

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 85

LE DIABETE TYPE 2 :
ACTUALITES THERAPEUTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Ahlam OUALI

Née le 15 Septembre 1991 à Nador

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Diabète type 2 – Ilots de langerhans – Antidiabétique – Gliflozine –
Actualité thérapeutique.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mme. S. MAKRAM

Professeur de Pharmacologie

RAPPORTEUR

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mme. N. CHERKAOUI

Professeur de Pharmacie Galénique

JUGES

Mr. Y. KHABBAL

Professeur de Pharmacologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
Pr. BENSALID Younes Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan

Pneumophtisiologie
Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie

Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie

Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie

Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces





A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A Mon Cher Père : OUALI AHMED

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as fait pour mon instruction et mon bien être.

Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, l'ami et le conseiller.

Tu m'as appris le sens du travail, l'honnêteté du sérieux et de la responsabilité.

Tes encouragements pour moi étaient d'un grand soutien tout au long de mes études.

En ce jour, j'espère être à la hauteur de tes attentes et espérances, car pour moi, tu as été et tu seras toujours mon idole et mon exemple de droiture.

Sans toi cette thèse n'aurait pas vu le jour.

Tu es le père dont tout le monde rêve.

A Ma Chère Mère : ELBOUTAIBI SOMICHA

*A la plus douce et généreuse des mamans, tes conseils, ton sens de l'ordre,
ton oreille attentif, tes prières et surtout ton sacrifice quotidien, m'ont
toujours guidé et orienté tout au long de mon cursus scolaire et
universitaire.*

L'amour que je te porte dépasse les mots et les expressions.

*Puisse dieu te protéger, te procurer de la santé, de la joie tu le mérites et
nous sommes là sœurs et frères pour en témoigner.*

Je vous aime mes très chers parents.

A mes chères sœurs Ilham, Insaf, Wisam et Ikram

A mes adorables frères Mohamed et Abdelmalik

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi d'un
grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon
affectation indéfectible.*

Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.

A toute ma famille, Avec toute mon affection et mon respect.

A mes amis et collègues :

*Ahamrouni Jaouad, Ouafi Doha, Amlili Hanan, Ouabbou Niama, El
atrassi Meryam, El oueriachi Awatif*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon
affection et mes pensées, vous êtes pour moi des amis sur qui je peux
compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous
souhaite une vie pleine de santé et de bonheur et de réussite.*

Remerciements



A notre maitre et président de thèse

Monsieur le professeur ZOUHDI Mimoun

*Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de
Rabat*

*Je suis très sensible à l'honneur et au privilège que vous m'accordez en
acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Je suis fort impressionné par vos grandes qualités humaines qui n'ont
d'égales que votre haute compétence.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect et de
ma plus haute estime.*

A notre maitre et rapporteur de thèse

Madame le professeur MAKRAM Sanaa

*Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de
Rabat*

*Votre compétence, votre droiture et votre simplicité sont autant de qualité
qui font de vous quelqu'un d'exceptionnel.*

*Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail et de veiller à son
élaboration en ne ménageant ni votre temps ni vos conseils.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur ma gratitude et nos
vifs remerciements.*

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur SEKHSOKH Yassine

*Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de
Rabat*

Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger mon travail.

Veillez trouver ici, monsieur, l'expression de mon respectueux dévouement.

A notre maitre et juge de thèse

Madame le professeur CHERKAOUI Naoual

*Professeur de Pharmacie galénique à la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Rabat*

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce
travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma plus profonde et respectueuse
reconnaissance.*

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur KHABBAL Youssef

Professeur de Pharmacologie

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce
travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse
reconnaissance.*

*Liste des
illustrations*



LISTE DES ABREVIATIONS

ADA	: American Diabetes Association
ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
ADO	: AntiDiabétiques Oraux
AET	: Apport Energétique Total
AINS	: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMIRS	: Anomalies Microvasculaires Intrarétiniennes
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AMP-kinase	: Adénosine Monophosphate activated protein kinase
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATCD	: Antécédent
BNP	: Peptide Natriurétique de type B
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
c-LDL	: cholestérol-LDL
CNGOF	: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CRP	: C-Reactive Protein
CV	: CardioVasculaire
CVs	: sécurité CardioVasculaire
DASRI	: Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux
DCI	: Dénomination Commune Internationale

DFG	: <i>Débit de Filtration Glomérulaire</i>
DFGe	: <i>Débit de Filtration Glomérulaire</i> estimé
DT2	: Diabète de Type 2
DTI	: Dose Totale d'Insuline
EASD	: European Association for the Study of Diabetes
ECR	: Essai Clinique Randomisé
EI	: Evénement Indésirable
ELIXA	: Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome
EVA	: Echelle Visuelle Analogique
FA	: FructosAmine
FDA	: Food and Drug Administration
GAJ	: Glycémie A Jeun
GIP	: Glucose-dependent Insulinotropic poly Peptide
GLP-1	: Glucagon-Like Peptide 1
GLP1-RA	: Agoniste du Récepteur du Glucagon-Like Peptide-1
GPP	: Glycémie Post-Prandiale
GRADE	: Glycemia Reduction Approaches in Diabetes :a comparative Effectiveness study
HAS	: Haute Autorité de Santé
HbA1c	: Hémoglobine Glyquée
HGPO	: Hyperglycémie Provoquée Orale
HPST	: Hôpital et relative aux Patients, à la Santé et aux Territoires

HTA	: HyperTension Artérielle
IAG	: Inhibiteur des Alpha-Glucosidases
IC	: Insuffisance Cardiaque
i-DPP-4	: inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4
IEC	: Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
IG	: Index Glycémique
IGF-1	: Insulin-like Growth Factor
IMC	: Indice de Masse Corporelle
INAMI	: Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
INNTA	: Institut National de Nutrition et de Technologies Alimentaires
INR	: International Normalized Ratio
i-SGLT2	: Les inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose type 2
LBG1	: indices de glycémies basses
MACE	: <i>Major CardioVascular Events</i>
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
MI	: Multi-Injections
MODY	: Maturity Onset Diabetes of the Young
NDP	: Neuropathie Diabétique Périphérique
NIAD	: AntiDiabétique Non Insulinique
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PA	: Pression Artérielle

PAI-1	: Plasminogen Activator Inhibitor-1
PPAR-gamma	: Récepteurs Activateurs de la Prolifération des Peroxysomes Gamma
PROactive	: PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events
RAC	: Rapport Albumine/Créatinine
SC	: Sous-Cutanée
SH	: Sulfamide Hypoglycémiant
SHBG	: Sex-Hormone Binding Globulin
SNET	: Stimulation Nerveuse Electrique Transcutanée
SUR	: sulfonyleurea receptor
TECOS	: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin
TG	: Triglycéride
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
UT	: University of Texas
VGlc	: variabilité glycémique
ZOT	: Zonula Occludens

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : répartition du diabète dans le monde 2010-2030	12
Figure 2 : La glycation des protéines.....	23
Figure 3 : Fond d'œil normal	25
Figure 4 : Fond d'œil avec présence de nodules cotonneux.....	25
Figure 5 : Mal perforant plantaire.....	29
Figure 6 : Mécanisme d'action de la metformine.....	35
Figure 7 : Mécanisme d'action des glitazones	41
Figure 8 : Effets biologiques des incrétines (GIP et GLP-1)	58
Figure 9 : Propositions de positionnement des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (i-SGLT2) en échec de monothérapie par metformine seule.	72
Figure 10 : Propositions de positionnement des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (i-SGLT2) en échec de bithérapie.	73
Figure 11 : Propositions de positionnement des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (i-SGLT2) en échec de traitement par insulinothérapie.....	77
Figure 12 : Structure de l'insuline	80
Figure13 : Traitement du diabète de type 2 : approche par étapes.....	86
Figure 14 : Effets comparés d'une triple thérapie d'emblée (metformine + pioglitazone	114
Figure 15 : Effets comparés d'une triple thérapie d'emblée (metformine + pioglitazone	115
Figure 16 : Traitement du diabète de type 2 : trithérapie d'emblée.	116
Figure 17 : Traitement du diabète de type 2 : bithérapie d'emblée.....	118
Figure 18 : L'insuline orale : problématiques et stratégies.....	126
Figure19 : Schématisation des différents vecteurs pour la délivrance d'insuline par voie orale	130
Figure 20 : Un lecteur de glycémie.....	145

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Différents types de diabètes MODY et leurs caractéristiques.	8
Tableau II: Les stades de la néphropathie diabétique	27
Tableau III : Les biguanides disponibles au Maroc.....	34
Tableau IV : Les glitazones disponibles au Maroc	40
Tableau V : Les sulfamides hypoglycémiants disponibles au Maroc	46
Tableau VI : Les glinides disponibles au Maroc	52
Tableau VII : Les principales incrétines	56
Tableau VIII : Pharmacocinétique des incrétines.....	58
Tableau IX : Les principaux inhibiteurs des alpha-glucosidases.....	64
Tableau X : Comparaison des médicaments antidiabétiques disponibles pour le diabète de type 2	79
Tableau XI : Tableau représentant les paramètres cinétiques des différentes insulines.....	82
Tableau XII: Données de base des études de sécurité cardiovasculaire des quatre études portant sur les incrétines.....	96
Tableau XIII : Données de base de l'étude EMPA-REG OUTCOME	97
Tableau XIV : Principales études réalisées ou actuellement en cours avec des antidiabétiques oraux	110
Tableau XV : Bilan des études cliniques menées sur l'insuline orale	134
Tableau XVI : Index glycémique des aliments.....	144

Sommaire



Introduction	1
Chapitre I : Généralités	3
I. Définition.....	4
II. Les différents types de diabète.....	5
1. Le diabète de type 1 :	5
2. Le diabète de type 2	6
3. Les diabètes de type MODY :	7
4. Le diabète gestationnel :.....	8
5. Les diabètes secondaires :	10
III. Epidémiologie	11
IV. Physiopathologie.....	13
1. Régulation de l'homéostasie glucidique et pancréas	13
2. L'insulinorésistance	14
3. L'insulinosécrétion.....	16
V. Du dépistage au diagnostic	17
VI. Les complications et leurs traitements :	18
1. Les complications métaboliques aiguës	19
a. L'hypoglycémie	19
b. L'acidocétose diabétique	20
c. Le coma hyperosmolaire	21

d. L'acidose lactique	22
2. Les complications dégénératives	22
a. Les complications microvasculaires	22
b- Les complications macrovasculaires	28
c. Les infections	28
VII. La stratégie thérapeutique actuelle	30
1. Les mesures hygiéno-diététiques	30
a. Le rééquilibrage alimentaire	30
b. L'exercice physique	32
2. La thérapeutique médicamenteuse	33
2.1. Insulinosensibilisateurs	34
a. Les biguanides.....	34
b. Les glitazones ou thiazolidinediones	40
2.2. Insulinosécréteurs	45
a. Les sulfamides hypoglycémiants ou sulfonylurées.....	45
b. Les glinides.....	52
c. Les médicaments à effet « incréatine»	55
2.3. Ralentisseurs de l'absorption intestinale du glucose.....	64
a. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases	64
2.4 . Les inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose type 2 (SGLT2) ou GLIFLOZINES	68

2.5. Comparaison des antidiabétiques du diabète type 2.....	79
2.6. L'insuline.....	79
3. L'éducation thérapeutique.....	82
VIII. La stratégie médicamenteuse.....	84
Chapitre II : Les actualités thérapeutiques.....	87
I. Quelques études réalisées sur le diabète de type 2.....	88
II. Les dernières études réalisées sur les antidiabétiques.....	91
1. Les insulinosensibilisateurs.....	91
2. Les insulinosécréteurs.....	92
a. Les analogues de GLP-1.....	98
b. Les inhibiteurs de la DPP-4.....	102
3. Les inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose type 2 (SGLT2) ou GLIFLOZINES.....	104
4. Algorithme d'utilisation des ADO dans le traitement du DT2.....	106
5. Diabète de type 2 : pourquoi ne pas proposer une polythérapie antidiabétique d'emblée ?.....	113
6. Insuline chez le patient diabétique type 2.....	119
Chapitre III : Rôle du pharmacien dans la prise en charge du diabète type 2.....	136
1. Donner les bons conseils hygiéno-diététiques.....	137
a. Les habitudes alimentaires.....	137

b. La composition des aliments	138
c. Les règles hygiéno-diététiques de base	140
c. Une alimentation variée	141
d. La notion d'index glycémique	143
2. Savoir conseiller un lecteur de glycémie	144
a. L'accueil du patient	145
b. Le rendez-vous	146
c. Le choix du lecteur de glycémie	146
d. Le fonctionnement du lecteur de glycémie	146
3. Conseils pour voyager avec son diabète	148
a. Préparation du voyage	149
b. Pendant le séjour	152
4. Conseils sur le pied diabétique	153
a. L'hygiène des pieds	153
b. Conseils sur le port des chaussettes et des chaussures	154
5. Assurer un bon suivi thérapeutique au patient diabétique de type 2	156
Conclusion	157

Résumé

Références bibliographiques



Introduction

De nos jours, le diabète est un problème de santé publique important. C'est une maladie en plein essor, étroitement liée à l'évolution de notre mode de vie (sédentarité, mauvaise alimentation, etc.).

Dans le monde, on estime à 422 millions le nombre de personnes diabétiques. Ses coûts pour la société sont élevés et ne cessent d'augmenter. [7]

En 2030, l'OMS (l'organisation mondiale de la santé) prévoit que le diabète sera la septième cause de décès dans le monde. [9]

Au Maroc, les statistiques sont alarmantes. Selon les derniers chiffres du ministère de la santé publiée à l'occasion de la Journée mondiale du diabète, le Maroc compte plus de 1,3 million de diabètes chez les plus de 20 ans. [6]

Initialement silencieux, le diabète est une maladie chronique pouvant être à l'origine de complications graves et irréversibles.

L'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 s'est considérablement enrichi ces dernières années par l'apparition de différentes classes et de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Le domaine de la pharmacie est en évolution permanente. Le pharmacien a un rôle précieux dans la prise en charge du patient diabétique et la mise à jour de ses connaissances est fondamentale. Cette dernière est axée dans l'intérêt majeur des patients, afin de permettre une prise en charge globale, optimale et personnalisée.

L'objectif du présent travail est de revoir les mécanismes d'action, l'efficacité et les effets secondaires des antidiabétiques ainsi de présenter les dernières études et données concernant le traitement du diabète type 2.

Chapitre I : Généralités



I. Définition

Le diabète est une affection métabolique complexe liée à des facteurs génétiques et environnementaux, et caractérisée par la présence d'une hyperglycémie chronique résultant d'une déficience de la sécrétion d'insuline, d'anomalies de son action sur les tissus cibles, ou de l'association des deux. [1]

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

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

II. Les différents types de diabète

1. Le diabète de type 1 :

Le diabète de type 1 (anciennement appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile) est défini comme une maladie auto-immune au cours de laquelle on observe une destruction progressive des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas.

Le diabète de type 1 touche généralement **les enfants et les jeunes adultes**, bien qu'il puisse apparaître à tous les âges.

On observe une hausse des personnes atteintes du diabète de type 1 même si les causes de ce type de diabète ne sont pas clairement établies. En revanche, des facteurs génétiques prédisposant et des facteurs environnementaux (infections virales, intoxications, nutrition) initiant le processus auto-immun seraient identifiés.

On caractérise une phase de « pré diabète » au cours de laquelle a lieu une réaction auto-immune.

Ce processus auto-immun résulte de la présence d'auto-anticorps dirigés contre certaines cellules bêta des îlots de Langerhans. On dénombre principalement quatre types d'auto-anticorps :

- Auto-anticorps anti-ICA = anti îlots de Langerhans,
- Auto-anticorps anti-IA2 = anti tyrosine phosphatase,
- Auto-anticorps anti-GAD = anti glutamate décarboxylase,
- Auto-anticorps anti-insuline. [3]

Cette destruction cellulaire conduit à une insulino-pénie. L'hyperglycémie apparaît tardivement ; c'est-à-dire lorsque plus de 80 % des cellules bêta ont été détruites.

En général, le diabète de type 1 apparaît de manière très brutale et se traduit par **les signes cardinaux** qui regroupent polyphagie, asthénie, syndrome polyuro-polydipsique et amaigrissement.

Il peut également être découvert lors de la survenue d'une **complication aiguë : l'acidocétose**, qui correspond à une accumulation de corps cétoniques dans l'organisme.

Ce phénomène apparaît lorsque l'organisme est carencé en insuline et puise dans les réserves de graisse pour pouvoir produire de l'énergie.

L'acidocétose peut évoluer vers le coma acido-cétosique si le traitement insulinique n'est pas initié rapidement.

Aujourd'hui, nous ne connaissons pas de traitement curatif pour le diabète. Le traitement principal du diabète de type 1 est **l'insulinothérapie**. Elle consiste en des injections sous cutanées réalisées quotidiennement, par le patient lui-même ou par une tierce personne, selon plusieurs schémas thérapeutiques. [3]

2. Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 se caractérise par une inaptitude de l'organisme à réagir convenablement à l'action de l'insuline sécrétée par le pancréas ; il est le plus fréquent et représente environ 90 % des cas ; il apparaît généralement à l'âge adulte mais peut survenir pendant l'adolescence ; il est le plus souvent

asymptomatique et sa découverte se fait de manière fortuite ; son diagnostic, face à une hyperglycémie, repose sur l'existence de facteurs de risque.

Le diabète de type 2 nécessite une prise en charge globale faisant intervenir de nombreux professionnels de santé. De ce fait, le pharmacien y occupe une place importante.

Le traitement repose d'une part sur la réduction de l'hyperglycémie et d'autre part sur la prévention des complications chroniques du diabète.

L'évolution naturelle de la maladie se fait vers une **insulinopénie** qui nécessitera une **insulinothérapie** à moyen ou long terme. [1]

3. Les diabètes de type MODY :

Le diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) est un diabète particulier. En fait, il s'agit d'un diabète familial, non insulino-dépendant touchant les sujets jeunes. La transmission est de type autosomique dominant. Cela signifie qu'il affecte les deux sexes dans les mêmes proportions et qu'au sein d'une même famille et pour chaque génération, 50 % des personnes sont touchées par la maladie. [4]

Il existe 6 types de MODY différents dont les mutations portent sur les gènes de la glucokinase (MODY 2) et sur des facteurs de transcription (MODY 1, 3, 4, 5, 6). [4]

Tableau I : Différents types de diabètes MODY et leurs caractéristiques. [4]

	Localisation sur les chromosomes	Mutations sur le gène	Fréquence des mutations en France
MODY 1	20	HNF-4-alpha	Très rare
MODY 2	7	Glucokinase	50 % des familles MODY
MODY 3	12	HNF-1-alpha	25 % des familles MODY
MODY 4	13	IPF-1	Très rare
MODY 5	17	HNF-1-bêta	Très rare
MODY 6	2	NeuroD1	Très rare

4. Le diabète gestationnel :

Selon l’OMS, « le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse ».

On distingue deux populations de femmes :

- Les femmes qui **développent un diabète lors de la grossesse**, mais qui était **préexistant**.

Dans ce premier cas, il existe un risque élevé de malformations congénitales et le diabète persiste après l’accouchement.

- Les femmes qui **développent un diabète lors de la grossesse** et qui **disparaît** après l’accouchement.

Dans ce second cas, il n’y a pas de risques de malformations, car l’organogénèse est terminée. Néanmoins, il existe des dangers pour la mère et pour l’enfant.

Pour la mère, le risque de pré-éclampsie est la complication la plus redoutée et la plus grave.

Pour l'enfant, la macrosomie est la complication la plus fréquente. Elle correspond à un poids supérieur à quatre kilos à la naissance.

Le dépistage est réalisé **chez les femmes présentant des facteurs de risque** de diabète gestationnel. La présence d'un des facteurs cités ci-dessous entraîne un dépistage systématique.

- Âge maternel supérieur ou égal à 35 ans ;
- IMC (indice de masse corporelle) supérieur ou égal à 25 kg/m² ;
- Antécédents familiaux de diabète (premier degré) ;
- Antécédents personnels de diabète gestationnel ;
- Antécédents d'enfants macrosomes.

D'après les dernières recommandations du CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) de 2010, le dépistage est effectué :

- Au premier trimestre, par une glycémie à jeun, avec une valeur limitée à 0,92 g/L ;

- Entre **la 24^e et 28^e semaine d'aménorrhée**, par une HGPO avec 75 g de glucose puis une lecture de la glycémie à jeun, une heure et deux heures après.

Pour les femmes ne présentant aucun de ces signes, le dépistage n'est pas systématique et est décidé après évaluation médicale. Le dépistage est un **test dynamique** basé sur une HGPO après une **charge orale de 75 g de glucose** puis un dosage de la glycémie.

Les seuils de glycémie sont les suivants :

- Glycémie à jeun supérieure ou égale à 0,92 g/L ;
- Glycémie à une heure supérieure ou égale à 1,80 g/L ;
- Glycémie à deux heures supérieure ou égale à 1,53 g/L.

Si une seule valeur de glycémie est au-delà des seuils définis ci-dessus, le diagnostic de diabète gestationnel est posé. [5]

5. Les diabètes secondaires :

Suite à certaines affections, différentes formes de diabètes peuvent se développer. On distingue :

- **Les diabètes iatrogènes :**

Glucocorticoïdes, immunosuppresseurs, neuroleptiques atypiques, antirétroviraux en association, diurétiques thiazidiques, bêta 2 stimulants, etc.

- **Les diabètes extrapancréatiques :**

Phéochromocytome, acromégalie, syndrome de Cushing, hyperthyroïdie, etc.

- **Les diabètes pancréatiques :**

Pancréatite chronique, hémochromatose, fibrose kystique, cancer du pancréas, ablation chirurgicale, etc. [20]

III. Epidémiologie

Le diabète tue une personne toutes les six secondes dans le monde. Si le nombre de victimes dépasse déjà celui du sida, les perspectives pour l'avenir ne sont guère réjouissantes. Il y a actuellement près de 442 millions de diabétiques dans le monde dont seulement 206 millions sont diagnostiqués et 95 millions traités. Ce chiffre devrait bondir à près de 600 millions en 2035. [6]

Au Maroc, les statistiques sont alarmantes. Selon les derniers chiffres du ministère de la santé publiés à l'occasion de la Journée mondiale du diabète, le Maroc compte plus de 1,3 million de diabètes chez les plus de 20 ans. [6]

Selon l'OMS :

- En 2012, on estimait que le diabète avait été la cause directe de 1,5 million de décès. [8]
- En 2014, la prévalence mondiale du diabète était estimée à 9% chez les adultes âgés de 18 ans et plus. [7]
- Plus de 80% des décès par diabète se produisent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. [8]
- L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde. [9]

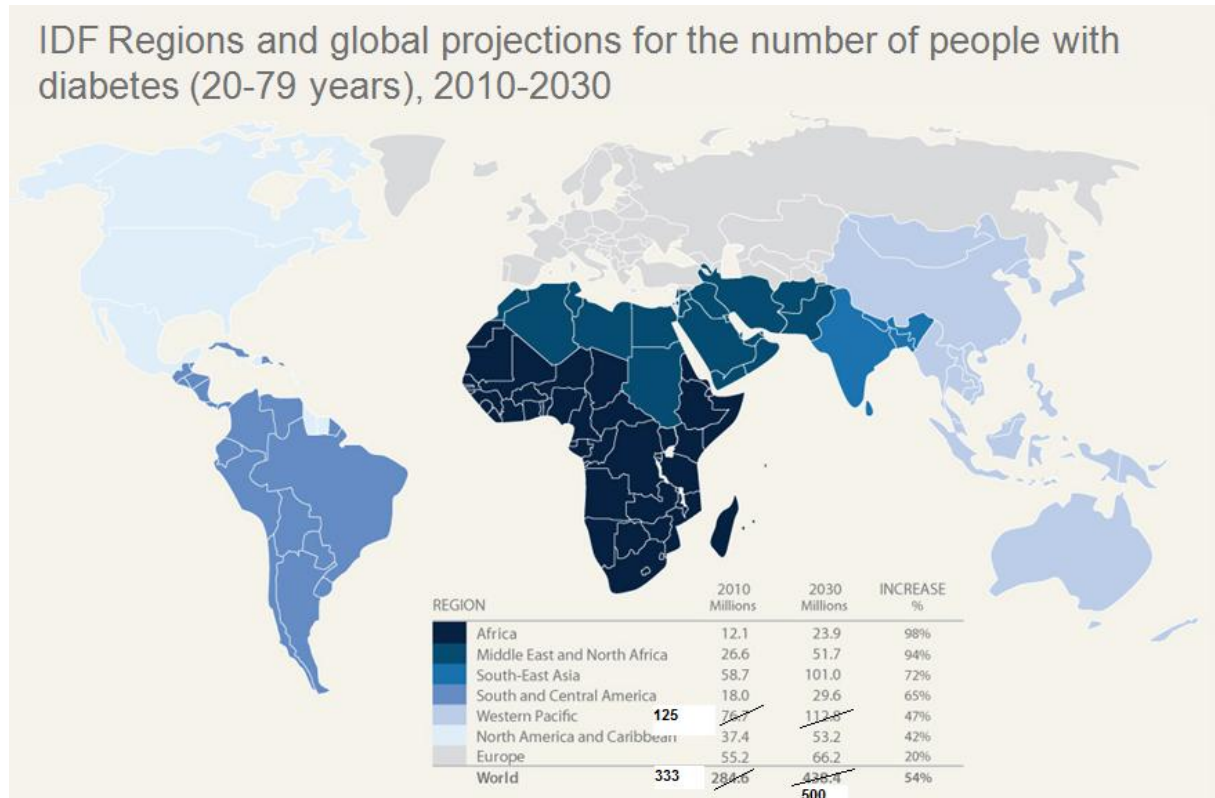


Figure 1 : répartition du diabète dans le monde 2010-2030. [10]

Epidémiologie du diabète type 2

Le diabète de type 2 est beaucoup plus répandu que le diabète de type 1. Il représente près de 90% des diabètes dans le monde. Les rapports faisant état d'un diabète de type 2 chez les enfants – autrefois rares – sont de plus en plus nombreux. Dans certains pays, ce diabète représente près de la moitié des nouveaux cas diagnostiqués chez l'enfant et l'adolescent. [2]

Au Maroc tout d'abord concernant la prévalence de l'affection, les dernières estimations nationales atteignent aujourd'hui 9% pour les personnes âgées de plus de 20 ans. Et si l'on considère les tranches d'âge au-delà de 50 ans, la prévalence dépasse les 14%. Ainsi, aujourd'hui environ un million et demi de personnes sont atteintes du diabète dans notre pays. Faute d'une

politique de dépistage planifiée et d'une collecte précise des données, le diagnostic de diabète est en général fait à l'occasion de symptômes évocateurs dans 50% des cas, voire même à l'occasion de décompensations métaboliques aiguës, de complications cardiovasculaires (angine de poitrine, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hypertension artérielle) ou dégénératives (insuffisance rénale, rétinopathie diabétique, neuropathie et pied diabétique) dans 12 plus de 25 % des cas. Ce qui signifie que pratiquement 50% des diabétiques s'ignorent et ne seront dépistés que tardivement. [6]

IV. Physiopathologie

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

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

1. Régulation de l'homéostasie glucidique et pancréas

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

utilisateurs sont l'intestin, le cerveau, les muscles squelettiques, les tissus adipeux et les reins.

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

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante. Sa production et sa sécrétion par la cellule β du pancréas sont très étroitement contrôlées. La transcription du gène de l'insuline est sous le contrôle de nombreux facteurs. Le glucose est le régulateur le plus important, mais des hormones (glucagon-like peptide-1, growth hormone, prolactine...) sont aussi capables de moduler l'expression du gène. Le contrôle de la sécrétion de l'hormone fait appel à une boucle élémentaire de régulation qui lie la concentration des nutriments, en premier lieu le glucose, à la sécrétion d'insuline. Des agents modulateurs, hormonaux ou nerveux se greffent sur cette boucle pour atténuer ou amplifier cette sécrétion. L'insuline stimule l'utilisation du glucose par les tissus périphériques en participant au transport du glucose. Elle stimule également la synthèse de glycogène, des lipides et des protéines. [11]

2. L'insulinorésistance

Elle est définie par la détérioration des effets de l'insuline sur les tissus cibles (foie, tissu adipeux et muscles). On distingue deux types :

- L'insulinorésistance hépatique qui se traduit par une diminution de l'action de l'insuline au niveau du foie.

- L'insulinorésistance périphérique qui se traduit par une baisse de l'action de l'insuline au niveau des muscles squelettiques et du tissu adipeux.

L'insulinorésistance hépatique conduit à une augmentation excessive de la production hépatique de glucose à l'origine d'une hyperglycémie.

L'insulinorésistance au niveau du tissu adipeux entraîne une lipolyse excessive caractérisée par des fortes concentrations plasmatiques de glycérol et d'acides gras libres chez les patients diabétiques de type 2.

Au niveau des muscles squelettiques, on observe une diminution de la synthèse de glycogène due à des défauts de transport et d'oxydation du glucose.

L'origine de cette résistance à l'insuline serait à la fois acquise, et d'ordre génétique.

L'insulinorésistance et l'environnement

L'insulinorésistance est favorisée pour une grande partie par l'environnement. Le mode de vie de notre société actuelle joue un rôle dans le développement du diabète de type 2. En effet, l'augmentation des apports caloriques ainsi que la sédentarité favorisent l'apparition de ce type de diabète. Une résistance à l'insuline s'observe notamment lors de la baisse des activités physiques, provoquant ainsi une diminution de la captation du glucose par les muscles. De plus, nous savons que l'obésité ainsi que la répartition des graisses dans la région abdominale sont des critères étroitement liés à l'insulinorésistance.

L'insulinorésistance se retrouve également dans deux situations physiologiques : le vieillissement et la grossesse. En effet, si nous nous intéressons au vieillissement, nous constatons une diminution de la masse musculaire avec l'âge et par conséquent une augmentation des besoins en insuline.

Ainsi, l'insulinorésistance à elle seule ne peut pas être à l'origine d'un diabète.

L'insulinosécrétion a également sa part de responsabilité dans la survenue du diabète de type 2. [12]

3. L'insulinosécrétion

Pour combattre l'insulinorésistance, la sécrétion d'insuline augmente, permettant ainsi de compenser la diminution de son effet au niveau des tissus. Cette adaptation est un phénomène essentiel pour maintenir la glycémie dans les valeurs usuelles.

Cette phase compensatrice est présente au moins dix ans. Pendant ces années, le patient a un statut normoglycémique malgré un taux élevé d'insuline circulant. À ce stade initial, une prise en charge précoce permet de retarder la survenue du profil hyperglycémique du patient. À un stade plus avancé, on observe une altération progressive de l'insulinosécrétion alors que l'insulinorésistance persiste. En effet, la synthèse d'insuline se réduit, traduisant une sorte d'épuisement progressif des cellules bêta pancréatiques. [20]

V. Du dépistage au diagnostic

Dans un premier temps, le dépistage des patients s'effectue principalement par le médecin traitant. Un test de dépistage est réalisé chez les individus âgés de **plus de 45 ans** et possédant **un des facteurs de risque** parmi les critères répertoriés par la haute autorité de la santé (HAS) :

- Un surpoids ou obésité (IMC supérieur à 25 kg/m²)
- Un antécédent de diabète familial au premier degré
- Une origine non caucasienne
- Un antécédent de diabète gestationnel ou de naissance d'un enfant pesant plus de quatre kilogrammes
- Une hypertension artérielle traitée ou non
- Une dyslipidémie traitée ou non
- La prise d'un traitement pouvant conduire au développement d'un diabète secondaire ou un antécédent de diabète induit.

Une glycémie veineuse est également réalisée en présence d'un syndrome polyuropolydipsique (polyurie, polydipsie, amaigrissement) ou de complications (rénales, cardiovasculaires ou ophtalmologiques) révélant un diabète.

La mesure de la glycémie est réalisée sur prélèvement sanguin et a lieu après un jeûne de 8 heures.

Selon l'OMS, le diabète de type 2 est défini selon les critères suivants :

- **une glycémie supérieure ou égale à 1,26 g/L (7,0 mmol/L)** après un jeûne de huit heures et vérifiée à **deux reprises** ;

- ou des **symptômes de diabète** (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associés à une **glycémie** (sur plasma veineux) **supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L)** ;
- ou une **glycémie** (sur plasma veineux) **supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L) deux heures** après une **charge orale de 75 g de glucose**.

Le diagnostic de diabète est posé si l'une de ces situations est retrouvée.

Le pré-diabète est défini comme un état d'hyperglycémie modérée à jeun. Son diagnostic est posé si la glycémie est comprise entre 1,10 g/L (6,1 mmol/L) et 1,25 g/L (6,9 mmol/L).

Ainsi, le diagnostic doit être réalisé le plus précocement possible afin de permettre une prise en charge rapide et ainsi prévenir l'apparition des complications. [14]

VI. Les complications et leurs traitements :

Les complications du diabète sont une des conséquences de l'hyperglycémie prolongée. Ainsi, le maintien de l'équilibre glycémique sera un élément majeur pour limiter leur apparition.

Les complications du diabète peuvent être regroupées de la manière suivante :

- ❖ Les complications métaboliques aiguës :
 - L'hypoglycémie ;
 - L'acidocétose diabétique ;

- Le coma hyperosmolaire ;
- L'acidose lactique.
- ❖ Les complications dégénératives :
 - Les complications microvasculaires : la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique et la neuropathie ;
 - Les complications macrovasculaires : l'infarctus du myocarde, l'artérite et l'accident vasculaire cérébral ;
 - Les infections : le pied diabétique

1. Les complications métaboliques aiguës

Les complications métaboliques aiguës sont des **urgences médicales** qui nécessitent sans délai la mise en œuvre d'un traitement spécifique.

a. L'hypoglycémie

Elle est définie par une **glycémie inférieure à 0,60 g/L** soit 3,3 mmol/L. C'est une complication redoutée par les patients diabétiques, car elle peut susciter une gêne dans leur vie quotidienne et conduire jusqu'au coma si elle n'est pas traitée.

