

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2019

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 1^{er} octobre 2019 à POITIERS
par Mademoiselle BRECHOIRE Élodie
née le 16 avril 1994

**Place des thérapeutiques injectables
dans la prise en charge
du diabète de type 2**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur SEGUIN François

Membres : Mme BAUDIN-HAJRI Cécile, praticien attaché Centre Hospitalier
Henri Laborit (Co-directeur)
Mme HUSSAIN Didja, Maître de conférences

Directeur de thèse : Mme HUSSAIN Didja, Maître de conférences

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2019

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 1^{er} octobre 2019 à POITIERS
par Mademoiselle BRECHOIRE Élodie
née le 16 avril 1994

**Place des thérapeutiques injectables
dans la prise en charge
du diabète de type 2**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur SEGUIN François

Membres : Mme BAUDIN-HAJRI Cécile, praticien attaché Centre Hospitalier
Henri Laborit (Co-directeur)
Mme HUSSAIN Didja, Maître de conférences

Directeur de thèse : Mme HUSSAIN Didja, Maître de conférences



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- CHAUZY Alexia, Pharmacologie, pharmacocinétique
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie (HDR)
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

AHU

- BINSON Guillaume

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- GUILLAUME Eliot, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

Poste de Doctorant

- FREYSSIN Aline

Remerciements

En hommage à Mme **DEJEAN Catherine**, je la remercie d'avoir initialement accepté d'être ma Maître de thèse.

Je tiens tout d'abord à remercier Mme **HUSSAIN Didja**, qui a accepté de diriger mon travail et qui a su me conseiller au mieux pour améliorer cette thèse, ainsi que Mme **BAUDIN-HAJRI Cécile** qui a également codirigé ce travail.

Je remercie Mr **SEGUIN François** de me faire l'honneur d'être le président du jury pour cette thèse. Soyez assuré de ma gratitude.

Je remercie également **mes parents**, sans qui je ne serais jamais arrivée là, qui m'ont soutenue, encouragée et aidée au mieux tout au long de mes études.

Merci à **Simon**, qui m'a supportée durant toute la réalisation de cette thèse, qui m'a aidé à garder ma motivation et me soutient au quotidien.

Merci également à toute **ma famille**, qui m'entoure depuis toutes ces années et dont la présence m'est précieuse.

Merci à **l'équipe de la Pharmacie Missioux** à Cherveux, qui m'a accueillie au cours des différents stages de mes études et qui a su me donner goût à ce métier.

Merci à **Agnès B, Agnès V, Béatrice, Christelle, Marie et Stéphane** qui m'ont intégrée à leur équipe depuis 5 ans déjà et qui m'ont formée au fil de toutes ces années grâce à leurs précieux conseils. C'est un réel plaisir de travailler avec vous.

Enfin, à tous les médecins et tous les patients qui ont pris le temps de répondre à mes questionnaires, je tiens à vous remercier pour votre aide.

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
PREMIÈRE PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2.....	3
I. DÉFINITION.....	4
II. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	4
III. PHYSIOLOGIE.....	5
A. L'insuline.....	5
B. Le glucagon.....	7
IV. LE STADE DE PRÉDIABÈTE.....	8
V. LE DIABÈTE DE TYPE 2.....	8
A. De la normoglycémie à l'hyperglycémie.....	8
B. La glucotoxicité.....	10
C. La lipotoxicité.....	10
D. Les incrétines.....	11
1. Le GIP.....	11
2. Le GLP-1.....	12
VI. LES FACTEURS DE RISQUE.....	14
A. Facteurs environnementaux.....	14
B. Facteurs génétiques.....	14
C. L'obésité.....	14
1. Quelques chiffres.....	14
2. L'insulinorésistance.....	15
3. Le contrôle du poids.....	16
D. La grossesse.....	17
1. Physiopathologie du diabète gestationnel.....	17
2. Conséquences pour la mère.....	17
3. Conséquences pour l'enfant.....	18

VII. LES COMPLICATIONS.....	19
-----------------------------	----

DEUXIÈME PARTIE : LES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS INJECTABLES20

I. LES INSULINES	21
A. Généralités.....	21
1. Les modalités d'administration.....	21
2. L'hypoglycémie	21
B. Les insulines humaines recombinantes.....	22
1. Historique.....	22
2. Trois types d'insulines humaines	23
C. Les analogues de l'insuline humaine	25
1. L'insuline basale	25
2. L'insuline rapide	30
D. Les insulines prémixées	34
1. Les insulines prémixées protaminées	34
2. Ryzodeg®	37
3. Efficacité.....	38
E. Focus sur un effet indésirable : la prise de poids	39
1. Les conséquences	39
2. Les mécanismes	40
F. Les biosimilaires.....	41
1. Médicament biologique.....	41
2. Médicament biosimilaire	42
3. L'insuline Glargine.....	43
4. L'insuline Lispro.....	44
II. LES AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1)	45
A. Généralités.....	45
1. Avantages.....	45
2. Inconvénients.....	46
B. L'Exénatide.....	47
1. Byetta®	47
2. Byduréon®	48

C. Le Liraglutide.....	49
D. Le Lixisénatide.....	50
E. L'Albiglutide	51
F. Le Dulaglutide	52
G. Le Semaglutide	53
H. ITCA 650.....	54
III. ASSOCIATIONS INSULINE ET ANALOGUE DU GLP-1	55
A. Xultophy®.....	55
B. Suliqua®	56
IV. COMPARAISON DES PRIX	57
TROISIÈME PARTIE : LES RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE	58
QUATRIÈME PARTIE : ANALYSE DES RÉPONSES AUX 2 QUESTIONNAIRES.....	61
I. OBJECTIFS.....	62
II. MÉTHODE	62
III. RÉSULTATS ET ANALYSES	63
A. Questionnaire diabétologues	63
B. Questionnaire patients.....	69
C. Analyse des réponses	80
D. Les limites de ces enquêtes	81
CONCLUSION	82
ANNEXES	
TABLE DES FIGURES.....	
TABLE DES TABLEAUX.....	
BILBIOGRAPHIE	

Liste des abréviations

ADA : American Diabetes Association

ADN : acide désoxyribonucléique

AGL : acides gras libres

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

DG : diabète gestationnel

DPP-IV: dipeptidyl peptidase IV

EASD : European Association for the Study of Diabetes

EMA : european medicines agency

GIP : glucose dependent insulintropic polypeptide

GLP-1 : glucagon-like peptide 1

HAS : haute autorité de santé

HbA1c : hémoglobine glycosylée

IMC : indice de masse corporelle

iSGLT2 : inhibiteurs du sodium/glucose cotransporteur 2

PLGA : poly (D,L-lactide-co-glycolide)

TZD : glitazones

INTRODUCTION

Le diabète est une pathologie qui ne cesse de se développer. Depuis 1990, le nombre de personnes touchées par cette maladie a quadruplé, pour atteindre 442 millions d'individus aujourd'hui¹. Ceci peut notamment s'expliquer par un mode de vie de plus en plus sédentaire ainsi que l'expansion de la « malbouffe ».

C'est en 1923 que les premiers traitements injectables à base d'insuline firent leur apparition. Depuis ce jour, les recherches ont sans cesse continué afin d'améliorer le confort de traitement du patient.

Nous commencerons donc, via la première partie, par décrire la physiopathologie du diabète. Nous verrons notamment les différentes molécules intervenant dans la gestion physiologique des glucides, puis les complications que peut entraîner un dérèglement de ce système.

Dans un deuxième temps, nous balayerons l'ensemble des familles de médicaments injectables utilisés dans le traitement du diabète de type 2. Cela comprend les insulines, les analogues du GLP-1 et l'association des deux. Nous verrons ainsi l'évolution des molécules déjà existantes, ainsi que la découverte de nouvelles.

Une fois que nous aurons décrit le diabète ainsi que ses traitements disponibles, la troisième partie permettra alors de visualiser les recommandations de prise en charge de cette pathologie.

Pour terminer, la quatrième partie sera consacrée à l'analyse des deux questionnaires réalisés. Le premier, distribué auprès de médecins diabétologues, a eu pour but d'observer quelles stratégies thérapeutiques étaient privilégiées. Le deuxième était quant à lui adressé aux patients diabétiques traités par médicaments injectables et a pour objectif d'évaluer la bonne connaissance ou non par les patients de leur traitement.

PREMIÈRE PARTIE :
PHYSIOPATHOLOGIE
DU DIABÈTE DE TYPE 2

I. DÉFINITION

Le diabète de type 2 est défini par une glycémie après un jeûne de 8 heures supérieure à 1,26 g/L, et vérifiée à 2 reprises². Cette hyperglycémie est due à une utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme³.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE^{2,4-10}

Le diabète de type 2 touchait environ 425 millions de personnes dans le monde en 2017 (soit 8,8% de la population mondiale), et la fédération internationale du diabète estime que ce chiffre atteindra 642 millions en 2040. En France, il représente environ 90% des cas de diabètes traités, soit près de 3 millions de français (4,5% de la population) en 2016. En comparaison, le nombre total de patients diabétiques traités par hypoglycémifiants en l'an 2000 s'élevait à 1,6 million.

L'objectif glycémique d'un patient atteint de diabète de type 2 est un taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) inférieur à 7%. Cependant, seulement 54,2% des patients atteignent cet objectif malgré l'instauration d'un traitement antidiabétique et 30% d'entre eux parviennent à maintenir cet objectif dans les 3 années suivant l'initiation d'une insulinothérapie.

Plusieurs facteurs de risque de développer un diabète de type 2 ont été identifiés :

- Le vieillissement
- Un faible statut socio-économique
- Un faible niveau d'instruction
- Un faible niveau de revenu
- L'obésité
- L'apnée du sommeil
- Des facteurs génétiques

Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau 1, annexe 1.

III. PHYSIOLOGIE

A. L'INSULINE¹¹⁻¹⁷

C'est en 1955 que le biochimiste F. Sanger décrit pour la première fois la séquence d'acides aminés qui compose l'insuline humaine. Cette dernière est une protéine constituée de deux chaînes reliées entre elles par des ponts disulfures : une chaîne A contenant 21 acides aminés et une chaîne B en contenant 30 (figure 1).

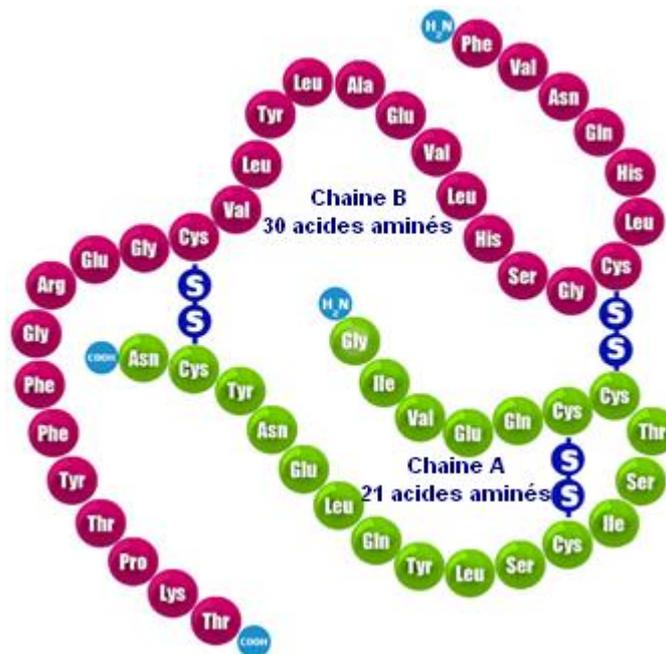


Figure 1 : Molécule d'insuline humaine¹⁸

Chez un sujet sain à jeun, le foie est responsable de la production de 85% du glucose endogène, le reste étant produit par les reins. La vitesse de formation de ce glucose est de 2 mg/kg/minute et correspond également à la quantité consommée par les tissus. Au cours de cette période, l'insuline est aussi libérée de façon continue à raison de 0,5 à 1 unité par heure, et c'est elle qui permet de limiter la production de glucose par le foie. Sa demi-vie est de l'ordre de 5 à 7 minutes.

Cependant, cette balance est déséquilibrée dès lors que le patient ingère des produits sucrés. Dans ce cas, le glucose plasmatique va permettre la stimulation des cellules β des îlots de Langerhans, qui vont alors libérer une quantité importante d'insuline : une unité pour 10 g de glucides. Ce relargage s'effectue à travers deux phases.

Lors de la première phase, qui débute dans les cinq minutes suivant l'ingestion, l'insuline est libérée à partir de vésicules préexistantes et stockées dans le cytoplasme. Cette étape a pour but de supprimer la production basale de glucose par le foie, de limiter l'augmentation de la glycémie postprandiale et d'induire la phase 2.

Vient ensuite la phase 2 au cours de laquelle, cette fois, l'insuline va être nouvellement synthétisée. Sa durée varie de une à deux heures et elle permet de couvrir les glucides ingérés lors du repas. Au terme de cette phase, la normoglycémie est rétablie et la sécrétion d'insuline revient à son taux de base (figure 2).

C'est cette hyperinsulinémie qui va rétablir la balance, via deux mécanismes :

- L'absorption du glucose par les différents tissus : 50% par le cerveau, 25% par les tissus splanchniques (foie, tissus gastro-intestinaux) et 25% par les tissus insulino-dépendants (muscles, tissu adipeux).
- La suppression de sécrétion de glucose par le foie.

On sait également que les systèmes sympathiques et parasympathiques exercent un effet sur le contrôle du métabolisme du glucose. Lors de différentes études, il a été montré que si l'on sectionne le nerf vague, la sécrétion d'insuline est altérée. Également, lors de l'ablation de l'hypothalamus chez des rats, on note une dérégulation de la cellule β ainsi qu'une hyperinsulinémie.

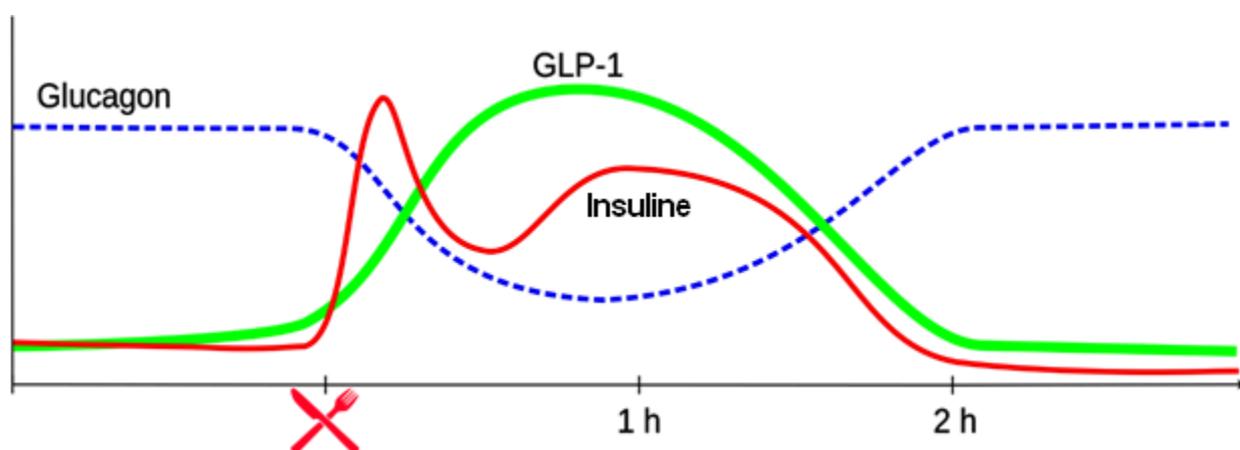


Figure 2 : Variation des taux de glucagon, insuline et GLP-1 après un repas¹⁹

B. LE GLUCAGON^{13,20,21}

Une autre hormone entre en jeu dans la régulation de l'homéostasie du glucose : le glucagon. Il est sécrété par les cellules α des îlots pancréatiques (figure 3), à la suite d'une hypoglycémie. En parallèle, la sécrétion d'insuline est inhibée, ce qui normalise le taux de glucose sanguin.

La libération du glucagon est régulée par le glucose via différents mécanismes. Tout d'abord, le glucose lui-même exerce une action directe sur les cellules α . Cependant, il agit également de manière indirecte sur les îlots adjacents aux cellules α , libérant ainsi des signaux paracrines comprenant l'insuline, le GABA, l'amyline, le zinc et la somatostatine.

Pour terminer, il régule cette sécrétion via des facteurs endocriniens tels que les acides gras libres, certains acides aminés et les incrétines.

Le glucagon exerce son action uniquement sur le foie : il permet la stimulation de la glycogénolyse, inhibe la formation de glycogène, stimule la néoglucogenèse et inhibe la glycolyse.

À l'inverse, il semblerait que l'élévation des concentrations en insuline soit à l'origine d'une suppression de la sécrétion de glucagon.

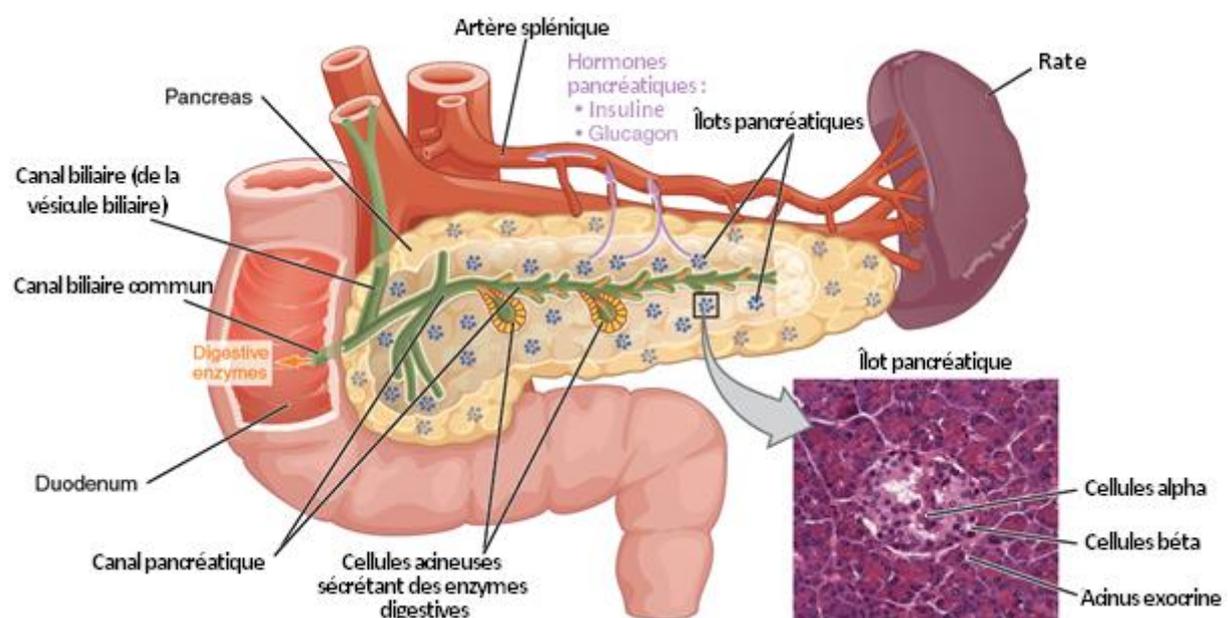


Figure 3 : Schéma du pancréas²²

Les effets de l'insuline et du glucagon sont résumés dans le tableau 2, annexe 2.

IV. LE STADE DE PRÉDIABÈTE^{11,23}

Il existe un stade intermédiaire entre le sujet sain et le sujet diabétique, au cours duquel le patient ne présente généralement aucun symptôme, et qui peut durer plusieurs années.

Au départ, le patient va présenter une insulino-résistance, qui peut être due à plusieurs facteurs : la génétique, l'âge, l'excès de poids et/ou de masse grasseuse et la sédentarité. Cependant, aucun signe ne sera visible. En effet, les cellules β des îlots de Langerhans vont alors libérer une quantité plus importante d'insuline pour compenser cette insulino-résistance, permettant ainsi de garder un taux de glucose sanguin normal.

