-p.54 : Echec d'une insulinothérapie basale. 2017.
119. Monnier Louis. Diabétologie (3ème édition). p.213-p.214 : Inhibiteurs des alpha-glucosidases. 2019.
120. Elsevier. Les inhibiteurs des alphasglucosidases intestinales : L'acarbose et le miglitol. *Diabetes Metab.* 2008;33(1):157.
121. Base de données publique des médicaments. Fiche info - GLUCOR® 100 mg, comprimé sécable.
122. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - DIASTABOL®. 2012.
123. HAS : Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - GLUCOR®. 2018.



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

Stratégie thérapeutique du diabète de type II d'après les dernières recommandations internationales adaptées à la France

Cette thèse traite de la stratégie thérapeutique du diabète de type II en 2019, d'après les dernières recommandations des sociétés de diabétologie internationales adaptées à la France. Une refonte de l'arbre décisionnel, basée sur celui émis par la HAS lors de ses recommandations de 2013, a été faite. Cet arbre décisionnel permet de définir la marche à suivre selon l'écart à l'objectif de l'HbA1c, mais aussi selon le risque hypoglycémique, le statut cardiovasculaire, rénal et/ou pondéral du patient. En effet, une stratégie centrée sur le patient est dorénavant préconisée. Il faut donc tenir compte des pathologies et traitements intercurrents et mettre ainsi le patient au centre des débats mais également le placer comme acteur de son traitement. Les mesures hygiéno-diététiques sont renforcées. L'observance du patient à son traitement doit être réévaluée avant toute intensification, afin d'éviter un empilement thérapeutique inutile et démotivant pour le patient. De plus, de nouvelles spécialités ont été mises sur le marché depuis les dernières recommandations de la HAS en 2013. Elles ont permis une évolution dans la stratégie thérapeutique du diabète de type II.

Mots-clés : diabète de type II, stratégie thérapeutique, arbre décisionnel, mesures hygiéno-diététiques, metformine, sulfamides hypoglycémisants, analogues du GLP-1, inhibiteurs de la dPP-IV, insulinothérapie...

Type II diabetes therapeutic strategies according to the latest international recommendations adapted to France

This thesis is about the type II diabetes therapeutic strategies in 2019, according to the international diabetology societies latest recommendations adapted to France. A rework of the decision tree, based on the one provided by the HAS in its 2013 recommendations, has been done. This decision tree is here to define what decision to make according to the difference in HbA1c measurements to the expected value, but also based on the hypoglycemic risk, cardiovascular status, renal and/or weight status of the patient. Indeed, a strategy centered on the patient is currently preconized. Intercurrent pathologies and treatments have to be taken in consideration, thus setting the patient at the center of preoccupations and as well as an actor of his own treatment. The hygiene-dietetic measures are reinforced. The patient's treatment observance has to be reevaluated before any intensification to prevent an excess of medication which can be unproductive and demotivation him. Furthermore, new medicines have been available on the market since the last recommendations by the HAS in 2013. These enable an evolution in the therapeutic strategy for the type II diabetes.

Keywords : type II diabetes, therapeutic strategy, decision tree, hygiene-dietetic measures, metformin, sulfonylureas, GLP-1 receptor agonists, dPP-IV inhibitors, insulinotherapy