Il est important que le pharmacien aide le patient diabétique à repérer les signes annonciateurs d'une hypoglycémie.

✓ **Les signes neuroglucopéniques** : ils se manifestent par une sensation de faim brutale, une fatigue, des troubles d'élocution et/ou de concentration, une vision floue, des signes de nervosité et/ou d'irritabilité. Ces comportements traduisent un manque de sucre au niveau du cerveau.

✓ **Les signes adrénérgiques** : ils vont apparaître lorsque l'organisme se sent en situation de défense et vont se traduire par des sueurs, des tremblements, une pâleur ou encore des palpitations. [15]

Ces signes d'hypoglycémie sont **très variables d'une personne à l'autre**.

Les antidiabétiques principalement impliqués dans la survenue d'une hypoglycémie sont **l'insuline, les sulfamides hypoglycémiants et les glinides**.

La prise en charge **diffère selon l'état de conscience** du patient :

➤ Si le patient est conscient : ingestion de 15 g de sucre. Cela équivaut à trois morceaux de sucre ou du jus de fruits ou du soda ou une cuillère à café de miel.

➤ Si le patient est inconscient et sous insuline : injection de glucagon en sous-cutanée par une tierce personne.

b. L'acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique est une complication grave et est considérée comme une urgence médicale. Elle est rare chez le patient diabétique de type 2. Cependant, sa survenue est souvent le mode de révélation du diabète de type 1 chez l'enfant. Elle résulte d'une carence profonde en insuline.

En absence d'insuline, les tissus empruntent une voie annexe et mobilisent des substrats stockés dans le tissu adipeux par l'intermédiaire de la lipolyse. L'acidose observée est induite par la production de corps cétoniques par le biais de cette voie secondaire.

Les signes cliniques sont :

- des troubles digestifs à type de douleurs abdominales, nausées et vomissements. Ils sont provoqués par l'excès de corps cétoniques ;
- une respiration ample, rapide, profonde et bruyante appelée « dyspnée de Kussmaul » ;
- une déshydratation majeure avec présence de plis cutanés ;
- une altération de la vigilance : somnolence ou coma calme.

L'hospitalisation est alors nécessaire. Le traitement consiste en une **réhydratation**, à la mise en place d'une **insulinothérapie** par voie intraveineuse et un **rétablissement des désordres électrolytiques**. [16]

c. Le coma hyperosmolaire

Cette complication métabolique apparaît particulièrement chez les personnes âgées où la sensation de soif est diminuée.

Il se caractérise :

- sur le plan biologique : par une **hyperglycémie supérieure ou égale à 6 g/L**, une **hyperosmolalité** plasmatique (supérieure à 350 mOsm/kg). On note une **absence d'acidose et de cétonémie** ;
- sur le plan clinique : par une **déshydratation profonde**.

Le traitement a deux objectifs. Le premier consiste en une **réhydratation** par l'apport de liquides et d'électrolytes. Puis, le second repose sur une diminution de la glycémie par l'administration d'**insuline**. [17]

d. L'acidose lactique

Cette complication survient en particulier, chez les patients diabétiques traités par metformine.

Les premiers symptômes sont : des crampes musculaires, des douleurs abdominales et thoraciques, une asthénie. Ces signes doivent conduire à l'arrêt immédiat de la metformine.

Lorsque l'acidose est installée, on observe une agitation anxieuse, une hypotension, une tachycardie, des marbrures, ainsi que tous les symptômes présents à la phase prodromique.

L'acidose lactique nécessite une prise en charge en **réanimation**. Son traitement est basé sur la **restauration de l'état hémodynamique et ventilatoire** et sur le traitement étiologique. Une dialyse est instaurée en cas d'insuffisance rénale. [16]

2. Les complications dégénératives

a. Les complications microvasculaires

L'atteinte microvasculaire correspond à une atteinte des artérioles et des capillaires avec comme lésion fondamentale l'épaississement de la membrane basale.

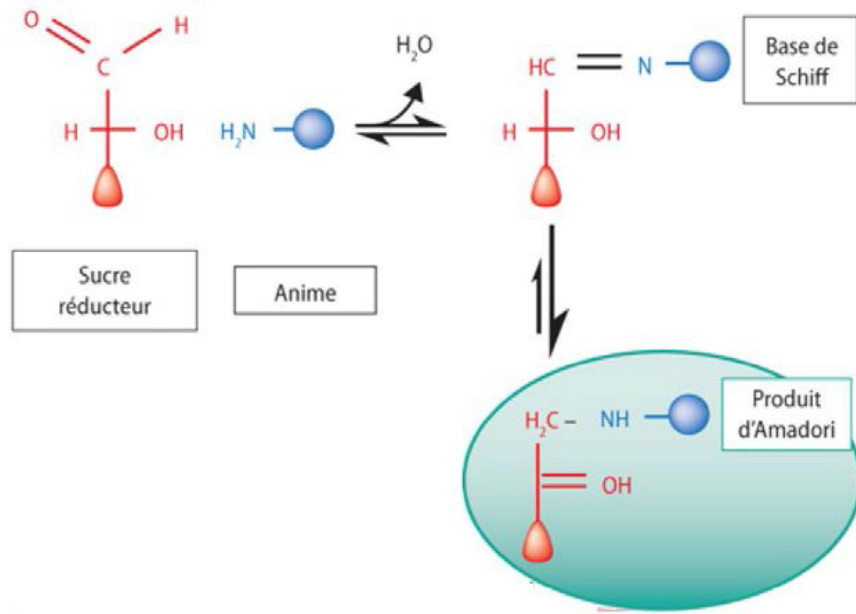


Figure 2 : La glycation des protéines. (Source : Edimark)

La glycation des protéines des membranes cellulaires est le phénomène à l'origine de l'épaississement de l'endothélium vasculaire. Ce processus joue un rôle important dans la survenue des complications à long terme du diabète.

Les facteurs principaux de la microangiopathie sont l'hyperglycémie chronique et la durée du déséquilibre.

Les principaux tissus cibles sont :

- La rétine ;
- Les glomérules rénaux ;
- Les nerfs périphériques.

➤ **La rétinopathie diabétique**

La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité en France avant l'âge de 60 ans. Cette complication peut passer inaperçue, car le patient ne ressent pas de gêne particulière.

La baisse visuelle est le signe clinique le plus fréquent et apparaît très tardivement.

Elle se développe sur deux modes évolutifs souvent associés : **l'ischémie**, due à une obstruction des capillaires rétiniens et **l'œdème** secondaire à la dégradation de la barrière hématorétinienne.

Seul **un examen ophtalmique** réalisé à intervalles réguliers, et de manière systématique, permet de la diagnostiquer et réaliser une prise en charge précoce.

L'examen ophtalmologique du patient diabétique repose sur **un interrogatoire et un examen clinique**. [18]

L'examen du fond d'œil est réalisé par un ophtalmologiste, après dilatation pupillaire.

L'angiographie rétinienne est indiquée seulement en cas d'anomalies au fond d'œil.

Les anomalies recherchées au fond d'œil sont les suivantes :

- Hémorragies rétiniennes ;
- Microanévrismes ;
- Anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIRS) ;
- Nodules cotonneux ;

- Exsudats secs ;
- Néovaisseaux ;
- Anomalies du calibre veineux ;
- Œdème maculaire. [19]



Figure 3 : Fond d'œil normal. (à gauche)

Figure 4 : Fond d'œil avec présence de nodules cotonneux. (à droite)

La fréquence du dépistage de la rétinopathie diabétique varie en fonction du type de diabète.

Dans le diabète de type 2, un dépistage annuel est conseillé **dès la découverte du diabète** alors que dans le diabète de type 1, un bilan est conseillé à l'âge de dix ans.

Ce bilan comprend différentes mesures telles que la mesure de l'**acuité visuelle** et la mesure de **la pression intraoculaire**, mais également différents examens tels que l'examen du cristallin et un examen du fond d'œil après dilatation pupillaire.

La rétinopathie diabétique est définie par plusieurs stades :

 **Absence de rétinopathie diabétique**

 **Rétinopathie diabétique non proliférante**

- Minime → microanévrismes.
- Modérée → microanévrismes, nodules cotonneux, exsudats secs, hémorragies rétinienne.
- Sévère (rétinopathie préproliférante) → AMIRS, etc.

 **Rétinopathie diabétique proliférante**

- Débutante
- Modérée
- Sévère
- Compliquée. [20]

➤ **La néphropathie diabétique**

Cette complication atteint les glomérules rénaux.

Le diagnostic est basé sur la mesure du taux d'albumine dans les urines, encore appelée albuminurie. Elle est mesurée par des méthodes immunologiques. Trois stades sont définis en fonction de la valeur de l'albumine obtenue : la normoalbuminurie, la microalbuminurie, la macroalbuminurie (protéinurie clinique).

Les principaux facteurs favorisant l'apparition et l'évolution de la néphropathie sont : l'ancienneté du diabète, l'équilibre glycémique, l'équilibre tensionnel, le tabagisme et la dyslipidémie. [20]

Tableau II: Les stades de la néphropathie diabétique. [20]

Stade I : néphropathie fonctionnelle <ul style="list-style-type: none">• Augmentation de la taille des reins et du volume glomérulaire• Augmentation de la filtration glomérulaire de 20 à 40 %• Pression artérielle normale• Albuminurie normale
Stade II : lésions rénales histologiques sans traduction clinique
Stade III : néphropathie incipiens <ul style="list-style-type: none">• Augmentation de la filtration glomérulaire• Augmentation de l'albuminurie > 20mg /min (croissance annuelle de 20 à 50 %)• Augmentation annuelle de la pression artérielle de 3 à 4 mmHg
Stade IV : néphropathie clinique <ul style="list-style-type: none">• Dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus• Hyalinose artériolaire (artéioles glomérulaires afférente et efférente)• Diminution de la filtration glomérulaire• Protéinurie croissante• Hypertension artérielle (> 140/90 mmHg)
Stade V : Insuffisance rénale terminale <ul style="list-style-type: none">• Obstructions glomérulaires• Filtration glomérulaire < 10 mL/min• HTA (hypertension artérielle) volodépendante

➤ **La neuropathie diabétique**

Toutes les études mettent en évidence le rôle de l'hyperglycémie, la durée du diabète et la glycosurie comme des facteurs de neuropathie.

En cas de neuropathie diabétique, la sensation de la douleur est amoindrie, voire inexistante.

Cette neuropathie sensitive peut engendrer des complications infectieuses graves, car les patients, privés de sensation douloureuse, détecteront plus difficilement une plaie au pied. [21]

b- Les complications macrovasculaires

L'apparition précoce des plaques d'athérome et leurs localisations multiples entraînent une surmortalité cardiovasculaire.

Les complications de l'athérosclérose sont responsables du décès de 75 % de patients diabétiques. Le rôle du diabète dans la survenue des complications macrovasculaires s'explique par trois mécanismes :

- L'hyperglycémie ;
- L'insulinorésistance ;
- Les dyslipidémies.

Cependant, le diabète n'est pas le seul facteur de risque de macroangiopathie. D'autres facteurs de risques, principalement cardiovasculaires, sont responsables de ces complications. Ces facteurs de risques sont les mêmes que la population générale et sont l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et le tabagisme.

Ces complications sont dues à l'association de deux types d'anomalies histopathologiques. Dans un premier temps l'**athérome**, qui correspond à une accumulation progressive de lipides et d'éléments fibreux dans tous les vaisseaux de l'organisme, en particulier les artères. Dans un second temps l'**athérosclérose**, qui correspond à la sclérose de la paroi artérielle.

c. Les infections

On développera dans cette partie essentiellement le pied du diabétique

➤ **La plaie du pied chez un patient diabétique**



Figure 5 : Mal perforant plantaire.

(Source : Société Française et Francophone des plaies et cicatrisations)

Le mal perforant plantaire est la plaie cutanée la plus fréquemment retrouvée chez le patient diabétique. Il s'agit d'une ulcération indolore dite à « l'emporte-pièce », située le plus souvent en regard du deuxième métatarsien. Cette plaie provient initialement d'un microtraumatisme plantaire (frottement des chaussures, ampoules, etc.).

En France, nous comptabilisons chaque année 10 000 amputations dues à des plaies du pied diabétique. L'infection d'une plaie du pied chez les patients diabétiques est généralement grave. En l'absence de traitement, l'infection peut aboutir, dans les cas extrêmes, à l'amputation, qui est due à la propagation rapide de l'infection, pouvant toucher les tendons voire les pièces osseuses.

La prévention repose avant tout sur une **auto surveillance régulière** ou par une tierce personne des deux pieds en recherchant tous les signes d'infection.

Chez un patient diabétique, on évoque une infection d'une plaie du pied lorsque l'on retrouve au moins deux des signes suivants : douleur locale ou sensibilité, rougeur autour de la plaie, chaleur locale, écoulement purulent, induration.

La **mise en décharge** et des **soins locaux** sont les composantes les plus importantes dans la prise en charge de cette complication.

L'infection est qualifiée de sévère lorsqu'il existe au moins deux signes généraux d'infection : température supérieure à 38°C ou inférieure à 36°C, hypotension, frissons, confusion, fréquence respiratoire supérieure à 20 cycles par minute, pouls supérieur à 90 battements par minute. [22]

Dans ce cas, une hospitalisation en urgence et l'instauration d'une antibiothérapie par voie intraveineuse sont nécessaires.

VII. La stratégie thérapeutique actuelle

Chez les patients diabétiques de type 2, la thérapeutique actuelle a pour principaux objectifs une réduction de l'hyperglycémie et une limitation des complications liées au diabète. Pour cela, la stratégie médicamenteuse est individualisée en tenant compte du profil du patient et des éventuels risques d'hypoglycémie.

1. Les mesures hygiéno-diététiques

a. Le rééquilibrage alimentaire

Les mesures hygiéno-diététiques constituent **la première étape de la prise en charge** du diabète de type 2 avant même qu'un traitement médicamenteux soit instauré.

Ce rééquilibrage alimentaire est instauré pendant une durée de six mois. Si les résultats ne sont pas satisfaisants, un traitement antidiabétique est initié. Les mesures hygiéno-diététiques mises en place sont à poursuivre au long cours et font partie intégrante du traitement.

L'objectif premier de cette rééducation alimentaire est une perte de poids. En effet, une perte de poids de 5 à 15 % peut normaliser la glycémie.

Dans une journée, les apports caloriques sont à répartir de la façon suivante:

- **50 à 55 % de glucides ;**
- **30 % de lipides ;**
- **15 % de protides. [23]**

✚ Les aliments à faible index glycémique (IG) sont à privilégier : les pâtes, le pain multicéréales, les légumes secs et les yaourts.

✚ Les aliments à IG élevé sont à éviter : les pâtisseries, les biscuits, les glaces, les jus de fruits industriels et les sodas.

✚ La consommation de fibres en quantité suffisante permet de réduire l'absorption des graisses et des sucres alimentaires.

✚ La consommation de fruits (2 à 3 par jour) et légumes sauf les fruits les plus sucrés comme la banane, l'ananas, le raisin, la mangue qui doivent être limités.

✚ L'alcool est à consommer avec modération : cette consommation doit être limitée à deux verres de vin par jour ou équivalent lors d'un repas et est à proscrire à jeun, car elle favorise le risque d'hypoglycémie réactionnelle.

b. L'exercice physique

Une activité physique régulière et adaptée à chaque patient doit être pratiquée au moins trois fois par semaine pendant 30 à 60 minutes. Les activités d'endurance comme la course à pied, la natation et le cyclisme sont préférées. Les sports violents sont à éviter.

L'exercice physique peut être à l'origine de la survenue d'hypoglycémie. En revanche, dans les cas d'activités intenses, une hyperglycémie réactionnelle est observée, consécutive à la synthèse d'hormones hyperglycémiantes, l'adrénaline et la noradrénaline.

Quelques conseils sont à donner au patient diabétique pour la réalisation d'une activité physique :

- Contrôler la glycémie avant et après l'effort ;
- Avoir trois sucres toujours sur soi (ou équivalent) ;
- Réaliser un échauffement (cinq à dix minutes) avant la pratique sportive ;
- Réaliser une hydratation suffisante avant et après l'exercice ;
- Pratiquer l'activité physique avec une tierce personne.

2. La thérapeutique médicamenteuse

Il ne faut pas oublier que le traitement du diabète de type 2 ne repose pas seulement sur la diminution de la glycémie, mais qu'il s'agit d'une maladie chronique nécessitant **une prise en charge globale** avec le contrôle des différents facteurs de risque.

De nos jours, il existe un large éventail de médicaments utilisés dans le traitement du diabète de type 2. On distingue **8 familles d'hypoglycémifiants** :

- Les biguanides ;
- Les glitazones
- Les inhibiteurs des alpha-glucosidases ;
- Les sulfamides hypoglycémifiants ;
- Les glinides ;
- Les « nouveaux » antidiabétiques :
 - Les analogues du GLP-1 (analogue du Glucagon-like peptide 1) ;
 - Les inhibiteurs de la DPP-4: (inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4) ;
- Les inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose type 2 (SGLT2) ou GLIFLOZINES
- L'insuline, dans les cas les plus évolués.

2.1. Insulinosensibilisateurs

a. Les biguanides

Les molécules

Le seul représentant de cette classe est la metformine.

Tableau III : Les biguanides disponibles au Maroc. [24]

Dénomination Commune Internationale	Spécialité	Présentation en (mg)	Durée d'action	Administration
Metformine (chlorhydrate)	<i>Glucophage®</i>	500-850-1000	6h	Pendant ou à la fin des repas
Metformine (embonate)	<i>Stagid®</i>	700	3 h	Pendant ou à la fin des repas

Le mécanisme d'action

Aujourd'hui, le mécanisme d'action de la metformine reste flou. Selon certains travaux, elle agirait sur le fonctionnement au niveau mitochondrial par l'activation de l'AMP-kinase. Ce phénomène entraînerait **la diminution de la production de glucose au niveau hépatique.**

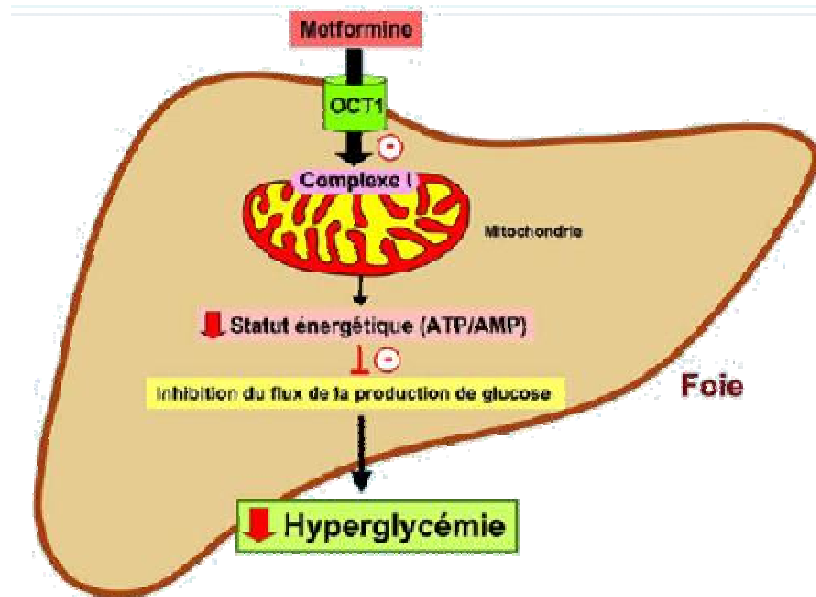


Figure 6 : Mécanisme d'action de la metformine. [25]

(Source : d'après M.FORETZ, CNRS)

Pharmacocinétique

- **Absorption** : incomplète. La biodisponibilité n'est que de 50 à 60 %. Après administration par voie orale, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 h 30. Aux posologies usuelles, l'état d'équilibre est atteint en 24 à 48 heures. L'alimentation diminue légèrement l'absorption.
- **Distribution** : la liaison aux protéines plasmatiques est négligeable, bien que la diffusion soit majoritairement plasmatique et secondairement érythrocytaire.
- **Métabolisme** : la metformine n'est pas métabolisée au niveau hépatique du fait de sa forte polarité. Elle est excrétée sous forme inchangée.

- **Élimination** : la metformine est doublement éliminée au niveau rénal par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. [26-27-28]

Indications

- La metformine est indiquée en première intention dans le traitement du diabète non insulino-dépendant (type 2), en particulier en cas de surcharge pondérale (indice de masse corporelle > 25 kg/m²), lorsque l'exercice physique et le régime alimentaire sont insuffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

- La metformine a démontré son efficacité dans la protection des risques cardiovasculaires chez le patient diabétique (survenue d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral...), mais également dans la prévention des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie...).

- La metformine peut également être utilisée en dernier recours chez le patient insulino-dépendant (diabète de type 1 ou de type 2 devenu insulino-requérant), en association avec l'insuline.

- Depuis quelques années, la metformine est utilisée, en l'absence d'alternative thérapeutique efficace, dans le traitement du syndrome des ovaires polykystiques, l'une des principales causes d'infertilité féminine. Cette pathologie est souvent associée à une insulino-résistance. Des études ont montré que l'administration de metformine associée au clomifène (inducteur de l'ovulation) augmentait les chances de grossesse chez les femmes souffrant de ce syndrome. [26-27-28]

Contre-indications

- Affection associée à une hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent...).
- Insuffisance rénale chronique, même modérée (clairance < 60 mL/min.), toute pathologie susceptible d'altérer la fonction rénale, déshydratation diarrhées sévères, nausées, vomissements, hypovolémie, fièvre).
- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme (en raison d'un risque accru d'acidose lactique).
- Diabète avec acidocétose, pré-coma diabétique.
- Infections sévères (septicémie, infection urinaire...), état de choc.
- La prise de metformine est déconseillée en cas de jeûne strict (risque d'acidose lactique). [26-27-28]

Grossesse et allaitement

En l'absence de données suffisantes, l'utilisation de la metformine pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée, de même que chez l'enfant de moins de 10 ans. [26-27-28]

Effets indésirables

- Troubles digestifs (5 à 20 % des patients) : douleurs et crampes abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, ballonnements, flatulences, anorexie, sensation désagréable de saveur métallique dans la bouche. Ces effets surviennent généralement en début de traitement, sont réversibles et minimisés si le traitement est instauré à posologie progressive et administré en fin de repas.

- Diminution de l'absorption de la vitamine B12 (cobalamine). Cette vitamine intervient dans la synthèse de l'ADN et des acides gras, ainsi que dans le fonctionnement du système nerveux. Un déficit en cobalamine peut donc être à l'origine d'une anémie, d'un état de fatigue ou de troubles de l'humeur. C'est pourquoi une supplémentation en vitamine B12 peut parfois être nécessaire.

- Réactions cutanées (très rares) : érythème, prurit, urticaire.

- Acidose lactique (exceptionnelle, mais mortelle dans 50 % des cas).

[26-27-28]

Interactions médicamenteuses

Déconseillées : produits de contraste iodés (potentiellement néphrotoxiques, risque majoré d'acidose lactique). La metformine doit être arrêtée en cas d'injection d'un produit de contraste iodé (48 heures avant et après), en raison du risque d'altération de la fonction rénale et, par conséquent, d'acidose lactique. De même qu'en cas d'intervention chirurgicale, avec anesthésie, le traitement par metformine doit être suspendu.

Nécessitant des précautions d'emploi :

– médicaments influant sur le métabolisme du glucose avec élévation de la glycémie (chlorpromazine, glucocorticoïdes, progestatifs macrodosés, sympathomimétiques) ;

– diurétiques de l'anse (risque d'insuffisance rénale fonctionnelle avec accumulation de metformine).

La liaison aux protéines étant très faible, la metformine a peu de risque d'interagir avec d'autres molécules qui se lient fortement aux protéines

(salicylates, sulfamides, probénécide...). Cependant, il existe, en théorie, des risques d'interaction indirecte (par compétition) avec les médicaments cationiques (amiloride, morphine, quinidine, ranitidine, triméthoprime, vancomycine...). En effet, les molécules cationiques, éliminées par sécrétion tubulaire, peuvent entrer en compétition avec la metformine. Ce phénomène entraîne une augmentation de la concentration plasmatique en metformine et donc un risque plus accru d'acidose lactique.

La surveillance doit être plus étroite lorsque sont associés d'autres traitements : diurétiques, antihypertenseurs, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), insuline, sulfamides, antifongiques azolés, médicaments alcoolisés... Il est alors nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'état clinique et des résultats biologiques (créatininémie, transaminases...). [26-27-28]

Associations

Si le traitement par metformine ne suffit pas pour atteindre l'objectif glycémique, il est possible d'associer d'autres antidiabétiques oraux ou de l'insuline.

En effet, des bithérapies peuvent être envisagées.

□ **Metformine + glitazone** : la pioglitazone diminue également l'insulinorésistance en agissant préférentiellement au niveau des cellules adipeuses. Cette association permet donc de potentialiser la sensibilité des cellules à l'insuline (sans risque d'hypoglycémie).

□ **Metformine + insulinosécréteurs** (sulfamides hypoglycémiantes ou glinides) : les insulinosécréteurs augmentent la sécrétion d'insuline par action au

niveau des cellules β du pancréas. La metformine potentialise l'effet hypoglycémiant de l'insulinosécréteur (risque d'hypoglycémie).

□ **Metformine + incrétinomimétiques** : les analogues stables du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4 sont des molécules récentes, mais qui semblent avoir un effet additif en association avec la metformine.

□ **Metformine + inhibiteur de l'alpha-glucosidase** : l'ascarbose et le miglitol inhibent la digestion des glucides au niveau intestinal et retardent donc l'absorption du glucose. Avec la metformine, il y a donc potentialisation des effets sur l'absorption intestinale du glucose.

Des associations fixes comprenant la metformine sont commercialisées (avec glibenclamide : Glucovance® ; pioglitazone : Compétact® ; sitagliptine : Janumet®, Velmetia®). [26-27-28]

b. Les glitazones ou thiazolidinediones

Les molécules

Tableau IV : Les glitazones disponibles au Maroc. [24]

Dénomination commune internationale	Spécialité	Présentation en (mg)	Administration
Rosiglitazone	AVANDIA®	4	Peut être pris avec ou sans nourriture.
Rosiglitazone + metformine	AVANDAMET®	2 /1000 2/500	Au cours ou à la fin des repas

Cette classe a été retirée du marché européen.

Le mécanisme d'action

Les thiazolidinediones potentialisent l'action de l'insuline sans en stimuler la sécrétion. Ils se lient à des récepteurs nucléaires, les PPAR-gamma (Peroxisome Profilerator Activated Receptors ou Récepteurs Activateurs de la Prolifération des Peroxysomes Gamma) qui sont principalement exprimés dans les tissus adipeux. Ils diminuent l'insulinorésistance au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux où ils stimulent la différenciation adipocytaire (formation de petits adipocytes métaboliquement actifs et sensibles à l'insuline). Ils diminuent la libération des acides gras libres et leur taux circulant, diminuant ainsi l'insulinorésistance musculaire. Ces molécules diminuent également la production hépatique du glucose et augmentent l'utilisation cellulaire du glucose (Figure 7). [29]

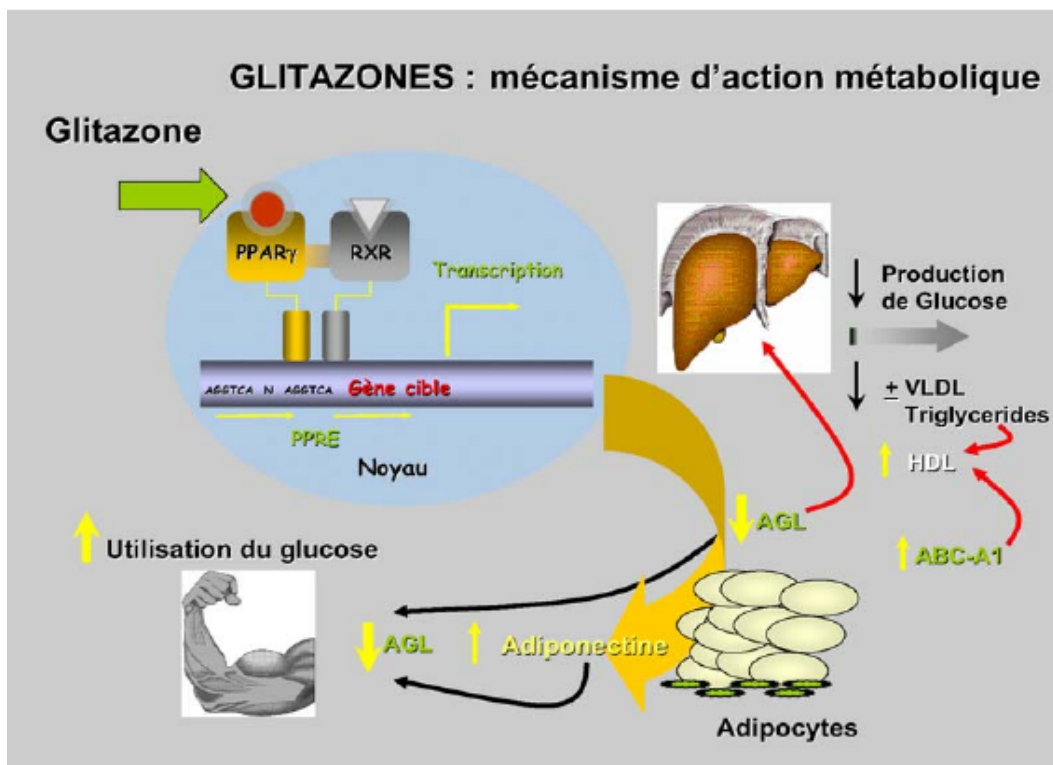


Figure 7 : Mécanisme d'action des glitazones. [30]

Pharmacocinétique

L'absorption de la pioglitazone est rapide et non modifiée par l'alimentation. Sa biodisponibilité est supérieure à 80 %.

La pioglitazone et ses métabolites actifs sont liés à plus de 98 % aux protéines plasmatiques.

Elle est métabolisée au niveau hépatique majoritairement par le cytochrome P450 2C8 et, à moindre degré, par ses isoformes 3A4 et 1A1. Son élimination est biliaire (55 %) et urinaire (45 %). [31]

Indications

La pioglitazone est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 :

- en monothérapie après échec des mesures hygiéno-diététiques chez les patients, en particulier en surpoids, chez lesquels la metformine est mal tolérée ou contre-indiquée.
- en bithérapie avec la metformine si celle-ci ne permet pas un contrôle glycémique suffisant ou en association avec un sulfamide si la metformine est mal tolérée ou contre-indiquée.
- en trithérapie orale avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients non stabilisés sous bithérapie.

La pioglitazone peut également être associée à l'insuline pour les patients chez qui la metformine est mal tolérée ou contre-indiquée. [31]

Contre-indications

- Insuffisance cardiaque, du fait de la rétention hydrique susceptible d'aggraver ou d'accélérer une évolution vers l'insuffisance cardiaque.
- Insuffisance hépatique car la pioglitazone est fortement métabolisée par le foie. [31]
- Acidocétose diabétique.

Grossesse et allaitement

En l'absence d'études, la pioglitazone ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte.

Puisqu'elle passe dans le lait maternel, il convient de ne pas l'administrer chez la femme qui allaite. [31]

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors d'un traitement par la pioglitazone sont ceux connus pour la classe des thiazolidinediones :

- des troubles visuels, surtout en début de traitement, liés au changement de la glycémie ;
- des œdèmes, en particulier maculaires ;
- une prise de poids due à la fois aux œdèmes et probablement aussi à l'effet des glitazones sur les PPAR gamma cérébraux via un effet sur la thermogénèse ;
- des infections respiratoires hautes ;

- l'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive (notamment lors d'une association avec de l'insuline) ;
- une perte osseuse ;
- une hypoesthésie (diminution de la sensibilité des fonctions sensorielles). [31]

Les glitazones sont des antidiabétiques dont la balance bénéfique/risque reste discutée. Preuve en est le retrait de cette classe en Europe.

Interactions médicamenteuses

Les études conduites jusqu'à ce jour n'ont montré aucune inhibition ou induction des principales isoenzymes (1A, 2C8/9 et 3A4) du cytochrome P450.

Par conséquent, les substances métabolisées par ces enzymes (contraceptifs oraux, ciclosporine, inhibiteurs calciques...) ne présenteraient pas d'interaction avec la pioglitazone.

Dans le cas d'une administration concomitante de gemfibrozil (fibrate, inhibiteur du cytochrome P450 2C8), une diminution de la dose de pioglitazone pourra être nécessaire en fonction des contrôles glycémiques.

A contrario, la rifampicine (inducteur du cytochrome P450 2C8) pouvant provoquer une baisse de l'efficacité de la glitazone, une augmentation de la dose de pioglitazone pourra être nécessaire en cas d'association, toujours sous surveillance étroite du contrôle glycémique. [31]

Associations

Selon les dernières recommandations de la HAS, les glitazones peuvent être associées avec la metformine, en cas d'efficacité insuffisante de cette dernière. Ainsi, une association fixe est commercialisée (Competact®).

La pioglitazone peut aussi être administrée en association avec les sulfamides hypoglycémiants sans modification notable de la pharmacocinétique de ces derniers. [26]

2.2. Insulinosécréteurs

a. Les sulfamides hypoglycémiants ou sulfonylurées

Les molécules

On différencie les sulfamides de première génération et de seconde génération :

- **Les sulfamides de première génération** : acétohexamide, tolbutamide, tolazamide et carbutamide.

Cette classe n'est plus commercialisée sur le marché marocain.