Par la suite, ces capacités de compensation vont être diminuées. C'est alors que la glycémie à jeun va devenir supérieure à la normale, mais ne sera pas encore assez élevée pour parler de diabète : entre 100 et 126 mg/dL. C'est à ce moment-là que l'on parlera d'altération de la tolérance au glucose, ou prédiabète. Lors de cette phase, la sécrétion d'insuline est déjà diminuée de 27% par rapport à la normale.

V. LE DIABÈTE DE TYPE 2

A. DE LA NORMOGLYCÉMIE À L'HYPERGLYCÉMIE

Un patient diabétique de type 2 présente obligatoirement une hyperglycémie chronique. Celle-ci apparaît lorsqu'un certain nombre des critères cités ci-dessous sont réunis⁵⁻⁷.

- *Le déclin de la fonction des cellules β* ^{2,6,13,23,24}

Pour un patient au stade de prédiabète, les cellules β des îlots de Langerhans vont progressivement se dégrader, ce qui va aboutir à l'augmentation du taux de glucose sanguin : on parle alors de diabète. Lors de la pose de ce diagnostic, la sécrétion d'insuline est diminuée de 50 à 80% par rapport à la normale.

On notera que chez les patients sains, il existe également un phénomène d'apoptose responsable de la mort des cellules β . Cependant, deux mécanismes permettent de compenser cette perte de masse :

- La formation de nouveaux îlots à partir des cellules ductales
- La réplication des cellules β

Or, chez un patient atteint de diabète, le phénomène d'apoptose semble accéléré. De plus, au-delà de 30 ans, les cellules β ne sont à priori plus capables de se renouveler.

- ***La diminution de la réponse insulinaire postprandiale***²³

Lorsque les cellules β sont altérées, c'est en premier lieu la sécrétion précoce d'insuline en réponse au glucose qui va être touchée, expliquant l'hyperglycémie postprandiale. Ce n'est que dans un deuxième temps que l'hyperglycémie à jeun va apparaître.

- ***L'insulinorésistance des tissus cibles***^{25,26}

La capacité de l'insuline à stimuler le transport de glucose dans les cellules est diminuée. Ceci entraîne, chez un sujet à jeun, une augmentation de la production hépatique de glucose et une diminution de l'utilisation musculaire de ce glucose. Ensuite, après un repas, l'inhibition de la production hépatique du glucose est diminuée de même que sa captation par les tissus insulinosensibles. Tous ces mécanismes sont à l'origine d'une hyperglycémie modérée, elle-même responsable d'une stimulation de la sécrétion d'insuline, d'où l'apparition d'un hyperinsulinisme réactionnel.

- ***La sécrétion inappropriée de glucagon***²¹

Pour un patient diabétique, la concentration de glucagon à jeun est normale voire légèrement augmentée. En revanche, le problème apparaît suite à l'ingestion de nutriments, où l'inhibition de sa sécrétion est altérée. Il en résulte une incapacité à diminuer sa concentration et, par conséquent, une augmentation de la néoglucogenèse.

- ***L'augmentation de la sécrétion de glucose par le foie***²⁷

Nous avons vu précédemment que pour un patient sain, le foie produit 2 mg/kg/minute de glucose. Dans le cas d'un patient diabétique, cette valeur atteint 2,5 mg/kg/minute, ce qui engendre une surcharge de 25 à 30 g de glucose par jour. Ce phénomène est à l'origine de l'hyperglycémie à jeun.

Ces critères sont résumés dans le tableau 3, annexe 3.

B. LA GLUCOTOXICITÉ^{11,24}

Toutes les altérations du métabolisme du glucose citées précédemment vont être responsables de la présence d'une hyperglycémie chronique chez le patient diabétique. Cette dernière va à son tour avoir un effet néfaste sur la cellule β via son effet toxique.

Cette toxicité est due à la formation d'espèces oxygénées réactives qui vont exercer un stress oxydatif sur la cellule β . Cette dernière y est particulièrement vulnérable puisqu'elle ne possède qu'un taux relativement bas d'enzymes anti-oxydantes, notamment comparé aux autres tissus.

Ce phénomène va donc être lui aussi responsable d'une altération de l'action ainsi que de la sécrétion d'insuline.

C. LA LIPOTOXICITÉ^{11,28}

Chez un patient non diabétique, l'insuline, dès faible concentration, va exercer son rôle inhibiteur sur la lipolyse. Cela permet une diminution de la libération d'acides gras dans les tissus adipeux et, par conséquent, une diminution aussi du taux d'Acides Gras Libres (AGL).

Cette régulation va être responsable de deux mécanismes participant à l'homéostasie normale du glucose :

- La facilitation de l'absorption du glucose par les muscles
- La contribution à l'inhibition de la production de glucose par le foie

À l'inverse, chez un patient diabétique, le taux d'AGL est augmenté : ils vont alors servir de substrats énergétiques à la cellule β . Les AGL vont être transformés en acyl-CoA, lui-même conduisant à la formation d'acide phosphatidique et de diacylglycerol.

Lors d'une exposition à court terme aux AGL (quelques heures), l'acide phosphatidique et le diacylglycerol vont être responsables de l'activation d'une protéine kinase C, qui va par la suite permettre l'exocytose d'insuline en réponse à l'ingestion de glucose.

En revanche, lors d'une exposition chronique, le taux élevé d'acyl-CoA va engendrer une inhibition de la sécrétion d'insuline et une augmentation de l'expression de cytokines inflammatoires, elles-mêmes responsables de la disparition de 50% des cellules β par apoptose. Ce phénomène est appelé lipotoxicité.

Cependant, l'effet délétère des AGL ne s'exerce pas uniquement sur les cellules β . Au niveau des muscles, leur concentration élevée entraîne une atténuation de la transmission du signal insulinaire, et par la suite une diminution de l'utilisation de glucose par les muscles. Puis, au niveau du foie, leur oxydation va permettre de fournir les cofacteurs nécessaires à la néoglucogénèse, stimulant ainsi la production de glucose.

D. LES INCRÉTINES

Il existe deux types d'incrétines^{11,29} :

- Le Glucose dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP)
- Le Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1)

Ces peptides sont responsables de la stimulation de la sécrétion d'insuline. Ils exercent cette action en se liant à leurs récepteurs spécifiques, au niveau de la membrane de la cellule β . Cette liaison permet l'activation de l'adénylcyclase et l'augmentation des taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), tous deux responsables de la libération d'insuline.

1. Le GIP^{11,12,29}

Le GIP est un peptide de 42 acides aminés, sécrété par les cellules K du duodénum, suite à l'ingestion de glucides ou de lipides. Il est ensuite libéré au niveau de l'intestin grêle proximal. Il est cependant rapidement dégradé par une enzyme ubiquitaire, la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV), ce qui lui confère une demi-vie très courte : de l'ordre de 5 à 7 minutes.

Au niveau des cellules β pancréatiques, le GIP s'est révélé avoir une fonction anti-apoptotique. Il a également la capacité de neutraliser la suppression de sécrétion du glucagon.

Lorsque le GIP se lie sur ses récepteurs présents au niveau du tissu adipeux, il favorise l'absorption de nutriments par ces derniers. Ce mécanisme le rend responsable du développement de l'obésité suite à un régime alimentaire trop riche en graisses.

Pour terminer, via ses récepteurs situés sur l'os, le GIP exerce également un rôle sur le métabolisme osseux. En effet, il inhibe l'apoptose des ostéoblastes et favorise la suppression des ostéoclastes, tout cela conduisant à l'amélioration de la formation osseuse. Il semble également favoriser le dépôt du calcium dans les os.

Pour un patient diabétique, les concentrations de GIP sont généralement normales voire légèrement augmentées. Cependant, son action est tout de même diminuée, ce qui est probablement dû à une désensibilisation des récepteurs.

2. Le GLP-1^{11-13,29,30}

Le GLP-1 est un peptide de 31 acides aminés produit dans les cellules L du jéjunum et de l'iléon. Lors de l'ingestion de glucose et de lipides, le patient sécrète du pré-pro-glucagon, qui va subir un clivage protéolytique différentiel et ainsi donner naissance au GLP-1 (figure 3). La sécrétion va se diviser en deux temps, avec un premier pic très élevé apparaissant 15 à 30 minutes après un repas. Le deuxième pic sera moins important et ne surviendra que 90 à 120 minutes après le repas.

Cependant, de la même façon que pour le GIP, environ 75% du GLP-1 nouvellement sécrété est dégradé par la DPP-IV, ce qui lui confère une demi-vie d'environ 2 minutes. De plus, le foie est lui aussi responsable de la dégradation d'une partie de ce GLP-1, ce qui explique que seulement 10 à 15% de la quantité initialement sécrétée soit retrouvée dans la circulation systémique.

Le GLP-1 permet la régulation de la glycémie via une multitude d'effets (figure 4):

- La stimulation de la sécrétion d'insuline dépendante du glucose.
- L'inhibition de la sécrétion de glucagon, également de façon dépendante du glucose, or ce dernier est responsable d'une augmentation de la production hépatique du glucose. De plus, sa sécrétion est anormalement élevée chez le patient diabétique de type 2.

- Le ralentissement de la vidange gastrique : cela induit une diminution de la vitesse d'absorption du glucose au niveau de l'épithélium intestinal et, par conséquent, une diminution de l'hyperglycémie postprandiale.
- La diminution de l'appétit, permettant une moindre prise de poids voire un amaigrissement.
- Il participe aux mécanismes de glucodétection au niveau de la veine porte. Cela joue sur le contrôle du stockage de glucose dans le foie ainsi que sur l'utilisation du glucose par les tissus périphériques (muscles, tissu adipeux).
- Pour finir, il semble permettre la potentialisation de la prolifération des cellules β , ou l'expansion de leur masse via la stimulation de la néogenèse à partir de la région ductale, et une diminution de leur apoptose.

Pour un patient diabétique, il a été montré que la sécrétion de GLP-1 est altérée.

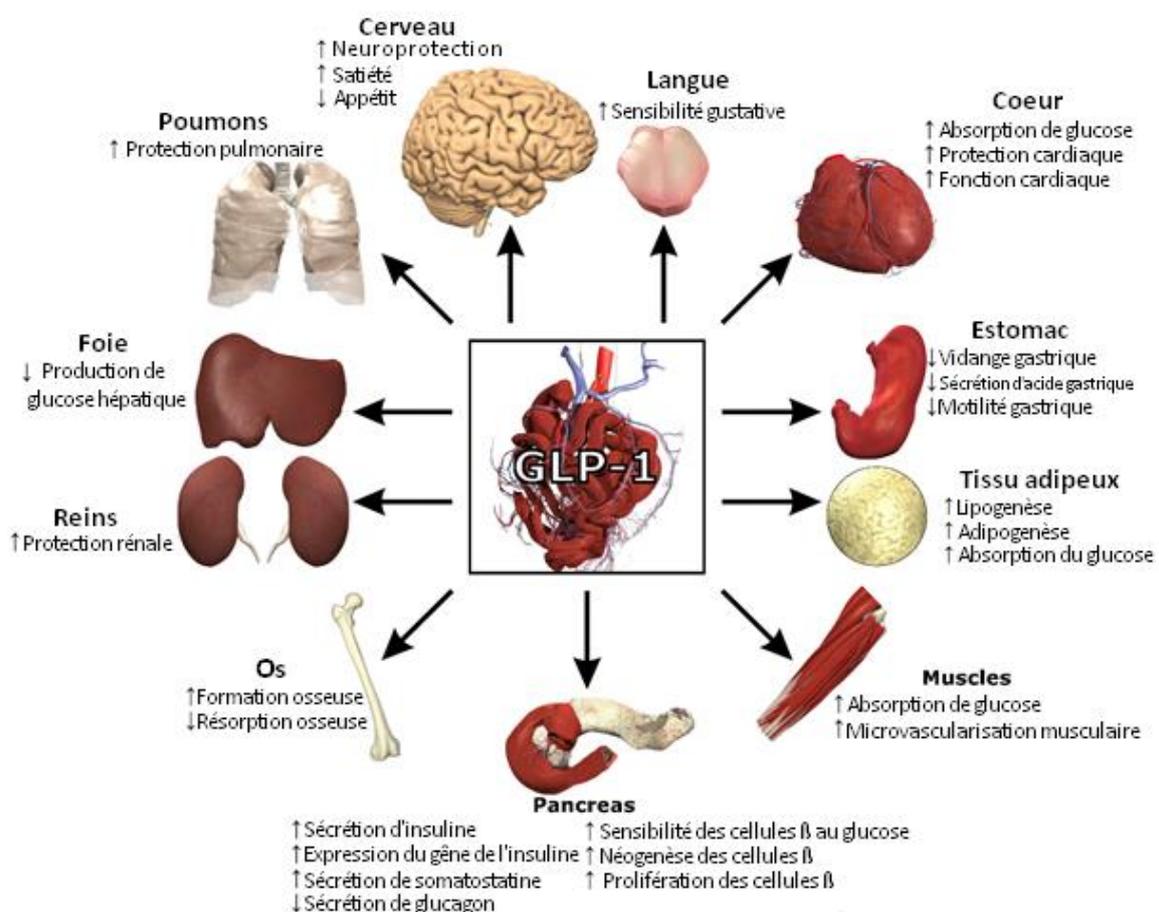


Figure 4 : Différents effets du GLP-1 dans l'organisme³¹

VI. LES FACTEURS DE RISQUE

A. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX²⁴

D'après l'étude NHS (Nurses' Health Study) menée aux États-Unis, il a été conclu que 90% des cas de diabète de type 2 peuvent être attribués à des facteurs environnementaux (régime alimentaire, sédentarité, excès pondéral) et, par conséquent, pourraient donc être évités grâce à un mode de vie plus sain.

B. FACTEURS GÉNÉTIQUES²⁴

Il a été montré que l'apparition d'un diabète de type 2 chez un patient avait une composante génétique : en effet, on observe un taux élevé (60 à 90%) de concordance chez les jumeaux homozygotes, ainsi qu'une prévalence de la pathologie plus élevée dans certaines familles par rapport à la population générale.

Il a été estimé que le risque de développer cette maladie est d'environ 30% dans le cas où l'on est issu d'une famille avec un parent diabétique, et ce taux s'élève à 70% si les deux parents sont touchés.

C. L'OBÉSITÉ

On sait aujourd'hui que le principal facteur responsable de l'apparition d'un diabète de type 2 ainsi que le plus important est l'obésité.

1. Quelques chiffres^{11,13,24}

La moitié des patients ayant une obésité morbide, définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 40 kg/m², développeront un diabète. De façon concomitante, près de 80% des patients diabétiques sont obèses.

Un patient ayant un IMC supérieur à 35 kg/m² aura 20 fois plus de risques de développer un diabète qu'un patient du même sexe ayant un IMC compris entre 18,5 et 24,9 kg/m².

Cependant, ce phénomène n'est pas irréversible. En effet, en cas de perte de poids, il a été montré qu'une proportion plus importante de patients parvenait à une rémission totale ou partielle du diabète, et obtenait un meilleur contrôle glycémique, tout en nécessitant moins d'agents antidiabétiques. Également, une plus grande proportion de patients réussit à atteindre l'objectif d'un taux d'HbA1c inférieur à 7%.

Dans un deuxième temps, on observe également une progression plus lente des comorbidités associées, telles que les néphropathies et l'apnée du sommeil, ainsi qu'une amélioration de la mobilité.

2. L'insulinorésistance^{24,32}

Elle est la cause majeure participant au développement ou à l'aggravation d'un diabète, et est présente chez pratiquement tous les patients ayant un IMC supérieur à 30 kg/m². Ainsi, le pancréas doit sans cesse sécréter plus d'insuline afin de maintenir une glycémie normale.

Malgré cela, certains patients possèdent un pancréas capable d'augmenter la masse de cellules β et, par conséquent, répondre à cette sollicitation accrue, sans développer de diabète.

Il existe deux principaux mécanismes à l'origine du développement de cette insulinorésistance :

a. DIMINUTION DE L'EFFET ANTI-LIPOLYTIQUE DE L'INSULINE^{11,24}

Cet effet n'est pas retrouvé chez tous les patients obèses : en effet, ce sont surtout les cellules adipeuses situées au niveau intra-abdominal qui vont présenter cette altération de la sensibilité à l'insuline, contrairement aux cellules adipeuses du tissu sous-cutané.

La lipolyse étant augmentée, elle est alors responsable d'une libération accrue d'AGL. Ces derniers vont ensuite s'accumuler dans différents endroits, notamment le foie, le muscle squelettique et le pancréas.

Au niveau des muscles squelettiques, les AGL vont réduire l'activité de la phosphatidylinositol-3-kinase, responsable de la pénétration intracellulaire du glucose.

Le système veineux du tissu adipeux viscéral mène directement à la veine porte, ce qui explique l'afflux d'AGL vers le foie. Or, plus la quantité d'AGL sera importante, plus la sensibilité hépatique à l'insuline va être diminuée.

Dans ces deux cas, l'accumulation d'AGL est donc à l'origine de l'apparition d'une insulino-résistance.

Parallèlement, au niveau du pancréas, cette accumulation entraîne la formation d'Acyl-CoA qui engendrera à son tour le phénomène de lipotoxicité. La sécrétion d'insuline sera alors détériorée.

b. SÉCRÉTION DE DIVERSES CYTOKINES^{24,32}

Dans un deuxième temps, le tissu adipeux va pouvoir sécréter un certain nombre de cytokines : le tumor necrosis factor- α (TNF- α), la résistine et l'adiponectine.

Le TNF- α et la résistine vont augmenter proportionnellement à l'augmentation de volume du tissu adipeux. Or, ils sont tous les deux responsables d'une inhibition de l'action de l'insuline.

À l'inverse, le taux d'adiponectine est lui diminué en présence d'obésité, et il semblerait que des taux plus faibles contribueraient à l'insulino-résistance périphérique.

3. Le contrôle du poids^{33,34}

Même si l'obésité est le facteur de risque le plus important pour développer un diabète de type 2, ce n'est pas irréversible. En effet, une étude a par exemple montré que pour un patient au stade de pré-diabète, la pratique d'une activité physique et l'instauration d'un régime alimentaire sain réduisait le risque de développer un diabète de 58%, en augmentant la tolérance au glucose.

Une augmentation de l'activité sportive est également responsable d'une réduction de la graisse intra-abdominale, d'une augmentation de la masse maigre, d'une diminution de la dépression, et d'une amélioration de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline.

D. LA GROSSESSE³⁵⁻³⁷

1. Physiopathologie du diabète gestationnel

Le diabète gestationnel (DG) est défini comme « n'importe quel degré d'intolérance au glucose dont l'apparition ou le premier diagnostic est posé pendant la grossesse ». C'est une des complications les plus fréquentes de la grossesse, avec un taux de prévalence en 2012 de 8%.

Ce DG survient en général entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine d'aménorrhée. Chez une femme enceinte en bonne santé, une insulino-résistance se développe progressivement à partir du milieu de la grossesse, et continue de se développer durant le troisième trimestre.

Certaines hormones sécrétées par le placenta, telles que le TNF- α , l'hormone placentaire lactogène et l'hormone de croissance placentaire, sont à l'origine de cette insulino-résistance. De plus, l'augmentation du taux d'œstrogène, de progestérone et de cortisol contribue quant à lui à une perturbation de la balance entre glucose et insuline. Ainsi, pour compenser cette résistance à l'insuline, le pancréas sécrète plus d'insuline. C'est lorsque le pancréas ne parvient plus à sécréter suffisamment d'insuline que le DG s'installe.

Le dépistage du diabète gestationnel repose sur un test d'hyperglycémie orale provoquée, utilisant 75 g de glucose.

2. Conséquences pour la mère

Le DG disparaît en général spontanément après l'accouchement, cependant, on observe malgré cela de nombreuses conséquences néfastes. Tout d'abord, il peut être responsable d'une augmentation de la pression artérielle, pouvant entraîner par la suite une hypertension artérielle gravidique, une pré-éclampsie voire une éclampsie.