- **Les sulfamides de seconde génération** : glipizide, gliclazide, glibenclamide et glimépiride. [32]

Tableau V : Les sulfamides hypoglycémiants disponibles au Maroc. [24]

Dénomination commune internationale	Spécialité	Présentation (mg)	Durée d'action	Administration
Glipizide	<i>Glibénèse</i> [®]	5	16 h	Avant le début des repas
Gliclazide	<i>Diamicron</i> [®] LM	30-60	24 h	Au petit déjeuner
Glibenclamide	<i>Daonil</i> [®]	5	12-24 h	Avant les principaux repas
	<i>Hémi-Daonil</i> [®]	2,5		
Glimépiride	<i>Amarel</i> [®]	1-2-3-4	12-24 h	Avant ou pendant le petit déjeuner

Le mécanisme d'action

Les sulfamides hypoglycémiants sont des **insulinosécréteurs** c'est-à-dire qu'ils stimulent la libération de l'insuline par le pancréas en se fixant sur le récepteur SUR (sulfonylurea receptor) présent sur la membrane des cellules bêta du pancréas. Ceci aboutit à une diminution de la glycémie, mais n'influence en aucun cas la synthèse de l'insuline.

Pharmacocinétique

Les sulfamides hypoglycémiants également appelés sulfonylurées sont représentés par la formule générale suivante « R1-SO₂-NH-CO-NH-R2 » où les radicaux R1 et R2 diffèrent selon les médicaments. Ces radicaux influent sur leur durée d'action et leur demi-vie plasmatique.

Ils possèdent, pour la plupart, une durée d'action longue ce qui permet une administration en une ou deux prises par jour.

Ce sont des molécules fortement liées aux protéines plasmatiques (75 à 90%). L'absorption par voie orale est rapide et complète. Elles sont métabolisées totalement ou partiellement au niveau hépatique en métabolites actifs ou inactifs, et éliminées principalement par voie rénale et/ou biliaire. [33]

Indications

Les sulfamides hypoglycémiantes sont indiqués dans le diabète de type 2, chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique.

Ils sont utilisés chez les patients diabétiques de type 2 : obèses et insulino-résistants en deuxième intention, lorsque la metformine n'est pas suffisante, mal tolérée ou contre-indiquée ; chez lesquels la composante d'insulino-résistance n'est a priori pas prépondérante, en particulier chez les sujets normopondéraux.

Ils peuvent ainsi être prescrits en monothérapie ou en association à la metformine ou aux glitazones, afin d'augmenter la sécrétion d'insuline et d'améliorer l'insulinosensibilité. [34-35]

Contre-indications

□ Contre-indications absolues :

- insulino-pénie (diabète insulino-dépendant, juvénile, acide-cétosique, précoma et coma diabétique) ;
- insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatocellulaire (risque de surdosage et d'hypoglycémie) ;
- porphyrie hépatique (risque de déclenchement d'une crise aiguë) ;

- hypersensibilité aux sulfamides (hypoglycémiant, antibactérien, diurétique).

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée, il est recommandé d'utiliser le gliclazide ou le glipizide à la posologie minimale efficace et en évitant les formes à libération prolongée.

□ Précautions d'emploi

L'alcool, la malnutrition, le jeûne, les troubles de la conduite alimentaire et l'activité intense augmentent le risque de survenue d'une hypoglycémie. Il est donc important de manger après l'administration d'un sulfamide.

Toute fièvre, infection, traumatisme ou intervention chirurgicale peut également perturber l'équilibre glycémique.

Les patients âgés, dénutris ou présentant une altération de l'état général, de même que ceux souffrant d'une insuffisance surrénalienne ou hypophysaire, ou encore d'un dysfonctionnement thyroïdien, sont particulièrement sensibles à l'action hypoglycémiante des antidiabétiques.

Chez eux, il faut éviter d'utiliser des sulfamides hypo glycémiants de demi-vie longue (carbutamide) ou présentés dans des formes à libération prolongée. Le traitement doit être initié en utilisant des doses réduites. [34-35]

Grossesse et allaitement

□ Grossesse

Les sulfamides hypoglycémiants sont généralement tératogènes, à doses élevées, chez l'animal. Ils sont donc contre-indiqués pendant la grossesse.

Cependant, le glibenclamide peut être parfois utilisé aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse, hors autorisation de mise sur le marché (AMM). En effet, son passage placentaire est négligeable et il ne serait pas tératogène chez l'animal. Les quelques données publiées chez les femmes enceintes exposées au cours du 1^{er} trimestre n'ont pas révélé de malformations.

Aux 2^e et 3^e trimestres, les données disponibles, concernant essentiellement le diabète gestationnel, sont nombreuses : aucun effet néonatal particulier n'est retenu chez les nouveau-nés.

□ **Allaitement**

Les sulfamides hypoglycémiantes sont déconseillés pendant l'allaitement, principalement par mesure de précaution, compte tenu du manque de renseignements concernant le passage dans le lait maternel. [34-35]

Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent est le risque d'**hypoglycémie**. Elle peut être sévère et entraîner une perte de connaissance. L'hospitalisation des patients est alors obligatoire.

L'hypoglycémie est favorisée par l'existence d'une insuffisance rénale, l'effort physique, la prise d'alcool ou l'oubli d'un repas.

La **prise de poids** est un également un effet indésirable fréquemment répertorié. Et exceptionnellement, certains patients peuvent développer par exemple :

- des réactions cutanées ;
- des anémies hémolytiques ;

- des désordres de la formule sanguine (agranulocytose, thrombopénie).

En plus des effets cités ci-dessus, le pharmacien devra avertir le patient sur plusieurs points :

- le risque d'un **effet antabuse** en cas de consommation d'alcool ;
- **l'absence de prise** du médicament en cas de **saut d'un repas**. [33]

Interactions médicamenteuses

□ **Association contre-indiquée** avec le miconazole (Daktarin®) par voies orale et buccale : augmentation de la demi-vie d'élimination plasmatique des sulfamides par effet inhibiteur enzymatique, d'où la survenue possible d'hypoglycémies, voire de comas.

□ **Associations déconseillées**

Avec la phénylbutazone (Butazolidine®) : augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfamides par diminution de leur métabolisme hépatique. Il est préférable d'utiliser un autre AINS ou de renforcer l'autosurveillance par glycémie capillaire, voire d'adapter la posologie du sulfamide pendant et après arrêt du traitement anti-inflammatoire.

Avec le danazol (Danatrol®), responsable d'un effet diabétogène. Si cette association ne peut être évitée, il convient de renforcer l'autosurveillance par glycémie capillaire et, si besoin, adapter la posologie du sulfamide pendant et après arrêt du danazol.

Précautions d'emploi

□ Avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ou IEC (en particulier le captopril et l'énalapril) : risque d'insuffisance rénale fonctionnelle entraînant un surdosage en sulfamides.

□ Avec le fluconazole (Triflucan®) : risque de survenue d'hypoglycémies, d'où la nécessité de renforcer l'autosurveillance par glycémie capillaire et, si besoin, d'adapter la posologie du sulfamide pendant le traitement par fluconazole.

□ Avec la chlorpromazine (Largactil®) à forte dose (100 mg/jour) : élévation de la glycémie par une diminution de la libération de l'insuline. L'autosurveillance par glycémie capillaire doit être renforcée et, si besoin, la posologie du sulfamide pendant et après l'arrêt du traitement par neuroleptique adaptée.

□ Avec les analogues de la somatostatine : risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie par diminution ou augmentation de la sécrétion de glucagon endogène.

La surveillance doit être renforcée et la posologie du sulfamide adaptée pendant le traitement par l'octréotide (Sandostatine®) ou le lanréotide (Somatuline®).

□ Avec les bêtabloquants : susceptibles de masquer les signes de l'hypoglycémie tels que les palpitations, les tremblements et la tachycardie. Là encore, lorsque la prescription d'un bêtabloquant s'avère indispensable, la surveillance doit être accrue.

□ Avec les bêta-2-mimétiques : associés à une augmentation de la glycémie et exigeant un renforcement de la surveillance sanguine et urinaire, voire le passage à l'insuline.

□ L'automédication doit être évitée étant donné le risque d'interactions médicamenteuses relativement important. [34-35]

Associations

Glucoavance® est une association fixe de metformine (500 mg) et le glibenclamide (2,5 ou 5 mg), indiquée en seconde intention chez les patients pour lesquels le traitement par metformine seule ne suffit pas à atteindre l'objectif glycémique. [34-35]

b. Les glinides

Les molécules

Le répaglinide est la seule molécule composant cette classe pharmacologique.

Tableau VI : Les glinides disponibles au Maroc. [24]

Dénomination	Spécialité	Présentation	Durée	Administration
Commune		en (mg)	d'action	
Internationale				
Répaglinide	<i>Novonorm®</i>	0,5-1-2	< 4h	Avant le début des repas

Le mécanisme d'action

Les glinides ont le **même mécanisme d'action que les sulfamides hypoglycémiant**s (stimulant l'insulinosécrétion), mais agissent sur un site distinct. Leur durée d'action est plus courte que les sulfamides hypoglycémiant

Pharmacocinétique

L'absorption du répaglinide par voie orale et le métabolisme hépatique sont rapides. Une réponse insulinique est obtenue rapidement avec une demi-vie d'élimination d'une heure. Les produits issus du métabolisme sont inactifs et l'élimination est principalement effectuée par voie biliaire (environ 90 %), dans les urines (8 %) et une infime partie dans les fèces. L'instauration de ces médicaments est réalisée à posologie progressive. Leur administration a lieu **avant les repas**.

Indications

Les glinides sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2, 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 également indiqué en association avec la metformine chez les diabétiques de type 2 qui ne sont pas équilibrés de façon satisfaisante par la metformine seule. [36-37]

Contre-indications

Les glinides sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- diabète de type 1 ;
- acidocétose diabétique, avec ou sans coma ;

– insuffisance hépatique sévère (du fait du métabolisme hépatique du répaglinide). [36-37]

Grossesse et allaitement

En l'absence d'études, le répaglinide doit être évité chez la femme enceinte ou allaitante. Dans ce cas, le recours à l'insuline est bien souvent nécessaire. [36-37]

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents des glinides sont essentiellement :

- le risque d'hypoglycémie ;
- des troubles digestifs, notamment des douleurs abdominales et des diarrhées.

D'autres effets indésirables, plus rares, existent :

- des nausées et vomissements ;
- une constipation ;
- des troubles de la vision ;
- des affections hépatiques. [36-37]

Interactions médicamenteuses

Le répaglinide est essentiellement métabolisé par l'enzyme CYP2C8 du cytochrome P450. Ainsi, l'isoenzyme CYP3A4 ne joue qu'un rôle mineur dans le métabolisme du répaglinide. Cependant, sa contribution peut croître dans le cas où le CYP2C8 est inhibé. De ce fait, son métabolisme peut être modifié par des molécules inhibitrices ou inductrices du cytochrome P450. Par conséquent,

un suivi particulier doit être mis en place lorsque des médicaments inhibiteurs du CYP2C8 (gemfibrozil, triméthoprime) et du CYP3A4 (macrolides, anti fongiques azolés, antirétroviraux antiprotéases, cimétidine, jus de pamplemousse...) sont administrés en même temps.

De plus, les études ont montré que le répaglinide semble être capturé activement par le foie, par l'intermédiaire d'une protéine de transport appelée OATP1B1. Ainsi, les principes actifs inhibant cette protéine de transport, comme la ciclosporine, peuvent induire une augmentation de ses concentrations plasmatiques.

Les bêtabloquants non sélectifs doivent être évités car ils risquent de masquer les éventuels signes d'hypoglycémie.

Associations

En cas de contrôle de la glycémie insuffisant, les glinides peuvent être associés à d'autres antidiabétiques oraux, comme la metformine, ou à l'insuline. [36-37]

c. Les médicaments à effet « incréline »

Les incrélines sont une classe thérapeutique récente puisque la première a été commercialisée en 2008. Elles constituent une nouvelle alternative au traitement du diabète de type 2.

Les molécules

Tableau VII : Les principales incrétines. [38-39-40]

Type	DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Demi-vie (heures)
Analogues stables du GLP-1	Exénatide	Byetta®	Cartouche en stylo injecteur prérempli jetable délivrant des doses de 5 µg/20 µL et 10 µg/40 µL	Deux injections par jour à 5 µg pendant au moins un mois, puis augmentation possible à 10 µg 2 fois/jour, à n'importe quel moment dans l'heure précédant le petit-déjeuner et le dîner (ou précédant les deux principaux repas de la journée, les deux administrations devant être séparées d'environ 6 heures ou plus). Cette adaptation progressive est justifiée pour limiter les effets indésirables digestifs.	2,4
	Liraglutide	Victoza®	Stylo prérempli multidose à 6 mg/mL	Une injection par jour à 0,6 mg, puis, au bout d'une semaine minimum, augmentation possible à 1,2 mg, quel que soit le moment de la journée, indépendamment des repas. Selon les résultats biologiques, la posologie pourra atteindre 1,8 mg/jour.	13
Inhibiteurs de la DPP-IV	Sitagliptine	Januvia® Xélévia®	Comprimé pelliculé à 100 mg	100 mg le matin au cours ou en dehors des repas	12
	Saxagliptine	Onglyza®	Comprimé pelliculé à 5 mg	5 mg/jour au cours ou en dehors des repas à n'importe quel moment de la journée	2,5
	Vildagliptine	Galvus®	Comprimé à 50 mg	50 mg matin et soir ou seulement 50 mg le matin en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant pendant ou en dehors des repas	3

Les molécules présentées au Maroc sont :

- Victoza® (liraglutide)
- Sitagliptine [Januvia®, Janumet® (en association avec la metformine)]
- Vildagliptine (Galvus®)

Mécanisme d'action

Les incrétines sont des hormones sécrétées par les cellules intestinales endocrines suite à une prise alimentaire.

Elles permettent de réguler l'homéostasie glucidique par différents mécanismes (figure 8) :

- stimulation de la sécrétion d'insuline glucosédépendante par les îlots de Langerhans du pancréas (cellules bêta) ;

- inhibition de la sécrétion post-prandiale de glucagon par les cellules alpha ;
- ralentissement de la vidange et de la sécrétion d'acide gastriques, ce qui leur confère un effet satiétogène.

On distingue principalement deux incrétines physiologiques : le Glucose-dependent insulintropic poly peptide (GIP) et le Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Secrété par les cellules K du jéjunum, le GIP va principalement cibler les cellules bêta pancréatiques et les adipocytes via son récepteur. Le GLP-1, de nature polypeptidique, est quant à lui secrété par les cellules endocrines intestinales L, retrouvées principalement à la fin de l'iléon et dans le côlon, suite à un processus de transformation du proglucagon, son précurseur. Le principal stimulus de libération du GLP-1 est l'ingestion d'aliments, mais d'autres messages (neuronaux, hormonaux...) peuvent également intervenir à un degré moindre. Le GLP-1 est alors libéré dans le tube digestif en quelques minutes.

Il s'en suit une sécrétion d'insuline glucodépendante. [38-39-40]

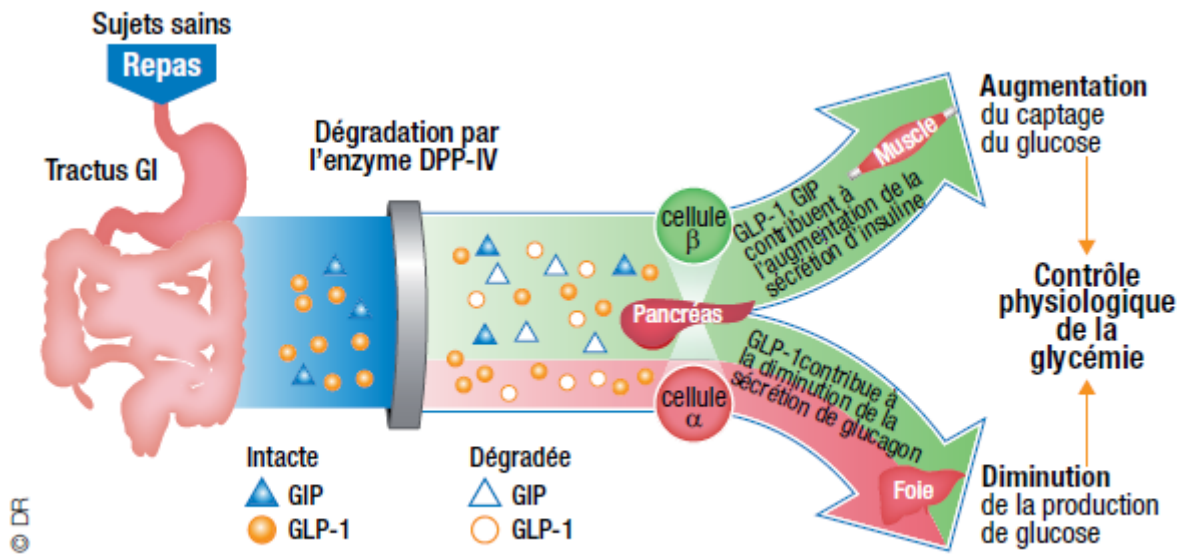


Figure 8 : Effets biologiques des incrétines (GIP et GLP-1). [38-39-40]

Pharmacocinétique

Tableau VIII : Pharmacocinétique des incrétines. [38-39-40]

Pharmacocinétique		Analogue GLP-1	Inhibiteurs DPP-IV
Biodisponibilité			85 à 90 %
Liaison aux protéines plasmatiques	Importante		Faible, sauf sitagliptine (40 %)
Métabolisme hépatique	Métabolisme protéolytique		Important, sauf la sitagliptine. La saxagliptine possède un métabolite actif responsable de la moitié de sa puissance
Élimination	Principalement rénale		Essentiellement rénale
Demi-vie	2,4 heures (exénatide) 13 heures (liraglutide)		2,5 à 3 heures sauf sitagliptine : 12 heures
Prises par jour	2 (exénatide) ou 1 (liraglutide)		2, sauf sitagliptine : 1

Indications

Les analogues du GLP-1 ou incrétinomimétiques ; sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2 en association :

- à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémiant dans le cadre d'une bithérapie ;
- à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux) dans le cadre d'une trithérapie.

Les inhibiteurs de la DPP-4 ou incrétinopotentialisateurs sont indiqués chez les patients diabétiques de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie:

- en monothérapie chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas correctement tolérée (sitagliptine) ;
- en bithérapie orale, en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant, lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée ;
- en trithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine ;
- en association avec l'insuline (avec ou sans metformine) lorsque les règles hygiéno-diététiques, ainsi qu'une dose stable d'insuline ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie (sitagliptine). [38-39-40]

Contre-indications

Les incrétines ne doivent pas être utilisées chez les diabétiques de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Le risque d'hypoglycémie est plus important lorsqu'elles sont associées à des sulfamides hypoglycémiantes par rapport aux autres antidiabétiques oraux. La diminution de la posologie du sulfamide peut donc être envisagée.

Étant éliminées par voie rénale dans leur majorité, elles ne sont pas recommandées chez les insuffisants rénaux sévères ou terminaux (clairance < 30 mL/minute).

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, il n'y a pas lieu d'adapter la posologie sauf avec la vildagliptine : il est recommandé de l'arrêter si les transaminases sont trois fois supérieures à la normale. [38-39-40]

Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation des incrétines chez la femme enceinte. Elles ne doivent donc pas être utilisées durant cette période.

Durant la grossesse, c'est l'insuline qui doit être administrée.

Concernant l'allaitement, des études sur animaux ont montré que les gliptines passaient dans le lait maternel animal mais aucune n'a conclu qu'elles passaient dans le lait maternel humain. Concernant les incrétinomimétiques, il n'existe pas assez de données. Toutes les incrétines ne doivent donc pas être utilisées au cours de l'allaitement. [38-39-40]

Effets indésirables

Les incrétines, en particulier les inhibiteurs de la DPP-4, sont des médicaments relativement bien tolérés.

Troubles du métabolisme et de l'appétit : hypoglycémie (en association avec un sulfamide) ; diminution de l'appétit avec les incrétinomimétiques ; perte de poids rapide (exénatide).

Troubles gastro-intestinaux : nausées (souvent réversibles), vomissements (plus fréquents) ; diarrhées ou constipation ; dyspepsie (incrétinomimétiques) ; douleurs abdominales ; reflux gastro-œsophagien (exénatide) ; distension abdominale (exénatide) ; gastro-entérites (saxagliptine) ; pancréatites (essentiellement avec l'exénatide, mais aussi avec le liraglutide, la vildagliptine et la sitagliptine).

Affections du système nerveux : somnolence ; céphalées ; étourdissements, sensations vertigineuses ; sentiment de nervosité (exénatide).

Affections de la peau et des tissus : réactions d'hyper sensibilité (anaphylaxie, angio-œdème, urticaire, lésions cutanées exfoliatrices y compris syndrome de Stevens- Johnson...) après la première prise ou dans les trois premiers mois faisant suite à l'initiation du traitement par des inhibiteurs de DPP-4 ; hyperhidrose (exénatide) ; arthrose, douleurs articulaires, douleur des extrémités (inhibiteurs de DPP-4) ; œdèmes périphériques (vildagliptine).

Risque infectieux : infections des voies respiratoires supérieures (inhibiteurs de DPP-4) ; infections urinaires (saxagliptine) ; sinusites (saxagliptine).

Effets généraux : asthénie (exénatide). [38-39-40]

Interactions médicamenteuses

Relativement peu de risques d'interactions médicamenteuses sont retrouvés avec les incrétones.

En effet, seule la saxagliptine est métabolisée par les CYP450 3A4/5 sans toutefois l'inhiber, ni l'induire. Ainsi, l'utilisation de puissants inducteurs du CYP450 3A4/5 (carbamazépine, phénobarbital, rifampicine...) risque de diminuer les concentrations plasmatiques de saxagliptine, donc de réduire son efficacité.

Les incrétinomimétiques, notamment l'exénatide, ralentissant la vidange gastrique, présentent un possible impact sur l'absorption de médicaments administrés, eux, par voie orale. Le patient doit donc être informé, notamment s'il prend des médicaments à marge thérapeutique étroite ou des médicaments nécessitant une surveillance particulière comme les anticoagulants oraux, dont l'INR (International normalized ratio) devra être surveillé plus régulièrement, et les statines avec lesquelles des variations de LDL-cholestérol sont possibles. Ces derniers doivent donc être toujours administrés au même moment par rapport à l'injection de l'exénatide ou du liraglutide afin de ne pas modifier leur concentration plasmatique d'un jour à l'autre. De plus, les antibiotiques doivent être pris au moins une heure avant l'injection de l'exénatide puisque leur activité est souvent concentration dépendante.

Les formulations gastrorésistantes, quant à elles, doivent être administrées à distance de l'injection de l'exénatide (1 heure avant ou 4 heures après). [38-39-40]

Associations

Les incrétones sont classiquement associées avec d'autres antidiabétiques oraux comme la metformine ou les sulfamides hypoglycémifiants.

Sont commercialisées des associations fixes comme Janumet®, Velmetia®, composées de sitagliptine

(50 mg) et de metformine (1 000 mg), ou Eucreas®, contenant 50 mg de vildagliptine et 1 000 mg metformine par prise. Ces formes permettent de simplifier les plans de prise pour les patients et ainsi de renforcer l'observance du traitement. [38-39-40]

Efficacité clinique

Les agonistes du récepteur du GLP1 se différencient principalement par leur durée d'action qui est courte, moyenne ou longue, les derniers arrivants ne nécessitant plus qu'une seule injection par semaine.

Toutes ces molécules ont fait l'objet d'études extensives et se sont montrées capables de réduire l'HbA1c (hémoglobine glyquée) d'environ 1,0 %, concomitamment à une perte de poids de 2-3 kg, en mono, bi ou trithérapie. Contrairement à ce qui était espéré, les deux composés à longue durée d'action (l'exenatide extended-release et l'albiglutide) se sont montrés moins efficaces sur le contrôle glycémique que le liraglutide dans les 2 études " *head-to-head* ".

Les gliptines sont un peu moins efficaces sur l'HbA1c et ont un effet neutre sur le poids, ce qu'on attribue à une moindre élévation des taux de GLP1 circulants qui ne dépassent pas la zone physiologique puisqu'ils dépendent de la sécrétion endogène. En adjonction à un traitement préalable par metformine, elles réduisent l'HbA1c de 0,6 à 0,8 %. Quatre molécules de cette classe thérapeutique sont actuellement commercialisées en Belgique. En dehors d'une étude de courte durée ayant montré que, chez des patients déjà traités par de la metformine, la saxagliptine n'était pas inférieure à la sitagliptine en termes de

contrôle glycémique, on ne dispose d'aucun argument pour privilégier une molécule plutôt qu'une autre. Pour des raisons historiques, leurs conditions de remboursement en Belgique sont variables d'une molécule à l'autre mais un projet d'harmonisation est actuellement en cours à l'INAMI (Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité).

Les analogues des récepteurs du GLP1 sont plutôt envisagés comme une alternative à l'insuline (surtout chez les sujets obèses) après échec d'une bithérapie orale alors que les gliptines se positionnent principalement comme une alternative aux sulfonylurées (ou à une glitazone) lorsque la metformine n'est plus suffisamment efficace ou est contre-indiquée. [42]

2.3. Ralentisseurs de l'absorption intestinale du glucose

a. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

Les molécules

Tableau IX : Les principaux inhibiteurs des alpha-glucosidases. [41]

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Demi-vie (heure)
Acarbose	Glucor [®] + G	Comprimés à 50 mg ou sécables à 100 mg	50 à 200 mg 3 fois par jour, avalés avec un peu d'eau au début des repas ou croqués avec les premières bouchées	5 à 6
Miglitol	Diastabol [®]	Comprimés à 50 et 100 mg	50, puis 100 mg 3 fois par jour, croqués avec la première bouchée de nourriture ou avalés avec un peu de liquide au début des repas	2 à 3

G = génériques.

L'acarbose est la seule molécule présentée au Maroc. [24]

Le mécanisme d'action

Les alpha-glucosidases sont des enzymes qui interviennent dans l'hydrolyse des saccharides (poly-, oligo- et disaccharides), à l'exception du lactose, en monosaccharides.

Ces derniers sont les seuls à pouvoir être absorbés par l'organisme.

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases agissent par inhibition compétitive et réversible sur ces enzymes. Cette inhibition a lieu au niveau de la bordure en brosse des cellules de l'épithélium intestinal. Cette action conduit à un **retard de l'absorption des glucides alimentaires** et une diminution du pic d'hyperglycémie post-prandiale.

Pharmacocinétique

Dans cette classe pharmacologique, il existe deux molécules : l'acarbose et le miglitol.

Après administration par voie orale, l'acarbose est très faiblement absorbé au niveau digestif. Son métabolisme est intestinal et est réalisé par les enzymes bactériennes et digestives. À l'issue de la dégradation digestive, deux métabolites sont présents, dont un est partiellement actif.

Sa demi-vie d'élimination est de six à huit heures. L'élimination de l'acarbose s'effectue par les voies urinaire et fécale.

Concernant le miglitol, l'absorption est quasi totale après administration par voie orale. Cette molécule n'est pas métabolisée au niveau intestinal et est retrouvée de façon inchangée dans les urines (élimination à 99 % par voie rénale). La demi-vie d'élimination est estimée entre deux et trois heures.

Indications

Les inhibiteurs des alphaglucosidases sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2, en complément du régime alimentaire, en monothérapie comme en association aux autres thérapeutiques antidiabétiques tels les sulfamides, les biguanides ou l'insuline.

Ils ont une indication particulière lorsque l'hyperglycémie est essentiellement post-prandiale. [41]

Contre-indications

Les inhibiteurs des alphaglucosidases sont contre indiqués dans les cas suivants :

- insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine < 25 mL/minute) ;
- pathologies chroniques de l'appareil digestif associant des troubles de la digestion et de l'absorption, maladies inflammatoires chroniques des intestins, hernies intestinales majeures, antécédents de syndromes subocclusifs. [41]

Grossesse et allaitement

En ce qui concerne la grossesse, les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est donc pas attendu. La rééquilibration du diabète permet de normaliser le déroulement de la grossesse de cette catégorie de patientes. La prise en charge du diabète gestationnel fait appel impérativement à l'insuline. Si la patiente était traitée par un inhibiteur des alphaglucosidases avant sa grossesse, il est recommandé d'arrêter le traitement et de prendre le relais avec

de l'insuline dès l'instant où une grossesse est envisagée ou en cas de découverte fortuite d'une grossesse exposée à ce médicament. Dans ce dernier cas, la prise de ce médicament ne constitue pas un argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse, mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

Une surveillance néonatale de la glycémie est recommandée.

En cas d'allaitement, les inhibiteurs des alphasglucosidases sont contre-indiqués. [41]

Effets indésirables

Les effets indésirables des alphasglucosidases les plus fréquents (observés chez près d'un tiers des patients) concernent des affections gastro-intestinales (en raison de l'augmentation de la fermentation des hydrates de carbone dans le côlon) : flatulence, météorisme, dyspepsie, diarrhée, nausée, douleur abdominale, occlusion. Ces symptômes dépendent de la posologie et du régime alimentaire. Généralement réversibles au cours du traitement, ils diminuent également lorsque le régime hypoglycémique prescrit est respecté.

L'étalement progressif de la posologie jusqu'à la dose souhaitée permet de prévenir ou de diminuer cette symptomatologie. Si les symptômes persistent, la posologie devra être temporairement ou définitivement réduite.

Affections hépatobiliaires

Une augmentation transitoire des enzymes hépatiques, un ictère, et plus rarement des hépatites potentiellement graves peuvent être constatés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Des réactions cutanées (éruption, érythème, exanthème, urticaire) ont été observées. [41]

Interactions médicamenteuses

Lors d'administrations concomitantes, les inhibiteurs des alphaglucosidases majorent l'effet des autres antidiabétiques oraux. Ainsi, en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant, l'abaissement de la glycémie peut nécessiter une diminution de la posologie du sulfamide afin d'éviter une hypoglycémie. De plus, les inhibiteurs d'alphaglucosidases ne doivent pas être utilisés en même temps que des adsorbants intestinaux. [41]

Associations

Les inhibiteurs d'alphaglucosidases peuvent être associés aux sulfamides hypoglycémiantes et/ou aux biguanides en surveillant le risque d'hypoglycémie. [41]

2.4 . Les inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose type 2 (SGLT2) ou GLIFLOZINES

L'arrivée d'une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs du SGLT2, ci-après i-SGLT2, ayant un impact thérapeutique potentiellement majeur, et disposant déjà de plusieurs molécules qui ont terminé leur développement, est un événement exceptionnel.

Molécules

Plusieurs molécules ont déjà obtenu leur autorisation de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis :

- empagliflozine (Jardiance® 10 et 25 mg), qui sera ultérieurement associée à la linagliptine ;
- dapagliflozine (Forxiga® 5 et 10 mg en Europe ; Farxiga™ 5 et 10 mg aux Etats-Unis) et son association à la metformine en Europe (Xigduo® 5/850 et 5/1 000 mg) ;
- canagliflozine (Invokana® 100 et 300 mg), et son association à la metformine (Vokanamet® en Europe, avec les formes 50/850, 50/1 000, 150/850 et 150/1 000 mg ; Invokamet™ aux Etats-Unis avec, par rapport aux précédents dosages, le remplacement de la forme 50/850 par celle 50/500).

Le Japon, en plus de la dapagliflozine et de la canagliflozine (Canaglu® 100 mg), bénéficie de l'ipragliflozine (Suglat® 25 et 50 mg).

D'autres i-SGLT2 frappent déjà à la porte du marché ; c'est le cas de la luséogliflozine (Lusefi® 2,5 et 5 mg) et de la tofogliflozine (Apleway® et Deberza® 20 mg). Enfin, d'autres molécules en sont encore à un stade de développement moins avancé. C'est le cas, en particulier, de l'ertugliflozine, de la remogliflozine et d'autres encore. [43]

Cette classe n'est pas encore commercialisée au Maroc.

Spécificités du mécanisme d'action des inhibiteurs de SGLT2

Les inhibiteurs du SGLT2 (i-SGLT2) sont des molécules au mode d'action original, et ces spécificités amènent à réfléchir sur leurs futures modalités de prescription.

Comme l'action des i-SGLT2 s'effectue indépendamment de la sécrétion résiduelle de l'insuline, ils sont censés agir quelle que soit la qualité de la fonction des cellules *bêta* du pancréas et du degré de résistance à l'insuline. De ce fait, le risque de perte de puissance du médicament est limité, du moins théoriquement, lorsque la fonction des cellules *bêta* se dégrade inévitablement avec le temps, ce que l'on observe avec d'autres agents hypoglycémiants. En outre, comme l'inhibition des SGLT2 n'interfère ni sur la production de glucose endogène en réponse à l'hypoglycémie [44], ni sur la stimulation de la libération d'insuline [45], le traitement par un i-SGLT2 ne devrait pas augmenter le risque d'épisodes d'hypoglycémiques [46]. Ce nouveau mécanisme d'action attribué aux i-SGLT2 suggère, par conséquent, qu'ils peuvent être administrés en association avec n'importe lequel des agents hypoglycémiants existants, y compris l'insuline, car ils ne partagent aucune voie mécanistique commune. Les différents i-SGLT2 ont une similarité structurelle, mais ils diffèrent dans leurs profils de sélectivité respective pour les récepteurs SGLT2 et SGLT1 : l'empagliflozine a le plus haut degré de sélectivité (> 2 500 fois), suivi par la dapagliflozine (> 1 200 fois) et la canagliflozine (> 250 fois) [47]. Les inhibiteurs avec une plus faible sélectivité pour SGLT2, par rapport au SGLT1, exercent une capacité à inhiber les SGLT1, ce qui peut conduire à des effets secondaires, telle que la diarrhée liée à un syndrome de malabsorption du glucose-galactose. Mais cette inhibition transitoire de SGLT1 par des inhibiteurs de SGLT2 pourrait aussi abaisser la glycémie postprandiale en réduisant l'absorption intestinale du glucose, avec, en définitive, un effet favorable au plan métabolique [48].

Quelle place pour les i-SGLT2 dans la stratégie de traitement ?

Le mode d'action original et spécifique des i-SGLT2, la possibilité d'inhiber sélectivement SGLT2, principal transporteur de la réabsorption rénale du glucose, créent au niveau pharmacologique une glycosurie avec perte calorique, ce qui a pour conséquences principales une amélioration de l'équilibre glycémique, selon un mécanisme totalement indépendant de la sécrétion d'insuline, et une perte de poids significative. D'autres effets favorables sont également rapportés, comme la baisse significative de la pression artérielle – surtout systolique – à des niveaux suffisamment importants pour espérer un effet en termes de réduction du risque vasculaire du patient. L'intérêt clinique de ces nouvelles molécules est par conséquent indéniable, même si leur positionnement dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 (DT2) est fixé par les conditions du remboursement.

Les i-SGLT2 ont préservé une place dans la stratégie thérapeutique, en tenant compte des différents cas de figure de combinaisons thérapeutiques, disponibles aujourd'hui, de la connaissance de l'efficacité comme des effets indésirables des autres traitements, et selon certains éléments cliniques et biologiques, nous pouvons suggérer des alternatives aux actuelles recommandations thérapeutiques, soit en première intention si l'option des i-SGLT2 apparaît comme la plus prometteuse, soit en deuxième intention si l'option des i-SGLT2 semble équivalente en termes de rapport bénéfices/risques comparativement à celles aujourd'hui utilisées (*figure. 9, 10 et 11*).

Cette place pourra, bien évidemment, évoluer selon les données apportées par le développement en cours – ou futur – des molécules de cette nouvelle classe thérapeutique.

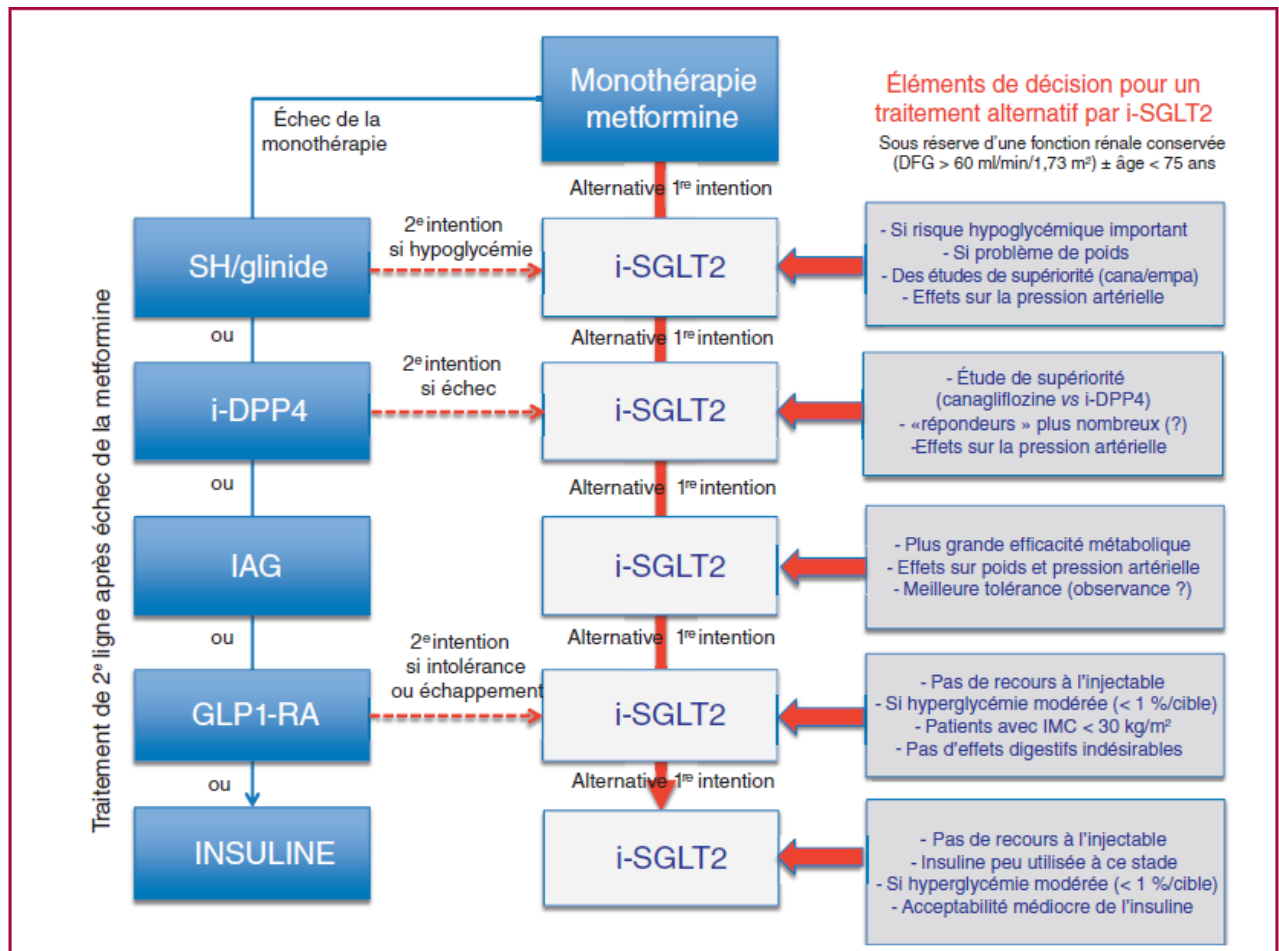


Figure 9 : Propositions de positionnement des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (i-SGLT2) en échec de monothérapie par metformine seule.

SH : sulfamide hypoglycémiant ; i-DPP4 : inhibiteur de la dipeptidylpeptidase IV (DPP4) ; IAG : inhibiteur des alpha-glucosidases ; GLP1-RA : agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP1).

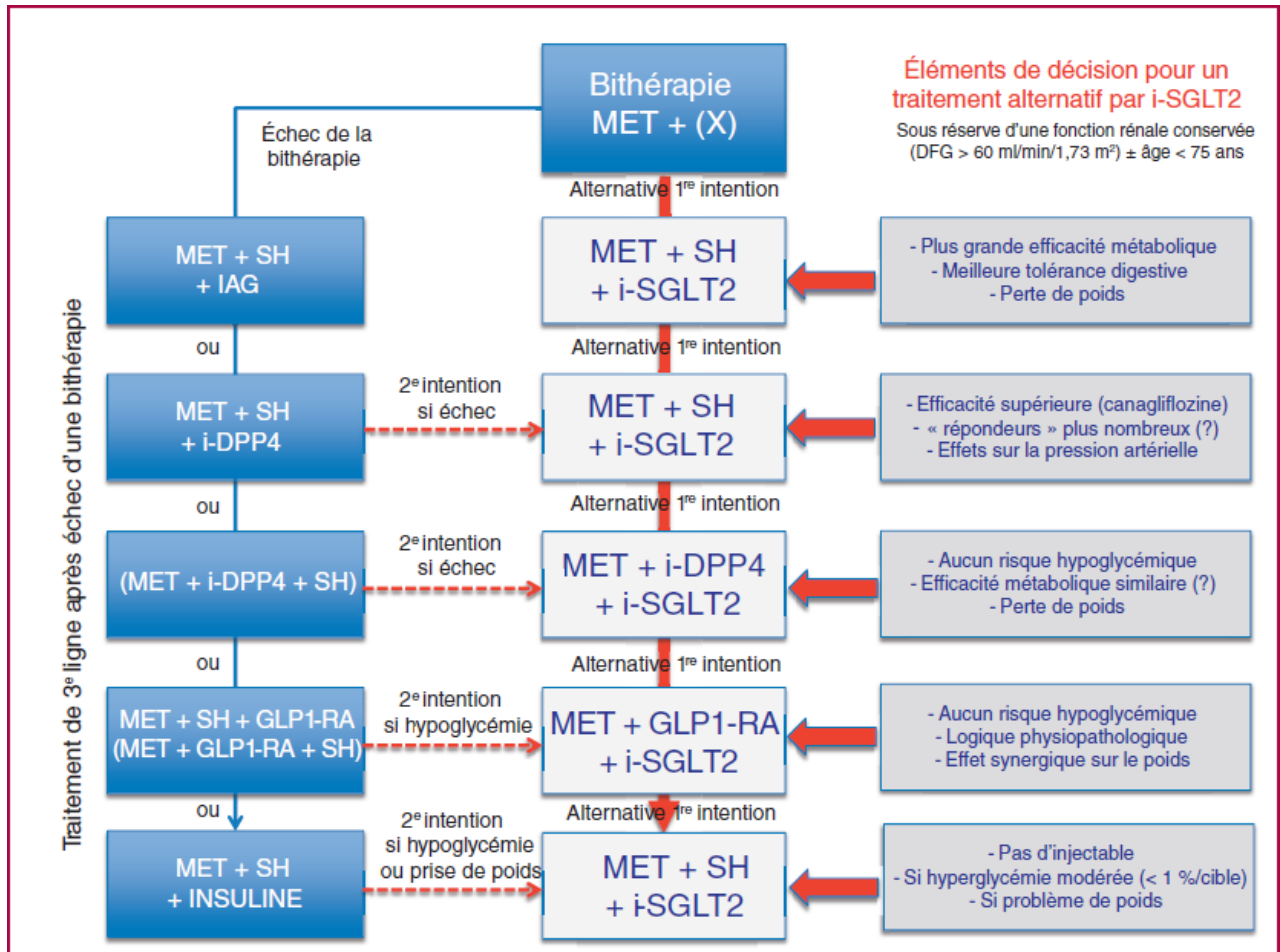


Figure 10 : Propositions de positionnement des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (i-SGLT2) en échec de bithérapie.

MET : metformine ; SH : sulfamide hypoglycémiant ; i-DPP4 : inhibiteur de la dipeptidylpeptidase IV (DPP4) ; IAG : inhibiteur des alpha-glucosidases ; GLP1-RA : agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP1) ; INS : insuline.

Notions de patients « répondeurs » au traitement et d'échappement thérapeutique

Le mécanisme d'action des i-SGLT2, de par son originalité, laisse espérer une réponse thérapeutique indépendante du phénotype du patient, excepté pour l'insuffisant rénal chez lequel il n'y a pas indication de ces molécules, compte

tenu de l'absence ou de leur faible efficacité. En d'autres termes, la majorité des patients DT2 devraient être « répondeurs » à cette classe de médicaments, sans perte d'effet sur le moyen ou le long terme, comme c'est actuellement le cas avec beaucoup d'autres molécules destinées au traitement du DT2.

Cependant, une étude récente mécanistique, réalisée chez 86 patients présentant un DT2 et ayant reçu de l'empaglifozine (25 mg/j) pendant 90 jours, a analysé la relation entre l'apport calorique et les modifications de poids estimées selon un modèle mathématique.

La perte de poids a été de $-3,2 \pm 4,2$ kg, correspondant à un déficit calorique théorique de -78 ± 103 kcal/j, alors que la perte calorique observée a été de -217 ± 59 kcal/j, prédisant une perte pondérale théorique de $8,7 \pm 2,4$ kg. En revanche, les patients augmentent leurs entrées énergétiques, environ de 138 ± 116 kcal/j. Cette étude démontre que le plateau d'efficacité sur l'évolution pondérale observée après quelques semaines serait la conséquence d'une adaptation à la hausse de la prise alimentaire des patients traités par ces molécules, sans pour autant qu'une explication à ce mécanisme de compensation ne soit avancée [49]. Cet apport calorique supplémentaire est inversement corrélé à l'IMC de base, et positivement à la filtration glomérulaire.

Les auteurs concluent qu'une glycosurie chronique sous i-SGLT-2 conduit à une adaptation métabolique, avec augmentation des entrées caloriques, en particulier chez les patients minces avec fonction rénale normale.

Limites d'efficacité liées à l'âge et à la qualité de la fonction rénale

Nombre de patients DT2 présentent des altérations de la fonction rénale, avec un abaissement de la filtration glomérulaire.

De ce fait, les avantages vis-à-vis du poids et du risque hypoglycémique, notamment dans la population de patients diabétiques âgés, perdent un peu de leur pertinence, puisque, *de facto*, ces mêmes patients insuffisants rénaux ne pourront pas tirer profit de ces nouvelles molécules. De l'ordre de 20 % des patients DT2 ont un DFG (débit de filtration glomérulaire) < 60 ml/min/1,73 m², et l'incidence de l'insuffisance rénale chronique continue à croître, en France du moins, du fait d'un nombre croissant de patients DT2 et du vieillissement de la population.

Tolérance et observance au traitement

Les résultats publiés des études cliniques de phase II ou de phase III montrent une efficacité hypoglycémiante assez constante et similaire quel que soit l'i-SGLT2 utilisé, et un profil de tolérance satisfaisant, excepté une augmentation du nombre des cas d'infections génitales, plus marquée notamment chez la femme. Ces infections génitales sont sans gravité, *a priori* non récidivantes ou récurrentes pour un même patient, mais, dans la vraie vie, ce problème pourrait être associé à une plus faible observance thérapeutique. L'observance à long terme et la durabilité de l'effet de ces molécules restent à démontrer. La prudence est de mise chez le sujet âgé (pas d'étude, donc non recommandées après 75 ans), avec ou sans insuffisance rénale chronique, du fait de l'hypovolémie avec hémococoncentration rapportée dans les études et des troubles du métabolisme phosphocalcique, et donc du risque potentiel osseux de ces molécules.

Positionnement théoriquement large des i-SGLT2

L'un des intérêts essentiels des i-SGLT2 est de pouvoir être associés, compte tenu de leur mécanisme d'action, à toutes les autres classes thérapeutiques hypoglycémiantes, en particulier à l'insuline, y compris, à terme, mais les études devront le confirmer, chez les patients diabétiques de type 1. Un mauvais contrôle glycémique malgré de fortes doses d'insuline, avec un risque de prise de poids qui y est associé, serait une indication très séduisante des i-SGLT2 en association à l'insuline (*figure 11*). Enfin, mais les études devront également en apporter la preuve, la place des i-SGLT2 à l'étape de l'échec de la metformine pourrait s'affirmer comme préférentielle, comme premier choix de bithérapie, ou comme cela s'observe pour certains patients après échec d'une bithérapie par metformine + i-DPP4, en lieu et place des médicaments agissant sur les hormones incrélines. Les études de bithérapie, c'est-à-dire en *add-on* de la metformine après échec de cette dernière, retrouvent des résultats convergents pour les trois molécules de la classe (en comparaison à un placebo) avec, cependant, un bénéfice plus important pour la canagliflozine, d'efficacité supérieure en comparaison à un SH ou à un i-DPP4 (gliptine) (*figure 9*). En comparaison avec un comparateur actif, les i-SGLT2 apparaissent comme aussi efficaces que les SH à une dose optimale tolérée (donc pas toujours maximale eu égard au risque hypoglycémique). C'est le cas, en particulier, de la canagliflozine 100 ou 300 mg vs glimépiride et de l'empagliflozine à 25 mg après 2 ans de traitement comparatif. Enfin, dans les situations d'échec de bithérapie, donc en trithérapie, les études ont surtout comparé les i-SGLT2 au placebo, en *add-on* de metformine + SH.

Une étude a comparé directement la canagliflozine et la sitagliptine, après échec de bithérapie metformine + SH (sulfamide hypoglycémiant), les résultats étant au profit de la canagliflozine sur la baisse d'HbA1c (différence de 0,37 %), comme sur la perte de poids (différence de 2,4 kg), après 52 semaines de traitement.

En association avec l'insuline, quelques études ont été conduites, notamment avec la dapagliflozine : HbA1c (-0,6 % vs placebo), poids (-2,4 kg vs placebo), doses d'insuline stables ou modérément diminuées sous dapagliflozine.

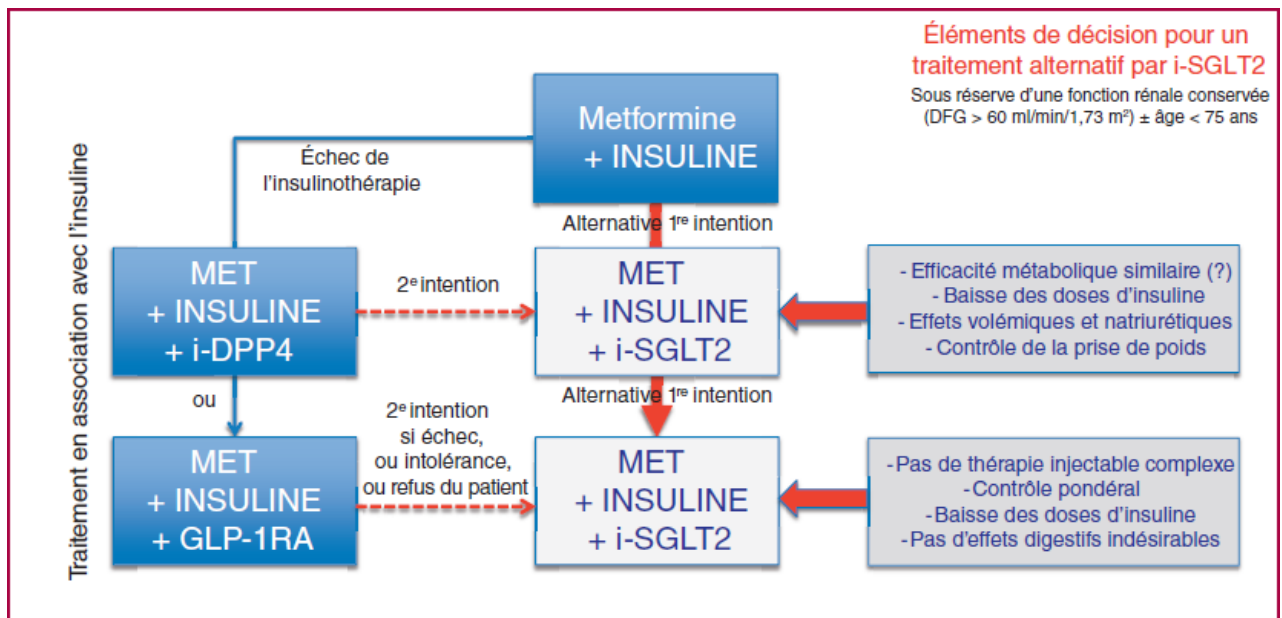


Figure 11 : Propositions de positionnement des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (i-SGLT2) en échec de traitement par insulinothérapie.

MET : metformine ; i-DPP4 : inhibiteur de la dipeptidylpeptidase IV (DPP4) ; GLP1-RA : agoniste du récepteur du *glucagon-like peptide-1* (GLP1).

Bi- et trithérapies sans risque hypoglycémique ou prise de poids pour une utilisation précoce

En théorie, la triple association, metformine, incrétine (i-DPP4 ou GLP1-RA) et i-SGLT2, apparaît comme une association optimale, pour des raisons glycémiques bien sûr, le fait de ne pas recourir à un traitement injectable, mais aussi, et surtout, pour des raisons de sécurité d'emploi vis-à-vis du risque hypoglycémique. Par ailleurs, cette trithérapie apporterait des bénéfices en termes de contrôle de la pression artérielle et de réduction pondérale, comparativement aux associations anciennes comportant des SH ou des glinides. Le développement de molécules « dual » (mixtes), associant i-DPP4 et i-SGLT2 dans le même comprimé, ouvre le chemin à cette trithérapie, avec des résultats préliminaires sur l'HbA1c assez favorables en termes de réduction de l'hémoglobine A1c et de pourcentage de patients atteignant l'objectif thérapeutique

[50]. Cependant, le coût de telles stratégies ne sera pas négligeable, et risque donc de se trouver confronté à l'inévitable problématique médico-économique de prise en charge du DT2 (*Figure 9 et 10*).

Efficacité au-delà du seul contrôle glycémique

Enfin, la déplétion sodée engendrée par ses molécules pourrait nous amener à les utiliser en traitement de priorité chez des patients DT2 hypertendus mal contrôlés, et/ou insuffisants cardiaques, ou chez ceux qui présentent une décompensation aiguë de leur diabète et pour lequel le recours à une insulinothérapie transitoire est complexe à mettre en œuvre ou à poursuivre à domicile. [50]

2.5. Comparaison des antidiabétiques du diabète type 2.

Tableau X : Comparaison des médicaments antidiabétiques disponibles pour le diabète de type 2. [51]

Classe	Mécanisme d'action	Avantages	Désavantages
Biguanides (Metformine)	Activation de l'AMP-kinase ↓ de la production hépatique de glucose	Longue expérience Pas d'hypoglycémie - Pas de prise de poids ↓ des événements cardiovasculaires	Intolérance digestive Déficience en B ₁₂ Acidose lactique (rare)
Sulfonylurées	Fermeture du canal K _{ATP} des cellules β ↑ de la sécrétion d'insuline	Longue expérience ↓ des complications microvasculaires	Hypoglycémie - Prise de poids Action moins durable ? ↓ du préconditionnement ischémique ?
Meglitinides (Repaglinide)	Fermeture du canal K _{ATP} des cellules β ↑ de la sécrétion d'insuline	↓ de l'hyperglycémie postprandiale	Hypoglycémie - Prise de poids Action moins durable ? ↓ du préconditionnement ischémique ?
Thiazolidinediones (Pioglitazone)	Activation des PPAR-γ ↑ de l'insulinosensibilité hépatique et périphérique	Pas d'hypoglycémie Action plus durable que les sulfonylurées ↓ des triglycérides, ↑ du HDL-cholestérol ↓ des événements cardiovasculaires ?	Prise de poids Œdèmes - Décompensation cardiaque Fractures Risque de cancer vésical
Inhibiteurs de la DPP4	Inhibition de la DPP4 ↑ du taux de GLP1 endogène	Pas d'hypoglycémie - Pas de prise de poids Pas de nécessité de titration	Risque de pancréatite/cancer du pancréas ? Urticaire, angio-œdèmes
Agonistes du récepteur du GLP1	Activation du récepteur du GLP1 ↑ Insuline, ↓ Glucagon, ↑ Satiété Ralentissement vidange gastrique	Pas d'hypoglycémie Perte de poids	Nausées - Vomissements - Injectables Risque de pancréatite/cancer du pancréas ? Risque de cancers médullaires de la thyroïde ?
Inhibiteurs des α-glucosidases (Acarbose)	Inhibition des α-glucosidases Ralentissement de l'absorption intestinale des hydrates de carbone	Pas d'hypoglycémie - Pas d'effet systémique ↓ de l'hyperglycémie postprandiale ↓ des événements CV ?	Intolérance digestive Prises multiples Efficacité modeste sur l'HbA _{1c}
Inhibiteurs des SGLT2	↓ du seuil rénal de réabsorption du glucose ↑ de la glycosurie	Pas d'hypoglycémie - Perte de poids Pas de nécessité de titration	Infections génitales et urinaires Hypotension, déshydratation

2.6. L'insuline

L'histoire naturelle du diabète de type 2 implique que de nombreux patients diabétiques de type 2 nécessiteront une insulinothérapie conventionnelle, voire un schéma optimisé de type basal-bolus. Cependant, l'intensification du schéma insulinique ne permet d'obtenir une HbA_{1c} aux objectifs que chez 30 % des patients, et est associée à un risque d'hypoglycémie et de prise pondérale

▪ **Structure et pharmacocinétique**

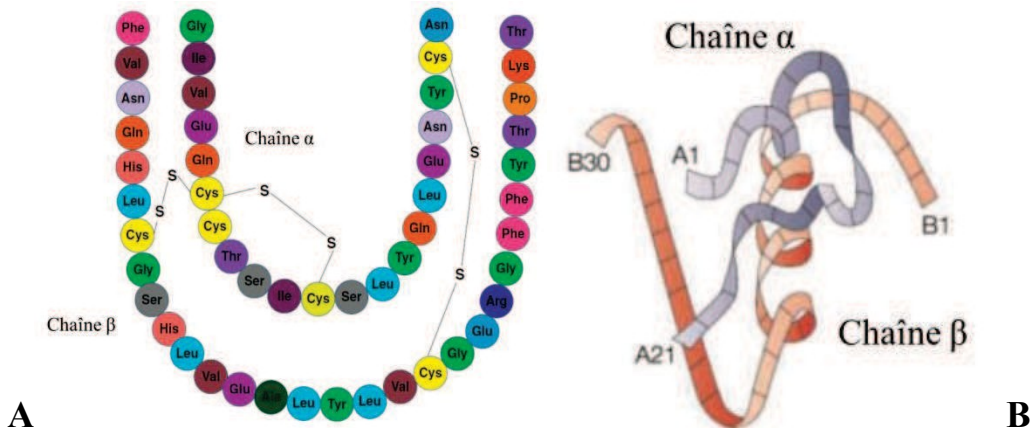


Figure 12 : Structure de l'insuline

A : Structure primaire (D'après Sonia et Sharma, 2012) [108]

B : Structure tri-dimensionnelle, (D'après Owens, 2002) [109]

L'insuline est une hormone peptidique sécrétée par les **cellules bêta** des îlots de Langerhans du pancréas. Elle est constituée de 51 acides aminés répartis en deux chaînes et est synthétisée sous forme d'un précurseur, la pro-insuline (81 à 86 acides aminés). Les deux chaînes A et B sont réunies par un peptide de 31 acides aminés, le peptide C.

L'insuline et le peptide C sont stockés dans les granules de sécrétion et libérés dans la cellule grâce à une protéolyse partielle. Sous l'action du glucose, le stimulant le plus important, un phénomène d'exocytose se produit, avec libération équimoléculaire dans la circulation.

L'insuline possède **une demi-vie très courte**. De plus, cette hormone se trouve dans la circulation sans être liée à une protéine de transport, ce qui facilite son élimination.

La liaison aux récepteurs spécifiques de ses cellules cibles a lieu rapidement.

▪ **Le mécanisme d'action**

L'insuline agit sur le métabolisme des glucides, des lipides, des protides et du potassium.

Plusieurs effets sont à souligner :

- Action **hypoglycémiante** : en période post-prandiale, a lieu une augmentation de la captation du glucose par certains tissus (muscles et foie) et la diminution de la libération du glucose par le foie par un processus appelé la **glycogénogenèse** ;

- Action sur le **métabolisme lipidique** : l'insuline favorise la lipogenèse et inhibe la lipolyse en diminuant la libération d'acides gras libres circulants et du glycérol ;

- Action sur les **protides** : l'insuline a une action anabolisante protéique essentiellement par réduction de la protéolyse ;

- Action sur le **transport du potassium** : l'insuline, en augmentant la captation de potassium par les cellules, tend à entraîner une hypokaliémie. [110]

▪ **Les différents types d'insuline utilisés dans le traitement du diabète**

L'apport d'insuline exogène est essentiel pour la survie des patients atteints de diabète de type 1, et devient une nécessité dans le traitement des diabétiques de type 2 lors de son développement. L'insuline exogène doit mimer les sécrétions physiologiques d'insuline, afin de réguler au mieux la glycémie. Il est donc nécessaire de délivrer de l'insuline de façon lente ou basale, et de délivrer

une insuline rapide pour palier à l'augmentation de la glycémie postprandiale.

De nos jours, il existe plusieurs types d'insuline, avec différents types d'action, afin d'offrir un panel large, et plusieurs possibilités au patient et au praticien pour réguler au mieux la glycémie. Les changements structuraux de l'insuline modifient les paramètres pharmacocinétiques de l'action de l'insuline (Tableau XI). [111]

Tableau XI : Tableau représentant les paramètres cinétiques des différentes insulines.

[111]

Analogues rapides insuline ordinaire	Délai d'action (min)	Pic d'action (min)	Durée d'action (h)
Insuline ordinaire	30 à 60	60 à 120	8 à 10
Lispro	5 à 15	30 à 90	4 à 5
Aspart	5 à 15	30 à 90	4 à 5
Glulisine	5 à 15	30 à 90	4 à 5
Analogues lents insuline NPH	Délai d'action (min)	Pic d'action (min)	Durée d'action (h)
NPH	2 à 4	4 à 8	12 à 18
Glargine	2 à 4	-	20 à 24
Détémir	2 à 4	-	12 à 23 (dose dépendant)

3. L'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique fait partie intégrante de la prise en charge des patients diabétiques de type 2.

Selon les études entre 30 et 70% des patients ne respectent pas entièrement leurs prescriptions. Intégrée dans les soins, l'éducation thérapeutique des patients diabétiques est devenue aujourd'hui un processus continu de sensibilisation, d'information et d'apprentissage. [52]

Plusieurs définitions de l'éducation thérapeutique ont été rapportées. La plus récente est celle de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST) qui a inscrit l'Éducation Thérapeutique dans le code de santé publique. Elle énonce, dans l'article L.1161-1 que « *l'éducation Thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie* ».

Pour sa part, l'article L.1161-3 du code de la santé publique dispose que « *les actions d'accompagnement font partie de l'éducation thérapeutique. Elles ont pour objet d'apporter une assistance et un soutien aux malades, ou à leur entourage, dans la prise en charge de la maladie* ».

C'est un processus progressif, évolutif, à constamment reprendre, actualiser et renforcer les savoirs du patient diabétique sur sa maladie. [53]

Le patient doit adhérer à son traitement pour une meilleure observance thérapeutique. Notre rôle de pharmacien est prépondérant dans l'accompagnement thérapeutique du patient. En effet, la recherche de signes d'intolérance peut expliquer la raison de la non-observance. [54]

VIII. La stratégie médicamenteuse

La HAS a publié en janvier 2013 des recommandations de bonnes pratiques sur le diabète de type 2 intitulées « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ».

Lorsqu'un diagnostic de diabète de type 2 est posé, le traitement repose sur la mise en place de **mesures hygiéno-diététiques**. Ces mesures ont été détaillées précédemment dans le paragraphe « mesures hygiéno-diététiques ».

Lorsque l'objectif glycémique n'est pas atteint, la **metformine** est le médicament de première intention initiée en monothérapie. Cependant, s'il existe une intolérance ou une contre-indication à la metformine, un sulfamide hypoglycémiant est instauré.

Le recours à la bithérapie est nécessaire lorsque l'objectif glycémique cible n'est pas atteint avec une monothérapie. L'association de la **metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant** est privilégiée. En cas de contre-indications ou d'intolérance au sulfamide hypoglycémiant, l'écart à l'objectif glycémique est évalué :

✚ Si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % :

L'association metformine et répaglinide est privilégiée pour les patients dont la prise alimentaire est irrégulière.

Toutefois, si la survenue d'hypoglycémie est une situation préoccupante, deux possibilités se présentent. D'une part, metformine et d'inhibiteurs des alpha-glucosidases peuvent être associés. D'autre part, si la prise de poids est

une situation préoccupante, metformine et inhibiteurs de la DPP-4 sont administrés ensemble.

✚ Si l'écart à l'objectif est supérieur ou égal à 1 % :

Cet écart peut être présent initialement (malgré la mise en place d'une monothérapie et le maintien des mesures hygiéno-diététiques) ou suite à l'échec de la bithérapie orale.

Le passage à l'insuline et metformine est possible. Si la prise de poids ou la survenue d'hypoglycémies sont des critères préoccupants, l'association metformine et analogues du GLP-1 est préconisée.

Dans les associations thérapeutiques présentées ci-dessus, la metformine peut être remplacée par un sulfamide hypoglycémiant en cas d'intolérance de celle-ci.

Le recours à la trithérapie est indispensable en cas d'objectif glycémique cible non atteint à la suite d'une bithérapie.

✚ Si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % :

La première possibilité est l'association de metformine, de sulfamide hypoglycémiant et un inhibiteur des alpha-glucosidases. La deuxième alternative est la co-administration de metformine, de sulfamide hypoglycémiant et de sitagliptine.

✚ Si l'écart à l'objectif est supérieur ou égale à 1 % :

Metformine, sulfamide hypoglycémiant et insuline sont recommandés.

Dans le cas d'un IMC supérieur ou égal à 30, si une prise de poids sous insuline ou si l'apparition d'hypoglycémies, sont des critères à prendre en

compte, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant et un analogue du GLP1 sont à privilégier.

L'insulinothérapie est envisagée lors d'un échec avec les antidiabétiques oraux et non insuliniques. L'instauration de l'insuline doit faire l'objet d'une discussion avec le patient et/ou avec son entourage (Figure13). [55]

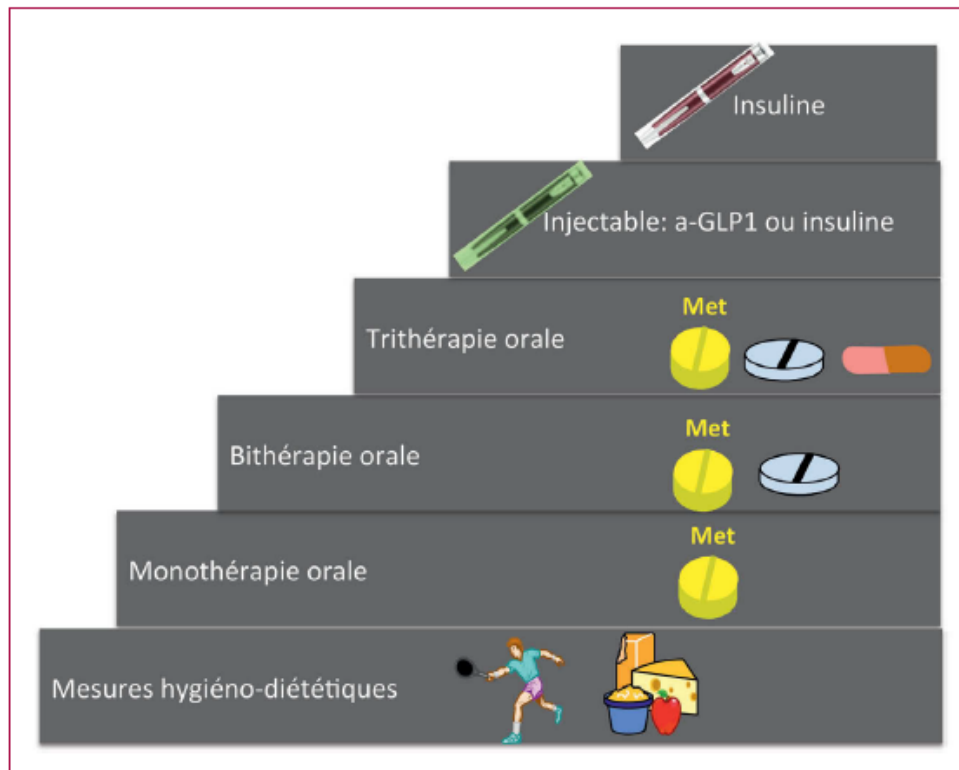


Figure13 : Traitement du diabète de type 2 : approche par étapes. [56]

Met : metformine ; a-GLP1 : agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1.