Ensuite, on observe également généralement une croissance fœtale excessive pouvant être à l'origine de nombreux effets indésirables pour la mère, tels qu'un hydramnios, un accouchement prématuré, une hémorragie du post-partum, des lésions vaginales ou bien encore la nécessité d'un accouchement par césarienne.

Pour terminer, on retrouve également des risques à plus long terme. En effet, une femme ayant présenté un DG aura 7 fois plus de risque de développer un diabète de type 2 par la suite. Il existe également une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires.

3. Conséquences pour l'enfant

Comme cité dans le paragraphe précédent, la croissance du fœtus est plus importante chez une mère souffrant d'un DG. Le premier effet indésirable retrouvé chez l'enfant est donc une macrosomie, définie par un poids de naissance supérieur à 4 kg. Ceci s'explique par le fait que le glucose présent chez la mère passe la barrière placentaire et va donc stimuler la production d'insuline par le pancréas du fœtus. Or, l'insuline est une hormone anabolique de la famille des facteurs de croissance. Par ailleurs, la composition corporelle du nouveau-né est également modifiée, avec une quantité de masse grasse et de graisse intra-hépatique plus importante que chez un nouveau-né d'une mère sans DG.

De nombreux autres symptômes peuvent s'ajouter, tels qu'une prématurité, une dystocie des épaules, des lésions du plexus brachial et fractures de la clavicule, une insuffisance respiratoire, une hypoglycémie néonatale, une hyperbilirubinémie, un ictère, une polyglobulie, une hypocalcémie, une cardiomyopathie, une maladie des membranes hyalines pouvant entraîner un syndrome de détresse respiratoire, voire une mort fœtale in utéro ou néonatale par asphyxie.

À plus long terme, un DG peut être responsable d'une apparition chez l'enfant d'une obésité, d'un diabète de type 2 mais également des maladies cardiovasculaires.

Toutes ces conséquences sont résumées dans le tableau 4 de l'annexe 4.

VII. LES COMPLICATIONS^{2,34}

Le diabète a un impact sur la santé principalement via les complications à long terme dont il est responsable. Il multiplie notamment par 2 la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.

Les principales atteintes qui se développent tout au long du diabète sont de deux types. Les microangiopathies regroupent atteintes neurologique, oculaire et rénale et peuvent se traduire par le développement d'une cécité, d'une insuffisance rénale ou d'une amputation. En ce qui concerne les macroangiopathies, elles sont quant à elles responsables d'atteintes coronarienne, vasculocérébrale et artérielle pouvant entraîner un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque.

Au moment du diagnostic, le patient présente une de ces comorbidités dans 30% des cas. Dans les pays occidentaux, le diabète est la principale cause de cécité avant 65 ans et d'insuffisance rénale au stade terminal.

DEUXIÈME PARTIE :

LES DIFFÉRENTS

TRAITEMENTS

INJECTABLES

I. LES INSULINES

A. GÉNÉRALITÉS

1. Les modalités d'administration^{38,39}

À l'heure actuelle, l'administration des insulines n'est possible qu'en sous-cutanée. Les injections pourront être réalisées dans la cuisse, le haut du bras, la fesse ou la paroi abdominale (figure 5). En revanche, il est important de veiller à ce que le patient alterne ces différents sites à chaque injection. En effet, des injections répétées au même endroit sont responsables d'une modification progressive du tissu sous-cutané, aboutissant à des lipodystrophies. Or, ces dernières altèrent l'absorption de l'insuline.



Figure 5 : Sites d'injection de l'insuline^{29,30}

2. L'hypoglycémie³⁸

Lorsqu'un médecin instaure un traitement pour le diabète, son but est de contrôler l'hyperglycémie du patient, néfaste à long terme. Cependant, il est important de choisir rigoureusement les doses, puisqu'une sur-médication peut entraîner des hypoglycémies, beaucoup plus dangereuses.

L'hypoglycémie est définie par une glycémie inférieure à 70 mg/dL. À ce moment-là, différents signes cliniques peuvent apparaître : vertige, étourdissement, transpiration, confusion, céphalée, vision trouble, faim, irritabilité etc. Mais il existe également un stade d'hypoglycémie sévère, définie par une glycémie inférieure à 30 mg/dL, qui peut alors être responsable de convulsions, voire d'un décès.

B. LES INSULINES HUMAINES RECOMBINANTES

1. Historique^{15,40-43}

C'est en 1921 que F.G. Banting et C. Best (figure 6) isolèrent l'insuline d'un pancréas animal, et en 1922 qu'elle fut injectée pour la première fois à l'Homme, Leonard Thompson, un jeune garçon de 14 ans. À partir de 1923, les préparations à base d'insuline extraite de pancréas porcin ou bovin furent commercialisées.



Figure 6 : C. Best (à gauche) et F.G Banting (à droite) ³³

Cependant, il était nécessaire de recourir à plusieurs injections d'insuline par jour. Des recherches furent alors lancées afin d'en augmenter la durée d'action. C'est dans les années 1930 que deux modifications permirent cet allongement : tout d'abord, H.C. Hagedorn combina l'insuline à de la protamine, puis ce fut au tour de D.A. Scott et A.M. Fisher d'ajouter du zinc à la préparation précédente.

Par la suite, étant donné que l'insuline porcine diffère de l'insuline humaine d'un acide aminé et l'insuline bovine de trois, elles ont été modifiées afin d'obtenir une séquence identique à celle de l'insuline humaine, le tout étant ensuite soumis à une meilleure purification. Le résultat était appelé « insuline humaine semi-synthétique » et est apparu sur le marché en 1974. Ces préparations ont présenté plusieurs avantages, comparées aux insulines animales : elles ont permis une diminution de la formation d'anticorps dirigés contre l'insuline ainsi que la réduction de réactions allergiques locales ou systémiques.

Pour terminer, en 1978, la première insuline humaine à ADN recombiné fut obtenue. Pour cela, Genentech a fait exprimer les chaînes A et B de l'insuline séparément par *Escherichia Coli* puis elles ont été combinées. En 1982, le laboratoire Eli Lilly commercialisa cette insuline en grandes quantités. Plus tard, en 1991, NovoNordisk produit une autre insuline recombinante, cette fois-ci à l'aide d'une levure : *Saccharomyces cerevisiae*.

2. Trois types d'insulines humaines

a. À ACTION RAPIDE⁴²⁻⁴⁵

À l'heure actuelle, il existe trois insulines humaines à action rapide en France : Actrapid®, Insuman Infusat® et Umuline rapide®, commercialisées respectivement par NovoNordisk, Sanofi-aventis et Lilly. Elles sont composées d'insuline sous forme hexamérique cristallisée autour d'une molécule de zinc. Une fois injectées dans le tissu sous-cutané, il est nécessaire d'attendre que les hexamères se dissocient en dimères ou monomères pour pouvoir ensuite passer dans la circulation sanguine. Ce processus demande du temps, c'est donc pour cela que l'administration doit avoir lieu 30 à 45 minutes avant les repas. En ce qui concerne son pic d'action, il se produit 2 à 4 heures après injection, et sa durée d'action est comprise entre 8 et 12 heures. Pour éviter une hypoglycémie due à cette longue durée d'action, il est recommandé au patient de prendre un encas quelques heures après l'administration de l'insuline.

b. À ACTION INTERMÉDIAIRE^{17,42-44,46}

Les insulines ayant une durée d'action intermédiaire sont plus couramment appelées « insulines NPH », sont connues en France sous le nom d'Insulatard® et Umuline NPH® et sont commercialisées par les laboratoires NovoNordisk pour la première et Lilly pour la deuxième. Dans ces préparations, l'insuline est liée de façon non covalente à la protamine, ce qui diminue sa solubilité à pH physiologique et retarde son absorption. Sa durée d'action est ainsi augmentée, allant de 16 à 20 heures. Cette modification a permis d'utiliser les insulines NPH comme insulines basales, en une ou deux injections par jour. Cependant, il est nécessaire d'attendre 60 à 90 minutes après l'injection avant qu'elles ne commencent à agir.

Ces insulines ont la particularité de devoir être remises en suspension avant chaque injection. Il est indispensable de bien expliquer cette manœuvre au patient car une mauvaise homogénéisation peut entraîner une forte variabilité de la dose. Les recommandations sont de faire basculer les stylos ou cartouches environ 20 fois ou bien de les faire rouler entre les paumes des mains, tout en restant délicat pour ne pas faire apparaître de bulles, qui pourraient elles aussi modifier la dose injectée.

Malgré les améliorations apportées, cette catégorie d'insulines présente toujours certains inconvénients. En effet, elle n'est pas capable d'assurer un taux d'insuline basal stable de par son pic d'action environ 4 à 8 heures après l'injection, favorisant la survenue d'hypoglycémies nocturnes en cas d'injection au coucher. Or, ces dernières ont été associées à une mauvaise qualité de sommeil, une fatigue, une diminution de sensation de bien-être de la part du patient et une réduction de la productivité. Parallèlement, l'action de cette insuline n'est pas assez longue pour couvrir une nuit entière et entraîne donc une hyperglycémie en fin de nuit.

Cependant, les insulines NPH restent fortement utilisées à travers le monde, notamment dans les pays à faibles ressources, en raison de leur faible coût.

C. MÉLANGÉES À ACTION INTERMÉDIAIRE^{8,42,43}

Seules deux préparations sont encore disponibles sur le marché français : Mixtard 30[®] et Umuline profil[®], commercialisées par NovoNordisk et Lilly. Les insulines pré-mélangées ont la particularité d'être composées d'un ratio fixe d'insuline à action rapide et d'insuline NPH permettant ainsi de gérer le taux d'insuline basal ainsi que l'augmentation liée aux repas. La quantité d'insuline rapide peut varier de 15 à 50%, mais le ratio le plus couramment utilisé est 30% d'insuline rapide et 70% d'insuline NPH.

Ces préparations peuvent être injectées une ou deux fois par jour car elles ont une durée d'action d'environ 19 heures, et sont réservées aux patients ayant un rythme de vie régulier et des besoins en insuline stables. Étant donné qu'elles sont composées en partie d'insuline à action rapide, elles devront également être injectées 15 à 45 minutes (selon le ratio) avant les repas. De façon identique aux insulines NPH, chaque injection devra être précédée d'une remise en suspension.

Ces insulines sont regroupées dans le tableau 5, annexe 5.

C. LES ANALOGUES DE L'INSULINE HUMAINE

Les analogues de l'insuline humaine, qu'ils soient lents ou rapides, sont tous produits via la technique de l'ADN recombiné, utilisant *Escherichia Coli* ou une levure. Ils ont la particularité d'être développés à partir de la protéine de l'insuline humaine, à laquelle on a inversé ou substitué certains acides aminés, ou bien encore ajouté une chaîne d'acide gras. Ils présentent l'avantage de ne pas nécessiter une remise en suspension avant chaque injection^{47,48}.

1. L'insuline basale

Comme vu précédemment, l'insuline NPH possède certains inconvénients. C'est pour cela que les recherches ont continué afin de mettre au point des insulines avec une durée d'action encore plus longue permettant ainsi une activité biologique plus stable sur 24 heures, limitant par conséquent les hypoglycémies sévères, en particulier les nocturnes⁴⁷.

a. L'INSULINE GLARGINE⁴⁸⁻⁵⁰

Cette insuline fut le premier analogue de l'insuline basale à apparaître sur le marché. Elle est obtenue en modifiant quelques acides aminés par rapport à l'insuline humaine : en position 21 sur la chaîne A, l'asparagine est remplacée par une glycine. Sur la chaîne B, ce sont deux arginines qui ont été ajoutées à l'extrémité C-terminale.

Ces modifications permettent l'obtention d'une protéine stable en milieu acide, mais formant des micro-précipités à pH physiologique. Ainsi, lors de l'injection, il y a formation d'un dépôt permettant une libération lente et continue de petites quantités d'insuline au cours de la journée, sans pic d'action. Cette nouvelle pharmacocinétique lui confère une durée d'action de 24 heures, permettant ainsi une injection une seule fois par jour.

L'administration peut s'effectuer à n'importe quelle heure de la journée, mais de préférence au même moment chaque jour.

- **LANTUS**^{®48}

L'insuline Glargine est commercialisée en France à la concentration de 100 U/mL sous le nom de Lantus[®] par le laboratoire Sanofi-aventis, depuis avril 2003. Sa demi-vie est de 12,1 heures expliquant la nécessité d'attendre 2 à 4 jours après la première injection avant d'atteindre l'équilibre des concentrations circulantes.

- **TOUJEO**^{®48,49,51-54}

Néanmoins, certains patients nécessitent des doses d'insuline très élevées à chaque injection. C'est pour cela qu'en mai 2016, une insuline Glargine trois fois plus concentrée (300 U/mL) a été développée, également par Sanofi-aventis, afin de réduire le volume injecté. Cette insuline est commercialisée sous le nom de Toujeo[®].

Cependant, malgré une protéine de base identique entre Lantus[®] et Toujeo[®], ces deux préparations ne sont pas bioéquivalentes. La différence se trouve au niveau de la vitesse de résorption sous cutanée. Elle est augmentée chez Toujeo[®], dû à une réduction de moitié de sa surface de dépôt, et est donc responsable d'une modification des pharmacocinétiques.

Dans un premier temps, à l'état d'équilibre, le profil des concentrations en insuline est plus constant et mieux réparti sur 24 heures avec Toujeo[®]. Par exemple, l'exposition à l'insuline sera plus faible de 17% pour Toujeo[®] 24 heures après l'injection. En revanche, elle sera comparable à 36 heures. Par conséquent, si l'on veut passer d'une insuline à l'autre, il sera nécessaire d'adapter la dose.

Ensuite, cela entraîne également une modification de la demi-vie de Toujeo[®], qui s'élève à 19 heures, augmentant par la même occasion la durée nécessaire pour atteindre l'équilibre des concentrations (4 à 5 jours). Par conséquent, il est important de patienter minimum 3 à 4 jours entre deux changements de dosage, afin que la glycémie puisse s'équilibrer.

De par ce changement de concentration, deux améliorations ont été rapportées suite à l'utilisation de Toujeo[®]. Tout d'abord, cette préparation présente une plus grande flexibilité dans le moment d'administration puisqu'occasionnellement, un décalage de 3 heures par rapport à l'heure habituelle peut être toléré. Dans un deuxième temps, il a été montré que les patients présentaient encore moins d'épisodes d'hypoglycémie.

b. L'INSULINE DÉTEMIR^{47,55-58}

C'est en mai 2005 que le laboratoire NovoNordisk a introduit cette insuline sur le marché français, sous le nom de Levemir®. Pour ce nouvel analogue, la modification a consisté à combiner un acide gras de 14 atomes de carbone (l'acide myristique ou acide tétradécanoïque) à la lysine située en position B29 de l'insuline, et à enlever l'acide aminé terminal en position B30.

Cette insuline a la particularité d'être soluble à pH neutre et donc rester liquide dans le tissu sous-cutané, contrairement à l'insuline Glargine qui précipite à pH neutre. Cette différence est responsable d'une diminution de la variabilité d'absorption de l'insuline Détemir, puisqu'à l'inverse, la précipitation ainsi que la dissolution du précipité d'insuline Glargine est un processus imprévisible.

Pour expliquer son action de durée supérieure à celle de l'insuline NPH, deux mécanismes entrent en jeu :

- Les molécules d'insuline Détemir s'associent entre elles au niveau du site d'injection pour former des dimères, hexamères ou poly-hexamères.
- Elle se lie de façon réversible à l'albumine du tissu interstitiel et du plasma, via la chaîne latérale d'acide gras. Dans le sang, ce pourcentage de liaison atteint 98-99%, ce qui explique le relargage lent de l'insuline vers les tissus cibles. Cependant, les études ont montré qu'il n'existe pas d'interaction avec les autres médicaments se liant à l'albumine, ni de variation de la pharmacocinétique entre les différentes populations.

Il a cependant été démontré que son activité hypoglycémiante est équivalente au quart de celle de l'insuline humaine. Pour compenser cet écart, la concentration molaire des préparations d'insuline Détemir a été multipliée par 4.

En ce qui concerne ses données pharmacocinétiques, sa concentration sérique maximum est obtenue 6 à 8 heures après son administration, et sa demi-vie est comprise entre 5 et 7 heures.

Sa durée d'action est dose-dépendante. Elle est en moyenne de 18 à 20 heures mais peut néanmoins atteindre 24 heures. Il est donc recommandé de procéder dans un premier temps à une administration une fois par jour, au moment du coucher. Cependant, si la glycémie est

trop élevée avant le dîner, dans ce cas, un passage à une administration biquotidienne peut être envisagé (matin et soir). En général, en dessous de 0,4 U/kg, la durée d'action sera trop courte, nécessitant une administration deux fois par jour.

Comme l'insuline Glargine, l'insuline Détemir montre une fréquence inférieure d'hypoglycémies nocturnes par rapport à l'insuline NPH. De plus, elle présente un deuxième avantage beaucoup plus intéressant : chez les patients diabétiques de type 2, on observe une prise de poids plus faible par rapport aux insulines NPH et Glargine. En revanche, les études ont montré la nécessité d'utiliser des doses plus importantes d'insuline Détemir par rapport à l'insuline Glargine pour obtenir un contrôle de la glycémie similaire.

c. L'INSULINE DÉGLUDEC⁵⁹⁻⁶³

L'insuline Dégludec, connue en France sous le nom de Tresiba® et commercialisée par NovoNordisk, est un analogue ultra-long de l'insuline, qui a obtenu son AMM en janvier 2013 mais n'a été commercialisée que 5 ans plus tard, en mai 2018. Elle est obtenue en éliminant dans un premier temps la thréonine située en position B30 de l'insuline humaine, puis en liant, grâce à un acide glutamique, un acide gras de 16 carbones à la lysine en position B29.

Dans la solution injectable, on note la présence de phénol qui permet à l'insuline Dégludec de former des di-hexamères stables. Une fois la préparation administrée en sous-cutané, le phénol s'élimine rapidement, libérant ainsi les extrémités des di-hexamères. Ces dernières vont alors se lier, à l'aide des chaînes latérales de zinc et d'acides gras, pour former une chaîne multi-hexamérique soluble. Dans un second temps, le zinc va à son tour diffuser lentement, permettant une dissociation progressive en monomères d'insuline. Ce procédé est à l'origine d'une réduction de la variabilité de dose intra-individuelle par rapport à l'insuline Glargine.

Comme l'insuline Détemir, la présence de l'acide gras ajouté à la chaîne B permet la liaison avec l'albumine. Cependant, la concentration d'insuline est très inférieure (environ 10 000 fois) par rapport à celle de l'albumine. Ainsi, des modifications importantes de l'albuminémie ou bien la présence d'un médicament fortement lié à cette dernière n'influent pas sur la pharmacocinétique de l'insuline Dégludec.

L'absorption lente de cette insuline a entraîné un allongement considérable de sa durée d'action. En effet, elle n'atteint sa concentration maximale que 10 à 12 heures après administration et sa demi-vie s'élève à 25,4 heures, ce qui lui confère une durée d'action supérieure à 42 heures. Ainsi, il faut 2 à 3 jours d'administration quotidienne pour parvenir à l'état d'équilibre des concentrations. Toutes ces propriétés font de l'insuline Dégludec l'insuline ayant le profil de concentrations le plus stable, puisqu'en termes d'effet hypoglycémique, elle présente une variabilité quatre fois plus faible que l'insuline Glargine. Elle présente également un taux d'hypoglycémies globales et nocturnes plus faible que les autres analogues de l'insuline.

Tresiba® est disponible à deux concentrations différentes : 100 U/mL ou 200 U/mL. La concentration de 200 U/mL délivrera la même quantité d'insuline mais pour un volume deux fois moindre que la concentration à 100 U/mL. Elle offre donc une possibilité supplémentaire pour les patients ayant des besoins en insuline plus élevés (plus de 80 unités par jour).