*Chapitre II :
Les actualités
thérapeutiques*



I. Quelques études réalisées sur le diabète de type 2

Dose de glucose nécessaire par voie intraveineuse pour traiter une hypoglycémie sévère : expérience du SMUR de Gonesse (*Centre hospitalier de Gonesse*)

L'hypoglycémie sévère est définie par une hypoglycémie nécessitant l'aide d'un tiers. Si on sait qu'en cas d'hypoglycémie simple il faut prendre 3 sucres = 15 g, il n'y a pas de donnée dans la littérature sur la dose de sucre à donner dans de telles situations. Cette étude a de manière rétrospective analysé les rapports informatisés d'intervention du SMUR de Gonesse lors de prise en charge d'hypoglycémies.

Objectif primaire de ce travail était de connaître la dose de glucose donnée et l'objectif secondaire était de connaître les paramètres intervenant dans ce choix et la réponse à ce traitement. Entre avril 2012 et décembre 2013, 148 dossiers ont été analysés.

De ce travail, il apparaît souhaitable de commencer par une injection de G30% de 60mL= 18 g. Il reste à déterminer si une seule injection ou deux injections sont préférables. [57]

Effet du jeûne sur l'équilibre glycémique chez le diabétique de type 2

Chez 33 patients diabétiques de type 2, une étude faite à, *CHU (Centre Hospitalier Universitaire) Alger centre, en Algérie* a comparé le profil et l'équilibre glycémique avant et à la fin du mois du Ramadan à l'aide de l'HbA1c et l'autosurveillance glycémique.

Chez le diabétique de type 2, le jeûne peut être pratiqué sans conséquences sur l'équilibre glycémique sous réserve d'une auto surveillance glycémique et d'une éducation adéquate par rapport au risque d'hypoglycémie. [58]

Dépistage et caractéristiques de l'ischémie myocardique silencieuse chez le diabétique de type 2

Une étude prospective réalisée au *service de nutrition diabétologie et maladies métaboliques, institut national de nutrition et de technologies alimentaires (INNTA), en Tunisie* portant sur 60 patients diabétiques type 2 nouvellement diagnostiqués traités par régime et/ou antidiabétiques oraux et consultant à l'INNTA. Ces patients ont bénéficié initialement d'un interrogatoire, d'un examen clinique (IMC, examen cardiovasculaire. . .), d'explorations biologiques (GAJ (glycémie à jeun), HbA1c, bilan lipidique, bilan hépatique, bilan rénal, uricémie, CRPus, apolipoprotéine A1 et B, lipoprotéine a, BNP, homocystéine. . .) et para-cliniques : épreuve d'effort. . .

Le diabète type 2 de découverte récente n'est pas épargné des complications cardiovasculaires. D'où l'intérêt du dépistage systématique de l'ischémie myocardique silencieuse au moment du diagnostic. [59]

Stimulation nerveuse électrique transcutanée dans la prise en charge de la neuropathie diabétique périphérique

Il s'agit d'une étude prospective faite à Hôpital Charles-Nicolle en Tunisie ayant intéressé 5 diabétiques de type 2 porteurs d'une neuropathie diabétique périphérique (NDP) non traitée. Ces patients ont bénéficié d'une prise en charge par Stimulation nerveuse électrique transcutanée (SNET) pendant 4 semaines à

raison de 3 séances/ semaine. L'évaluation avant et après traitement s'était basée sur le score DN4 et l'échelle visuelle analogique (EVA).

Comme conclusion l'utilisation de la SNET dans le traitement de la NDP a plusieurs avantages, à savoir la sûreté, l'absence d'interaction avec les médicaments et l'efficacité. Cependant, des études prospectives cas témoins avec des effectifs plus larges sont indispensables pour évaluer son efficacité à long terme. [60]

Analyse de la prévalence et détermination des facteurs prédictifs de survenue et d'évolution de la dénutrition dans une population consécutivement hospitalisée en diabétologie pour plaie de pied

Étude quantitative rétrospective réalisée sur une population de 486 patients diabétiques successivement hospitalisés entre 2003 et 2012 pour plaie de pied dans l'unité de podologie d'un service de diabétologie de l'Île de France. Les critères de définition de la dénutrition sont ceux de l'HAS 2003 et 2007 et les plaies de pied classées selon la classification UT (University of Texas).

Les patients diabétiques avec lésion du pied représentent une population à risque de dénutrition, ils nécessitent un dépistage et une prise en charge nutritionnelle systématiques. [61]

II. Les dernières études réalisées sur les antidiabétiques

1. Les insulinosensibilisateurs

La metformine revisitée et consolidée en 2016 : un point de vue consensuel de l'Afrique à l'Europe

La Metformine est actuellement la seule représentante disponible de la classe des biguanides, Elle occupe d'ailleurs une place majeure et fondamentale dans la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2

La metformine est considérée en 2016 comme l'antidiabétique oral de premier choix dans le diabète de type 2. Plusieurs études ont identifié des effets collatéraux favorables de ce médicament, en particulier une protection cardiovasculaire et, plus récemment, une diminution du risque de cancer. [90]

En effet, Au vu du rôle délétère de l'insulinorésistance, un médicament insulino-sensibilisateur devrait normalement réduire l'incidence des complications cardiovasculaires du diabète de type 2. Dans l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), la metformine a réduit le risque d'infarctus du myocarde et la mortalité cardiovasculaire chez des patients récemment diagnostiqués et à faible risque, résultats qui mériteraient d'être confirmés chez des patients à haut risque cardiovasculaire.

Quant à la diminution du risque de cancer, de nombreuses études observationnelles et leurs méta-analyses ont suggéré que les patients diabétiques de type 2 traités par metformine présentaient un risque nettement moins élevé de développer un cancer. Il faut toutefois nuancer ces résultats car les méta-analyses n'effacent pas les biais des études observationnelles, dont les analyses critiques suggèrent que l'effet réel de la metformine pourrait être amplifié ou

inexistant. Les grands essais thérapeutiques randomisés n'ont d'ailleurs pas établi de lien statistiquement significatif. [91]

2. Les insulinosécréteurs

Les incrétines

Quels facteurs initiaux prédisent l'efficacité des incrétines ?

Etant donné que les facteurs déterminants de l'efficacité des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (i-DPP-4) et des agonistes du GLP1 (aGLP-1) sont peu étudiés, une étude, publiée en 2015, a été réalisée en effectuant une revue systématique dans MEDLINE et EMBASE (janvier 1990-août 2014) incluant toutes les dénominations des i-DPP-4 et aGLP-1, et en sélectionnant les études randomisées contrôlées, de 12-52 semaines, évaluant le changement d'hémoglobine glyquée (HbA1c), puis incluant celles rapportant l'efficacité des incrétines par sous-groupes de patients.

Selon les résultats retenues de cette étude, à partir des 3 867 études, 84 études (i-DPP-4: 60 études, aGLP-1: 24) rapportaient des données concernant l'efficacité selon l'HbA1c initiale ou des paramètres démographiques (âge, sexe, origine ethnique, IMC) ou l'histoire du diabète (durée d'évolution, caractéristiques de l'insulinosécrétion et insulino-résistance). Pour les i-DPP-4, parmi 9 études en monothérapie, 5 rapportaient une baisse supérieure de l'HbA1c dans les groupes de patients ayant une HbA1c initiale plus élevée, alors que 5 études décrivent une même efficacité quelles que soient les caractéristiques sociodémographiques ou l'IMC initial. Parmi 34 études de i-DPP-4 en bithérapie, 15 rapportent une efficacité dépendante de l'HbA1c initiale, contre 5 études sans différence, et 15 à 20 ne retrouvent pas de

différence concernant les autres facteurs. Très peu de données proviennent des 17 autres études sur les i-DPP-4 avec divers schémas de traitement. Les 24 études avec les aGLP-1 rapportaient des données parcimonieuses toutes négatives, à l'exception de l'HbA1c initiale associée à une meilleure réponse dans 6 études.

Ainsi on peut conclure, selon l'étude, que le seul paramètre pouvant être associé à une meilleure réponse aux incrétines est une HbA1c initiale plus élevée. Ni l'âge, le sexe, l'ethnie, l'IMC ou les paramètres de l'insulinosécrétion n'ont été associés à des différences de réponses. [92]

Incrétines : GLP-1 et *bypass* gastrique

De nombreuses questions entourent encore les mécanismes de l'amélioration du diabète de type 2 après *bypass* gastrique. Des travaux ont évoqué le rôle potentiel du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) dans cette amélioration, mais ceci reste très controversé.

Dans une population de patients DT2, Marion L. Vetter *et al.* ont comparé l'excursion glycémique et la sécrétion de GLP-1 lors d'un repas test, avant et après *bypass* gastrique (n = 10) ou des modifications du mode de vie (n = 10).

Les analyses ont été réalisées à perte de poids équivalente dans les deux groupes, soit une perte de 10 % du poids initial. À ce stade, de manière originale, chaque patient a eu deux repas tests, 2 jours différents. Chacun d'entre eux a été précédé, de manière aléatoire et en double aveugle, soit d'une perfusion de sérum salé, soit d'une perfusion d'un antagoniste du GLP-1, l'exendine-9.

Les auteurs montrent que le *bypass* gastrique augmente la sécrétion de GLP-1 plus que les modifications de mode de vie. Malgré cela, les indices d'insulinosécrétion durant le repas test étaient améliorés de manière similaire dans les deux groupes, suggérant un effet majeur de la perte de poids sur ces paramètres. La sensibilité hépatique à l'insuline était plus améliorée dans le groupe *bypass*. Alors que le sérum salé n'avait aucun effet sur les paramètres métaboliques, l'exendine-9, altérait l'excursion glycémique de manière similaire dans les deux groupes, alors qu'aucun effet néfaste n'était constaté sur la sensibilité hépatique à l'insuline, qui restait améliorée dans les deux groupes malgré l'administration de l'antagoniste du GLP-1. Ceci suggère que malgré une augmentation plus importante de la sécrétion de GLP-1 après *bypass* gastrique, les effets sur la sécrétion d'insuline et sur la sensibilité à l'insuline sont très dépendants de la perte de poids. [93]

Risque de cancer du pancréas associé aux incrétines

L'étude porte sur les données nationales de l'Assurance maladie chaînées aux données d'hospitalisations (Sniiram-PMSI). Tous les affiliés au régime général âgés de 40 à 80 ans avec un diabète de type 2 prévalent en 2010 ont été inclus et suivis jusqu'au 31 décembre 2013 où la date de survenue d'un cancer ou du décès. Pour chaque type de traitement antidiabétique, les sujets ont été considérés comme exposés à partir de sa première délivrance. Le risque de survenue d'un cancer du pancréas associé aux incrétinomimétiques/aux autres antidiabétiques oraux (ADO), a été mesuré par des modèles de Cox ajustés sur : âge, sexe, sévérité du diabète, autres antidiabétiques, tabac, alcool, obésité et comorbidités.

L'exposition aux gliptines est associée à une augmentation du risque de cancer du pancréas, en particulier pour les cas de diabète les plus récents. Comme cela a déjà été rapporté pour les autres ADO, cette association pourrait refléter une initiation ou une intensification du traitement antidiabétique secondaire à l'apparition ou l'aggravation d'un diabète due au cancer du pancréas, plutôt qu'un risque lié au traitement lui-même (phénomène de causalité inverse).

Selon les résultats et la conclusion de l'étude en question, l'exposition aux analogues du GLP1 n'était pas associée au risque de cancer du pancréas. [100]

Sécurité cardiovasculaire des incrétines et des inhibiteurs des SGLT2

La *Food and Drug Administration* (FDA) exige que des études de sécurité cardiovasculaires (CVs) soient menées pour chaque nouvel antidiabétique, selon des critères de jugement stricts prédéfinis.

Pour la classe des incrétines, i-DPP4 et a-GLP1, les résultats de quatre études sont disponibles (tableau XII) : SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus-Thrombolysis in myocardial infarction Group*), EXAMINE (*EXamination of cardiovascular outcomes : Alogliptin vs. Standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome*), TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) et ELIXA (*Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome*), soit plus de 40 000 personnes diabétiques de type 2, et sur le critère de jugement principal (*major cardiovascular events*, MACE), les données sont pleinement rassurantes (stricte non-infériorité *versus* placebo). Néanmoins, dans l'étude SAVOR-TIMI 53, un

sur-risque, statistiquement significatif, d'hospitalisation pour décompensation d'une insuffisance cardiaque a été clairement identifié. Cela n'a aucunement été retrouvé dans les trois autres études portant sur des incrétines. La question est posée : hasard statistique malheureux, ou effet propre à la molécule ? Mais pas effet de classe.

Tableau XII: Données de base des études de sécurité cardiovasculaire des quatre études portant sur les incrétines.

Caractéristiques	SAVOR-TIMI 53 [5]	EXAMINE [6]	TECOS [7]	ELIXA*** [8]
Molécule testée	Saxagliptine	Alogliptine	Sitagliptine	Lixisénatide
Comparateur	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Patients (molécule/placebo)	8 280/8 212	2 701/2 679	7 257/7 266	3 034/3 034
Traitement antidiabétique de base	Tout, sauf incrétine	Tout, sauf incrétine	Tout, sauf incrétine	Tout, sauf incrétine
Taux initial d'HbA _{1c} (%)	8,0 ± 1,4	8,0 ± 1,1	7,2 ± 0,5	7,6 ± 1,3
Population DT2	Antécédents CV ou facteurs de risque CV multiples	Post-IDM ou post-angor instable**	Maladie CV établie	Syndrome coronaire aigu récent, IDM avec ou sans sus-décalage ST, angor instable
Critère d'évaluation primaire composite*	MACE : décès CV, IDM et AVC ischémique non fatals	MACE : décès CV, IDM et AVC ischémique non fatals	MACE : décès CV, IDM et AVC non fatals, hospitalisation pour angor instable	MACE : décès CV, IDM et AVC non fatals, ou hospitalisation pour angor instable
Durée de suivi (médiane, en années)	2,1	1,5	3,0	2,1
Différence moyenne d'HbA _{1c} entre groupes (%)	-0,30	-0,36 [IC 95 % : -0,43 à -0,28]	-0,29 [IC 95 % : -0,32 à -0,27]	-0,27 [IC 95 % : -0,32 à -0,22]

* évènements vérifiés avec adjudication par un comité indépendant ;

** 15 jours à 3 mois après l'évènement.

*** les données de l'étude ELIXA ne sont pas encore publiées, ceci explique le manque de détail pour certaines données.

AVC : accident vasculaire cérébral ; CV : cardiovasculaire ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; IDM : infarctus du myocarde ; MACE (*Major cardiovascular events*) : évènements CV majeurs.

La seule étude disponible portant sur **la nouvelle classe des inhibiteurs du co-transporteur glucose-sodium de type 2 (i-SGLT2)**, EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin cardiovascular outcome events in type 2 diabetes mellitus patients) (tableau XIII) montre une supériorité *versus* placebo pour le critère principal (MACE-3 points), -38%, résultat largement dus à une moindre mortalité CV (cardiovasculaire) et moins d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Deux effets dont la précocité suggère des voies indépendantes de l'amélioration des glycémies, et plutôt d'ordre tensionnel, vasculaire, volémique rénal, diurétique, propres à cette classe. Plus de 94 000 autres patients sont à l'étude avec d'autres molécules : a-GLP1 en injection journalière (liraglutide) et quatre a-GLP1 en injection hebdomadaire (exénatide à libération prolongée, dulaglutide, albiglutide, sémaglutide), et trois i-SGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine, ertugliflozine).

Tableau XIII : Données de base de l'étude EMPA-REG OUTCOME

Caractéristiques	EMPA-REG OUTCOME [9]
SGLT2 inhibiteur	Empagliflozine
Comparateur	Placebo
Patients (empagliflozine/placebo)	8 280/8 212
Traitement antidiabétique de base	Tout, sauf incréatine
Taux initial d'HbA _{1c} , en %	8,0 ±1,4
Population DT2	Antécédents CV ou facteurs de risque CV multiples
Critère d'évaluation primaire composite	MACE : décès CV, IDM et AVC ischémique non fatals
Durée de suivi (médiane, en années)	2,1
Différence moyenne d'HbA _{1c} entre groupes (%)	0,3

AVC : accident vasculaire cérébral ; CV : cardiovasculaire ; IDM : infarctus du myocarde ;

MACE (*Major cardiovascular events*) : événements CV majeurs.

Aujourd'hui, une neutralité peut être retenue, voire des bénéfices CVs, des nouveaux antidiabétiques, mais au travers de ces données, comme d'autres travaux, l'insuffisance cardiaque apparaît comme un enjeu important pour les personnes diabétiques de type 2. [106]

a. Les analogues de GLP-1

Efficacité et tolérance du liraglutide dans le diabète de type 2 : Résultats finaux d'EVIDENCE® : une étude prospective post-inscription avec 2 ans de suivi

EVIDENCE® est une étude multicentrique observationnelle post-inscription, prospective, mandatée par la HAS. L'objectif principal était de déterminer le pourcentage de patients encore sous traitement et avec une HbA1c < 7 %. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la variation de l'HbA1c, de la GAJ, du poids et du pourcentage de patients ayant atteint l'objectif d'HbA1c < 7% à 2 ans vs inclusion. L'incidence des événements indésirables (EI) a également été évaluée.

L'efficacité du liraglutide en pratique clinique courante est similaire à celle observée dans les essais cliniques randomisés (ECR) (jusqu'à - 1,5 % de réduction d'HbA1c et - 3,24 kg de perte pondérale). Cependant, en l'absence de bras contrôle, il est difficile d'évaluer si ces améliorations sont dues au liraglutide seul. L'incidence des événements gastro intestinaux était inférieure à celle rapportée dans les ECR (jusqu'à 26,5 %). En conclusion, ces résultats suggèrent que les données favorables issues des ECR se traduisent également par des bénéfices thérapeutiques en pratique clinique courante. [95]

Le liraglutide en monothérapie apporte un meilleur contrôle de la glycémie post-prandiale après les trois repas quotidiens en comparaison à un sulfamide hypoglycémiant en monothérapie

LEAD-3 est un essai clinique comparant 2 monothérapies : liraglutide en une fois par jour aux 2 dosages (1,2 mg [$n = 251$], 1,8 mg [$n = 247$]), et glimépiride 8 mg ($n = 248$). Une analyse post-hoc a comparé les GPP à l'inclusion et à 28 semaines.

En monothérapie, le liraglutide apporte un meilleur contrôle de la GPP (glycémie post-prandiale) vs. SH après chaque repas, et sur l'ensemble des 3 repas. Le liraglutide offre ainsi une couverture efficace de la GPP tout au long de la journée, avec 80% du temps passé sous la GPP cible. [96]

LIRA-RAMADAN: Tolérance et sécurité du liraglutide en comparaison au sulfamide hypoglycémiant, en ajout de la metformine chez des patients DT2 durant et après le jeûne du Ramadan

Dans cet essai mené en ouvert avec un suivi jusqu'à 33 semaines, des patients DT2 adultes avec l'intention de jeûner durant le Ramadan (HbA1c 7-10% ; IMC > 20 kg/m² ; sous bithérapie metformine + SH a doses stables), ont été randomisés pour recevoir soit le liraglutide 1,8 mg/j en substitution du SH ($N = 172$), soit pour maintenir la bithérapie antérieure ($N = 171$). Après 3 à 4 semaines d'escalade de dose, une période de maintenance de 6 à 19 semaines a précédé le début du jeûne. Selon les recommandations de l'ADA (American Diabetes Association), les changements de dose ou d'horaire d'administration du SH étaient permis durant le mois du Ramadan. Le critère primaire d'évaluation était l'évolution de la fructosamine (FA) du début jusqu'à la fin du

Ramadan (liraglutide $N = 151$; SH $N = 165$). Le traitement s'est poursuivi 4 semaines après le Ramadan.

Liraglutide a été significativement meilleur avec un risque hypoglycémique significativement plus faible. Les événements indésirables gastro-intestinaux ont été plus fréquents sous liraglutide. [97]

Comparaison de l'efficacité du liraglutide à celle du lixisénatide en ajout de metformine chez des patients diabétiques de type 2 : essai randomisé contrôlé de 26 semaines

Essai randomisé contrôlé, en ouvert de 26 semaines. Des patients DT2 (âge ≥ 18 ans, $7,5 \% \geq \text{HbA1c} \leq 10,5 \%$, $\text{IMC} \geq 20 \text{ kg/m}^2$) ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 pour recevoir soit le liraglutide 1,8 mg/j, soit le lixisénatide 20 $\mu\text{g/j}$ en association à la metformine. Le liraglutide était administré à n'importe quel moment de la journée, le lixisénatide était administré une heure avant le repas du matin ou du soir.

Le liraglutide en association à la metformine a été plus efficace que le lixisénatide en termes de contrôle glycémique. Une perte pondérale significative a été observée avec les deux traitements. Les profils de tolérance ont été similaires avec essentiellement des troubles digestifs et un risque hypoglycémique faible. [98]

Le lixisénatide associé à l'insuline basale diminue la variabilité glycémique chez des patients diabétiques de type 2

Cette analyse réalisée en France a évalué l'impact sur la variabilité glycémique (VGlc) du lixisénatide vs placebo en association à de l'insuline basale \pm ADO chez des sujets DT2.

En association à de l'insuline basale \pm ADO, lixisénatide a significativement diminué la VGlc et les pics de glycémie postprandiale *vs placebo* sans augmenter le risque d'hypoglycémie (comme le montre le LBGI (indices de glycémies basses)). Ceci pourrait se révéler important chez des sujets ayant un DT2 évolué avec une VGlc augmentée. [99]

Les analogues des incrétones et le cœur

Les analogues du GLP1 agissent sur la même voie des incrétones que les inhibiteurs de la

DPP4, en augmentant de façon supra-physiologique les taux de GLP1. Ils sont administrés par voie sous cutanée et permettent une baisse de l'HBA1c d'environ 1 % en moyenne.

Ils sont associés à une perte de poids, entre 1,6 et 3,1 kg selon les études.

Les récepteurs du GLP1 ont par ailleurs été identifiés dans de nombreux tissus extrapancréatiques et en particulier sur le cardiomyocyte.

Sa stimulation entraîne une réduction de l'apoptose et une augmentation de la capture de glucose. D'ailleurs, des données expérimentales, en particulier chez l'animal, ont mis en évidence l'amélioration des paramètres de la fonction cardiaque après administration d'analogue du GLP1 et la diminution de la taille d'un infarctus chez la souris. Au-delà de ces arguments théoriques bénéfiques, il est primordial de préciser les effets cardiologiques au cours d'études cliniques pour ces deux classes dont le mécanisme d'action principal passe par l'augmentation des concentrations en GLP1. [94]

b. Les inhibiteurs de la DPP-4

Sulfamides hypoglycémiantes en 2eme ligne associés à un risque accru de maladie cardiovasculaire, de mortalité toutes causes et d'hypoglycémie sévère vs Inhibiteurs-DPP4 (iDPP4)

L'objectif de ce travail est de comparer le risque de maladie CV, de mortalité toutes causes et d'hypoglycémie sévère chez des patients DT2 initiant en 2e ligne un SH ou iDPP4.

Cette étude a été réalisée sur des patients DT2 traités par 1 antidiabétique non insulinique (NIAD) recevant un 2e hypoglycémiant entre 2006-2013.

Comme résultats ; 68 351 patients ont initié une bithérapie, metformine + SH (64 %), metformine + iDPP4 (15 %). Les patients sous metformine + SH, plus âgés (65 vs 61 ans), plus d'hommes (59 % vs 62 %) vs patients sous metformine + iDPP4. ATCD maladies CV (32 % vs 28 %) et microvasculaires (18 % vs 15 %) similaires entre groupes. Traitements antihypertenseurs, hypolipémiants et aspirine faible dose similaires entre groupes. L'association d'un SH en 2e intention est associée à un risque accru de maladies CV fatale/non fatale, de mortalité toutes causes et d'hypoglycémie sévère vs iDPP4. [101]

Tolérance de la linagliptine chez 8 778 patients diabétiques de type 2: analyse des données regroupées de 23 études cliniques randomisées et contrôlées par placebo

La tolérance a été évaluée par l'incidence et l'intensité des EI et plus particulièrement : insuffisance cardiaque, pancréatite, cancer du pancréas et hypoglycémie. Les résultats sont acquis à partir des 8 778 patients (linagliptine,

$n = 5\,488$; placebo, $n = 3\,290$) inclus dans 23 études (durée ≤ 54 semaines), randomisées, contrôlées par placebo.

Respectivement pour linagliptine et placebo :

- l'exposition totale était de 2 883,6 patients-années (moyenne 192 ± 127 jours) et de 1 957,8 patients-années (moyenne 217 ± 151 jours)
- la proportion de patients (%) avec EI était similaire : 58,0 % et 62,3 %
- EI liés au traitement étudié : 11,8 % et 13,3 %.
- insuffisance cardiaque : 0,5 % et 0,2 %
- pancréatite 0,1 % et 0,1 %
- carcinome pancréatique un seul sous linagliptine.
- hypoglycémie définie par l'investigateur : 10,6 % des patients sous linagliptine ($n = 5\,303$) et 12,2 % sous placebo ($n = 3\,084$).
- une hypoglycémie sévère : 0,4 % et 0,5 %.

La plupart des cas d'hypoglycémie sont apparus dans des études où un traitement de fond par sulfamides hypoglycémifiants ou insuline était autorisé.

Ces observations donnent des résultats qui confortent chez un grand nombre de patients la sécurité d'emploi et la tolérance de la linagliptine. [102]

Risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sous iDPP4 vs sulfamides hypoglycémifiants et sous saxagliptine vs sitagliptine – données issues d'une base d'assurance américaine

Dans l'étude SAVOR, majoration du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) (critère Haire) sous saxagliptine vs placebo. Cette

étude de cohorte observationnelle visait à comparer le risque d'hospitalisation pour IC chez des patients DT2 traités par iDPP4 vs SU et chez des patients traités par saxagliptine vs sitagliptine.

Cette analyse conduite chez des patients DT2 en conditions réelles démontre l'absence de sur-risque d'hospitalisation pour IC sous iDPP-4 vs SH ou sous saxagliptine vs sitagliptine. [103]

3. Les inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose type 2 (SGLT2) ou GLIFLOZINES

La dapagliflozine réduit l'albuminurie en plus d'inhiber le système rénine – angiotensine chez les patients diabétiques de type 2 hypertendus

L'hypertension artérielle (HTA) et l'albuminurie constituent des facteurs de risque de maladies CV et rénale chez les patients DT2. Il est essentiel de contrôler la glycémie, la pression artérielle (PA) et l'albuminurie pour réduire ce risque Cardiovasculaire et rénal. La dapagliflozine diminue le taux d'HbA1c et la PA chez les patients atteints de DT2.

Les données de deux études concernant des patients DT2 avec micro- ou macroalbuminurie et HTA ayant reçu dapagliflozine 5 mg ($n = 87$), dapagliflozine 10 mg ($n = 167$) ou un placebo ($n = 189$) ont été poolées. Tous les patients étaient sous traitement stable par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.

Chez les patients DT2 atteints d'hypertension artérielle, la dapagliflozine réduit le rapport albumine/créatinine (RAC) en exerçant une inhibition du système rénine – angiotensine sans accroître la fréquence des événements indésirables rénaux graves. [104]

Efficacité et sécurité de la dapagliflozine chez les patients diabétiques de type 2 insuffisants cardiaques

Il s'agit d'une étude qui a poolé les données de 5 études cliniques, en sélectionnant les patients randomisés pour recevoir dapagliflozine 10 mg ou placebo ayant des antécédents documentés d'IC. À partir de modèles à mesures répétées (analyse longitudinale), cette étude a étudié les effets de la dapagliflozine vs placebo sur le taux d'HbA1c, le poids, la PA et la tolérance chez des patients atteints de DT2 et d'IC sur une période d'un an.

Le traitement par dapagliflozine 10 mg vs placebo a permis d'obtenir des réductions significatives du taux d'HbA1c, du poids et de la pression artérielle systolique chez les patients atteints de DT2 et d'IC par rapport au placebo. De plus, ce traitement a été bien toléré. Les effets de la dapagliflozine sur le poids et la pression artérielle sont susceptibles d'entraîner une amélioration des symptômes d'IC chez cette population de patients, et doivent faire l'objet d'autres études. [105]

L'inhibition SGLT2 par l'empagliflozine réduit la microalbuminurie chez les patients atteints de diabète de type 2

L'effet de l'empagliflozine sur le RAC a été évalué pendant 24 semaines en regroupant les données de patients DT2 ayant une microalbuminurie (MA ; RAC 30-300 mg/g) préexistante (DFG estimé moyen [écart type] [MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)] 87,9 [23,3] ml/min/ 1,73 m²) qui avaient participé à quatre essais de phase III randomisés, contrôlés. Se fondant sur des données précliniques, l'hypothèse de cette étude était que l'addition d'empagliflozine 10 mg ($n = 141$) et 25 mg ($n = 150$) à un inhibiteur du système

rénine-angiotensine à dose stable pourrait réduire la microalbuminurie comparativement à un placebo ($n = 147$), par atténuation des lésions rénales.

L'empagliflozine a réduit la microalbuminurie de façon statistiquement significative lorsqu'elle est ajoutée à un traitement conventionnel par dose stable d'inhibiteur du système rénine-angiotensine. [107]

4. Algorithme d'utilisation des ADO dans le traitement du DT2

Problématique

- Le clinicien dispose maintenant de nombreux ADO dont les modes d'action sont sensiblement différents, et qui peuvent exercer des actions complémentaires. Alors que les choix étaient assez simples à la fin des années 1990, lorsque le nombre de médicaments hypoglycémiant était quasi-limité à la metformine et aux SH [62], ils sont à présent plus diversifiés, notamment avec l'arrivée des médicaments à visée incrétine [63, 64] et, plus récemment, avec la mise à la disposition des praticiens des gliflozines [65, 66]. La difficulté à laquelle le clinicien doit faire face est d'effectuer les meilleurs choix, en centrant son approche sur le patient [65].

Algorithme d'utilisation des ADO

- Dans le positionnement proposé conjointement par l'American diabetes association (ADA) et l'European association for the study of diabetes (EASD) en 2015 [65], le choix est laissé au clinicien, après échec de la metformine en monothérapie, entre l'ajout d'un SH, de la pioglitazone, d'un inhibiteur de la DPP-4, d'un inhibiteur des SGLT2, d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, ou d'une insuline basale. Les critères de choix impliquent l'efficacité anti-hyperglycémiant (réduction du taux d'HbA1c), le risque hypoglycémique, les

effets contrastés sur le poids, la tolérance/ sécurité, et le coût [65]. Ainsi, les experts américains et européens ont suivi l'approche déjà privilégiée en 2012 [63], en ajoutant uniquement, parmi les choix envisagés, les inhibiteurs des SGLT2, par rapport à ce qui était recommandé dans la version précédente [65].

Il faut noter que les diverses stratégies proposées avaient antérieurement fait l'objet de plusieurs critiques, parmi lesquelles le fait que ce type de « *position statement* » reflète davantage un avis d'expert qu'une recommandation fondée sur les preuves [67]. Néanmoins, les recommandations successives de 2005 à 2015 se sont progressivement améliorées, en se basant sur un niveau de preuve croissant [68].

- La controverse relative à la rosiglitazone, amorcée en 2007 [69], a largement contribué à l'écroulement de cette classe d'ADO, alors qu'elle semblait promise à un bel avenir. Les résultats de l'étude RECORD, spécifiquement construite pour démontrer l'efficacité de la rosiglitazone pour réduire les événements cardiovasculaires, n'a pas montré d'effet favorable de la rosiglitazone, et n'a pu complètement exclure la possibilité d'un risque accru d'infarctus du myocarde [70]. Et les résultats mitigés de l'étude PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), avec la pioglitazone [71], malgré des analyses *post-hoc* assez favorables [72], n'ont finalement pas emporté la conviction des cliniciens.

Néanmoins, avec les résultats de non-infériorité rapportés récemment avec deux inhibiteurs de la DPP-4 dans les études SAVOR-TIMI 53 [73] et EXAMINE [74], on ne peut s'empêcher de penser que les résultats de l'étude (PROactive *PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events*),

avec la pioglitazone, étaient finalement assez positifs. Quoiqu'il en soit, il planera donc toujours un doute quant à l'efficacité/sécurité cardiovasculaire des thiazolidinediones [75].

- Avec le retrait ou la limitation d'utilisation de la pioglitazone et l'avènement des inhibiteurs de la DPP-4, le choix parmi les ADOs doit souvent se faire, en première intention, entre l'ajout d'un SH (recommandé comme premier choix par la HAS/Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), en France, pour des raisons économiques), et l'ajout d'une gliptine (préférée des cliniciens pour son absence d'hypoglycémies, sa neutralité pondérale, sa facilité d'administration, et sa bonne tolérance). Dans une grande étude observationnelle sur une cohorte anglaise, le taux de mortalité s'est avéré significativement moindre chez les patients DT2 (diabète de type 2) traités par la combinaison metformine + gliptine que chez ceux traités par metformine + SH.

Ces résultats, obtenus en conditions de « vie réelle », sont en accord avec les résultats de méta-analyses récentes des essais cliniques contrôlés montrant une augmentation de l'incidence des événements coronariens et cérébrovasculaires, de l'ordre de 20-25 %, chez les patients traités par un SH par comparaison aux patients ne recevant pas un SH. En 2015, l'utilisation des SH pour le traitement du DT2 fait donc débat. Il existe toujours des défenseurs de ces molécules comme premier choix en ajout à la metformine, comme il existe également des détracteurs [76].

La réponse finale viendra, probablement, dans quelques années, lorsque les résultats de l'étude prospective *Cardiovascular outcome study of linagliptin versus glimepiride in early type 2 diabetes* (CAROLINA), comparant la linagliptine au glimépiride (un SH) en termes d'événements cardiovasculaires, seront disponibles (tableau14). Une autre étude comparative directe, potentiellement intéressante, est l'essai pragmatique *Glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study* (GRADE), actuellement en cours aux États-Unis, qui compare plusieurs classes pharmacologiques (dont un SH et une gliptine) en addition à la metformine après échec de la monothérapie par metformine. Malheureusement, cet essai n'a pas la puissance statistique pour tester l'efficacité concernant la protection cardiovasculaire, et s'intéressera essentiellement aux aspects du contrôle métabolique. [75]

Tableau XIV : Principales études réalisées ou actuellement en cours avec des antidiabétiques oraux (ADOs).

Études	Groupes de comparaison	Résultat principal
UGDP	Insuline <i>versus</i> tolbutamine <i>versus</i> phenformine <i>versus</i> régime seul	- Surmortalité CV avec tolbutamide
UKPDS-33	Traitement intensif (insuline/sulfamides hypoglycémiant) <i>versus</i> traitement standard	- Réduction des complications microangiopathiques - Bonne sécurité CV
UKPDS-34	Traitement par metformine <i>versus</i> traitement standard	- Réduction des complications macroangiopathiques (CV)
UKPDS-suivi à 10 ans	Suivi ouvert des patients avec traitement intensif <i>versus</i> traitement standard	- Réduction à distance des complications micro- et macrovasculaires et des décès
STOP-NIDDM	Traitement par acarbose <i>versus</i> placebo chez sujets pré-diabétiques	- Réduction de l'incidence de diabète - Diminution des événements CV
PROactive	Traitement par pioglitazone <i>versus</i> placebo	- Réduction du critère composite secondaire (mortalité, IDM non mortels, AVC non mortels) - Augmentation du risque d'insuffisance cardiaque
ADOPT	Glibenclamide <i>versus</i> metformine <i>versus</i> rosiglitazone	- Échappement progressif sous glibenclamide - Meilleure durabilité avec rosiglitazone - Résultat intermédiaire avec metformine
RECORD	Rosiglitazone <i>versus</i> placebo	- Pas de protection CV malgré meilleur contrôle glycémique - Augmentation du risque d'insuffisance cardiaque
ADVANCE	Traitement intensif (gliclazide) <i>versus</i> traitement standard	- Réduction de la microalbuminurie - Pas de réduction CV
ADVANCE-ON	Suivi ouvert de ADVANCE	- Réduction d'insuffisance rénale
NAVIGATOR	Traitement par natéglinide <i>versus</i> placebo	- Pas de diminution des événements CV
ACCORD	Traitement intensif (combinaisons diverses) <i>versus</i> traitement standard	- Augmentation de la mortalité CV
SAVOR-TIMI 53	Traitement par saxagliptine <i>versus</i> placebo	- Non-infériorité sur le critère CV
EXAMINE	Traitement par alogliptine <i>versus</i> placebo	- Non-infériorité sur le critère CV
TECOS	Traitement par sitagliptine <i>versus</i> placebo	- Non-infériorité sur le critère CV
CARMELINA	Traitement par linagliptine <i>versus</i> placebo	- Résultats en attente (estimation 2018)
CAROLINA	Traitement par linagliptine <i>versus</i> glimepiride	- Résultats en attente (estimation 2018)
CANVAS + CANVAS-R	Traitement par canagliflozine <i>versus</i> placebo	- Résultats en attente (estimation 2017)
DECLARE-TIMI 58	Traitement par dapagliflozine <i>versus</i> placebo	- Résultats en attente (estimation 2019)
EMPA-REG OUTCOME	Traitement par empagliflozine <i>versus</i> placebo	- Non-infériorité sur le critère CV
GRADE	Comparaison de 4 classes (**) en add-on à metformine	- Résultats en attente

CV : cardiovasculaire ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accidents vasculaires cérébraux.
(**) dont deux ADOs en plus de deux injectables : sulfamide hypoglycémiant (glimepiride) ou inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (sitagliptine).

- L'arrivée des inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) ouvre le choix, après échec d'une monothérapie par metformine, à une troisième classe potentielle, qui présente l'avantage de favoriser une perte de poids et de faire baisser la pression artérielle, contrairement aux autres ADO déjà disponibles [5]. Par contre, les gliflozines perdent leur efficacité en cas d'insuffisance rénale (contre-indication si DFG < 45 ml/min/1,73 m²), et peuvent exposer à un risque d'infections génitales. Ces particularités peuvent donner quelques éléments d'orientation pour choisir cette classe pharmacologique.

Elle paraît être un bon choix chez les patients obèses et hypertendus, et est plutôt contre-indiquée chez les femmes avec antécédents d'infections génitales récurrentes. Alors que l'efficacité des gliflozines paraît assez comparable à celle des gliptines chez les patients avec des taux d'HbA1c < 8,5 %, elle devient supérieure en cas de déséquilibre glycémique plus marqué.

- Les tri-thérapies orales sont devenues plus fréquentes depuis l'arrivée des gliptines et, maintenant, des gliflozines, ce qui ouvre de nouvelles opportunités. Une discussion détaillée de toutes les combinaisons possibles sort du cadre de cet article, compte tenu de la multiplicité des choix [65]. Force est de constater, cependant, que les études comparant directement deux tri-thérapies sont extrêmement rares dans la littérature, de telle sorte que les choix ne peuvent être qu'intuitifs actuellement, et non fondés sur des éléments de preuve suffisants.

Par ailleurs, de nombreux pays disposent de combinaisons fixes associant metformine/SH, metformine/glitazone, metformine/gliptine, glitazone/gliptine, et metformine/gliflozine, et, en cours de développement, gliptine/gliflozine [66].

L'arrivée des inhibiteurs des SGLT2 offre la possibilité de nouvelles combinaisons innovantes. La combinaison d'une gliflozine et d'une gliptine repose sur une logique physiopathologique et pharmacologique, compte tenu des mécanismes d'action complémentaires sur le contrôle glycémique et le poids corporel ; elle présente, cependant, le désavantage d'associer deux classes pharmacologiques onéreuses, ce qui risque de limiter l'accès à son utilisation.

Ces combinaisons fixes peuvent, certes, faciliter l'observance du patient diabétique, mais complexifient également la réflexion du médecin prescripteur, confronté à un choix pharmacologique devenu considérable.

Insulinothérapie et utilisation des ADO

- Même au stade de l'insulinothérapie, les ADO gardent une place dans le traitement du DT2 [63, 62]. La metformine est le plus souvent maintenue, sauf contre-indication, pour sensibiliser à l'action de l'hormone, diminuer les besoins insuliniques, et freiner la prise pondérale. Les SH peuvent être associés à l'insuline basale, mais augmentent le risque hypoglycémique, et cette option n'est pas recommandée dans la position commune adoptée par l'ADA et l'EASD en 2012 [63], ni en 2015 [65]. La pioglitazone peut, théoriquement, être combinée à l'insuline, essentiellement dans le but de réduire les besoins en insuline grâce à l'effet insulinosensibilisateur de la molécule [77]. Cette option est cependant finalement peu utilisée, sans doute en raison des limitations liées à l'utilisation des glitazones, comme déjà discuté. Les gliptines ont également obtenu l'indication en combinaison avec l'insuline. Il est probable qu'une part non négligeable du bénéfice imputable aux inhibiteurs de la DPP-4 chez les patients DT2 insulino-requérants résulte de la réduction de la sécrétion de

glucagon [64]. Enfin, les gliflozines aussi, ont été testées en association à l'insuline. Elles ont démontré une bonne efficacité, avec une amélioration des taux d'HbA1c, une épargne des besoins insuliniques, et un meilleur contrôle du poids corporel, sans augmenter notablement le risque d'hypoglycémies [66]. Cependant, par mesure de prudence, l'ajout d'un SH, d'une gliptine, ou d'une gliflozine, à une insulinothérapie, doit amener le clinicien à envisager une réduction des doses d'insuline afin d'éviter des hypoglycémies, en particulier lorsque le taux d'HbA1c n'est pas très élevé (par exemple, entre 7,5 % et 8,5%).

5. Diabète de type 2 : pourquoi ne pas proposer une polythérapie antidiabétique d'emblée ?

L'approche proposée par Ralph DeFronzo

Voilà quelques années que Ralph DeFronzo suggère, se basant sur la multiplicité des composants de la pathogénie du DT2 et des modes d'action des différents antidiabétiques actuellement disponibles, que la logique voudrait de ne plus traiter ce diabète par étapes, de la monothérapie à la trithérapie, mais par des polythérapies d'emblée [78]. Celui-ci propose en effet de traiter d'emblée 155 patients ayant un DT2, naïfs de tout traitement antidiabétique, avec en moyenne, une ancienneté de diabète de 5 années, âgés de 46 ans, un IMC à 36,6 kg/m², par une association metformine + exénatide + pioglitazone. L'argument tient compte de la pathogénie du DT2 et des effets spécifiques de chacun de ces antidiabétiques et de leur complémentarité. Effet hépatique de la metformine, effets du GLP-1 sur le foie (par réduction du glucagon), sur la sécrétion d'insuline sans risque hypoglycémique, sur la satiété, et donc bénéfique, le poids contrecarrant la prise de poids due à la pioglitazone, sur la vidange gastrique, et,

pour la pioglitazone, sur la sensibilité à l'insuline que cette classe est seule à cibler, y ajoutant les effets propres en matière de durabilité sus-décrits. Il a comparé cette approche avec celle étape par étape, metformine 1 mois si la GAJ est > 1 g/L, puis, dès le 2^e mois, ajout de glibenclamide à dose progressive (jusque 10 mg/j) si la GAJ est > 1 g/L ou HbA1c > 6,5 % et, dès le 3^e mois, ajout d'insuline glargine 10 U/jour si la GAJ est > 1 g/L ou HbA1c > 6.5 %, dose accrue de 10 U/semaine si la GAJ reste > 1 g/L. On voit toutefois que cette stratégie par étape n'est pas celle habituellement préconisée, qui recommande au moins 6 mois entre chaque renforcement thérapeutique.

Les résultats entre les deux groupes diffèrent sur plusieurs points :

- l'HbA1c à 2 ans était excellente dans les deux groupes (6,0 % *versus* 6,6 %, respectivement, à 24 mois), mais meilleure et plus stable sous triple thérapie d'emblée (*figure 14*)

- au 24^e mois, le taux d'échappement était plus élevé sous traitement par étape que sous triple thérapie d'emblée (42 % *versus* 17 %, respectivement)

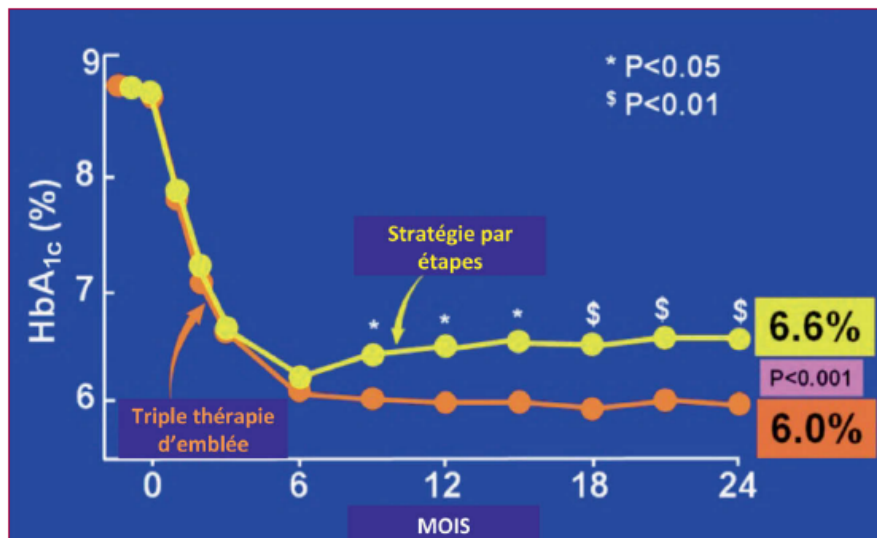


Figure 14 : Effets comparés d'une triple thérapie d'emblée (metformine + pioglitazone

+ **exénatide) sur l'HbA1c.** [78]

- le poids était mieux contrôlé sous triple thérapie : -2 kg environ dès le 3^e mois, alors qu'il restait stable sous traitement par étape jusqu'à une année, puis s'élevait ensuite, probablement du fait de l'introduction de l'insuline jusqu'à, en moyenne, +4,1 kg (*figure 15*). Mais on manque de détails à ce propos ;

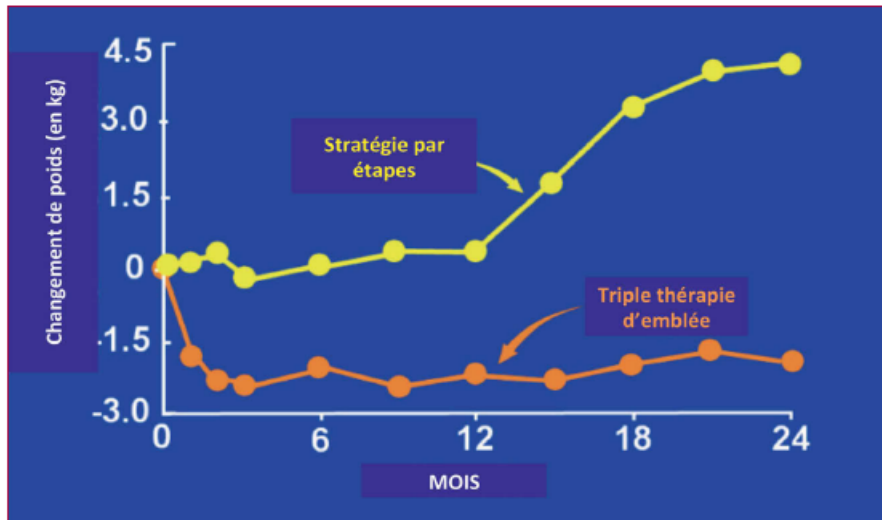


Figure 15 : Effets comparés d'une triple thérapie d'emblée (metformine + pioglitazone + exénatide) sur le poids corporel. [78]

- les effets secondaires furent différents, avec moins d'hypoglycémies sous triple thérapie d'emblée qu'avec la stratégie par étape (15 % *versus* 46 %, respectivement), mais plus d'effets gastro-intestinaux sous triple thérapie (33 % *versus* 21 %,) et d'œdèmes (5,3 % *versus* 1,3 %, respectivement).

Donc des effets indésirables attendus avec un a-GLP1, et une glitazone, mais comme avec les sulfamides hypoglycémifiants et l'insuline.

L'effet de durabilité est, selon DeFronzo, surtout attribuable à la pioglitazone, comme l'ont montré plusieurs études antérieures, comme les études PROactive [79] et QUARTET [80].

On rappelle en effet que, malgré des arguments physiologiques en faveur d'un effet favorable du GLP-1 sur sa trophicité sur les cellules bêta des îlots de Langerhans, aucune étude clinique humaine ne le confirme [81, 82]. C'est donc une stratégie par trois antidiabétiques d'emblée que DeFronzo prône, se basant sur des principes théoriques détaillés plus haut et cette étude de preuve de concept (*figure 16*).

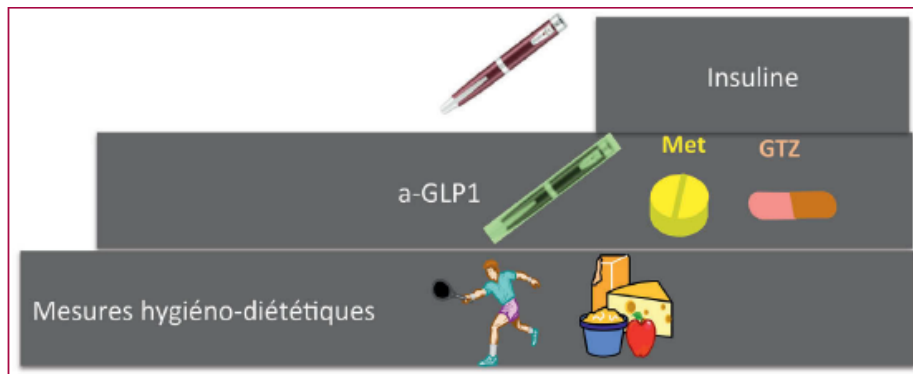


Figure 16 : Traitement du diabète de type 2 : trithérapie d'emblée.

a-GLP1 : agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1 ; Met : metformine ; GTZ : glitazone.

Mais cette approche est-elle possible et acceptable ?

De nombreux obstacles s'opposent à une polythérapie d'emblée.

- Les patients DT2, comme d'autres concernés par une maladie chronique, ne sont guère enclins à prendre souvent pour la première fois un traitement et l'adhérence à ces traitements serait très médiocre [83]. On imagine qu'ils auront beaucoup de mal à accepter l'injection d'un a-GLP1, et plusieurs comprimés d'antidiabétiques. Cependant, la venue sur le marché de formes des a-GLP1 hebdomadaires pourrait changer la donne.

- Une autre question peut être celle de la sécurité de l'usage précoce et très prolongée des nouvelles classes. On sait qu'en France, la rosiglitazone est retirée du marché de longue date, mais la pioglitazone n'est retirée du marché qu'en France [84], alors que plusieurs études n'ont pas confirmé ce sur-risque [85]. Pour les classes médicamenteuses agissant sur les hormones incrétines, les risques pancréatiques, pancréatite ou cancer, ne sont pas confirmés aujourd'hui, avec un recul de plusieurs années maintenant. Mais, pour certains auteurs, après une décennie d'utilisation le doute persisterait [86].

- En revanche, les hypoglycémies sont indéniablement reconnues comme une réalité, tant avec l'insuline qu'avec les sulfonylurées, avec des conséquences humaines sur la qualité de vie, des complications, des hospitalisations, donc aussi des coûts indéniables [87].

- Reste la question importante du coût de ces stratégies. Il est difficile à chiffrer. Néanmoins, si l'on considère l'étude citée plus haut de Ralph DeFronzo, l'ensemble du coût du traitement pourrait être faible dans la mesure où la metformine et la pioglitazone sont génériques, ou peuvent l'être, et puisque l'exénatide, sur le marché depuis bientôt 10 années, pourrait aussi l'être. Mais, dans la mesure où les nouveaux a-GLP1 ne le seront pas avant des années, la question est de prendre en considération toutes les dépenses, y compris celles des surcoûts liés à des résultats insuffisants sous traitement laissant dériver le contrôle glycémiques (complications chroniques et hospitalisations) et celui des hypoglycémies. Aujourd'hui, cette question n'est pas suffisamment investiguée, et les tutelles et agences en France n'ont pris en considération que le prix facial de chaque thérapeutique, comme elles l'ont elles-mêmes précisé en introduction de leur recommandation de 2013 [88]. Ceci est d'autant plus vrai que les

dépenses de médicaments se jugent aisément et à court terme, alors que celles des hypoglycémies et des complications diverses relèvent de méthodologie complexe et ne sont envisagées qu'à long terme. Ou encore, de façon provocante, économies immédiates pour des dépenses que l'on a en charge aujourd'hui, *versus* économies sur le long terme lorsque l'on ne sera plus aux affaires !

Mais, sans aller jusqu'à proposer des triples thérapies d'emblée, ne faudrait-il pas discuter des bithérapies (*figure 17*) ou trithérapies orales précoces lorsque l'on connaît, par exemple, les effets synergiques des nouvelles classes, i-DPP4 et i-SGLT2 [89], en *add-on* de la metformine. Néanmoins, ceci nous priverait des actions de la pioglitazone, dont les bénéfices sur le plan métaboliques (durabilité), comme sur la stéatose hépatique, voire sur le plan cardiovasculaire, ne seraient pas présents.

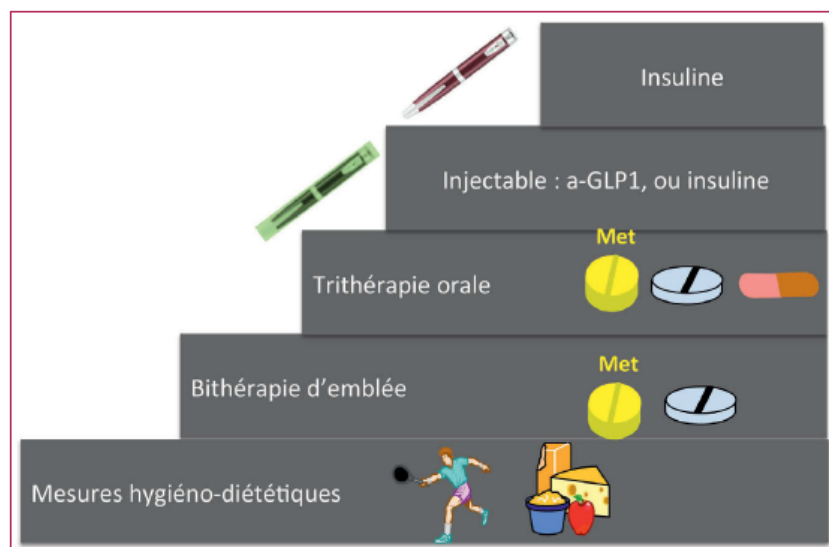


Figure 17 : Traitement du diabète de type 2 : bithérapie d'emblée.

a-GLP1 : agoniste du récepteur du *glucagon-like peptide-1* ; Met : metformine.

6. Insuline chez le patient diabétique type 2

❖ Pompe à insuline sous-cutanée chez le patient diabétique de type 2 : une avancée dans le traitement du diabète ? Résultats de l'étude OpT2mise

Le bénéfice d'un traitement par pompe à insuline sous-cutanée chez les patients DT2 n'est pas clairement démontré dans la littérature. L'objectif de l'étude OpT2mise est d'évaluer l'intérêt d'un traitement par pompe à insuline sous-cutanée versus schéma basal-bolus chez des patients insuffisamment contrôlés sous basal-bolus. Il s'agit d'une étude internationale randomisée, en ouvert, conçue et financée par la société Medtronic, comprenant deux phases : une phase de traitement de 6 mois et une phase de suivi de 6 mois. L'analyse a été effectuée en intention de traiter. Entre décembre 2010 et mai 2013, 331 patients diabétiques de type 2 ont été inclus et randomisés « traitement par pompe SC (sous-cutanée) » (n = 168) versus « traitement par multi-injections » (n = 163). Les caractéristiques de base des patients étaient sensiblement les mêmes dans chaque groupe, sauf en ce qui concerne la concentration de HDL-cholestérol, plus élevée dans le groupe multi-injections. L'âge moyen était de 56 ans, avec une durée d'évolution du diabète de 15 ans ; 85% des patients présentaient un antécédent cardiovasculaire et 70 % bénéficiaient d'un traitement par metformine ; 38 % des patients « traitement par pompe SC » et 39% des patients « traitement par multi-injections » présentaient une altération légère des fonctions supérieures selon les résultats du test de Montréal. L'hémoglobine glyquée initiale était de 9,0 % dans les deux groupes. À 6 mois, elle a baissé de 1,1 % dans le groupe « traitement par pompe SC » et de 0,4 % dans le groupe « traitement par multi-injections, soit une différence significative entre les deux groupes ($p < 0,0001$), sans augmentation significative du risque

d'hypoglycémie. La diminution de l'HbA_{1c} sous pompe était plus importante pour les patients ayant une HbA_{1c} à l'inclusion supérieure à 9,2 %.

En résumé, les résultats de cette étude démontrent le bénéfice d'un traitement par pompe SC d'insuline chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous schéma basal bolus et ce malgré une titration optimisée des doses d'insuline. Il faut préciser que l'utilisation de la pompe était simplifiée (bolus fixe, débits de base variant peu), ne nécessitant pas le calcul du contenu en glucides des aliments. Ceci explique le bénéfice y compris chez des patients présentant une altération modérée des fonctions supérieures. [132]

❖ **Efficacité et sécurité du traitement du diabète de type 2 par pompe à insuline : L'étude OPT2MISE à 1 an**

L'échec d'une insulinothérapie intensifiée par multi-injections (MI) pose la question de la place de l'insulinothérapie par pompe. OPT2MISE est le premier essai multicentrique, randomisé et contrôlé évaluant l'efficacité de la pompe après échec d'un schéma basal-bolus optimisé.

Cette étude a inclus 495 patients DT2 dans une phase de titration des doses d'insuline de 8 semaines (dose totale > 0,7 et < 1,8 U/kg/j) et les patients avec une HbA_{1c} > 8 % et < 12 % randomisés dans le groupe pompe (P) ou MI pendant 6 mois. Les 6 mois suivants, les patients P conservaient la pompe et les patients MI étaient switchés vers P.

331 patients ont été randomisés (M/F 55/45 %, âge 56,0 ± 9,6 ans, IMC 33,4 ± 7,3, durée du diabète 15,1 ± 8,0 ans, HbA_{1c} 9,0 ± 0,8 %) et 291 ont terminé les 12 mois de l'étude. À 6 mois, on observait sous P une réduction d'HbA_{1c} (P : - 1,1 ± 1,2 % vs MI : - 0,4 ± 1,1 %, $p < 0,001$), effet maintenu à 12

mois. Le passage de MI à P au 6^e mois réduisait de $-0,8\%$ HbA1, à $7,8\%$ pour les 2 groupes. À 12 mois, les 2 groupes avaient un taux de répondeurs (HbA1 < 8%) de 57% . La réponse à P était indépendante de la durée du diabète, de l'IMC, du niveau d'éducation, du score cognitif MoCA, et du nombre de glycémies capillaires journalier. À 6 mois, la dose totale d'insuline (DTI) était réduite de $20,4\%$ dans le groupe P vs MI. Dans le groupe MI, le passage à P permettait une baisse équivalente de 19% de la DTI. La prise pondérale était comparable dans les 2 groupes (P $+2,1 \pm 5,2$, MI : $+2,3 \pm 4,9$ kg). La prise de metformine n'influencait pas le poids final. Sur les 12 mois d'étude, aucun épisode acido-cétosique n'était observé, une hypoglycémie sévère était observée chez 1 patient du groupe P et 2 patients du groupe MI.

L'étude OPT2MISE a démontré que la pompe à insuline assurait un avantage sur le contrôle glycémique en comparaison à un schéma basal-bolus optimisé, ainsi qu'une sécurité et une durabilité d'action. [133]

❖ **Etude prospective : insuline orale**

Dans le diabète de type 2, l'insulinothérapie intervient en cas d'échec aux antidiabétiques oraux, lorsque ceux-ci, administrés à doses maximales tolérées, ne parviennent pas à obtenir un équilibre glycémique satisfaisant.

Si l'on devait décrire le système idéal d'administration d'insuline exogène, l'on pourrait mettre en avant un système facilement accessible, d'utilisation simple, rapide et discrète, qui ne nécessiterait pas de pique, respecterait un premier passage hépatique pour offrir un bon équilibre glycémique et faire oublier les hypoglycémies et les complications à long terme.

En théorie, seule l'administration d'insuline par voie orale répond à tous ces critères.

En pratique, une telle formulation est en cours de développement depuis une trentaine d'années et pourrait, un jour, émerger sur le marché au vu de l'avancée des essais cliniques.

La délivrance portale d'insuline

En temps normal, l'insuline est sécrétée par la cellule β -pancréatique dans la circulation porte afin d'être directement acheminée vers le foie. Cette insuline est extraite lors du premier passage hépatique selon un pourcentage (jusqu'à 80%) modulé par le foie afin d'éviter les excès et les carences d'insuline dans la circulation périphérique. Cette extraction est responsable d'un gradient d'insuline positif porto-systémique. De ce fait, la forte concentration en insuline au niveau du foie permet l'inhibition de la glycolyse hépatique, la stimulation de la glycogénogénèse par le foie et par les tissus périphériques, la synthèse de certaines protéines comme les lipoprotéines, l'*insulin-like growth factor* (IGF-1), l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (*plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1) et la *sex-hormone binding globulin* (SHBG). De la même façon, la mobilisation de glycogène hépatique et la production de glucagon lors des hypoglycémies sont favorisées. Ces capacités restant intactes chez les personnes diabétiques [112], il semble donc intéressant de les mettre à profit afin d'optimiser la régulation glycémique par de l'insuline exogène. C'est actuellement le cas avec les pompes à insuline implantables qui, en infusant de l'insuline dans l'espace péritonéal, permettent son acheminement

vers le système veineux porte hépatique après résorption. L'efficacité métabolique de la perfusion intra-péritonéale d'insuline transparait au travers :

- de la diminution des taux d'HbA1c [113] ;
- des épisodes hypoglycémiques sévères [144] ;
- des taux d'insuline périphérique.

Ceci s'associe à l'amélioration de la sécrétion de glucagon et de la production de glucose hépatique en réponse aux hypoglycémies [115]. Tous ces événements concourent à limiter les fluctuations glycémiques au cours de la journée et à éviter l'hyperinsulinisme périphérique, connu pour engendrer une résistance à l'insuline [116]. Au final, les patients relatent une meilleure qualité de vie sans prise de poids [117].

Il apparait ainsi, de façon évidente, que l'administration portale d'insuline est la meilleure façon de fournir de l'insuline exogène à l'organisme des personnes diabétiques.

Intérêt potentiel de l'insuline orale

A l'heure actuelle, de nombreux travaux s'orientent vers la recherche d'alternatives aux injections d'insuline qui soient efficaces et non invasives, l'objectif étant d'assurer une délivrance reproductible d'une quantité suffisante d'insuline.

Le souhait important qu'ont les diabétiques de pouvoir s'administrer de l'insuline autrement que par injection, *via* un dispositif médical, encourage les laboratoires pharmaceutiques et de recherche à innover. Cependant, l'insuccès commercial de l'insuline inhalée (par voie pulmonaire), Exubera® (Nektar

Therapeutics & Pfizer), qui n'a pas convaincu les diabétologues de ses avantages, prouve qu'une évolution ne sera majeure que si une nouvelle formulation galénique offre, non seulement l'argument psychologique d'éviter les injections, mais, surtout, si elle présente des avantages cliniques solides sur le contrôle glycémique et la limitation des complications à long terme.

L'administration d'insuline par voie orale reste, ainsi, la voie la plus intéressante, car la plus physiologique grâce au respect du premier passage hépatique qui implique les bénéfices précédemment décrits.

Problématique de l'insuline par voie orale

Tout peptide ou toute protéine devant être administrés par voie orale doivent franchir plusieurs barrières afin d'arriver intacts dans le sang :

- l'environnement gastro-intestinal, dont le rôle est d'assurer la dégradation des aliments grâce à des variations de pH et à la présence d'enzymes gastriques, pancréatiques et intestinales, est responsable de l'hydrolyse des liaisons peptidiques ;

- l'épithélium intestinal, bien que dévolu au trafic moléculaire et à l'absorption de nutriments, a pour rôle d'empêcher les antigènes et autres micro-organismes de pénétrer dans la circulation sanguine.

Sa perméabilité reste donc relativement sélective, ce qui représente une barrière difficilement franchissable par les molécules de grande taille, telles que l'insuline ;

- le mucus, protégeant la muqueuse de l'environnement intestinal, représente également un obstacle physique à franchir.

Des interactions trop fortes entre le mucus et une formulation pharmaceutique peuvent induire l'immobilisation de cette formulation dans le mucus ou en surface des cellules (*figure 18*).

Il apparaît alors que cet environnement est hostile à l'intégrité et à l'absorption de l'insuline après sa prise par voie orale.

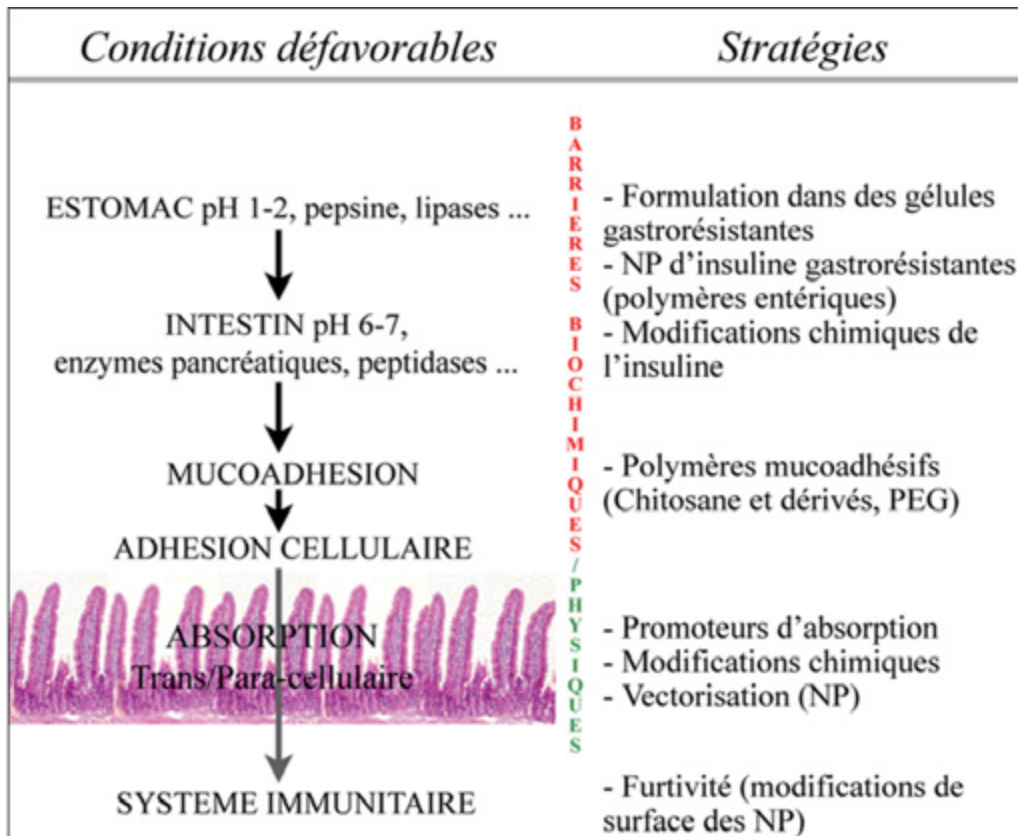
Au final, l'objectif à atteindre est une formulation gastro-résistante et stable en conditions intestinales, qui transporte l'insuline au travers de l'épithélium intestinal pour l'acheminer dans le sang ou elle exercera son effet hypoglycémiant.