Malgré les recommandations d'une injection chaque jour à la même heure, l'action prolongée de cette insuline lui confère des propriétés de flexibilité dans le moment de l'administration. Ceci représente un énorme avantage pour les patients, qui ne sont plus contraints de respecter une heure exacte pour l'injection. Une étude a été menée, durant laquelle les administrations étaient alternées entre le matin et le soir, ce qui engendrait un écart de 8 à 40 heures entre deux injections. Les résultats ont montré que l'insuline était toujours efficace, et sans augmentation du nombre d'hypoglycémies. Cependant, il est impératif de toujours respecter un minimum de 8 heures entre deux administrations.

Les analogues de l'insuline basale sont résumés dans le tableau 6 de l'annexe 6.

2. L'insuline rapide

a. GÉNÉRALITÉS^{4,48}

Nous avons pu constater que quelques modifications sur la chaîne d'acides aminés de l'insuline humaine ont permis de moduler ses propriétés pharmacocinétiques et ainsi d'accroître considérablement sa durée d'action afin d'obtenir une insuline basale plus sûre.

Cette pratique a également été utilisée dans le but de fabriquer des analogues de l'insuline rapide, capables d'avoir un pic d'action plus précoce après l'injection ainsi qu'une durée d'action plus courte. Cela permet de répondre au mieux aux critères d'une insuline rapide, qui a pour but de contrôler la glycémie prandiale mais sans risquer d'entraîner une hypoglycémie secondaire.

b. L'INSULINE LISPRO^{64,65}

Cette insuline fut le premier analogue d'insuline humaine à apparaître sur le marché, en septembre 1999. En France, elle est retrouvée dans la spécialité Humalog® qui est commercialisée par le laboratoire Lilly. Elle est produite à partir de la protéine de l'insuline humaine, au sein de laquelle les acides aminés situés en position B28 et B29 ont été échangés. Ainsi, la séquence initiale proline-lysine est donc remplacée par la séquence lysine-proline. De part cette modification, les charges électriques de l'insuline sont modifiées. Cela entraîne un phénomène de répulsion ayant pour effet d'accélérer la dissociation des hexamères, présents dans la préparation d'insuline Lispro, en monomères après injection dans le tissu sous-cutané. Ainsi, le passage dans la circulation sanguine est plus rapide que pour l'insuline humaine puisque son pic de concentration est atteint 42 minutes après injection. De plus, sa durée d'action n'est que de 2 à 5 heures.

Grâce à ces modifications de pharmacocinétique, deux améliorations ont été mises en évidence pour le patient, comparé à l'insuline humaine. Tout d'abord, l'administration de l'insuline devra avoir lieu seulement dans les 15 minutes précédant le repas, voire même pendant ou immédiatement après le repas. Dans un deuxième temps, il a également été observé une diminution significative du nombre d'hypoglycémies à distance des repas, notamment les hypoglycémies nocturnes.

En revanche, compte-tenu de son action rapide, il est déconseillé au patient de pratiquer de l'exercice dans les deux heures suivant un repas, car le risque d'hypoglycémie y est élevé. Si cette activité est néanmoins indispensable, dans ce cas, une réduction de la dose d'insuline Lispro d'au moins 50% doit être envisagée.

Humalog® est classiquement commercialisé à la concentration de 100 U/mL. Cependant, depuis 2015, une autre préparation d'insuline Lispro est apparue sur le marché, à la concentration de 200 U/mL. Cette dernière est particulièrement intéressante pour les patients nécessitant une dose élevée d'insuline rapide, puisqu'à dose égale, le volume injecté est deux fois moins important qu'à la concentration 100 U/mL. Elle est donc réservée aux patients dont la dose quotidienne en insuline rapide dépasse les 20 unités. De plus, il a été montré que le stylo injecteur de l'Humalog® 200 U/mL requiert une force d'injection moins importante que pour l'Humalog® 100 U/mL.

Il est important de souligner que ces deux préparations sont bioéquivalentes, donc aucune adaptation de dose n'est nécessaire. En outre, les deux stylos injecteurs ont un compteur de dose affichant le nombre d'unités indépendamment de la concentration, ce qui permet là encore un passage de l'une de ces spécialités à l'autre sans adaptation.

c. L'INSULINE ASPARTE

- NOVORAPID®⁶⁶⁻⁶⁸

Quelques années plus tard, en janvier 2002, c'est au tour de l'insuline Aspartate de faire son apparition sur le marché français grâce au laboratoire NovoNordisk, sous le nom de Novorapid®. En ce qui concerne sa structure, elle est identique à celle de l'insuline humaine, excepté la proline en position B28, remplacée par l'acide aspartique.

On retrouve ensuite un mécanisme d'action similaire à l'insuline Lispro. En effet, la partie de molécule modifiée était initialement responsable de l'auto-association. Ainsi, via une répulsion électrique, l'insuline Aspartate aura donc moins tendance à s'auto-associer pour former des hexamères, permettant de ce fait une absorption plus rapide.

Par conséquent, son délai d'action est court, environ 15 minutes après administration, et son effet maximal apparaît 45 à 90 minutes après injection. Quant à son délai d'action, il varie entre 3 et 5 heures. Au vu de toutes ces caractéristiques pharmacocinétiques, l'administration devra donc se faire immédiatement avant un repas ou, si nécessaire, immédiatement après. Un délai maximum de 5 à 10 minutes entre l'injection et le repas peut être toléré.

L'insuline Asparte a démontré un moindre risque d'hypoglycémies nocturnes par rapport à l'insuline humaine. Elle a également prouvé une meilleure efficacité en ce qui concerne la réduction de l'HbA1c.

- **FIASP**^{®69-71}

Les recherches ne se sont pas arrêtées là, puisqu'en 2018, la préparation initiale d'insuline Asparte fut modifiée via l'ajout de deux nouveaux excipients, pour donner naissance à Fiasp[®], une insuline ultra-rapide. C'est de nouveau le laboratoire NovoNordisk qui a développé cette spécialité. Le premier excipient choisi, le nicotinamide (ou vitamine B3) a pour effet d'accélérer l'absorption, permettant une réduction du délai d'action à environ 5 minutes, contre 11 minutes pour Novorapid[®] (soit une apparition deux fois plus rapide). Le deuxième excipient, la L-arginine, a quant à elle, permis une amélioration de la stabilité. On observe également, dans les 30 premières minutes suivant l'administration, un effet hypoglycémiant supérieur de 50% de la part de l'insuline Asparte ultra-rapide.

En ce qui concerne le moment de son administration, il devra avoir lieu dans les deux minutes précédant un repas, avec la possibilité de rattraper jusqu'à 20 minutes après le début du repas.

Malgré un taux d'hypoglycémies globalement similaire à celui de Novorapid[®], les hypoglycémies postprandiales ont, quant à elles, été plus nombreuses avec Fiasp[®]. Cela s'explique par une exposition plus rapide et plus importante à l'insuline Asparte, et donc un effet hypoglycémiant précoce plus important.

d. L'INSULINE GLULISINE⁷²⁻⁷⁴

Le dernier analogue de l'insuline rapide à faire son apparition sur le marché français, en mars 2006, est l'insuline Glulisine, avec la spécialité Apidra[®]. C'est le laboratoire Sanofi-aventis qui la commercialise. Deux transformations ont été apportées à la molécule d'insuline humaine pour obtenir cette dernière. L'asparagine située en position B3 a été remplacée par la lysine, et la lysine en position B29 par l'acide glutamique.

Contrairement aux insulines Lispro et Asparte qui présentent un mécanisme d'action très proche, l'insuline Glulisine affiche certaines différences. Tout d'abord, elle est la seule pour laquelle la proline en position B28 est conservée, ce qui facilite son auto-association en dimères. Ainsi, la présence de zinc, qui est à l'origine de la formation d'hexamères, n'est plus requise. En revanche, le polysorbate 20 a été ajouté comme excipient et permet d'améliorer la stabilité de la préparation.

Au sujet de ses constantes pharmacocinétiques, elles sont très proches des deux autres analogues de l'insuline rapide mais avec un début d'action légèrement plus rapide, entre 5 et 15 minutes, un pic d'action entre 30 et 90 minutes et une durée d'action également un peu plus courte. L'administration devra donc également se faire dans les 15 minutes précédant ou les 20 minutes suivant le début d'un repas.

Les caractéristiques des analogues de l'insuline rapide sont résumées dans le tableau 7, annexe 7.

En conclusion, les différences entre les 3 analogues de l'insuline rapide (excepté l'insuline ultra-rapide Fiasp[®]) sont minimales, puisqu'elles présentent des profils d'action similaires. Le choix se fera donc surtout en fonction des préférences du patient et du prescripteur, ainsi qu'en fonction du stylo injecteur. Il est en revanche important de noter que, malgré certaines différences, les analogues de l'insuline rapide ainsi que l'insuline humaine présentent tous une efficacité comparable sur la réduction du taux d'HbA1c.

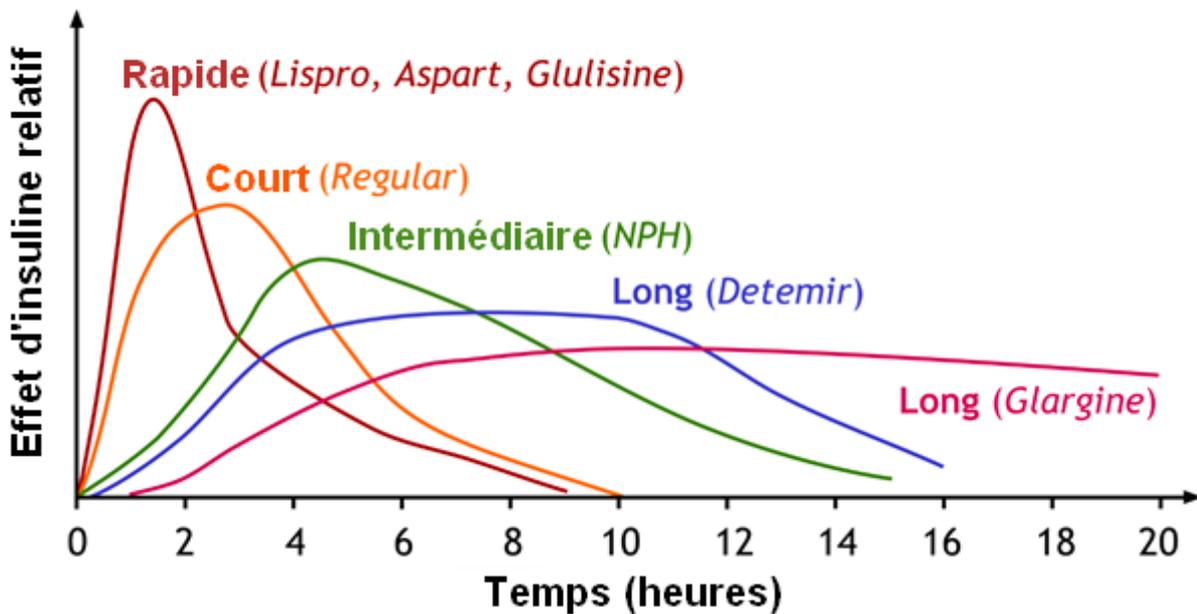


Figure 7 : Activité des différentes insulines en fonction du temps⁷⁵

D. LES INSULINES PRÉMIXÉES

Il existe une troisième catégorie d'insulines, regroupant au sein d'une seule et même préparation, une insuline d'action rapide associée à une insuline d'action lente ou intermédiaire.

1. Les insulines prémixées protaminées^{76,77}

Pendant de très nombreuses années, les insulines prémixées protaminées étaient les seules insulines prémixées présentes sur le marché. Parmi elles, deux grandes catégories se distinguent.

a. INSULINE HUMAINE

Dans un premier temps, on retrouve l'insuline humaine combinée à l'insuline NPH précédemment décrites. Cette combinaison est commercialisée en France sous forme de deux préparations, Mixtard 30[®] et Umuline Profil 30[®], respectivement par les laboratoires NovoNordisk et Lilly, composées chacune d'un ratio fixe comprenant 30% d'insuline humaine et 70% d'insuline NPH.

b. ANALOGUES DE L'INSULINE HUMAINE

Dans un second temps, on retrouve des préparations composées d'une insuline rapide (Asparte ou Lispro), combinée avec cette même insuline mais sous sa forme protaminée, permettant un allongement de l'absorption. L'insuline rapide sous forme protaminée est ainsi transformée en insuline à action intermédiaire, de la même façon que l'insuline NPH.

Pour ces préparations, plusieurs ratios fixes sont disponibles. On retrouve en effet l'insuline Asparte sous les noms commerciaux Novomix® 30, 50 ou 70, tous commercialisés par NovoNordisk. Le chiffre présent à la suite de Novomix® représente le pourcentage d'analogue à action rapide composant la préparation (ici 30%, 50% et 70% d'insuline Asparte soluble), le reste étant l'insuline à action intermédiaire (soit respectivement 70%, 50% et 30% d'insuline Asparte protaminée). En ce qui concerne l'insuline Lispro, elle est présente en France sous le nom Humalog Mix® 25 ou 50.

c. POSOLOGIE⁷⁸

Le nombre d'injections d'insuline prémixée par jour peut varier de 1 à 3. Cependant, l'insuline intermédiaire a une durée d'action inférieure à 24 heures, ce qui explique qu'une administration deux fois par jour soit privilégiée : le matin et le soir.

À l'instauration du traitement, afin d'adapter les doses, le patient devra tous les jours recourir à un contrôle de sa glycémie à jeun avant le petit déjeuner, permettant d'adapter la dose d'insuline au dîner, et avant le dîner, permettant d'adapter la dose d'insuline au petit-déjeuner. Par la suite, lorsque l'objectif glycémique sera atteint, un contrôle avant le petit-déjeuner 1 à 2 fois par semaine sera suffisant.

En revanche, si cet objectif n'est pas atteint, des contrôles glycémiques après les principaux repas devront être ajoutés afin de déterminer les mesures correctives nécessaires. Si, par exemple, la glycémie sanguine deux heures après le déjeuner est trop élevée, il peut être envisagé d'ajouter une troisième dose d'insuline prémixée, avant ce déjeuner. Les ajustements de doses pourront être réalisés tous les trois jours.

En ce qui concerne le moment de l'injection, il est déterminé en fonction de la fraction rapide de l'insuline prémixée. Ainsi, le mélange d'insuline humaine devra être administré environ 30 minutes avant le repas, tandis que 15 minutes suffisent pour le mélange d'analogues. Dans le cas où l'administration n'aurait lieu qu'une fois par jour, on choisira le repas le plus riche, ou celui entraînant la plus grande élévation de la glycémie postprandiale.

Nous avons vu que pour les insulines Lispro et Asparte, il existait plusieurs ratios. Ceci permet d'offrir un large panel de préparations pour répondre au mieux aux besoins du patient. Par exemple, pour le dîner, il sera préférable de choisir un mélange dont la fraction basale est plus importante afin de limiter le risque d'hypoglycémie nocturne et d'améliorer le contrôle de la glycémie en fin de nuit.

d. AVANTAGES⁷⁸

Le premier avantage avec les insulines prémixées, est un nombre d'injections par jour peu élevé, entre 2 et 3, grâce à sa possibilité de couvrir les besoins en insulines basale et prandiale en une seule injection. À l'inverse, un patient traité par insulines basale et rapide séparément peut avoir jusqu'à 4 voire 5 administrations par jour. Un traitement avec une insuline basale combinée à plusieurs injections d'insuline rapide par jour est appelé « schéma basal-bolus ».

Parallèlement, le nombre de contrôles glycémiques par jour est lui aussi diminué. Dans le cas d'un traitement par insulines prémixées, seuls quelques contrôles par semaine suffisent, contrairement aux 6 contrôles quotidiens minimum nécessaires dans le cas d'un schéma basal-bolus.

Pour un patient traité par insulines rapides, le dosage doit être adapté en fonction des résultats des contrôles glycémiques, ce qui n'est pas le cas avec les insulines prémixées. Ainsi, tous ces avantages combinés font des insulines prémixées un traitement moins complexe pour le patient.

Ces préparations sont donc adaptées aux patients diabétiques ne pouvant ou ne souhaitant pas compter les glucides d'un repas, ni procéder à l'adaptation des doses en insuline. Il est cependant préférable que le patient ait des horaires de repas régulières ainsi que des repas riches en glucides afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Il est également conseillé de ne pas exercer d'activité physique intense inhabituelle dans les 2-3 heures suivant une injection.

e. INCONVÉNIENTS^{79,80}

Tout d'abord, les insulines prémixées nécessitent une remise en suspension avant chaque injection afin d'assurer un dosage précis. Dans le cas où cette étape n'est pas réalisée correctement, elle peut alors être responsable d'une variabilité des réponses pharmacocinétique et pharmacodynamique de la préparation.

Ensuite, nous avons vu précédemment que ces mélanges étaient constitués d'une insuline rapide et de sa forme protaminée. Or, l'action de ces insulines protaminées n'est qu'intermédiaire et, par conséquent, plus courte que celle des analogues de l'insuline basale. De plus, la fraction protaminée interfère avec la fraction soluble ce qui entraîne un effet hypoglycémiant plus prolongé de la part de l'insuline soluble. Ce décalage peut alors potentiellement être responsable d'une augmentation du risque d'hypoglycémie après un repas.

Par ailleurs, on sait que l'insuline protaminée forme des précipités après injection dans le tissu sous-cutané pouvant être responsable d'une variabilité dans le taux et la durée d'action de l'insuline.

Pour terminer, le ratio entre insuline rapide et insuline intermédiaire étant fixe, il n'est donc pas possible de titrer chacune des fractions séparément. Par conséquent, l'adaptation de la posologie en fonction de la glycémie préprandiale et de la composition du repas n'est pas réalisable.

2. Ryzodeg^{®80}

Récemment, un nouveau type d'insuline prémixée a été développé, associant cette fois-ci un analogue de l'insuline rapide (Asparte) avec un analogue de l'insuline lente (Degludec).

Jusqu'alors, ces différents analogues ne pouvaient pas être combinés dans une seule préparation. En effet, lorsque l'insuline Détemir est conjuguée à un analogue de l'insuline rapide, il y a formation d'un mélange d'hexamères, ce qui altère l'effet hypoglycémiant de la préparation. Pour ce qui est de l'insuline Glargine, elle n'est soluble qu'à pH 4 et ne peut donc pas être associée aux analogues de l'insuline rapide qui eux, ne sont solubles qu'à pH 7,4.

À l'inverse, l'insuline Degludec, avec la présence de zinc et de phénol, forme des di-hexamères stables à pH neutre, n'interagissant pas avec l'insuline Asparte. Puis, une fois injectée dans le tissu sous-cutané, l'insuline Dégludec s'auto-associe en multi-hexamères permettant par la suite une dissociation lente des monomères, tandis que les hexamères de l'insuline Asparte se dissocient rapidement, ce qui conduit à une absorption rapide des monomères.

Grâce à la longue durée d'action de l'insuline Degludec ainsi que son profil pharmacocinétique plat, le risque d'hypoglycémies, notamment nocturnes, est diminué par rapport aux insulines prémixées précédemment décrites. Ryzodeg[®] présente également un meilleur contrôle de la glycémie à jeun. Les injections doivent avoir lieu environ 10 minutes avant le repas, une ou deux fois par jour.

Malgré l'obtention de son AMM le 21 janvier 2013, Ryzodeg[®] n'est à l'heure actuelle pas commercialisé en France.

3. Efficacité^{81,82}

Pour un patient diabétique nouvellement traité par insulinothérapie, la réduction du taux d'HbA1c est supérieure avec les insulines prémixées par rapport à une insuline basale seule et similaire par rapport au schéma basal-bolus. En revanche, le schéma basal-bolus montre une meilleure efficacité pour les patients étant déjà traités préalablement par insuline basale, par rapport à une insuline prémixée administrée deux fois par jour.

Par ailleurs, malgré un contrôle du taux d'HbA1c et de la glycémie à jeun équivalent entre les analogues de l'insuline prémixée et les insulines humaines prémixées, ces dernières sont néanmoins moins efficaces pour le contrôle de la glycémie postprandiale.

En ce qui concerne le risque d'hypoglycémie, il est supérieur avec les insulines prémixées par rapport à une insuline basale. Cependant, il est moins élevé avec les analogues de l'insuline qu'avec l'insuline humaine, et encore moins élevé avec la spécialité Ryzodeg[®]. À l'inverse, la prise de poids est équivalente, que le patient soit traité par insuline basale ou insuline prémixée.

En ce qui concerne Ryzodeg®, il présente lui aussi un contrôle de la glycémie comparable aux insulines prémixées mais avec un contrôle de la glycémie à jeun meilleur. Par rapport au schéma basal-bolus, Ryzodeg® est associé à une prise de poids moins importante, un risque d'hypoglycémie plus faible ainsi qu'une diminution des doses totales d'insuline.

E. FOCUS SUR UN EFFET INDÉSIRABLE : LA PRISE DE POIDS

1. Les conséquences^{83,84}

Hormis le risque d'hypoglycémies, un autre effet indésirable est présent avec toutes les insulines confondues, excepté l'insuline Détémir : la prise de poids. Ce dernier est loin d'être anodin puisqu'il peut être à l'origine de conséquences nuisant à la santé du patient.

Dans un premier temps, l'augmentation de la masse corporelle est corrélée à une augmentation du risque cardiovasculaire, et cela même si l'on obtient un meilleur contrôle glycémique.

Ensuite, on sait que l'insuline reste à l'heure actuelle le traitement le plus efficace pour contrôler l'hyperglycémie d'un patient diabétique de type 2, notamment lorsque la pathologie est présente depuis plusieurs années. Or, il a été observé que cette prise de poids est souvent à l'origine d'un retard d'instauration de l'insulinothérapie. Elle est également responsable d'une mauvaise observance thérapeutique de la part de certains patients qui, parfois, peuvent omettre certaines injections de façon intentionnelle afin de limiter cette prise de poids.

Pour terminer, cette augmentation du poids du patient fait partie d'un cercle vicieux. En effet, on a vu précédemment que l'obésité aggravait la résistance à l'insuline, d'où la nécessité d'accroître les doses. Or, des doses plus importantes vont être responsables d'une prise de poids encore plus importante, etc.

2. Les mécanismes⁸³⁻⁸⁵

En observant attentivement les modifications survenues à la suite de l'instauration d'une insulinothérapie, plusieurs explications pouvant être à l'origine de cette prise de poids ont été émises.

Le premier mécanisme mis en jeu est une diminution voire une suppression de la glycosurie suite à un meilleur contrôle glycémique d'un patient. Cela s'explique à travers le seuil rénal de réabsorption du glucose, qui se situe entre 10 et 12 mmol/L. Or, chez un patient diabétique mal contrôlé, la glycosurie peut atteindre 50-100 g de glucose/jour ce qui correspond à une perte d'environ 200-400 kcal dans les urines au cours d'une journée. Ainsi, suite à l'instauration d'un traitement par insuline, les taux de glycémie sanguine reviennent à la normale, la glycosurie diminue, et on observe donc une disparition de cette perte calorique. On estime que cette première modification serait responsable de 70% de la prise pondérale.

Secondairement, c'est le risque d'hypoglycémies ou les hypoglycémies avérées qui pourraient engendrer en partie une prise de poids. En effet, pour les éviter ou pour les corriger, le patient va ingérer du sucre, très souvent en quantité supérieure à ce qui est nécessaire, d'où l'ingestion d'un surplus de calories.

Ensuite, l'insuline possède des effets anabolisants au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux. Or, contrairement à l'insuline endogène qui est sécrétée dans la circulation portale, l'insuline injectée par voie sous-cutanée atteint directement la circulation systémique avant de passer par le foie. Cette dernière va donc être davantage présente dans les tissus périphériques, où elle va favoriser le stockage des graisses via l'augmentation de la lipogenèse.

Pour terminer, l'insuline permet, via sa fixation à ses récepteurs au niveau de l'hypothalamus, l'envoi de signaux de satiété réduisant la prise alimentaire. Or, il semblerait qu'il puisse exister une résistance à l'insuline à ce niveau, d'où une augmentation de l'appétit.

F. LES BIOSIMILAIRES

1. Médicament biologique⁸⁶

L'European Medicines Agency (EMA) définit un médicament biologique comme « un médicament contenant des substances actives provenant d'une source biologique telles que des cellules ou des organismes vivants ».

Leur fabrication est complexe : en ce qui concerne l'insuline, nous avons vu précédemment qu'elle relevait de la technologie de l'ADN recombinant. Ce procédé nécessitant l'utilisation d'organismes vivants, il en résulte la présence d'un certain degré de variabilité intra ou inter-lots. Ce dernier est cependant relativement faible et doit obligatoirement se situer dans une fourchette prédéfinie. Il est en revanche primordial que cela n'impacte ni la sécurité ni l'efficacité du produit fini.

En ce qui concerne les contrôles de qualité, ils sont effectués via l'examen des propriétés physicochimiques, l'activité biologique, la pureté, la stérilité et la stabilité du médicament biologique.

Pour terminer, un dernier paramètre est systématiquement étudié pour tout médicament biologique : son immunogénicité. En effet, ces médicaments et protéines sont capables d'être reconnus par le système immunitaire et ainsi entraîner des réactions immunitaires non désirées. Elles sont la plupart du temps limitées et sans gravité (exemple : l'apparition transitoire d'anticorps anti-médicament) mais peuvent cependant, dans de très rares cas, provoquer un effet indésirable grave (exemple : anaphylaxie ou hypersensibilité retardée). Elles peuvent également influencer sur l'efficacité du médicament.

En revanche, certaines réactions n'apparaissent qu'après une longue période d'exposition au médicament, c'est pour cela que ces études sont poursuivies même après la mise sur le marché du produit.

2. Médicament biosimilaire^{86,87}

Le médicament biosimilaire est lui défini par l'EMA comme « un médicament biologique présentant une forte ressemblance avec un autre médicament biologique déjà commercialisé dans l'union européenne (appelé « médicament de référence ») ». Il ne peut être commercialisé qu'après expiration du brevet du médicament de référence, dont la durée est d'environ 10 ans.

Le médicament biosimilaire peut néanmoins légèrement différer du médicament de référence, ce qui est incontournable en raison de la variabilité naturelle de la source biologique. Cependant, il est impératif que ces différences n'influent ni sur la sécurité ni sur l'efficacité du médicament biosimilaire.

En ce qui concerne les insulines, dont la substance active est une protéine, il est impératif que le médicament biosimilaire contienne la même protéine ainsi que la même structure en 3D. Il doit également avoir une posologie et une voie d'administration identiques au médicament de référence.

À l'inverse certaines différences, n'influant ni sur la sécurité ni sur l'efficacité du médicament, peuvent être acceptées, telles qu'une modification de sa formulation (ex : excipients), de sa présentation ou de son dispositif d'administration (ex : stylo injecteur) par exemple.

Afin de démontrer la biosimilarité d'un médicament avec le médicament de référence, des études de comparabilité, divisées en trois étapes, sont nécessaires.

- Lors de la première étape, on réalise des études in vitro comparant la structure de la protéine et sa fonction biologique des deux médicaments. S'il existe des différences susceptibles d'avoir une incidence sur la sécurité, l'efficacité ou l'immunogénicité du médicament, des études supplémentaires seront alors requises.
- Pour l'étape 2, on effectue des études pharmacodynamiques in vitro, qui ont pour but d'examiner la liaison du médicament à des cibles physiologiques, et l'activation ou l'inhibition de ces dernières. On étudie également les effets physiologiques immédiats dans les cellules. Des études toxicologiques in vivo peuvent parfois être demandées

également (notamment en cas de modification du procédé de fabrication ou utilisation de nouveaux excipients).

- Pour terminer, l'étape 3 consiste en l'exécution d'études cliniques comparatives pour confirmer la biosimilarité.

L'arrivée sur le marché de ces médicaments biosimilaires présente deux avantages. Dans un premier temps, ils facilitent l'accès aux soins. En effet, en augmentant la quantité de médicaments biologiques disponibles, on limite ainsi le risque de rupture de stock. Le second point est un avantage économique, puisqu'ils sont à l'origine d'une baisse des prix des médicaments biologiques grâce au phénomène de concurrence.

En France, l'interchangeabilité, qui est définie par la HAS comme « la possibilité de changer un médicament biologique par un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires », est autorisée et doit être décidée entre le médecin et le patient. En ce qui concerne la prescription de ces médicaments, elle doit obligatoirement contenir la dénomination commune internationale mais également le nom de marque du produit. À l'inverse, la substitution par le pharmacien lors de la délivrance n'est pas possible.

3. L'insuline Glargine

- **ABASAGLAR**^{®88-90}

Abasaglar[®] a été le premier biosimilaire d'une insuline à recevoir une autorisation de mise sur le marché en Europe, en janvier 2016 et à être commercialisé par le laboratoire Lilly. Son médicament de référence est Lantus[®], l'insuline Glargine à la concentration de 100 U/mL.

Sa séquence d'acides aminés est identique à Lantus[®], cependant, leur composition en excipients diffère : le chlorure de zinc présent dans Lantus[®] a été remplacé par de l'oxyde de zinc dans Abasaglar[®].

Le développement de ce biosimilaire s'est révélé particulièrement utile en termes d'économie. Le 21 novembre 2017, il a été montré que le coût du traitement journalier était 16% inférieur avec Abasaglar[®] qu'avec Lantus[®].

- **LUSDUNA**^{®91,92}

Le 4 janvier 2017, un autre biosimilaire de Lantus[®] a reçu une autorisation de mise sur le marché dans l'union européenne : Lusduna[®]. Cependant, le 29 octobre 2018, la commission européenne a retiré cette autorisation pour des raisons commerciales, suite à la demande du laboratoire.

4. L'insuline Lispro

Le 19 juillet 2017, l'Insuline Lispro Sanofi[®], biosimilaire de l'Humalog[®] 100 U/mL, a reçu une AMM. Elle est passée en commission de transparence de la HAS et devrait donc faire son apparition sur le marché français incessamment sous peu.

II. LES AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1)

A. GÉNÉRALITÉS^{93,94}

À l'heure actuelle, il existe six molécules appartenant à la famille des agonistes des récepteurs du GLP-1 (ou analogues du GLP-1) : l'Exénatide, le Liraglutide, le Lixisénatide, l'Albiglutide, le Dulaglutide, et le Semaglutide.

Ces molécules possèdent toutes le même mécanisme d'action, via leur interaction spécifique avec les récepteurs du GLP-1. Il en découle ensuite les mêmes actions que celles engendrées par le GLP-1 lui-même déjà décrites précédemment qui sont, pour rappel :

- La stimulation de la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante
- La diminution de la sécrétion excessive de glucagon de façon glucose-dépendante

Cela étant à l'origine d'une diminution des concentrations plasmatiques en glucose.

Un autre effet du GLP-1 est le ralentissement de la vidange gastrique, cependant il est plus ou moins marqué selon les molécules. L'Exénatide en injection biquotidienne et le Lixisénatide engendrent un fort ralentissement et permettent donc un meilleur contrôle de la glycémie postprandiale. À l'inverse, les autres analogues n'ont que très peu voire pas d'effet sur cette vidange gastrique et sont donc plus efficaces pour contrôler la glycémie à jeun.

En ce qui concerne leurs modalités d'administration, elles doivent toutes être injectées par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras.

1. Avantages

Les agonistes des récepteurs au GLP-1 présentent également un avantage commun : ils sont tous à l'origine d'une perte de poids lors de leur utilisation en tant que traitement antidiabétique. Cet effet est particulièrement bénéfique puisqu'à l'inverse, lors d'un traitement par insulines, un bon contrôle glycémique est à l'origine d'une prise de poids. Ceci étant particulièrement néfaste pour les patients diabétiques, dont une majorité est déjà en surpoids. Cette perte de poids s'effectue à travers deux mécanismes avec en premier lieu, le

ralentissement de la vidange gastrique précédemment cité. Dans un deuxième temps, les agonistes des récepteurs du GLP-1 exerceraient également des mécanismes centraux permettant de diminuer la sensation de faim et les apports énergétiques.

Ensuite, nous avons pu constater que les mécanismes d'action des analogues du GLP-1 étaient glucodépendants. Ainsi, lorsque la glycémie diminue, ils ne stimulent plus la sécrétion d'insuline et n'inhibent pas la réponse normale du glucagon. Ceci explique qu'ils n'entraînent pratiquement pas d'épisodes hypoglycémiques.

Le dernier avantage que présente cette famille est l'absence de nécessité d'auto-surveillance glycémique.

2. Inconvénients

À l'inverse, cette famille de molécules présente également certains effets indésirables en commun. L'un d'eux est retrouvé fréquemment : ce sont les manifestations gastro-intestinales. En effet, en début de traitement, un nombre non négligeable de patients souffrent de nausées voire de vomissements. Cependant, cet effet s'estompe dans la majorité des cas au bout de quelques jours voire quelques semaines de traitement.

Afin de limiter ces effets, l'initiation d'un traitement par analogues du GLP-1 doit être faite avec des doses faibles, pour ensuite être progressivement augmentées en fonction des besoins. Il peut également être conseillé aux patients de faire des repas moins importants, de manger plus lentement, plus sainement et d'éviter la nourriture épicée.

Malgré une relation de causalité qui n'est pas clairement établie, les analogues du GLP-1 sont associés à un risque de pancréatite. Il est donc recommandé d'informer les patients sur les symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë : une douleur abdominale intense et persistante. En cas de suspicion de pancréatite, le traitement par analogues du GLP-1 doit être interrompu.

Pour terminer, le ralentissement de la vidange gastrique pourrait également être à l'origine d'une modification de l'amplitude et de la cinétique d'absorption de certains médicaments administrés par voie orale. Cela concernerait notamment les médicaments nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide et ceux ayant une fenêtre thérapeutique étroite. Ces

interactions n'ont pas été observées durant les études néanmoins, pour les médicaments devant être pris au cours d'un repas, il doit être conseillé au patient de choisir un repas qui ne soit pas précédé par l'administration d'un analogue de GLP-1.

B. L'EXÉNATIDE^{93,95}

Dans les années 90, une molécule fut découverte et isolée des sécrétions salivaires d'un lézard de l'Arizona (nommé « Gila Monster ») : l'exendine-4. Cette dernière présente 53% d'homologie de séquence avec le GLP-1 humain ce qui lui permet de se lier sur les récepteurs du GLP-1 avec la même affinité que ce dernier, et d'exercer les mêmes effets. De plus, il a également été découvert sa capacité à résister à la dégradation par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-IV) grâce à la substitution en position 2 de l'alanine par une glycine. L'Exénatide est la forme synthétique de l'exendine-4.

1. Byetta^{®95}

Byetta[®] est le premier analogue du GLP-1 à obtenir une AMM, en 2006 pour être ensuite commercialisé en 2008 par AstraZeneca. Grâce à sa résistance à l'enzyme DPP-IV, sa demi-vie est considérablement allongée par rapport à celle du GLP-1 (20 à 30 fois plus longue) et est en moyenne de 2,4 heures. Ses concentrations plasmatiques sont alors détectables jusqu'à 10 heures après une injection sous-cutanée, permettant une administration biquotidienne.

Cette préparation est disponible en deux dosages : 5 µg et 10 µg par dose. Ainsi, lors d'une instauration de traitement, il est recommandé de commencer par une injection deux fois par jour de 5 µg pendant un mois. Il est ensuite possible, pour un meilleur contrôle glycémique, d'augmenter à 10 µg, toujours deux fois par jour.

Concernant le moment des injections, elles devront toujours être dans l'heure précédant un repas, en général le petit-déjeuner et le dîner. Il est cependant possible de privilégier les deux repas principaux de la journée mais les deux administrations devront être espacées de 6 heures au minimum.

2. Byduréon^{®96}

La préparation Byetta[®], malgré son efficacité, présente un inconvénient : la nécessité de deux injections par jour afin de couvrir la période de 24 heures. C'est pour cela qu'une forme retard de l'Exénatide a été développée en juin 2015 : Byduréon[®], toujours par AstraZenaca.

Pour cette nouvelle formulation galénique, l'Exénatide a été encapsulé dans des microsphères biodégradables de polymère PLGA [poly (D,L-lactide-co-glycolide)] de 60 µm de diamètre. Après injection dans le tissu sous-cutané, l'Exénatide va se libérer progressivement au cours de trois phases :

- Phase initiale de libération (quelques heures) : les microsphères vont s'hydrater et adhérer les unes aux autres. Une faible quantité d'Exénatide, présente à la surface de cet agrégat, va être libérée pour atteindre la circulation sanguine.
- Phase de libération prolongée (environ 2 semaines) : l'Exénatide situé dans les interstices plus profonds va se libérer lentement.
- Phase de biodégradation (environ 7 semaines) : hydrolyse complète de la matrice de PLGA en dioxyde de carbone et en eau, libérant ainsi les dernières molécules d'Exénatide, auparavant inaccessibles.

Grâce à ce mécanisme, le Byduréon[®] ne nécessite qu'une seule injection par semaine, tout en permettant une libération progressive et constante de l'Exénatide.

La posologie recommandée est donc une injection de 2 mg de Byduréon[®] par semaine. Il faudra alors deux semaines pour atteindre les concentrations moyennes efficaces en Exénatide. Ces concentrations vont ensuite progressivement augmenter pour atteindre l'état d'équilibre, au bout de 6 à 7 semaines.

L'administration peut être réalisée à n'importe quel moment de la journée mais doit de préférence avoir lieu le même jour chaque semaine. Le patient devra être formé pour la mise en suspension de la poudre dans le solvant et veiller à procéder à l'injection immédiatement après. En cas de besoin, il est possible de modifier le jour de l'administration cependant, la dose suivante devra être administrée au minimum 24 heures après.

Cette formulation a montré une meilleure efficacité concernant la baisse du taux d'HbA1c comparé à l'administration biquotidienne de Byetta®, ainsi qu'une apparition moins fréquente des effets indésirables gastro-intestinaux. De plus, leurs effets diffèrent légèrement, puisque Byduréon® exerce un meilleur contrôle sur la glycémie à jeun, tandis que l'action de Byetta® est plus importante sur la glycémie postprandiale, grâce au ralentissement de la vidange gastrique.

Associé à la metformine, avec ou sans sulfamide hypoglycémiant, l'Exénatide hebdomadaire a montré une réduction plus importante du taux d'HbA1c par rapport à l'insuline Glargine et à l'insuline Détemir, tout en diminuant le poids corporel moyen et en limitant le nombre d'épisodes hypoglycémiques.

En revanche, des nodules sous-cutanés ont fréquemment été observés au site d'injection de Byduréon®, probablement dû aux microsphères de polymère. Ces nodules sont la plupart du temps asymptomatiques et disparaissent au bout de 4 à 8 semaines.

C. LE LIRAGLUTIDE⁹⁷

En 2009, une AMM a été attribuée pour une nouvelle molécule, le Liraglutide, commercialisé sous le nom Victoza® par NovoNordisk. De la même façon que les analogues de l'insuline, il est produit par technique de l'ADN recombinant sur *Saccharomyces cerevisiae*. C'est un peptide analogue au GLP-1, avec lequel il présente 97% d'homologie. Il est obtenu en substituant la lysine en position 34 par l'arginine et en ajoutant un acide palmitique sur la lysine en position 26 (figure 8). Grâce à ces modifications, le Liraglutide présente une résistance accrue face à l'action de l'enzyme DPP-IV par rapport au GLP-1 naturel, ainsi qu'une capacité de liaison à l'albumine, tout cela permettant d'accroître sa durée d'action.