De plus, une fois dans le sang, la formulation doit être furtive afin de ne pas déclencher de réactions immunitaires.

Outre l'obtention de l'effet escompte sur la glycémie, il est important d'avoir une biodisponibilité suffisante, une faible variabilité inter- et intra-individuelles et, bien évidemment, une absence de toxicité.

L'insuline orale : comment y parvenir ?

Afin de rendre biodisponible l'insuline par voie orale, diverses stratégies (*figure 18*) ont été étudiées pour permettre à la molécule de résister aux conditions environnementales gastro-intestinales et d'être absorbée, tout en conservant son activité biologique.



NP : nanoparticules ; PEG : polyéthylène glycol.

Figure 18 : L'insuline orale : problématiques et stratégies.

➤ **Résistance en conditions gastriques**

La meilleure stratégie en terme de préservation du principe actif est l'emploi de gélules gastro-résistantes.

Ces gélules assurent une protection gastrique totale de leur contenu et se dégradent rapidement en milieu intestinal, assurant une libération complète de la formulation au niveau du site d'absorption. Ainsi, la biodisponibilité du principe actif ou de la formulation placés dans de telles gélules est maximale [118].

L'autre avantage des gélules gastro-résistantes est que leur fabrication à grande échelle est très bien maîtrisée par l'industrie pharmaceutique, ce qui rend la transposition du modèle animal vers l'homme simple et peu coûteuse.

➤ **Utilisation de promoteurs d'absorption**

Afin de promouvoir l'absorption, différentes solutions ont été envisagées, et notamment :

- une perméabilisation de l'épithélium intestinal qui induit une diminution de la viscosité du mucus ;
- une dégradation locale des membranes cellulaires, ou l'ouverture des jonctions serrées.

Les sels biliaires et les acides gras, en formant des micelles autour de l'insuline, permettent d'augmenter la perméabilité de la bicouche lipidique des cellules intestinales.

L'induction de l'ouverture des jonctions serrées est une autre façon d'augmenter la perméabilité intestinale, et donc le transport paracellulaire. Des essais de co-administration orale d'insuline avec la toxine *Zonula Occludens* (ZOT) [119], toxine qui augmente la perméabilité de l'intestin en agissant spécifiquement au niveau des jonctions serrées du jéjunum et de l'iléon, avaient démontré une efficacité hypoglycémiante, dose-dépendante, et ceci sans compromettre l'intégrité ou la fonction cellulaire [120]. La poursuite de ces travaux a permis de mettre en évidence le fragment impliqué dans la modulation de l'ouverture des jonctions serrées, et celui-ci est en cours de tests *in vitro*.

➤ **Modifications chimiques de l'insuline**

Une autre possibilité pour permettre l'absorption intestinale de l'insuline est de lui permettre d'utiliser un moyen d'absorption déjà existant. Il n'y a alors pas d'induction de changement de structure membranaire ou d'ouverture des jonctions paracellulaires.

L'utilisation de mécanismes de transcytose médiée par un récepteur a fait l'objet d'études. Un bon candidat a été le récepteur à la transferrine. Ce récepteur, naturellement présent dans l'organisme, est localisé en grande quantité sur l'épithélium intestinal. La protéine transferrine est une protéine qui a pour rôle de transporter le fer et qui est résistante aux digestions dues à la trypsine et à la chymotrypsine. *In vivo*, le conjugué transferrine-insuline permet à l'insuline d'être absorbée, comme l'atteste la mesure de l'insulinémie chez des rats diabétiques, 4 heures après administration par voie orale [121]. Lors de cette étude, un effet hypoglycémiant durable de 10 heures a été observé. Ceci suggère une résistance de l'insuline aux dégradations enzymatiques, grâce aux interactions stériques avec la transferrine. L'insuline est ensuite dissociée de la transferrine dans le sang afin de produire un effet hypoglycémiant.

➤ **Encapsulation de l'insuline dans des particules**

Le rationnel

Une alternative à ces différentes stratégies provient de l'évolution des nanotechnologies qui ont permis l'utilisation de nouveaux outils, les polymères, à l'échelle cellulaire et moléculaire.

Désormais, il est possible de piéger l'insuline au sein d'un vecteur particulière dont la taille est comprise entre quelques dizaines de nanomètres et quelques centaines de microns.

Un vecteur peut assurer des rôles multiples, comme :

- a. isoler l'insuline des milieux biologiques traverses et, ainsi, assurer une protection vis-à-vis des dégradations gastro-intestinales ;
- b. véhiculer l'insuline à travers la muqueuse intestinale ;
- c. libérer le principe actif dans le milieu désiré, le sang dans le cas de l'insuline.

Les contraintes

Un vecteur doit respecter certaines contraintes pour un usage pharmaceutique.

Il doit être composé de matériaux biocompatibles et biodégradables n'entraînant aucune réaction toxique, immunogène ou inflammatoire, et doit être rapidement éliminé par l'organisme afin d'éviter toute accumulation qui pourrait être toxique à long terme.

Les vecteurs particuliers utilisés pour la délivrance de médicaments sont formulés à base de lipides (liposomes, nanocapsules lipidiques) ou de polymères (*figure19*). [122]

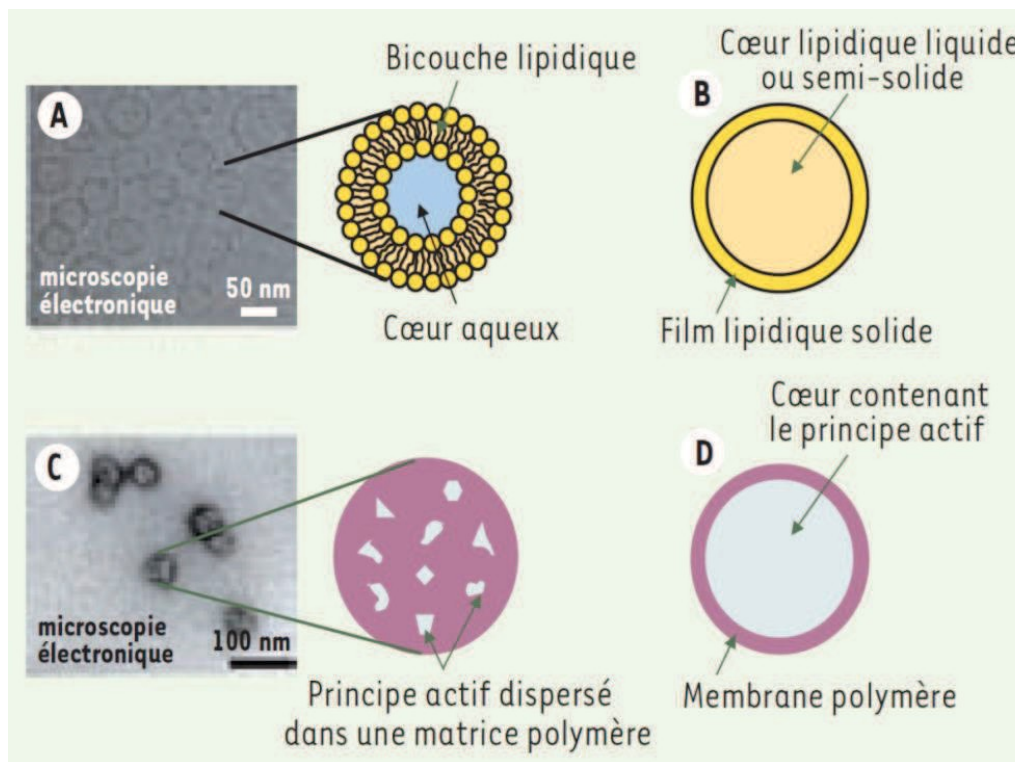


Figure19 : Schématisation des différents vecteurs pour la délivrance d'insuline par voie orale

A : Liposomes, B : Nanocapsules lipidiques, C : Nanosphères de polymère, D : Nanocapsules de polymère. [122]

Les formulations à base de lipides

Les formulations à base de lipides présentent un atout majeur : l'innocuité des composants (la plupart des lipides utilisés étant naturellement présents dans l'organisme humain). Les liposomes et nanoparticules lipidiques isolent le principe actif du milieu extérieur dans un compartiment interne aqueux. Le taux d'encapsulation de telles structures est faible pour l'insuline, entraînant une perte importante de principe actif lors de la synthèse (de l'ordre de 5 à 10 %).

Les liposomes sont stables à pH physiologique, mais se déstabilisent sous conditions acides, conduisant au relargage de leur contenu. Les liposomes peuvent cependant être stabilisés à pH acide après avoir été recouverts de chitosane [123]. L'efficacité des formulations à base de lipides repose sur leur capacité à promouvoir l'absorption mucoale.

Les formulations à base de polymères

De nombreuses formulations à base de polymères naturels ou de synthèse, plus stables que celles à base de lipides, ont également été proposées.

- Parmi les polymères naturels, ceux qui sont retenus sont généralement des polysaccharides ayant des propriétés gélifiantes, comme le chitosane, le dextrane (gastro-résistant) ou l'acide hyaluronique. La fabrication des particules à base de polymères naturels fait appel à des techniques douces et à des conditions opératoires non dénaturantes pour les principes actifs.

- Les polymères synthétiques les mieux placés pour l'encapsulation sont, naturellement, ceux sur lesquels on dispose de plus de données, en particulier au niveau de leur biodégradabilité et de leur toxicité : les poly(alkylcyanoacrylates) et les acides poly(lactique-co-glycolique).

Le cas des nanoparticules n'ayant pas de propriétés gastro-résistantes

- Pour les nanoparticules n'ayant pas de propriétés gastro-résistantes, il est possible de procéder à un enrobage avec des polymères entériques afin d'assurer la stabilité des nanoparticules en conditions gastriques.

- Une autre stratégie intéressante a été décrite dans le brevet intitulé « *Vecteur pour administration orale* ». Ce brevet décrit un système basé sur la

double encapsulation de principes actifs et trouve, logiquement, son application dans la formulation d'insuline administrable *per os*. Dans un premier temps, l'insuline est encapsulée dans des nanoparticules qui permettront l'acheminement de l'insuline de la lumière intestinale vers le sang au travers de l'épithélium. La protection de ces nanoparticules en conditions gastriques est alors assurée par l'encapsulation de ces nanoparticules dans un vecteur entérique, de type gélules gastro-résistantes précédemment décrites. Ce système a pour but d'apporter une solution globale aux problématiques de l'insuline orale.

Potentialiser l'absorption des nanoparticules

Le passage de particules au niveau de l'épithélium intestinal reste un phénomène limité. Il ne représente qu'une faible quantité des particules administrées (< 10 %). Tout le challenge du développement d'une insuline orale réside donc en l'obtention d'une biodisponibilité satisfaisante.

Il est très rapidement apparu que la taille des particules est un facteur critique de l'absorption [124]. Des tailles de 50 nm à 5 µm ont montré leur efficacité. Les plus petites nanoparticules transitent alors par voie paracellulaire, et les autres peuvent être absorbées par voie transcellulaire.

La charge de surface des particules est également un paramètre d'importance.

Le mucus étant constitué de glycoprotéines hydrophiles négativement chargées, le caractère muco-adhésif d'un vecteur particulaire va dépendre de la charge positive et de l'hydrophobicité de surface des particules. Il est possible de potentialiser la muco- et la bio-adhésion pour améliorer la biodisponibilité en

se servant des propriétés du chitosane et de ses dérivés [125], ou encore du poly (éthylène glycol) [126]. En effet, ces polymères interagissent fortement avec le mucus. Certains auteurs proposent également de réaliser des modifications de la surface en greffant des ligands, afin de cibler spécifiquement certains récepteurs membranaires exprimés au niveau des cellules épithéliales de l'intestin.

Essais cliniques avec données récentes

Afin d'illustrer les différentes stratégies qui viennent d'être énumérées, le (*tableau XV*) dresse un bilan des essais cliniques ayant récemment communiqué leurs avancées.

D'une façon générale, l'on peut noter que les stratégies qui emploient un promoteur d'absorption ou une modification chimique dans leur formulation présentent une biodisponibilité faible. La présence de mucus sur l'épithélium intestinal est un frein au passage des promoteurs, d'où une répercussion sur l'efficacité.

- L'insuline modifiée chimiquement, développée par Nobex/Biocon [127], est formée d'insuline conjuguée à un ou plusieurs oligomères amphiphiles. Cette conjugaison favorise le passage du peptide au travers de la muqueuse intestinale (grâce au caractère lipophile du conjugué) et la protection enzymatique est assurée grâce aux interférences stériques entre enzymes et oligomères. Cependant, l'insuline ainsi modifiée perd 30 % de son activité, ce qui est le risque majeur encouru par ce type de manipulation. Ces stratégies supportent cependant l'emploi de quantités importantes d'insuline compte tenu de la disponibilité et du coût, relativement faible, de cette dernière sur le marché.

• La stratégie de l'encapsulation, adoptée par la firme Diasome, est actuellement la plus efficace en terme de biodisponibilité [128]. Ceci reflète bien la solution globale apportée par un vecteur particulière aux problèmes rencontrés par la formulation orale des protéines, et de l'insuline en particulier.

Tableau XV : Bilan des études cliniques menées sur l'insuline orale (février 2012).

Nom du système	Firme(s)	Dose /jour (UI)	Bio-disponibilité	Technologie/ Principe	Essais cliniques	Résultats	Année des dernières données [Réf.]
Eligen® insulín	Partenariat : Emisphere Technol., États-Unis Et Novo Nordisk, Danemark	1 200	Faible	Complexation de l'insuline avec un promoteur d'absorption (SNAC)	Ph II	– C _{max} : 30-60 min – Pas d'altération de l'intégrité membranaire intestinale – Pas d'effet indésirable observé	Décembre 2010* [16]
HIM2 (Hexyl Insulin Monoconjugate 2)	Partenariat : Nobex Corp., États-Unis Et Biocon, Inde	1 200-2 000	Faible	Modification chimique d'une insuline rapide	Ph II	– C _{max} : 30 min – Effet insuline rapide – Effet dose-dépendant – Absence de toxicité validée	2009 [17]
Capsulin™	Diabetology Ltd, UK	600-1 200	Faible	Gélules gastro-résistantes contenant un mélange insuline (150 UI) + promoteurs d'absorption	Ph II	– C _{max} : 90 min – Durée action > 6 heures – Pas d'effet dose-dépendant – Légères diminutions HbA _{1c} et TG – Bonne tolérance du produit	2010 [18]
HDV-I (Directed Hepatic Vesicle-Insulin)	Diasome Pharm., États-Unis	20	Élevée	– Nanoliposomes contenant de l'insuline (5 UI), couplés à une molécule ciblant les hépatocytes – Protection gastro-intestinale et dans le sang	Ph III	– Effet par voie orale proche de l'effet de la même dose par voie sous-cutanée – Bonne biodisponibilité	2009 [19]
ORMD-0801	Oramed Pharm., Israël	944	Faible	Gélules contenant insuline (216 UI) + promoteurs d'absorption	Ph II	– C _{max} : 4 h – Réduction de la glycémie de 7 à 37 % – Pas d'effet indésirable sévère	2010 [20] Octobre 2011 [21]

* D'après www.emisphere.com et www.novonordisk.com

SNAC : sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate ; C_{max} : concentration maximale au pic ; TG : triglycérides.

Conclusion

Une insulinothérapie doit se rapprocher le plus possible de la sécrétion physiologique, l'absorption par voie porte étant importante dans la stabilisation des glycémies et dans la prévention des complications à long terme. L'optimisation de la formulation d'insuline passerait donc par le développement d'une forme administrable *per os*, car non invasive, et respectant un premier passage hépatique. La bonne observance liée à la prise orale d'insuline permettrait, ainsi, de débiter plus tôt l'insulinothérapie et, surtout, d'améliorer le contrôle glycémique des patients.

*Chapitre III :
Rôle du pharmacien
dans la prise en charge
du diabète type 2*



La prise en charge du diabète de type doit être précoce et globale. Aussi le pharmacien a-t-il un rôle important à jouer auprès de ce patient auquel il prodigue des conseils de diététique et d'hygiène de vie, des recommandations sur la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie et le choix du lecteur de glycémie, et aussi des conseils sur le voyage, sur le pied diabétique, dont il assure le suivi thérapeutique. [129]

1. Donner les bons conseils hygiéno-diététiques

L'alimentation du diabétique joue un rôle essentiel dans l'équilibre du diabète au même titre que les traitements et l'activité physique. Toute prise en charge du diabétique de type 2 débute donc par la mise en place de mesures hygiéno-diététiques.

Ces règles s'articulent autour d'une réduction du poids corporel, d'un sevrage tabagique et d'une activité physique régulière. [129]

a. Les habitudes alimentaires

Le patient doit être sensibilisé au fait que les changements d'habitudes alimentaires devront être pérennes afin d'optimiser les résultats liés à son traitement.

Au total, 80 % des diabétiques présentent une surcharge pondérale de type androïde qui constitue un facteur de risque cardiovasculaire.

Les conseils alimentaires donnés au patient devront tenir compte de ces différents éléments et prévoir une couverture optimale en acides gras essentiels notamment polyinsaturés (oméga 3), tout en veillant à respecter un apport suffisant en glucides et en protéines de bonne valeur biologique. Il convient de

programmer une perte de poids progressive (5 à 10 %) qui permettra une diminution de l'insulinorésistance, donc une meilleure réponse aux traitements. Il existe autant de prises en charge diététiques que de patients. Ce programme doit donc correspondre aux caractéristiques physiologiques et aux habitudes de vie individuelles, aux coutumes familiales ou religieuses, et à l'activité professionnelle (travail physique ou travail de bureau). [129]

b. La composition des aliments

Il est important, pour le patient diabétique, de bien connaître les groupes d'aliments pour savoir ce qu'ils apportent et comment ils peuvent l'aider dans la construction d'une alimentation équilibrée (*encadré 1*).

➤ **Viande poisson et œufs** : apport principal de protéines animales mais aussi de graisses (volaille, bœuf, saumon, flétan...). Consommation recommandée : une à deux fois par jour.

➤ **Lait et produits dérivés** : apport de protéines animales, de graisses mais surtout principale source de calcium (yaourt, fromage blanc, faisselle, camembert, emmenthal...). Consommation recommandée : trois à quatre fois par jour.

➤ **Produits céréaliers y compris légumes secs** : apport de glucides complexes (lents), protéines végétales et fibres (pommes de terre, pain, biscuits secs, maïs, lentilles, semoule...). Consommation recommandée : à chaque repas selon l'appétit.

➤ **Fruits et légumes** : apport de glucides simples (rapides) et plus particulièrement de fructose pour les fruits. Riches en minéraux, vitamines et fibres (tomate, concombre, radis, pomme, banane, fraise...). Consommation recommandée : trois portions de légumes et deux portions de fruits par jour.

➤ **Matières grasses** : apport de lipides, de vitamine A et E, et d'acides gras essentiels (graisses végétales : huile de tournesol, de colza, d'olive, margarine ; graisses animales : beurre, crème, saindoux). Consommation recommandée : une à deux cuillères à soupe par repas.

➤ **Produits sucrés** : apport de glucides simples (rapides), exclusivement de saccharose (sucre en morceaux, sirop, miel, chocolat, bonbon, crème glacée) ; aliment non indispensable d'un point de vue nutritionnel. Consommation recommandée : limitée et occasionnelle, et toujours dans le cadre d'un repas afin d'éviter l'effet hyperglycémiant. [129]

Encadré 1. Pour une alimentation équilibrée. [129]

-
- **Protéines** : 12 à 15 % de l'apport énergétique total (AET).
 - **Glucides** : 50 à 55 % de l'AET avec deux tiers de glucides complexes et un tiers de glucides simples.
 - **Lipides** : 30 à 35 % de l'AET avec un rapport optimal oméga 6/ oméga 3 = 5.
-

c. Les règles hygiéno-diététiques de base

Les principales recommandations hygiéno-diététiques doivent être rappelées au patient diabétique de type 2 qui doit particulièrement savoir éviter une hypoglycémie (*encadré 2*) :

- faire trois repas par jour +/- une collation selon l'activité physique ;
- ne pas sauter de repas ;
- surveiller son poids régulièrement (pas plus d'une fois par semaine et toujours dans les mêmes conditions) ;
- boire régulièrement tout au long de la journée, au minimum 1,5 litre sous différentes formes ;
- pratiquer une activité physique régulière (marche, jardinage, natation...), 30 minutes par jour ou deux heures par semaine ;
- peser les féculents et le pain dans les premiers temps pour s'assurer d'un bon apport en glucides complexes ;
- réduire la consommation de graisses saturées (mauvaises graisses) qui ont un rôle néfaste en augmentant le taux de cholestérol ; ces produits ne contiennent pas de glucides mais favorisent la prise de poids s'ils sont consommés en excès ;
- réduire la consommation de sucres rapides (bonbons, chewing-gums, confiture, chocolat, sodas, pâtisseries, alcool). [129]

Encadré 2. Hypoglycémie : conseils aux patients. [129]

➤ Comment prévenir l'hypoglycémie ?

Ne pas sauter de repas afin de répartir correctement les apports alimentaires.

En cas de manque d'appétit, consommer en priorité les aliments glucidiques.

Toujours emporter quelques morceaux de sucre sur soi à consommer en cas de signes d'hypoglycémie (tremblements, bouffées de chaleur, malaise, sueur).

En cas de dépense physique importante (marche prolongée, activité sportive, travail physique...), adapter sa consommation de glucides, en augmentant la ration.

➤ Que faire en cas d'hypoglycémie ?

Consommer immédiatement des sucres à absorption rapide :

- trois morceaux de sucre ;
- un verre de soda ;
- un verre de jus de fruits.

Éviter de consommer des aliments qui n'influent pas suffisamment sur la glycémie comme le chocolat, les fruits, les biscuits ou les pâtisseries.

c. Une alimentation variée

Il est possible de varier son alimentation dès lors que les équivalences glucidiques entre des aliments d'un même groupe sont connues.

✓ Une portion de féculent à 30 g de glucides lents équivaut à :

- 60 g de pain (1/4 de baguette) ;
- 4 biscottes ;

- 40 g de céréales au blé complet (4 cuillères à soupe) ;
- 200 g de pommes de terre (4 petites) ;
- 40 g de farine (4 cuillères à soupe rases) ;
- 40 g de pâtes, riz, blé, semoule, légumes secs (poids à cru), soit 150 g cuits (6 cuillères à soupe) ;
- 150 g de maïs ;
- 200 g de purée de pommes de terre ;
- 150 g de frites (également riches en graisses) ;
- 1 croissant (également riche en graisses).

✓ **Une portion de laitage à 10 g de glucides rapides (deux morceaux de sucre) équivaut à :**

- 1 yaourt nature ;
- 150 mL de lait ;
- 100 g de fromage blanc ;
- 2 petits-suisse à 20 % ;
- 1 faisselle.

✓ **Une portion de fruit à 15 g de glucides (trois morceaux de sucre) équivaut à :**

- 200 g de fraises, framboises, pastèque ;
- 1 orange, 2 mandarines, 1/2 pamplemousse, 2 kiwis, 3 prunes ;

- 150 g de pommes, poire, pêche, ananas, cassis, mûres, myrtilles, 1/2 melon, 3 petits abricots
- 1/2 de mangue, 1 petite grappe de raisin, 15 cerises, 2 figues fraîches ;
- 1 petite banane ;
- 1 boule de glace (également riche en graisses) ;
- 2 boules de sorbet ;
 - 25 g de fruits secs ;
 - 150 ml de jus de fruits sans sucre ajouté (une petite brique individuelle). [129]

d. La notion d'index glycémique

Plus un aliment glucidique a un index glycémique (IG) élevé, plus sa consommation a pour effet d'accroître la glycémie du patient (*tableau XVI*). Les aliments ayant ainsi un IG supérieur à 70 (celui du glucose étant de 100) doivent être limités. L'IG d'un aliment peut toutefois se voir augmenté s'il lui est conféré une texture hachée ou moulinée. De même si l'aliment subit une cuisson prolongée, sa digestion sera plus rapide et la glycémie plus élevée. L'IG d'un aliment dépend également de la composition du repas. La présence de protéines et de lipides (molécules plus longues) au sein d'un même repas a pour effet de ralentir la digestion et de limiter la réponse glycémique de la prise alimentaire dans sa globalité. [129]

Tableau XVI : Index glycémique des aliments. [129]

Index glycémique faible (< 50) À favoriser	Index glycémique moyen (50 à 70) À consommer avec modération	Index glycémique élevé (>70) À éviter
Flocons d'avoine Fruits Légumes secs Muesli sans sucre Pain aux céréales Pâtes <i>al dente</i> Petits pois Produits laitiers Soja	Barre de céréales Betterave Biscotte Croissant Glace, sorbet Pain blanc Pizza Pomme de terre cuite Riz	Corn-flakes Frites Gaufrettes Pain suédois Purée de pomme de terre Semoule Sodas

2. Savoir conseiller un lecteur de glycémie [129]

Pour conseiller un lecteur de glycémie, il est nécessaire d'instaurer un climat de confiance avec le patient, qu'il soit novice ou confirmé. En effet, ce dernier doit être en mesure de se livrer facilement et se sentir à l'aise pour soulever certaines interrogations. Enfin, le pharmacien doit être totalement disponible pour se consacrer pleinement à son interlocuteur.



Figure 20 : Un lecteur de glycémie. [129]

a. L'accueil du patient

L'accueil du patient doit se faire dans un milieu strictement confidentiel, le local dédié aux entretiens pharmaceutiques.

Ce dernier doit être correctement équipé et disposer de tout le matériel nécessaire : lecteurs de glycémie de démonstration et modèles en vente, carnet de suivi du diabète, boîte à déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI), matériel d'hygiène des mains (lavabo, savon, essuie-mains), affiches pédagogiques, etc.

b. Le rendez-vous

Il est important, pour se rendre disponible, de fixer un rendez-vous au patient. Il convient de dédier au minimum une demi-heure à cet entretien.

En proposant au patient de s'asseoir, une ambiance confortable est instaurée. Il se sentira ainsi plus à l'aise.

c. Le choix du lecteur de glycémie

Il faut éviter d'inciter le patient à choisir seul le lecteur de glycémie. En fonction des différentes caractéristiques de chaque produit, il est plus pertinent de lui proposer "le" lecteur qui lui conviendra le mieux.

d. Le fonctionnement du lecteur de glycémie

Il est primordial de bien expliquer le fonctionnement de l'appareil, du moins, dans un premier temps, ses fonctions essentielles (*encadré 3*). Si le lecteur, dispose de fonctions particulières qui demandent des manipulations plus précises, il est recommandé de fixer un deuxième rendez-vous, un mois après pour accorder le temps nécessaire au patient de maîtriser les rudiments de base. Au cours du deuxième entretien, ce dernier pourra rendre compte de ses premières impressions.

Ainsi, le pharmacien aura, d'une part, le loisir de préciser certains éléments et, d'autre part, de prendre en compte les remarques du patient pour améliorer son conseil. Il doit prendre le temps de :

- bien répondre à toutes les questions ;
- rappeler les différentes étapes nécessaires à la réalisation d'une glycémie en adaptant son discours en fonction du lecteur conseillé ;

- proposer au patient de réaliser une glycémie à l'officine afin de vérifier qu'il a bien tout compris et de s'assurer qu'il n'oublie aucune étape ;
- remplir avec lui le bon de garantie et lui proposer de l'envoyer (ce geste est toujours apprécié) ;
- bien montrer où trouver le numéro vert du fabricant ;
- préciser qu'il peut vous joindre en cas de problème ;
- lui remettre le kit du lecteur complet avec un carnet de suivi du diabète et une boîte à DASRI. [129]

Encadré 3. Comment réaliser une glycémie [129]

➤ Avant le prélèvement :

- mettre le lecteur de glycémie en marche, en insérant une bandelette dans le lecteur ou en ouvrant le clapet ;
 - insérer une lancette dans le stylo auto-piqueur et armer ce dernier ;
 - se laver les mains avec de l'eau chaude et du savon ;
 - se rincer abondamment les mains ;
 - bien se sécher les mains avec un essuie-mains propre (ou papier jetable) ;
 - ne jamais utiliser d'alcool ou de gel hydro-alcoolique, ces produits risquant d'altérer les mesures.
-

➤ Au moment du prélèvement :

- bien se masser le doigt où sera prélevé l'échantillon de sang, avec la main dirigée vers le bas
 - piquer le bord externe du doigt ; ne jamais piquer les doigts de la pince (pouce et index), ainsi que la pulpe du doigt pour éviter la perte de sensibilité digitale ;
 - jeter immédiatement la lancette dans la boîte à déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) ;
 - presser légèrement le doigt afin d'aider la goutte de sang à se former ; celle-ci doit perler sur le doigt ; si elle s'étale, l'échantillon ne pourra pas être utilisé ;
 - déposer la goutte de sang sur la bandelette ;
 - attendre que le résultat s'affiche.
-

➤ Après le prélèvement :

- jeter la bandelette dans la boîte à DASRI ;
 - essuyer le lecteur ;
 - ranger le lecteur et ses accessoires dans la housse réservée à cet effet ;
 - laver les mains et les essuyer ;
 - reporter le résultat obtenu sur le carnet de suivi du diabète en précisant la date, l'heure et préciser si la glycémie a été effectuée juste avant ou après le repas (une ou deux heures plus tard).
-

3. Conseils pour voyager avec son diabète

Dans les voyages, le diabétique peut perdre ses repères habituels en termes de lieux, d'alimentation ou avec les imprévus souvent nombreux. Les plats, les légumes ou les fruits peuvent être nouveaux ou exotiques et le diabétique connaît moins leur effet sur la glycémie.

En vacances, les activités physiques sont souvent plus courantes (sports, vélo, randonnée...), le temps n'est plus le même (décalage horaire, retard à une correspondance, file d'attente à un musée...), et les conditions climatiques peuvent changer, avec des pics de froid ou de chaleur. C'est un ensemble de paramètres que le diabétique voyageur doit prendre en compte. [130]

a. Préparation du voyage

Les précautions sont à adapter en fonction du voyage et de la destination ; les règles sont celles classiques du bon voyageur, auxquelles il faut ajouter une dose de sécurité et de prévention pour le diabète. Il est toujours préférable de stabiliser son diabète avant un voyage, et de ne pas partir seul.

Le diabétique doit prévoir suffisamment d'insuline, de matériel d'injection et d'autosurveillance (lecteur de glycémie, bandelettes, auto-piqueurs, lancettes, bandelettes urinaires, solution de contrôle, piles de rechange) pour son voyage, qui peut se prolonger de manière imprévu, il est conseillé d'emporter son matériel pour 1 semaine supplémentaire. Après avoir vérifié les dates de péremption de l'insuline et des bandelettes, le diabétique sous insuline retard uniquement doit emporter également de l'insuline rapide pour faire face à certaines situations.

Si la destination est un endroit ensoleillé, le patient doit penser à emporter une trousse isotherme.

Les stylos rechargeables ou les pompes peuvent se casser ou tomber en panne, prévoir des stylos jetables ou des seringues.

Le diabétique doit avoir sur lui un kit Glucagen®, des sucres en morceaux ou liquide en sachets individuels et des aliments glucidiques pour pallier les éventuelles hypoglycémies.

Il est autorisé d'emporter en bagage à mains dans l'avion, l'insuline et le matériel utile pour la surveillance de la glycémie pour la durée du voyage comprenant le vol aller, la durée du séjour et le vol retour. Cependant, il est possible d'emporter le traitement dans la soute, les fabricants d'insuline indiquent que sa température de conservation doit être comprise entre 4 et 8° mais il est difficile d'obtenir des indications sûres sur la température de la soute, cependant dans la quasi-totalité des cas, la soute est conservée à une température supérieure à 4°C, le risque de dénaturer l'insuline par le gel est donc faible. Pour éviter complètement ce risque, il est possible d'envelopper l'insuline dans un dispositif isotherme, qui protégera le médicament du chaud comme du froid, le diabétique doit toujours vérifier l'aspect de l'insuline avant de procéder à son injection. [131]

Le diabétique doit emporter plusieurs documents :

- une carte de diabétique si possible rédigée en plusieurs langues,
- une carte de porteur de pompe si besoin,
- son carnet de surveillance,

- une attestation du médecin (en français et en anglais) autorisant le transport d'insuline et du matériel d'injection ainsi qu'une ordonnance listant tout le matériel emporté,
- une ordonnance de secours (en français et en anglais) avec la DCI (dénomination commune internationale) des insulines et des médicaments utilisés,
- les documents d'assurance de rapatriement,
- la carte de l'assurance-maladie pour l'étranger,
- un carnet de vaccination,
- les coordonnées d'un diabétologue, d'un centre de diabétologie ou d'une association locale qui peuvent être indiqués par le diabétologue.

Avant le voyage, le diabétique peut se renseigner sur les insulines disponibles habituellement dans le pays de sa destination, en effet, s'il est amené malgré ses précautions à se fournir en insuline sur place, il faut savoir que certains pays étrangers possèdent des flacons d'insuline dont la concentration est différente (40 UI/ml par exemple) alors que la concentration au Maroc est de 100 UI/ml, dans ce cas, il devra se procurer des seringues adaptées pour éviter une hyperglycémie.

Le diabétique doit vérifier que le cas du diabète est prévu dans son assurance rapatriement, et garder précieusement le numéro d'appel d'urgence.

[131]

b. Pendant le séjour

Les aliments disponibles dans certains pays peuvent entraîner des variations de la glycémie si le traitement n'est pas ajusté. Il n'y a pas toujours du pain à table, le diabétique doit toujours avoir des aliments glucidiques sur lui.