La demi-vie du Liraglutide est de 13 heures, permettant ainsi une administration une seule fois par jour. L'injection peut avoir lieu à n'importe quel moment, indépendamment des repas, mais il est recommandé de privilégier une heure fixe chaque jour. En cas d'oubli inférieur à 12 heures, le patient peut procéder à l'injection, dans le cas contraire, il devra sauter la prise. Trois doses sont disponibles afin d'obtenir le meilleur contrôle glycémique : 0,6 mg, 1,2 mg et

1,8 mg. Afin de limiter les manifestations digestives, le traitement devra être initié à la dose de 0,6 mg puis pourra être augmenté progressivement au bout d'une semaine.

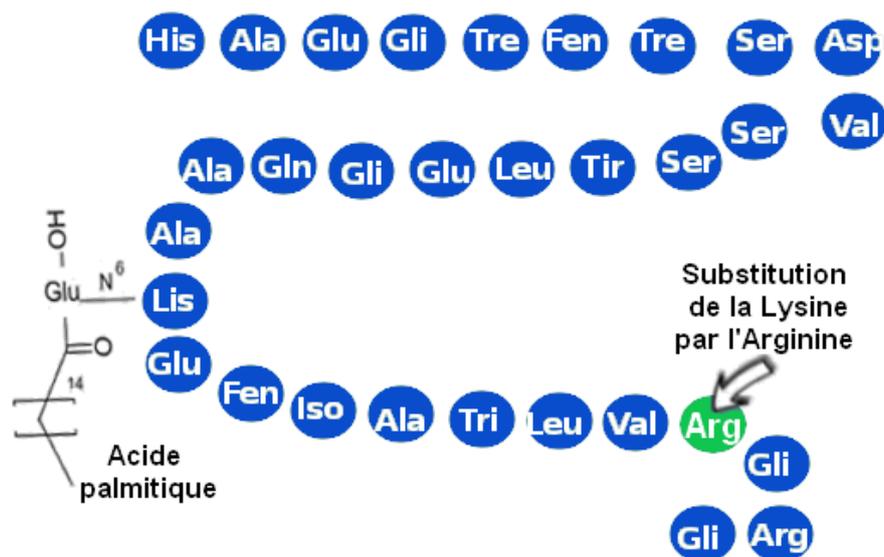


Figure 8 : Structure du Liraglutide⁹⁸

Comme le Byduréon®, le Liraglutide a lui aussi montré une meilleure efficacité sur le taux d'HbA1c par rapport à l'insuline Glargine, combiné à une perte de poids, contrairement à l'insuline. Il est également plus efficace que Byetta® tout en ayant montré moins de nausées et d'hypoglycémies.

D. LE LIXISÉNATIDE^{99,100}

Le Lixisénatide est, à l'instar de l'Exénatide, un dérivé synthétique de la molécule d'exendine-4, à laquelle on a modifié l'extrémité C-terminale en ajoutant 6 lysines et en supprimant une proline, d'où l'obtention d'une molécule à 44 acides aminés. L'acide aminé en position 2 a également été substitué permettant de nouveau une résistance à la DPP-IV.

Avec une demi-vie de 3 heures, le Lixisénatide est administré une fois par jour. L'injection doit avoir lieu dans l'heure précédant soit le premier repas de la journée, soit le repas du soir. Cependant, en cas d'oubli, la dose pourra être décalée dans l'heure précédant le repas suivant. Le traitement devra être initié avec une dose de 10 µg de Lixisénatide par jour pendant 14 jours, puis pourra ensuite être augmentée jusqu'à 20 µg par jour.

Comme l'Exénatide en injection biquotidienne, le Lixisénatide a un meilleur contrôle de l'hyperglycémie postprandiale par rapport au Liraglutide, grâce à son effet plus marqué sur le ralentissement de la vidange. À l'inverse, les valeurs de glycémie à jeun sont plus élevées. Lors de la comparaison avec Byetta®, le Lixisénatide a montré une efficacité équivalente.

Cette molécule a reçu son AMM en 2013 cependant, elle n'est pas commercialisée en France suite à l'avis défavorable de la HAS pour le remboursement, considérant une amélioration du service médical rendu insuffisant.

E. L'ALBIGLUTIDE¹⁰¹⁻¹⁰³

L'Albiglutide a reçu son AMM le 21 mars 2014 et est connu sous le nom commercial Eperzan®. Cependant, il n'est pas commercialisé en France puisque le laboratoire a retiré sa demande d'étude auprès de la HAS avant que la commission de la Transparence n'ait rendu son avis.

C'est une protéine de fusion recombinante composée d'un dimère de GLP-1 modifié comprenant chacun 30 acides aminés et ayant une homologie de structure de 97% avec le GLP-1 humain, fusionné à l'albumine humaine.

Grâce à sa liaison avec l'albumine, permettant son relargage progressif, et à sa résistance à la DPP-IV, l'Albiglutide a une demi-vie d'environ 5 jours. Ainsi, une seule injection hebdomadaire de 30 ou 50 mg est suffisante, de préférence le même jour chaque semaine à n'importe quel moment de la journée. En cas d'oubli, la dose doit être administrée dans les 3 jours suivants, et au-delà, elle ne devra pas être injectée.

Avant chaque injection, l'Albiglutide devra être reconstitué et être administré dans les 8 heures suivantes. Cependant il est nécessaire de patienter minimum 15 minutes pour le dosage à 30 mg et 30 minutes pour le dosage à 50 mg avant l'administration.

L'efficacité de l'Albiglutide est comparable à celle de l'insuline Glargine, tout en permettant une diminution du poids corporel, contrairement à l'insuline. En revanche, le Liraglutide a montré un meilleur contrôle glycémique ainsi qu'une perte de poids plus importante.

F. LE DULAGLUTIDE^{104,105}

Cette molécule, commercialisée en France depuis janvier 2016 sous le nom Trulicity® par le laboratoire Lilly, est une protéine de fusion recombinante composée de deux structures identiques reliées entre elles grâce à des ponts disulfures. Chacune de ces structures est composée d'une séquence analogue au GLP-1 liée de façon covalente à un fragment de chaîne lourde d'une immunoglobuline humaine modifiée (IgG4) via un petit peptide (figure 9).

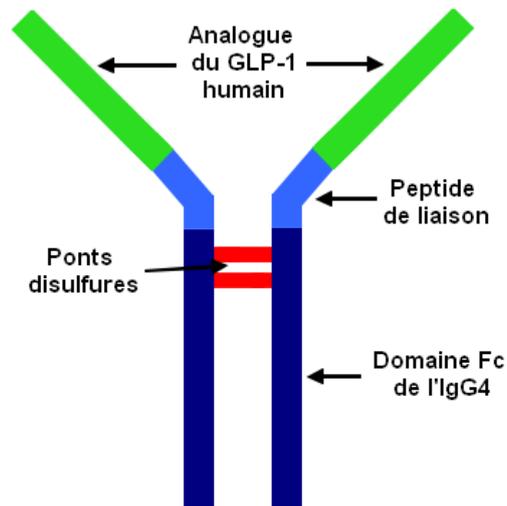


Figure 9 : Schéma de la molécule de Dulaglutide

La séquence analogue au GLP-1 a une homologie de structure de 90% avec le GLP-1 humain. Certains acides aminés ont été modifiés afin d'améliorer la solubilité du peptide et d'assurer une protection contre la DPP-IV.

Grâce au fragment de chaîne lourde de l'IgG4, la taille de la molécule est importante ce qui permet un ralentissement de son absorption et de sa clairance rénale. Ainsi, la demi-vie du Dulaglutide est de 4,5 jours pour le dosage 0,75 mg et 4,7 jours pour le dosage de 1,5 mg, ce qui offre la possibilité d'une injection une fois par semaine. Il faudra cependant patienter 2 à 4 semaines avant d'atteindre l'état d'équilibre.

La préparation est présentée sous forme de stylo monodose contenant la solution prête à l'emploi. La dose recommandée pour le traitement d'un patient diabétique de type 2 est de 1,5 mg. En ce qui concerne le dosage de 0,75 mg, il sera réservé aux patients vulnérables tels que les personnes âgées de plus de 75 ans, lors de son utilisation en monothérapie, ou bien lors de l'initiation de traitement.

Les études ont montré une efficacité supérieure du Dulaglutide sur la diminution du taux d'HbA1c par rapport aux deux préparations d'Exénatide (une fois par semaine ou deux fois par jour), à l'Albiglutide et à l'insuline Glargine, ainsi qu'une non-infériorité par rapport au Liraglutide. En revanche, la perte de poids est plus importante avec le Liraglutide.

G. LE SEMAGLUTIDE¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Le dernier analogue du GLP-1 développé est le Semaglutide. Cette molécule a reçu son AMM le 9 février 2018 et sa commercialisation sur le marché français par NovoNordisk, sous le nom Ozempic[®], est récente puisqu'elle date d'avril 2019.

Le Semaglutide est une molécule dérivée du GLP-1 auquel trois modifications ont été apportées. Dans un premier temps, l'alanine en position 8 a été remplacée par un acide α -aminoisobutyrique permettant d'échapper à l'action de l'enzyme DPP-IV et ainsi augmenter la demi-vie. Ensuite, on a attaché un acide gras à 18 carbones à la lysine en position 26, ce qui entraîne une augmentation de l'affinité de liaison pour l'albumine ainsi que pour le récepteur au GLP-1. Pour terminer, pour s'assurer que cette acylation se ferait correctement en position 26, la lysine située en position 34 a quant à elle été remplacée par une arginine. In fine, la molécule de Semaglutide présente 94% d'homologie de structure avec le GLP-1 et une demi-vie d'environ 7 jours.

L'administration doit donc avoir lieu une fois par semaine, de préférence le même jour chaque semaine, quel que soit le moment de la journée. Cependant en cas d'oubli, le patient dispose de 5 jours pour procéder à l'injection. Au-delà, la dose oubliée ne doit pas être prise, et le patient devra continuer ses injections au jour normalement prévu. De plus, un délai minimum de 72 heures doit être respecté entre deux administrations.

L'initiation du traitement devra toujours être effectuée à la dose de 0,25 mg une fois par semaine, et il sera nécessaire d'attendre 4 à 5 semaines avant d'atteindre l'état d'équilibre. Ainsi, au bout de 4 semaines, la dose pourra être augmentée à 0,5 mg par semaine si besoin. Ensuite il est possible, à nouveau 4 semaines plus tard, d'utiliser la dose d'un mg par semaine, si un contrôle glycémique plus important est requis.

Le Semaglutide a montré une efficacité supérieure par rapport au Dulaglutide, à l'insuline Glargine et à l'Exénatide hebdomadaire. Il semble être le plus efficace des analogues du GLP-1 pour réduire la prise de poids et le taux d'HbA1c.

Les caractéristiques des analogues du GLP-1 sont regroupées dans le tableau 8 annexe 8.

H. ITCA 650^{109–111}

Tous les analogues de GLP-1 décrits précédemment sont administrés via des injections sous-cutanées, ce qui représente un inconvénient pour le patient et peut entraîner une mauvaise adhérence au traitement. Pour remédier à ce problème, un système miniature de pompe osmotique implantable, permettant l'administration sous-cutanée continue d'Exénatide pendant une période d'un an, a été développé.

Ce dispositif se présente sous forme d'allumette. À une des extrémités, les fluides extracellulaires diffusent à travers une membrane semi-perméable vers un moteur osmotique. Cela va alors pousser progressivement un piston vers l'autre extrémité du dispositif à une vitesse contrôlée, et permettra la libération constante du médicament (figure 10).

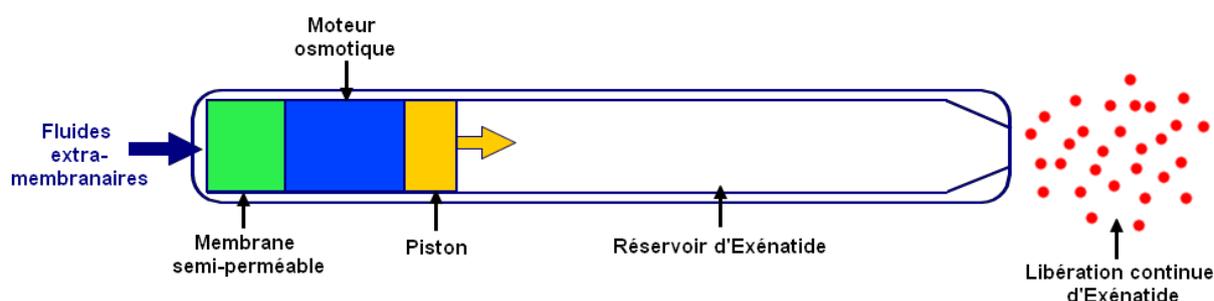


Figure 10 : Schéma de l'ITCA 650

Cette pompe est placée dans le tissu sous-cutané au niveau de l'abdomen. Les concentrations d'équilibre sont atteintes 24 heures après l'insertion du dispositif et, inversement, le taux d'Exénatide devient indétectable 24 heures après le retrait de la pompe.

Cet implant peut être utilisé pour les mêmes indications que celles de l'Exénatide précédemment décrit. Grâce à ce dispositif, le patient présente 100% d'observance ainsi que des effets indésirables gastro-intestinaux moins importants dus au taux constant d'Exénatide.

III. ASSOCIATIONS INSULINE ET ANALOGUE DU GLP-1¹¹²

Certains patients sont traités conjointement par une insuline basale ainsi que par un analogue du GLP-1. Afin de diminuer le nombre d'injections requises au cours d'une journée, des associations fixes regroupant ces deux molécules ont été développées.

Outre un meilleur contrôle glycémique, cette association présente d'autres avantages. Nous avons vu notamment que l'insulinothérapie est à l'origine d'une prise de poids et de la survenue d'hypoglycémies, et ce risque est particulièrement accru lors d'une augmentation des doses. La combinaison aux analogues du GLP-1 permet de contrebalancer ces risques tout en maintenant un bon contrôle glycémique sans augmentation des doses d'insuline. À l'inverse, les effets indésirables gastro-intestinaux imputables aux analogues du GLP-1 sont moins fréquents avec ces associations.

A. XULTOPHY[®]113–115

Xultophy[®] est la première préparation associant une insuline basale (100 U/mL d'insuline Dégludec) et un analogue du GLP-1 (3,6 mg/mL de Liraglutide) à être commercialisée en France, en septembre 2016.

La combinaison de l'insuline Dégludec et du Liraglutide est plus efficace pour réduire le taux d'HbA1c que l'utilisation de chacune de ces molécules séparément. De plus, l'association n'entrave pas l'action et les propriétés pharmacocinétiques de ses deux composants. En revanche, un ratio fixe implique toujours une impossibilité de moduler les doses de chaque molécule individuellement.

Xultophy[®] doit être administré une fois par jour, à n'importe quel moment de la journée mais de préférence à la même heure chaque jour. Un minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. La posologie maximale est de 50 doses par jour, en sachant qu'une dose contient une unité d'insuline Dégludec et 0,036 mg de Liraglutide. Si le patient nécessite un dosage inférieur à 16 unités ou supérieur à 50 unités d'insuline par jour, un autre traitement doit être privilégié.

L'association Xultophy® a montré une efficacité équivalente par rapport à une insulinothérapie basal-bolus, tout en diminuant le risque d'hypoglycémie et en permettant une perte de poids.

B. SULIQUA®¹¹⁶

Cette association est quant à elle, composée d'insuline Glargine à 100 U/mL et de Lixisénatide à 33 µg/mL et a été approuvée par l'EMA en janvier 2017. Cependant, en juillet 2018 la HAS a, comme pour le Lixisénatide, émis un avis défavorable quant à son remboursement par l'assurance maladie. Suliqua® n'est donc pas commercialisé en France à l'heure actuelle. Elle est tout de même présente dans une vingtaine de pays, donc les États-Unis et la Belgique par exemple.

L'administration devra avoir lieu une fois par jour, dans l'heure précédent le premier repas de la journée. Ici, la posologie maximale est de 60 unités, correspondant à 60 unités d'insuline Glargine et 20 µg de Lixisénatide. Dans le cas où un dosage supérieur à 60 unités ou inférieur à 15 unités par jour est requis, un autre schéma thérapeutique devra être envisagé.

Une nouvelle fois, l'association permet un meilleur contrôle du taux d'HbA1c comparé à chaque molécule utilisée séparément.

IV. COMPARAISON DES PRIX

Le coût d'un traitement par médicaments injectables peut varier de façon importante selon le choix des molécules.

En ce qui concerne les analogues du GLP-1, leur posologie varie entre une injection hebdomadaire et une ou deux injections quotidiennes, cependant, le dosage est relativement fixe selon les patients. Le coût mensuel moyen par patient en fonction de chaque molécule a donc été calculé.

Le résultat est résumé dans le tableau 9 de l'annexe 9.

En revanche il est beaucoup plus difficile de calculer le coût moyen mensuel d'une insulinothérapie. En effet, les schémas thérapeutiques sont très nombreux et les adaptations posologiques le sont donc tout autant. Par exemple, le nombre d'unités journalières d'insuline basale pourra varier selon une utilisation en monothérapie, en association à une insuline rapide, à un analogue du GLP-1 ou à un ou plusieurs médicaments par voie orale. De plus, l'adaptation posologique est également fonction du poids du patient et, pour les insulines rapides, de la composition de chaque repas.

À défaut, il est possible de calculer le prix d'une unité pour chaque spécialité contenant de l'insuline.

Les résultats sont résumés dans le tableau 10, annexe 10.

TROISIÈME PARTIE :

LES

RECOMMANDATIONS

DE PRISE EN CHARGE

Le traitement d'un patient diabétique a pour objectif de réduire la morbi-mortalité, en retardant notamment l'apparition des complications à long terme telles que micro- et macroangiopathies. Pour la plupart des patients, le taux d'HbA1c cible recommandé est inférieur ou égal à 7%. Cependant cette valeur peut varier en fonction de certains critères, tels que la présence d'une comorbidité, un diabète évoluant depuis longtemps etc.

En France, il n'existe pas de recommandations officielles pour la prise en charge du diabète de type 2. Cependant, l'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) ont, en 2018, rédigé des consignes de prise en charge et représentent ainsi les instructions récentes permettant de guider les prescripteurs (voir annexes 12)¹¹⁷.

Lors de la découverte d'un diabète de type 2, la première étape du traitement consiste à adapter le style de vie du patient. Cela se traduit par une augmentation de l'activité physique ainsi que la mise en place d'un régime alimentaire sain. Cette étape est sûre et permet une amélioration du contrôle glycémique.

Le patient devra ensuite être revu tous les 3 mois minimum, tant que la prise en charge n'aura pas atteint son objectif. Puis, si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas au bon contrôle glycémique un traitement médicamenteux sera instauré. Dans ce cas, il est démarré à la dose minimale recommandée, et pourra ensuite être augmenté jusqu'à atteindre l'objectif glycémique.

Actuellement, pour la plupart des patients atteints de diabète de type 2, le traitement doit débuter par une monothérapie à base de metformine. Cela s'explique par l'efficacité, la sécurité, la relative bonne tolérance et le faible coût de cette molécule.

Cependant, le diabète est une maladie progressive via le déclin de la capacité des cellules β à produire de l'insuline. Par conséquent, l'efficacité de la monothérapie est généralement limitée à quelques années. C'est pourquoi il sera ensuite conseillé d'ajouter d'autres molécules à la metformine, au fur et à mesure.

En revanche, les médicaments antidiabétiques par voie orale ne permettent rarement une réduction du taux d'HbA1c supérieure à 1%. Ainsi, lorsque le taux d'HbA1c dépasse l'objectif de plus de 1,5%, une association thérapeutique peut d'emblée être proposée.

Ensuite, lorsque la metformine ne suffit plus à elle seule pour contrôler la glycémie, une deuxième molécule pourra alors être ajoutée. Dans ce cas, le choix se fera en fonction des préférences du patient et de certaines caractéristiques cliniques, tels que des problèmes cardiovasculaires ou rénaux, le risque d'hypoglycémie ou une prise de poids problématique. En dernier lieu, le coût de la thérapie peut également participer au choix du traitement.

En ce qui concerne l'ajout d'une troisième voire d'une quatrième molécule, il n'y a pas de lignes directrices aussi claires que pour la bithérapie. En général, l'intensification du traitement se fait donc suivant les mêmes principes que ceux utilisés pour l'ajout d'une deuxième molécule. Aucune combinaison spécifique n'a montré de supériorité, excepté l'ajout d'insuline et d'analogues du GLP-1.

Malgré une préférence de la part des patients pour une thérapie par voie orale, ses effets ne sont en général pas durables. Ainsi, une thérapie injectable devient nécessaire environ 5 à 10 ans après la pose du diagnostic de diabète pour de nombreux patients. Dans ce cas, ce sont les analogues du GLP-1 qui sont privilégiés car ils présentent de nombreux avantages : perte de poids, risque faible d'hypoglycémie et peu d'injections. Cependant, si ces derniers ne parviennent pas à maintenir la glycémie, il est possible de leur ajouter une insuline basale.

L'insuline basale peut également être ajoutée à d'autres traitements par voie orale, notamment ceux n'aggravant pas la prise de poids due à l'insuline. Si de nouveau cette combinaison se révèle inefficace, la solution restante est alors d'intensifier l'insulinothérapie soit via l'ajout d'une voire plusieurs insulines rapides avant le ou les repas, soit via l'utilisation d'insulines prémixées une à trois fois par jour.

Pour résumer, le traitement du diabète de type 2 est généralement initié par une thérapie orale, comprenant la metformine. Lorsqu'un traitement injectable devient nécessaire, ce sont désormais les analogues du GLP-1 qui sont privilégiés grâce aux nombreux avantages qu'ils présentent. Ainsi, l'insulinothérapie n'intervient généralement qu'en dernier lieu dans la prise en charge, lorsque les autres traitements ont échoué, excepté si le patient présente un taux d'HbA1c très élevé dès le départ (supérieur à 11%).

Les figures 43 à 45 en annexe 12 résument les recommandations de prise en charge.

QUATRIÈME PARTIE :

ANALYSE DES

RÉPONSES AUX DEUX

QUESTIONNAIRES

I. OBJECTIFS

Il existe aujourd'hui un nombre important de médicaments injectables disponibles sur le marché français permettant la prise en charge des patients diabétiques. Le questionnaire diffusé auprès de médecins diabétologues (*annexe 13*) avait donc pour objectif de mettre en lumière les critères utilisés pour sélectionner une catégorie de médicaments injectables puis, par la suite, ceux permettant de privilégier une molécule.

En ce qui concerne le questionnaire adressé aux patients diabétiques (*annexe 14*), il avait pour but de visualiser les connaissances des patients sur leur pathologie ainsi que sur leur traitement, mais également d'analyser la part de la population diabétique ayant un bon contrôle glycémique.

II. MÉTHODE

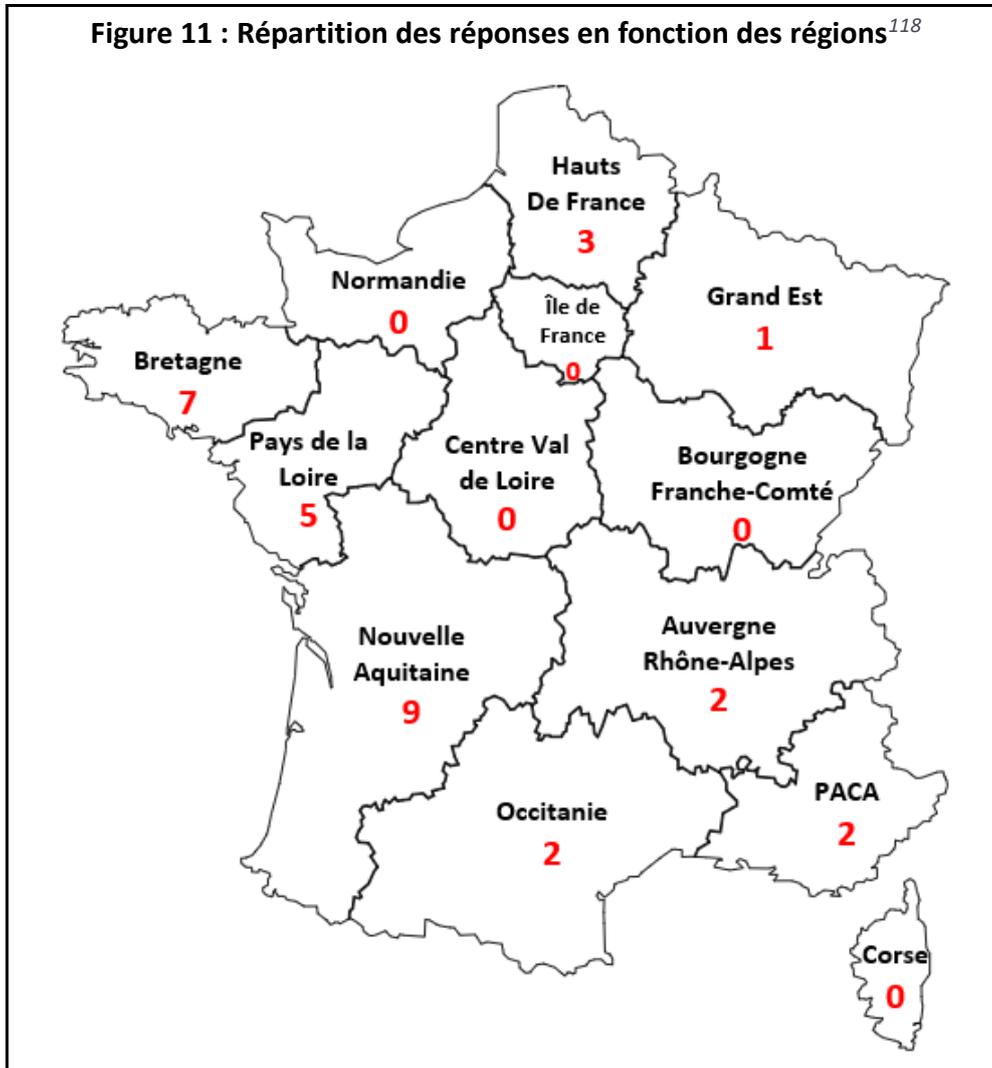
L'enquête auprès des diabétologues s'est déroulée de décembre 2018 à avril 2019. Pour cela, le questionnaire en version papier et numérique a été transmis par mail dans les services d'endocrinologie de plusieurs hôpitaux français. Cela a permis de récolter 31 réponses.

Le questionnaire patient a quant à lui été distribué via deux autres voies. Dans un premier temps, il a été déposé dans une pharmacie d'officine à Niort, dans les Deux-Sèvres. Ensuite, la majorité des réponses ont été obtenues en diffusant le questionnaire sur le réseau social Facebook. À la fin de l'enquête, 146 réponses ont été obtenues.

III. RÉSULTATS ET ANALYSES

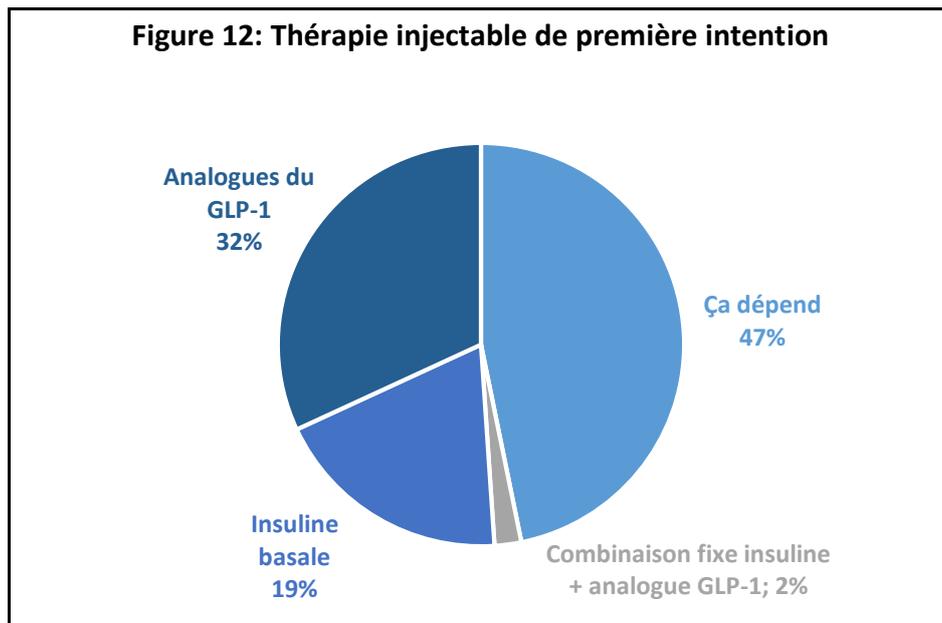
A. QUESTIONNAIRE DIABÉTOLOGUES

Dans quel département exercez-vous ?



Après une diffusion dans de nombreux hôpitaux, cette question permet de visualiser le nombre de réponses à travers la France. J'ai regroupé les départements dans leurs régions respectives pour une meilleure lisibilité. On remarque que le maximum de réponses a été obtenu dans l'Ouest.

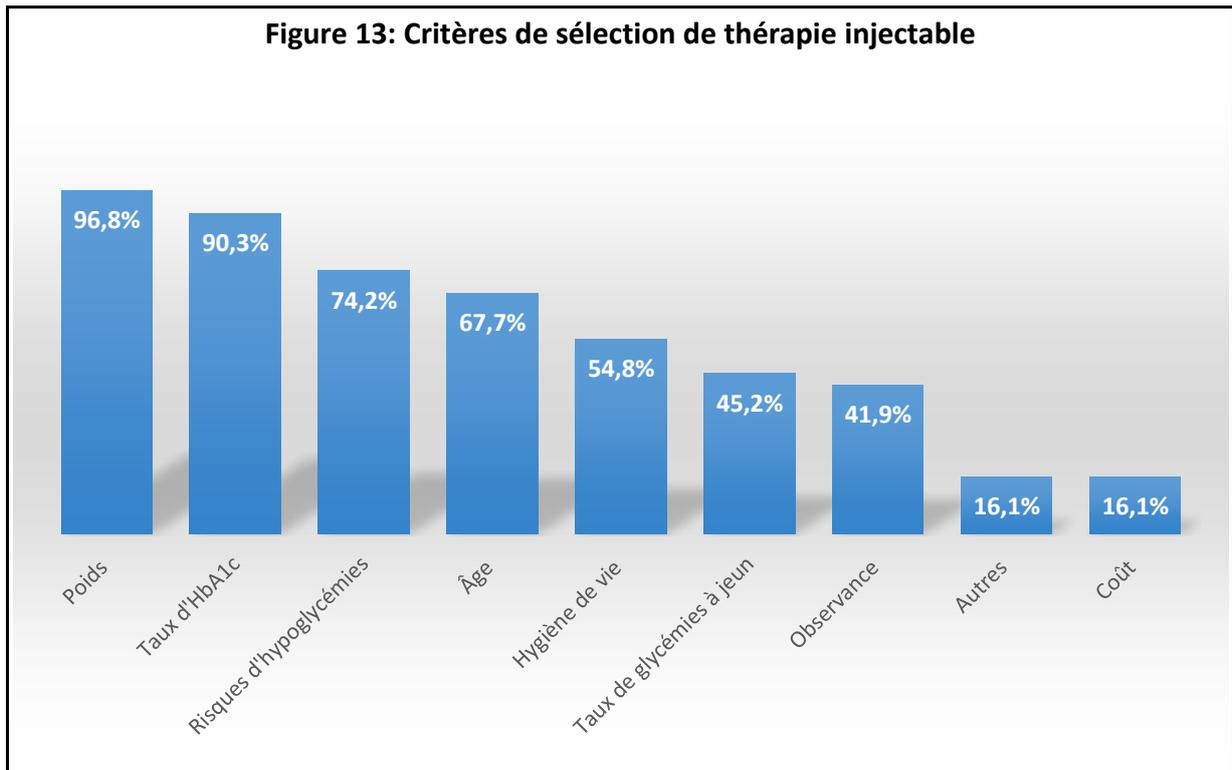
Lors d'un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par thérapie(s) orale(s), que prescrivez-vous dans un premier temps ?



Ici, quasiment la moitié des praticiens (47%) ont répondu ne pas prescrire la même chose à tous les patients en première intention. Cependant, les réponses associées montrent que ce choix ne se fait qu'entre deux familles de molécules : les analogues du GLP-1 (32%) et l'insuline basale (19%). En ce qui concerne la combinaison fixe regroupant dans une seule et même préparation une insuline ainsi qu'un analogue du GLP-1, seul un diabétologue a répondu le prescrire parfois en première intention.

Deux autres réponses étaient évoquées dans le questionnaire : les insulines rapides et les insulines prémixées. Ces dernières ne sont donc jamais prescrites pour le diabète de type 2 en tant que traitement injectable de première intention.

Selon quels critères ?

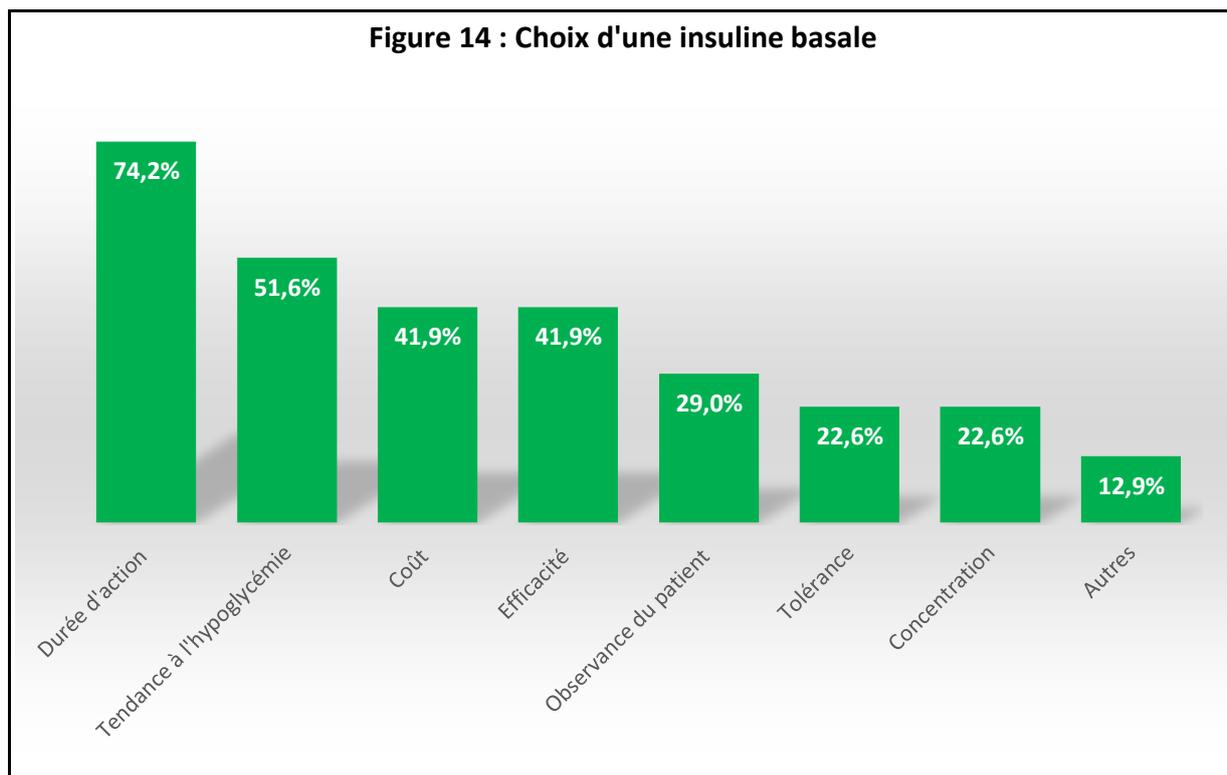


Cette question a montré que le poids du patient était un facteur déterminant quant au choix de la première thérapie injectable (insuline basale ou analogue du GLP-1, voir question précédente), puisque 97% des praticiens en tiennent compte au moment de la prescription. Ceci se justifie par la prise de poids inéluctable induite par l'insuline.

Le taux d'HbA1c, le risque d'hypoglycémies et l'âge sont également des paramètres largement pris en compte puisque respectivement 90%, 74% et 68% des médecins les considèrent comme des critères importants au moment de choisir la thérapie injectable la plus adaptée. À l'inverse, le coût du traitement n'est pris en compte que par 16% des diabétologues.

Dans la catégorie « autres », il a notamment été cité l'ancienneté du diabète ainsi que les antécédents cardiovasculaires, rénaux ou pancréatiques.

En cas d'instauration d'une insuline basale, sur quel(s) critère(s) choisissez-vous la molécule ?

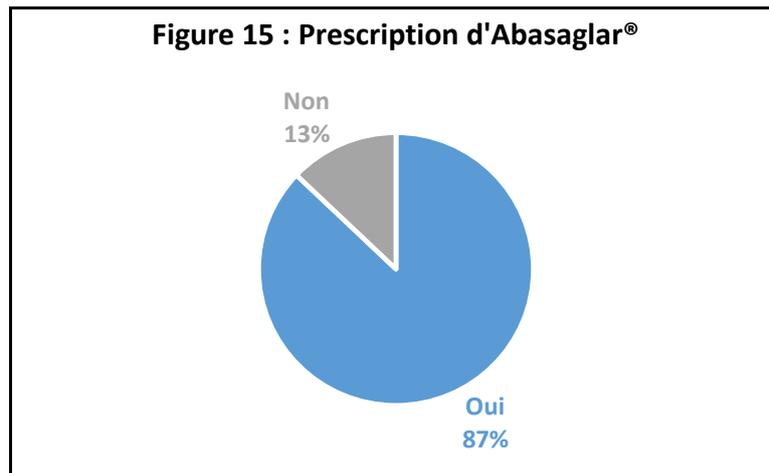


Dans la catégorie des insulines basales, trois molécules sont disponibles en France. Pour 3 des médecins sur 4 (74%), le choix entre ces dernières se fait en tenant compte de leur durée d'action, plus ou moins longue. On remarque également qu'ici, la composante « coût » prend de l'importance puisque près de la moitié des prescripteurs (42%) la prennent en considération au moment de la prescription.

Une nouvelle fois, la tendance à l'hypoglycémie figure parmi les critères les plus importants, citée par 52% des diabétologues. Cette dernière, via ses risques pour la santé du patient, est connue pour être redoutée des médecins, et c'est pourquoi sa prise en compte est essentielle dans le choix du traitement.