Exemples d'aliments qui peuvent provoquer une hyperglycémie chez le diabétique voyageur :

- Céréales du petit-déjeuner chez les anglosaxons,
- Glutamates des repas asiatiques,
- Semoules des plats orientaux,
- Certains fruits tropicaux.

Les adaptations du traitement par insuline en cas de décalage horaire important (supérieur à 3 heures) doivent être envisagées avec le diabétologue. Chaque schéma d'insulinothérapie nécessite une adaptation spécifique selon l'importance du décalage horaire. Pour le traitement par les antidiabétiques oraux, il est important de respecter l'intervalle habituel entre deux prises médicamenteuses et de ne pas raccourcir ce délai.

Les journées peuvent être plus longues lors de voyage vers l'Ouest, il faut généralement prévoir une injection d'insuline rapide supplémentaire pour compenser l'allongement de la journée, assortie d'une collation. Au contraire, pour un voyage vers l'Est, le raccourcissement de la journée est compensé en remplaçant l'insuline intermédiaire par une insuline rapide. A l'arrivée, il est préférable que le diabétique reste éveillé jusqu'au soir heure locale. Lorsque les journées sont plus courtes, il faut anticiper un risque d'hypoglycémie après l'arrivée, lié au chevauchement des doses d'insuline retard, une collation peut être nécessaire.

Certaines destinations peuvent poser des problèmes spécifiques, en haute altitude ou en situation climatique extrême, les lecteurs de glycémie peuvent se dérégler ; les conditions de stockage de l'insuline doivent être connues ; la pratique de certains sports peut être dangereuse ; ces cas doivent être discutés avec le diabétologue avant le départ. [131]

4. Conseils sur le pied diabétique

Les pieds des diabétiques peuvent avoir perdu leur sensibilité, ils sont alors plus exposés aux blessures. Soigner ses pieds, avoir une hygiène irréprochable, couper les ongles, avoir des chaussures confortables et consulter régulièrement un podologue limitent les risques de voir survenir des lésions du pied très préjudiciables. Le diabétique doit veiller à ce que sa vaccination antitétanique soit à jour. Les lésions du pied chez les diabétiques sont très courantes, le plus fréquemment provoquées par des traumatismes, souvent très minimes mais elles doivent être prises en compte sérieusement car elles peuvent, dans certaines situations, entraîner une amputation.

a. L'hygiène des pieds

Le diabétique doit effectuer une toilette des pieds soigneuse et le pharmacien se doit d'apporter les conseils suivants :

- Laver chaque jour les pieds à l'eau tiède et au savon non-irritant.
- Rincer et bien sécher en essuyant surtout entre les orteils, afin d'éviter l'apparition de mycose entre les doigts de pied pouvant provoquer une surinfection.
- Poncer les durillons et les cors à la pierre-ponce par exemple, mais ne pas utiliser un instrument tranchant.

- Eviter les ongles trop courts, il est conseillé de couper les ongles avec des ciseaux à bout rond, voir même uniquement de les limer.
- Eviter de prendre des bains de pieds prolongés.
- Appliquer une crème hydratante si la peau des pieds est sèche, mais pas entre les orteils.
- Ne pas utiliser de talc en poudre pour ne pas trop sécher les pieds,
- Eviter de marcher pieds nus.

Il est important que le diabétique examine quotidiennement ses pieds dessus, dessous, et entre les orteils, qu'il recherche les callosités sous les pieds, les cors sur les orteils (durillons, «œil de perdrix»), et les lésions éventuelles dues le plus souvent à des mycoses favorisées par la macération.

Il existe sur le marché des crèmes spéciales pour les pieds diabétiques, qui contiennent notamment des agents antifongiques et antibactériens, elles sont riches en vitamines et minéraux (beurre de karité), et/ou possèdent des propriétés protectrice et anti-inflammatoire (polyphénols du *ginkgo biloba*), veinotonique et anti-œdémateuse (*Centella Asiatica*), hydratante et nourrissante, et/ou contiennent des agents améliorant naturellement la réparation du tissu cutané (palmitate de vitamine A). Appliquer matin et soir.

b. Conseils sur le port des chaussettes et des chaussures

Le choix idéal des chaussettes est celles en coton ou en fibres naturelles pour éviter au maximum la transpiration et la macération, le diabétique doit les changer tous les jours. Il doit les enfiler soigneusement en évitant de faire des plis.

Plusieurs choses sont à savoir au sujet des chaussures que les diabétiques peuvent porter :

- Les acheter en fin de journée lorsque les pieds sont plus enflés et choisir des chaussures souples.
- Plusieurs paires sont nécessaires pour varier les appuis et frottements, les porter en alternance.
- Passer la main dans les chaussures avant de les mettre afin de s'assurer de l'absence d'éléments étrangers pouvant être sources de traumatismes comme par exemple des cailloux, de décollements du revêtement interne, d'une usure normale du cuir...
- Limiter les talons à 5 cm de hauteur.
- Ne pas porter de vieilles chaussures qui peuvent être sources de traumatisme.
- Choisir des chaussures un peu plus grandes que la taille des pieds afin de ne pas être trop serrés.

Le traitement général d'une plaie est un bon équilibre du diabète, la lutte contre une éventuelle infection ou œdème, et la prise en charge de la douleur. Le traitement local permet d'aider à la cicatrisation, prévenir les complications, améliorer le confort et la qualité de vie du patient et prévenir les récurrences. Il existe tout un protocole de nettoyage de la plaie et de la pose d'un pansement spécifique. Le choix du pansement se fait en fonction de l'étiologie de la plaie, du stade et de son grade.

Toute plaie du pied chez le diabétique représente une urgence médicale, le pharmacien doit diriger le patient vers son médecin ou son podologue. [131]

5. Assurer un bon suivi thérapeutique au patient diabétique de type 2

Il est du rôle du pharmacien d'officine d'assurer un suivi thérapeutique de qualité :

- Donner des explications sur la maladie et ses facteurs de risque.
- Accompagner le patient souhaitant sevrer son tabagisme.
- Conseiller une activité physique adaptée au patient diabétique.
- Rappeler les principes du traitement médicamenteux.
- Renforcer l'observance des antidiabétiques, notamment en expliquant l'apparition de certains effets indésirables.
- Indiquer au patient les signes d'hypoglycémie.
- Vérifier que le patient connaît la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie.
- Surveiller l'évolution des complications.
- Enseigner au patient la détection précoce des anomalies (poids, pression artérielle, glycémie, plaie aux pieds...).
- Expliquer les principes de l'autosurveillance glycémique.
- Rappeler les suivis biologiques au laboratoire et les consultations médicales. [129]



Conclusion

Le diabète constitue un problème de santé majeur. Au cours des dernières années une augmentation constante du nombre de cas de diabète et de la prévalence de la maladie, menacent la santé publique.

À l'échelle mondiale, l'OMS estime que 422 millions d'adultes vivaient avec le diabète en 2014, comparé à 108 millions en 1980, dont le diabète de type 2 représente près de 90% des cas. Ce premier rapport mondial de l'OMS sur le diabète souligne l'énorme ampleur du problème du diabète ainsi que l'importance de développer des stratégies thérapeutiques nouvelles.

Pendant des décennies, le traitement du diabète de type 2 était simple. En cas d'insuffisance de la metformine, le choix était limité aux sulfamides hypoglycémisants ou à l'insuline. La mise sur le marché de nouvelles classes thérapeutiques et de nouvelles insulines permet aujourd'hui de mieux individualiser les prescriptions médicamenteuses à chaque malade. Ce progrès est particulièrement bienvenu dans les pays du Maghreb, et notamment au Maroc, où l'épidémie de DT2 devient une priorité de santé publique. Malheureusement, les difficultés liées au mode de vie et les contingences économiques font que beaucoup des patients diabétiques sont encore mal équilibrés.

Résumé



RESUME

Titre : Le diabète type 2 : Actualités thérapeutiques.

Auteur : Ahlam OUALI

Mots clés : Diabète type 2 - îlots de Langerhans - Antidiabétique – Gliflozine – Actualités thérapeutiques .

Le diabète de type 2 est une pathologie métabolique caractérisée par une altération de l'insulinosécrétion et par des anomalies de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinorésistance). Il s'agit d'une maladie chronique, mais évolutive dans le temps, essentiellement en raison d'une perte fonctionnelle de la cellule bêta des îlots de Langerhans.

L'augmentation d'incidence, quasi épidémique, de cette pathologie et la démonstration que l'obtention de bons taux glycémiques permettait de réduire la morbidité ont fait du traitement de l'hyperglycémie une priorité. Le développement de nouvelles classes thérapeutiques et de nouvelles recherches ainsi la mise au point d'algorithmes de traitement contribuent à améliorer la prise en charge des patients diabétiques.

L'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 s'est considérablement enrichi ces dernières années avec l'apparition des glitazones, des incrétinomimétiques, des gliptines et des gliflozines.

L'objectif du présent travail est d'aider le clinicien, qui se trouve dans pas mal de cas déconcertés et divisés dans son choix thérapeutique, vu la diversité des molécules et face à cette abondance d'option à prendre une décision et ceci en présentant les derniers travaux de recherche réalisés dans ce sens ainsi que les dernières données concernant le traitement du diabète type 2.

Summary

Title: Type 2 diabetes: therapeutic News.

Author: Ahlam OUALI

Keywords: Type 2 diabetes - Islets of Langerhans - Antidiabetic - Gliflozine -
Therapeutic News.

Type 2 diabetes is a metabolic disorder characterized by impaired insulin secretion and by abnormal insulin action on its target tissues (insulin resistance). It is a chronic disease, progressive in time, mainly due to loss of functionality of beta cell islets of Langerhans.

Increasing incidences, almost epidemic of this disease and the fact that achieving good glycemic levels allowed to reduce morbidity have made the treatment of hyperglycemia a priority. The development of new therapeutic classes, new research and the enhancement of treatment algorithms helped improve curing diabetic patients.

The therapeutic programs of type 2 diabetes have grown considerably in recent years with the emergence of glitazones, incretinomimetics, gliptins and gliflozines.

The objective of this work is to help the clinician who gets in many cases confused in his therapeutic choices given the diversity of molecules and the multitude of possible options to make a decision. This purpose would be achieved by presenting the latest research carried out in this subject as well as the latest data on the treatment of type 2 diabetes.

ملخص

العنوان : داء السكري من النوع 2 : علاجات جديدة.

من طرف : أحلام وعلي

الكلمات الأساسية : داء السكري من النوع 2 - جزر لانجرهانز - مضاد السكري - غليفوزين - علاجات جديدة .

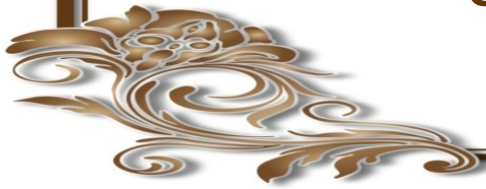
داء السكري من النوع 2 هو اضطراب التمثيل الغذائي يتميز بضعف إفراز الأنسولين وبتشوّهات عمل الأنسولين على الأنسجة (مقاومة الأنسولين). إنه مرض مزمن، ويتطور مع مرور الوقت، وذلك أساسا بسبب فقدان الوظائف الأساسية لخلايا بيتا لجزر لانجرهانز .

الزيادة في الإصابة، بهذا المرض والمظاهرة أن تحقيق مستويات السكر في الدم جيدة جعلت علاج ارتفاع السكر في الدم من الأولويات. إن تطوير فصول علاجية جديدة وأبحاث جديدة و تطوير خوارزميات جديدة تساعد على تحسين الرعاية لمرضى السكري.

نمت الترسانة العلاجية لمرض السكري من النوع 2 بشكل كبير في السنوات الأخيرة مع ظهور الغلبيتازون و المحاكاة إنكرتين والغليبتين والغليفوزين .

الهدف من هذا العمل هو مساعدة الطبيب الذي هو في الكثير من الحالات ينقسم في اختيار العلاج المناسب، نظرا لتنوع الجزيئات ووفرة الخيارات، وذلك عن طريق تقديم أحدث البحوث في هذا الاتجاه وكذلك أحدث البيانات عن علاج مرض السكري من النوع 2.

*Références
bibliographiques*



- [1] **GRIMALDI** André. Diabète : définition, dépistage et épidémiologie. *In Traité de diabétologie*. Paris : Flammarion, 2005, p. 3-21.
- [2] **OMS**. *Organisation mondiale de la santé* [en ligne]. [sl] : OMS, 2011. Disponible sur : < http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/ > (Page consultée le 05/10/2015)
- [3] **CAREL J-C**. 2003. « Autoanticorps du diabète de type 1 ». *EM-Consulte*. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/article/61244/autoanticorps-du-diabete-de-type-1-autoanti>. (Page consultée le 02/11/2015)
- [4] **AIDE AUX JEUNES DIABÉTIQUES**. « Le diabète de type MODY ». *Aide aux jeunes diabétiques*. Disponible sur : <http://ajd-diabete.fr/le-diabete/les-autres-types-de-diabete/le-diabete-de-type-mody/>. (Page consultée le 05/11/2015)
- [5] **COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS/SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE DIABÉTOLOGIE**. 2010. « Recommandations pour la pratique: le diabète gestationnel. », *Journal de Gynécologie obstétrique* 2010 édition, sect. 338-342.
- [6] <http://www.aujourd'hui.ma/maroc/societe/diabete-1-3-million-de-malades-au-maroc--114391#.VrOLEbLJz4Y>(Page consultée le 05/10/2015)

- [7] Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, World Health Organization, 2012.
- [8] World Health Organization. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012. Geneva, WHO, 2014.
- [9] **Mathers CD, Loncar D.** Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 2006, 3(11):e442
- [10] <http://www.leblogenergie.com/2010/11/08/il-y-aura-500-millions-de-diabetiques-dans-le-monde-en-2030/>(Page consultée le 06/12/2015)
- [11] **GRIMALDI André.** Métabolisme énergétique et physiologie. *In Traité de diabétologie.* Paris : Flammarion, 2005, p. 22-89.
- [12] **MESSING B. et BILLAUX M S.** 1999. *Insulinorésistance.* Arnette.
- [13] BRUE Thierry, CASTINETTI Frédéric, GABORIT Bénédicte. Diabète. *In Endocrinologie, diabétologie, nutrition.* [sl] : Ellipses, 2008, p. 173-260.
- [14] **HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ.** 2001a. « Commission de la transparence ». HAS. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010796.pdf>. (Page consultée le 30/10/2015)
- [15] **PERLEMUTER G.** 2002. *Endocrinologie, diabétologie, nutrition.* De Boeck Secundair.
- [16] **MONNIER L.** 2014. *Diabétologie.* 2ème édition. Elsevier Masson.

- [17] **BOROT S., KLEINCLAUSS C. et PENFORNIS A.** 2007. « Coma hyperosmolaire ». *EMC - Endocrinologie - Nutrition* 4 (1): 1- 8.
- [18] **GLACET-BERNARD A.** 2006. « Complications du diabète de type 2. Rétinopathie ». *La revue du Praticien-Médecine générale*, no 752/753 (décembre): 1381- 85.
- [19] **MASSIN P., GAUDRIC A. et DUPAS B.** 2014. *Pathologie vasculaire du fond d'oeil / Rétinopathie diabétique*. Vol. 3. Lavoisier.
- [20] **HARTEMANN A. et GRIMALDI A.** 2013. *Guide pratique du diabète*. 5ème édition. Elsevier Masson.
- [21] **GRIMALDI A.** 2009. *Traité de diabétologie*. 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion.
- [22] **PRESCRIRE.** 2014. « Infection d'une plaie du pied chez un patient diabétique ». *La revue Prescrire*, no 371 (septembre): 641- 720.
- [23] **SIMON L.** 2014. « Le diabète autrement. Les situations à risque ». *Le Pharmacien de France*, 2.
- [24] <http://pharmacie.ma/> médicament-Maroc. (Page consultée le 21/01/2016)
- [25] crédit M Foretz/CNRS
- [26] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et Haute Autorité de santé (HAS). Consensus 2006 : traitements médicamenteux du diabète de type 2. www.has-sante.fr

- [27] **Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD et al.** Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 2007; 356:551-66.
- [28] **Boyle JG, Logan PJ, Jones GC et al.** AMP-activated protein kinase is activated in adipose tissue of individuals with type 2 diabetes treated with metformin: a randomised glycaemia-controlled crossover study. *Diabetologia* 2011, sous presse.
- [29] APRHOC. *37èmes JOURNEES DE L’A.P.R.H.O.C* . Tulle : APRHOC, 2006. Disponible sur < <http://aprhoc.adiph.fr/journees-de-formation/37emes-journees-2006/>>. (consulté le 05.11.2015).
- [30] https://www.researchgate.net/figure/8092658_fig1_Fig-1-Les-glitazones-mecanisme-d%27action-metabolique (Page consultée le 12/01/2016)
- [31] Yoon Kong Loke, Chun Shing Kwok, Sonal Singh Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies, *BMJ*. 2011; 342:1309.
- [32] « VIDAL ». 2014. Disponible sur : <https://www.vidal.fr>
- [33] **CHENG A Y.Y. ET FANTUS, I G.** 2005. « Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus ». *Canadian Medical Association Journal* 172 (2): 213- 26.

- [34] **Gross JL, Kramer CK, Leitão CB et al.** Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011; 154:672-9.
- [35] **Jaffiol C.** Current management of type 2 diabetes in France. *Bull Acad Natl Med.* 2009; 193:1645-61.
- [36] **Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI.** Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA.* 2010; 303: 1410-8.
- [37] **Johansen OE, Birkeland KI.** Defining the role of repaglinide in the management of type 2 diabetes mellitus: a review. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007; 7: 319-35.
- [38] **Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W.** Reduced incretineffect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986;29(1):46-52.
- [39] **Baggio LL, Drucker DJ.** Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2131-57.
- [40] **Drucker DJ.** Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26(10):2929-40.
- [41] **Chiasson JL, et al.** Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet.* 2002; 359(9323):2072-7.

- [42] **Deacon CF, Mannucci E, Ahren B** : Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes - a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012 ; 14 : 762-7
- [43] **S. Franc, G. Charpentier**. Inhibiteurs du SGLT2. Resultats des etudes cliniques de phase III : Effets glycemiques, ponderaux et tensionnels « Médecine des maladies Métaboliques » Janvier 2015 ; Vol. 9 ; Suppl 1
- [44] **McCrimmon RJ, Evans ML, Jacob RJ, et al**. AICAR and phlorizin reverse the hypoglycemia-specific defect in glucagon secretion in the diabetic BB rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283:E1076-83.
- [45] **Rossetti L, Smith D, Shulman GI, et al**. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 79:1510-5.
- [46] **Han S, Hagan DL, Taylor JR, et al**. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes* 2008; 57:1723-9.
- [47] **Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al**. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterization and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14:83-90.

- [48] **Polidori D, Sha S, Mudaliar S, et al.** Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36:2154-61.
- [49] **Ferrannini G, Hach T, Crowe S, et al.** Energy balance following sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibition. *Diabetologia* 2014; 57: e-abstract [Abstract OP3].
- [50] **Hansen L, Zee P, Li Y, et al.** Randomised, double-blind trial of dual add-on saxagliptin plus dapagliflozin vs saxagliptin or dapagliflozin add-on alone in poorly controlled type 2 diabetes on metformin. *Diabetologia* 2014; 57: e-abstract [Abstract OP4].
- [51] **F. Féry.** “ Les nouveaux anti-diabétiques oraux”. *New oral antidiabetic drugs. Rev Med Brux* 2014 ; P:349
- [52] **D’IVERNOIS J-F.** 2012. *Pratique de l’éducation thérapeutique du patient dans le diabète.* Paris.
- [53] **SLAMA G.** 2000. *Prise en charge du diabétique non insulino-dépendant.* John Libbey Eurotext. Paris
- [54] **MEILLET L., COMBES J., et PENFORNIS A.** 2013. « Prise en charge du diabète de type 2 : l’éducation thérapeutique ». *La Presse Médicale*, *Prise en charge du diabète de type 2*, 42 (5): 880- 85.

- [55] **HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ.** 2001b. « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ». Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201302/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf. (Page consultée le 10/11/2015)
- [56] **S. Halimi.** Médecine des maladies Métaboliques - Mars 2016 - Vol. 10 - N°2
- [57] **C. Cohen, M. Fysekidis, C. Etiennar, L. Ginoux, R. Cohen, J.L. Sebbah, P. Lakhnati.** *Annales d'Endocrinologie* 75 (2014) 307–312. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2014.07.143>
- [58] **M. Azzouz, H. Benabdelouahab, A. Boudiba.** *SFE Angers 2015 / Annales d'Endocrinologie* (2015) 520–558 537. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2015.07.798>
- [59] **E. Fennira, H. Abdesslem, C. Chaari, S. Hamdi, A. Bartkiz, M. Zarrouk, H. Tertek, F. Ben Mami.** *SFE Angers 2015 / Annales d'Endocrinologie* (2015) 520–558. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2015.07.800>
- [60] **I. Oueslati, S. Ben Ayed, C. Riahi, N. Ben Abdallah.** P349
- [61] **F. Feron, A. Hartemann, O. Bourron, A. Dierick-Gallet, C. Michaux, G. Ha Van, M. Dos Santos, M. Baudot, G. Devaux, F. Larceneux, F. Andreelli.** « *Annales d'Endocrinologie* » 75 (2014) 307–312. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2014.07.142>

- [62] **Scheen AJ, Lefèbvre PJ.** Oral anti-diabetic agents. A guide to selection. *Drugs* 1998;55:225-36.
- [63] **Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.** Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Positionstatement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-96 [Erratum in: *Diabetologia* 2013;56:680].
- [64] **Scheen AJ.** A review of gliptins for 2014. *Exp Opin Pharmacother* 2015;16:43-62.
- [65] **Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.** Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
- [66] **Scheen AJ.** Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75:33-59.
- [67] **Schernthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ, et al.** Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia* 2010;53:1258-69.

- [68] **Grant RW, Kirkman MS.** Trends in the evidence level for the American Diabetes Association's «Standards of Medical Care in Diabetes» from 2005 to 2014. *Diabetes Care* 2015;38:6-8.
- [69] **Nissen SE, Wolski K.** Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71 [Erratum in: *N Engl J Med* 2007;357:100].
- [70] **Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al;** RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.
- [71] **Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al;** PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
- [72] **Scheen AJ.** Outcomes and lessons from the PROactive study. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:175-86.
- [73] **Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al;** SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.

- [74] **White WB, Cannon CP, Heller SR, et al;** EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type
- [75] **Holman RR, Sourij H, Califf RM.** Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet* 2014;383:2008-17 [Erratum in: *Lancet* 2014;383:2212].
- [76] **Genuth S.** Should sulfonylureas remain an acceptable first-line add-on to metformin therapy in patients with type 2 diabetes? No, it's time to move on! *Diabetes Care* 2015;38:170-5.
- [77] **Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, et al;** PROactive investigators. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2163-71.
- [78] **DeFronzo RA.** Debate: Do we need triple and quadruple therapies for treatment of type 2 diabetes? Yes. 51st Annual Meeting EASD 2015, Stockholm, 17 Septembre 2015.
- [79] **Erdmann E, Dormandy J, Wilcox R, et al.** PROactive 07: pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes: results of the PROactive study. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:355–70.
- [80] **Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner G, et al;** QUARTET Study Group. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med* 2005;22:399–405.

- [81] **Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al;** LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009;32:1224–30.
- [82] **DeFronzo RA, Triplitt CL, Abdul-Ghani M, Cersosimo E.** Novel agents for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Spectr* 2014;27:100–12.
- [83] **Reach G.** Non-observance dans le diabète de type 2. *Presse Med* 2013;42: 886-92.
- [84] Neumann A, Weill A, Ricordeau P, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012;55:1953–62.
- [85] **Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al.** Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA* 2015;314:265-77.
- [86] **Azoulay L.** Incretin-based drugs and adverse pancreatic events: almost a decade later and uncertainty remains. *Diabetes Care* 2015;38:951-3.
- [87] **Halimi S, Le Berre MA, Grangé V.** Efficacy and safety of acarbose add-on therapy in the treatment of overweight patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:49-56.

- [88] Haute Autorité de Santé (HAS) ; Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandation de bonne pratique. Janvier 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
- [89] **Woo V.** Empagliflozin/linagliptin single-tablet combination: first-in-class treatment option. *Int J Clin Pract* 2015;69:1427-37.
- [90] M. Buyschaert, F. Djrolo, Amoussou Guenou, J. Abodo, A. Lokrou, V. Preumont, B. Buyschaert, S.-N. Diop *Médecine des Maladies Métaboliques*, Volume 10, Issue 2, March 2016, Pages 151-154.
- [91] Le risque de cancer associé aux médicaments du diabète de type 2 (metformine, sulfonyles et insulines), *Médecine des Maladies Métaboliques*, Volume 8, Issue 4, September 2014, Pages 365-371, (J.-L. Faillie, J. Bringer)
- [92] **H. Bihan, W. L. Ng, D. J. Magliano, J. E. Shaw.** 2015. Elsevier Masson SAS.
- [93] Vetter ML, Wadden TA, Teff KL, et al. GLP-1 plays a limited role in improved glycemia shortly after Roux-Y gastric bypass: a comparison with intensive lifestyle modification. *Diabetes* 2015;64:434-46.

- [94] **A.-I. Tropéano.** « Les nouveaux antidiabétiques et le cœur ». 2015 Elsevier Masson SAS. n°234
- [95] **P. Gourdy, A. Penfornis, G. Charpentier, A. Bouzidi, S. Madani, L. Martinez, E. Eschwège, J.-F. Gautier.** *Diabetes Metab* 2015, 41, A33-A124
- [96] **A. Bouzidi , A. Garber, T. Bailey, E.Q. Bergan, M. Donsmark, B. Bode.** *Annales d'Endocrinologie* 75 (2014) 307–312. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2014.07.144>
- [97] **A. Bouzidi, N. Shehadeh, A. Echtay, D. Dynnes Ørsted, M. Staum Kaltoft, S. Azar, B. Bauduceau.** *Diabetes Metab* 2016, 42, A1-A23
- [98] **A. Bouzidi, M. Rizzo, V. Pirags, H. Bosch-Traberg, J. Madsen, M. Nauck, B. Cariou.** *Diabetes Metab* 2016, 42, A1-A23
- [99] **E. Renard, D. O'Neal, G. Umpierrez, A. Digenio, R. Goldenberg, E. Hernandez-Triana, J. Lin, C.-Y. Park, B. Kovatchev.** 2015. Elsevier Masson SAS.
- [100] **G. Avenin , M. Bertrand, I. Yoldjian , C. Druet , M. Zureik , R. Dray-Spira.** *Risque de cancer du pancréas associé aux incrétinomimétiques. Colloque Adelf-Emois / Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 64S (2016) S5–S27. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2016.01.039>

- [101] **L. Ricci, J. Eriksson, J. Bodegard, D. Nathanson, M. Thuresson, A. Norhammar.** Sulfamides hypoglycémiantes en 2^eme ligne associés à un risque accru de maladie cardiovasculaire. 2016. Elsevier Masson SAS.
- [102] **G. Schernthaner, K. Khunti, S. Patel, K. Cheng, M. Mattheus, D. Clark.** Tolérance de la linagliptine chez 8 778 patients diabétiques de type 2 2015. Elsevier Masson SAS.
- [103] **L. Ricci, J. Sheehan, K. Tsai, S. Johnston, A. Ghannam, K. Cappell, R. Fowler, I. Kalsekar, A. Fu.** Risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sous iDPP4 vs sulfamides hypoglycémiantes et sous saxagliptine vs sitagliptine. 2016. Elsevier Masson SAS.
- [104] **L. Ricci, H. Lambers Heerspink, E. Johnsson, I. Gause-Nilsson, C. Sjöström.** 2016 Elsevier Masson SAS. CA048.
- [105] **L. Ricci, M. Kosiborod, I. Gause-Nilsson, C. Sonesson, E. Johnsson.** 2016 Elsevier Masson SAS. CA047.
- [106] **S. Halimi.** *Médecine des Maladies Métaboliques, Volume 9, Issue 8, December 2015, Pages 768-775*
- [107] **D. Cherney, M. Von Eynatten, S. Lund, S. Kaspers, S. Crowe, H. J. Woerle, T. Hach.** 2015. Elsevier Masson SAS.
- [108] **Sonia T.A. Et Sharma C.P. (2012),** « An overview of natural polymers for oral insulin delivery », *Drug Discovery Today*, vol. 17, n°13-14, pp. 784-792.

- [109] **Owens D.R. (2002)**, « New horizons — alternative routes for insulin therapy », *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 1, n°7, pp. 529–540.
- [110] **MONNIER L. et COLETTE C.** 2014. *L'insulinothérapie dans le diabète de type 2. De la théorie à la pratique*. Elsevier Masson.
- [111] **Moreau F., Agin A. et Jeandidier N. (2007)**, « Les analogues de l'insuline : mise au point », *STV. Sang thrombose vaisseaux*, vol. 19, n°5, pp. 240–247.
- [112] **Firth RG, Bell PM, Rizza RA.** Effects of tolazamide and exogenous insulin on insulin action in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1986; 314:1280-6.
- [113] **Giacca A, Caumo A, Galimberti G, et al.** Peritoneal and subcutaneous absorption of insulin in type I diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:738-42.
- [114] **Broussolle C, Jeandidier N, Hanaire-Broutin H.** French multicentre experience of implantable insulin pumps. The EVADIAC Study Group. Evaluation of Active Implants in Diabetes Society. *Lancet* 1994; 343:514-5.
- [115] **Jeandidier N, Selam JL, Renard E, et al.** Decreased severe hypoglycemia frequency during intraperitoneal insulin infusion using programmable implantable pumps. Evadiac Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19:780.

- [116] **Rizza RA, Gerich JE, Haymond MW, et al.** Control of blood sugar in insulin-dependent diabetes: comparison of an artificial endocrine pancreas, continuous subcutaneous insulin infusion, and intensified conventional insulin therapy. *N Engl J Med* 1980; 303:1313-8.
- [117] **Pinget M, Jeandidier N.** Long term safety and efficacy of intraperitoneal insulin infusion by means of implantable pumps. *Horm Metab Res* 1998; 30:475-86.
- [118] **Reix N, Guhmann P, Bietiger W, et al.** Duodenum-specific drug delivery: in vivo assessment of a pharmaceutically developed enteric-coated capsule for a broad applicability in rat studies. *Int J Pharm* 2012; 422:338-40.
- [119] **Fasano A, Uzzau S.** Modulation of intestinal tight junctions by Zonula occludens toxin permits enteral administration of insulin and other macromolecules in an animal model. *J Clin Invest* 1997; 99:1158-64.
- [120] **Carino GP, Mathiowitz E.** Oral insulin delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 1999; 35:249-57.
- [121] **Xia CQ, Wang J, Shen WC.** Hypoglycemic effect of insulin-transferrin conjugate in streptozotocin- induced diabetic rats. *J Pharm Exp Ther* 2000; 295:594-600.
- [122] **Wawrezinieck A, Pean JM, Wuthrich P, Benoit JP.** Biodisponibilité et vecteurs particuliers pour la voie orale. *Med Sci (Paris)* 2008;24:659-64.

- [123] **Takeuchi H, Matsui Y, Sugihara H, et al.** Effectiveness of submicron-sized, chitosan-coated liposomes in oral administration of peptide drugs. *Int J Pharm* 2005; 303:160-70.
- [124] **Florence AT, Hillery AM, Hussain N, Jani PU.** Factors affecting the oral uptake and translocation of polystyrene nanoparticles: histological and analytical evidence. *J Drug Target* 1995; 3:65-70.
- [125] **Bravo-Osuna I, Vauthier C, Farabollini A, et al.** Mucoadhesion mechanism of chitosan and thiolated chitosan-poly (isobutyl cyanoacrylate) core-shell nanoparticles. *Biomaterials* 2007; 28:2233-43.
- [126] **Bertholon I, Ponchel G, Labarre D, et al.** Bioadhesive properties of poly(alkylcyanoacrylate) nanoparticles coated with polysaccharide. *J Nanosci Nanotechnol* 2006; 6:3102-9.
- [127] **Heinemann L, Jacques Y.** Oral insulin and buccal insulin: a critical reappraisal. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3:568-84.
- [128] **Geho WB, Geho HC, Lau JR, Gana TJ.** Hepatic-directed vesicle insulin: a review of formulation development and preclinical evaluation. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3:1451-9.
- [129] François PILLON. Kimny TAN. Priscilla JOUTY Et Yannick FRULLANI. 2014. « Suivi du diabétique de type 2 à l'officine ». *Actualités pharmaceutiques n° 541*

- [130] AFD : Association Française des Diabétiques. Voyages : Transport d'insuline et gestion du diabète [en ligne]. Disponible sur : <http://www.afd.asso.fr/diabete-et/voyages> (consulté le 10/01/16).
- [131] AFD : Association Française des Diabétiques. Le diabète à l'aéroport [en ligne] 2008. Disponible sur : http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/doc_diabete.pdf(consulté le 13/01/16).
- [132] **Reznik Y, Cohen O, et al.** for the OpT2mise study group. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): A randomised open-label controlled trial. *Lancet* 2014; 384:1265-72.
- [133] **Y. Reznik, B. Guerci, H. Hanaire, M. Joubert, R. Aronson, I. Conget, S. Runzis, J. Castaneda, S. Lee, O. Cohen.** *Diabetes & Metabolism, Volume 42, Supplement 1, March 2016, Page A19*

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *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 ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir 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 méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ وَالْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 85

سنة: 2016

داء السكري من النوع 2: علاجات جديدة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

الآنسة: أحلام وعلي

المودادة في: 15 شتبر 1991 بالناطور

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: داء السكري من النوع 2 - جزر لانجرهانز - مضاد السكري - غليفلوزين -
علاجات جديدة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سناء مكرم

أستاذة في علم الصيدلة

السيد: ياسين سخسوخ

أعضاء

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: نوال الشرقاوي

أستاذة في الصيدلة الغالبية

السيد: يوسف خبال

أستاذ في علم الصيدلة