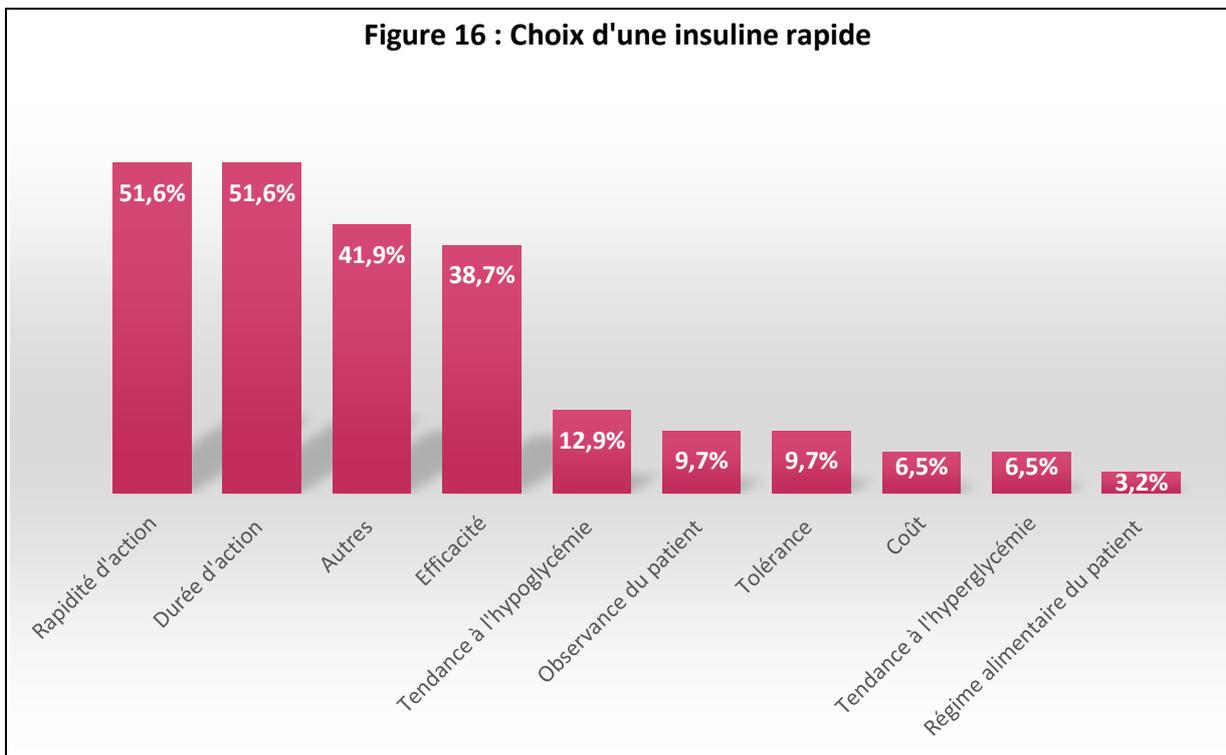
Parmi les autres réponses citées, on retrouve l'âge (notamment supérieur à 75 ans) ainsi que le désir de grossesse.

Lors d'une instauration de traitement par insuline Glargine, prescrivez-vous désormais l'Abasaglar® en priorité par rapport à la Lantus® ?



L'Abasaglar® est un biosimilaire de la Lantus® et par conséquent moins cher. Ce graphique nous montre que pour 87% des diabétologues, l'Abasaglar® est désormais privilégié.

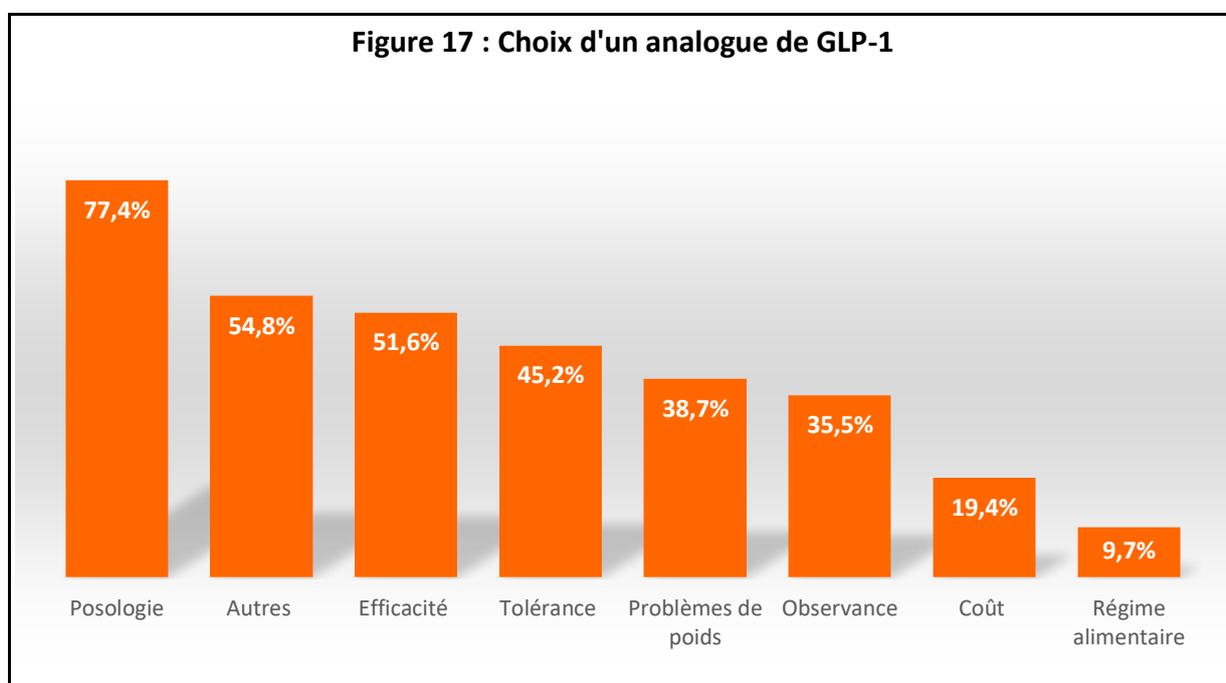
En cas d'instauration d'une insuline rapide, sur quel(s) critère(s) choisissez-vous la molécule ?



Pour plus de la moitié des prescripteurs (52%), les paramètres à prendre en compte au moment de l'instauration d'une insuline rapide sont la rapidité d'action et la durée d'action. Cependant, beaucoup de médecins (42%) ont sélectionné d'autres critères. Parmi eux, 23% des praticiens ont déclaré que les trois insulines rapides disponibles (excepté Fiasp®) étaient

équivalentes, le choix entre les 3 étant donc aléatoire. Un autre critère cité est la couleur et la forme du stylo ce qui permet, pour les patients traités par insuline basale et insuline rapide, de différencier ces 2 stylos. Le moment de l'injection par rapport au repas, la glycémie postprandiale et le désir de grossesse sont les autres réponses données.

En cas d'instauration d'un analogue de GLP-1, sur quel(s) critère(s) choisissez-vous la molécule ?



Parmi les analogues de GLP-1, certains ont une posologie d'une à deux injections par jour, tandis que d'autres se contentent d'une injection par semaine. Ce critère est donc primordial puisque 77% des médecins le prennent en compte pour le choix du traitement.

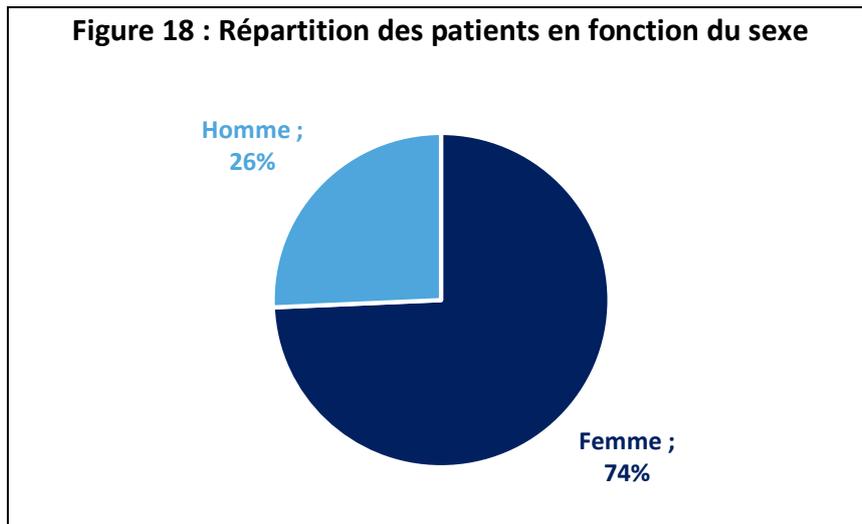
Ici, la catégorie « autres » tient une place importante puisqu'elle s'élève à 55%. Cela s'explique par le nombre important de prescripteurs ayant répondu tenir compte des propriétés de prévention cardiovasculaire des molécules, or cette réponse n'était pas dans le questionnaire.

Quant à la tolérance, elle est citée ici par 45% des diabétologues, pourcentage élevé comparé à ceux retrouvés pour les insulines basales (23%) et rapides (10%). Ceci peut s'expliquer par le nombre importants d'effets indésirables gastro-intestinaux retrouvés chez les patients traités par cette catégorie de médicaments.

Les réponses à ce questionnaire sont résumées dans le tableau 12, annexe 15.

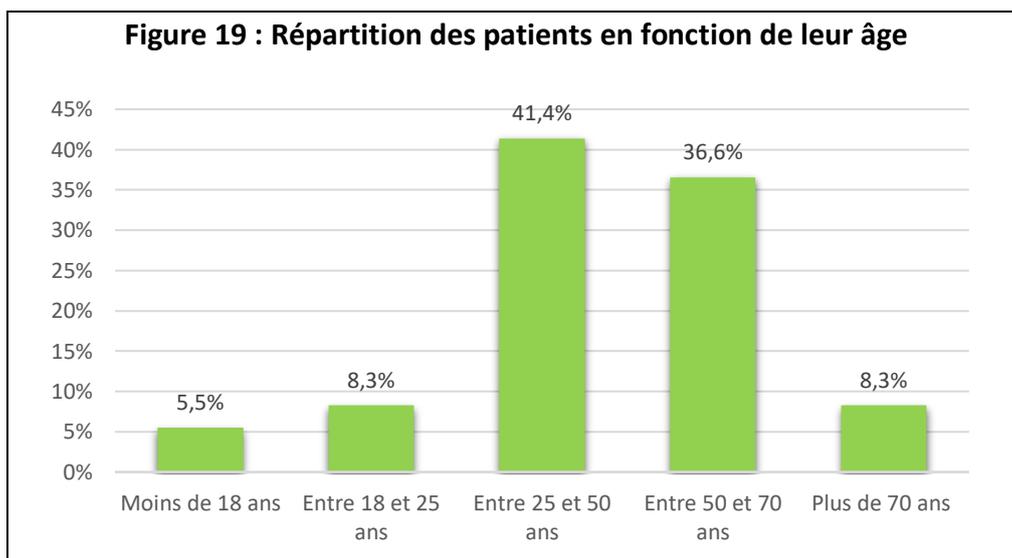
B. QUESTIONNAIRE PATIENTS

Êtes-vous ?



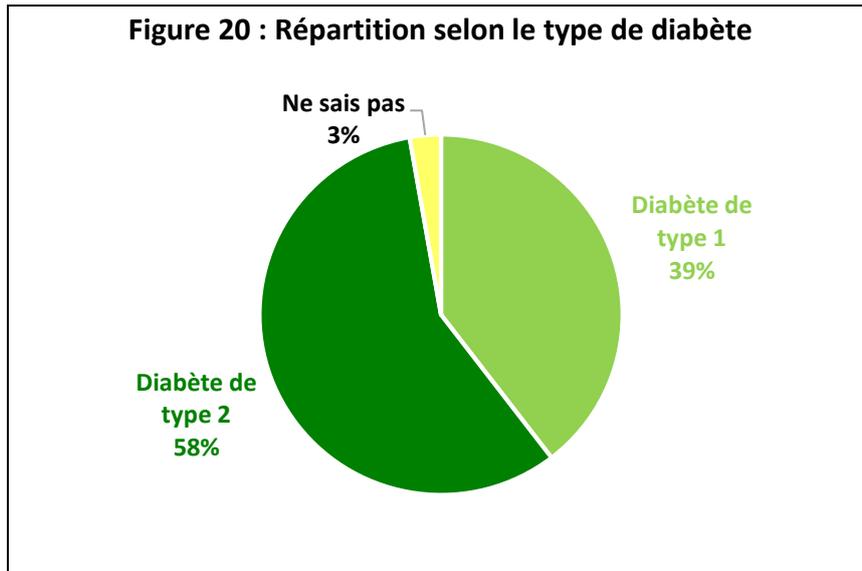
Ce graphique montre une majorité de réponses de la part des femmes (74%).

Quel âge avez-vous ?



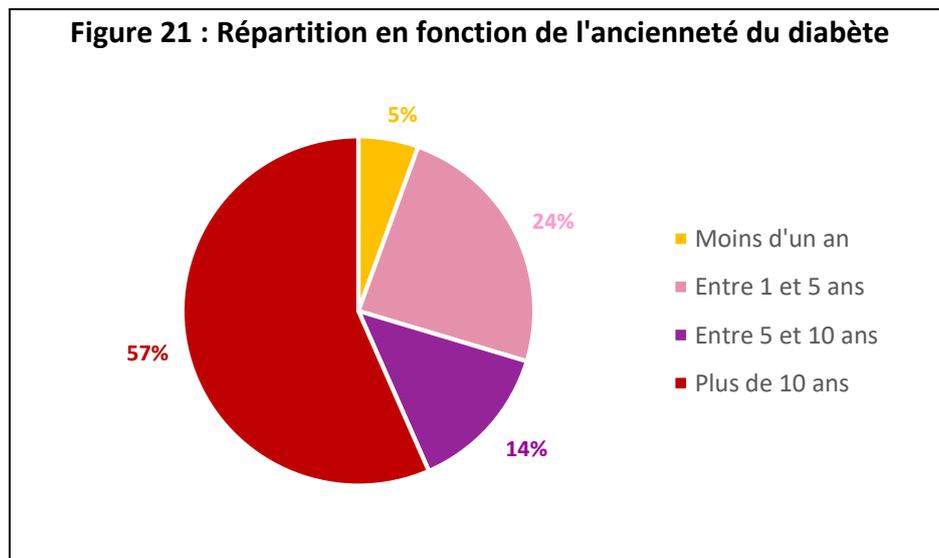
La catégorie des 25-50 ans est la plus représentée (41%), suivie de près par les 50-70 ans (37%). À l'inverse, peu de réponses ont été obtenues auprès des âges extrêmes (moins de 18 ans et plus de 70 ans) puisqu'elles regroupent seulement 14% des répondants.

De quel type de diabète souffrez-vous ?



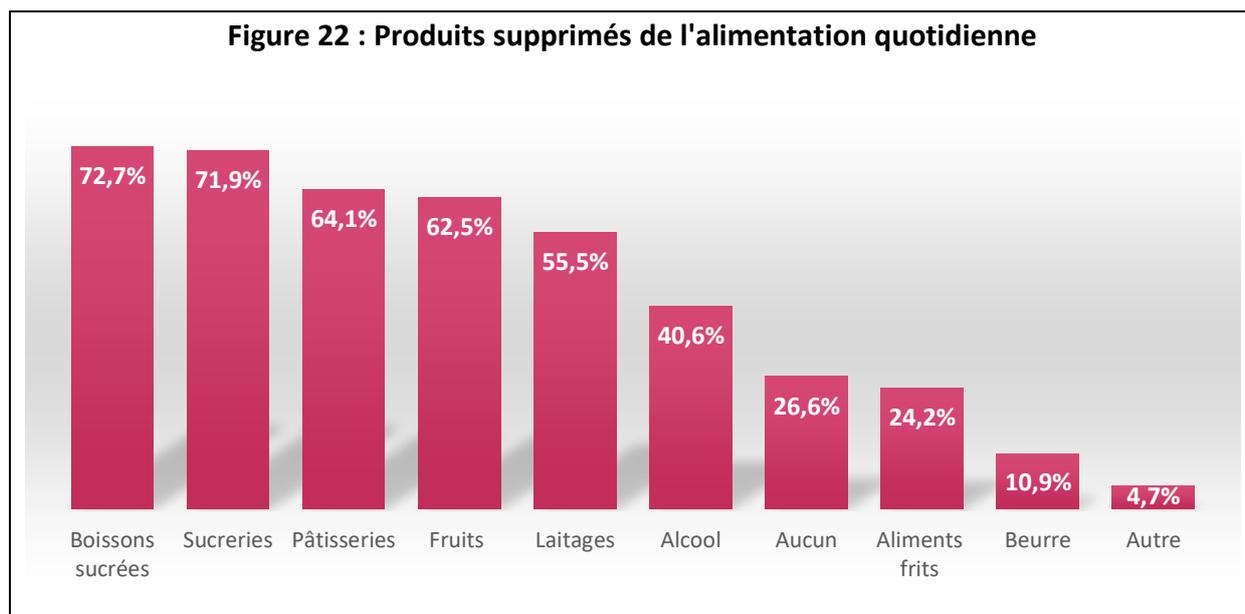
Ce graphique montre une part de diabétiques de type 1 élevée (39%), ce qui n'est pas représentatif de la répartition des deux types de diabètes dans la population générale. Cependant, suite à l'analyse de chacun des questionnaires, il semblerait que certains patients ayant répondu être diabétiques de type 1 souffriraient en réalité d'un diabète de type 2.

Depuis combien de temps avez-vous cette pathologie ?



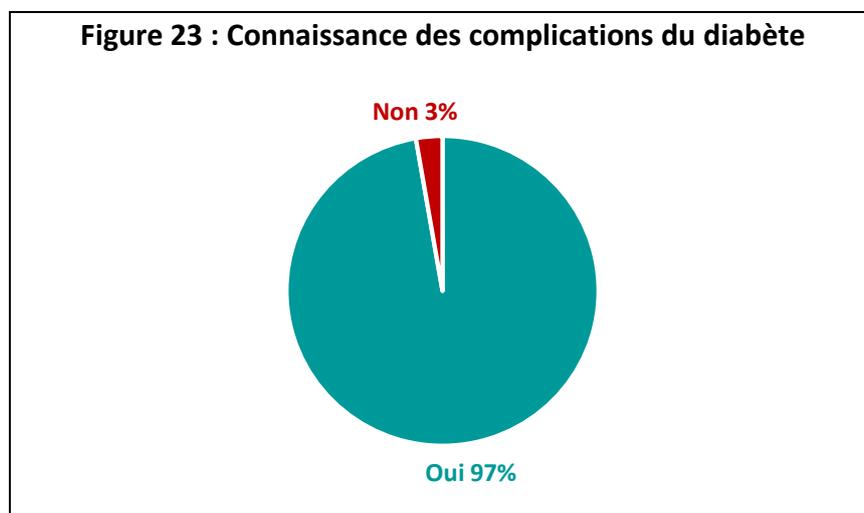
Plus de la moitié des patients (57%) déclarent avoir un diabète datant de plus de 10 ans. À l'inverse, seuls 5% des répondeurs souffrent de diabète depuis moins d'un an.

À sa découverte, avez-vous diminué voire supprimé certains aliments de votre régime alimentaire ?



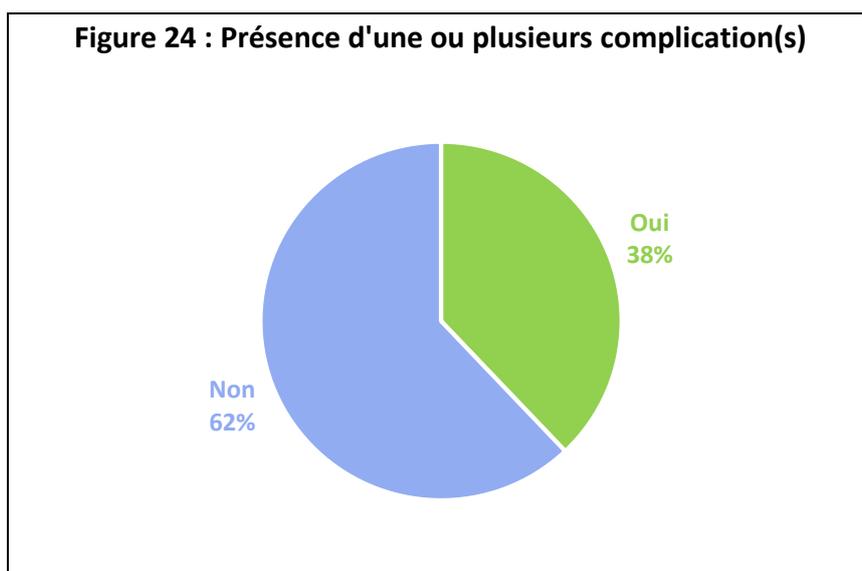
Quasiment 2 patients sur 3 ont, à la découverte de leur diabète, supprimé les boissons sucrées (73%), les sucrieries (72%), les pâtisseries (64%) et les fruits (62%) de leur alimentation. À noter cependant qu'un quart des patients (27%) n'ont rien changé à leur régime alimentaire. Parmi les autres réponses citées, on retrouve le chocolat, la glace et les produits transformés.

Connaissez-vous les risques sur la santé en cas de diabète mal équilibré ?



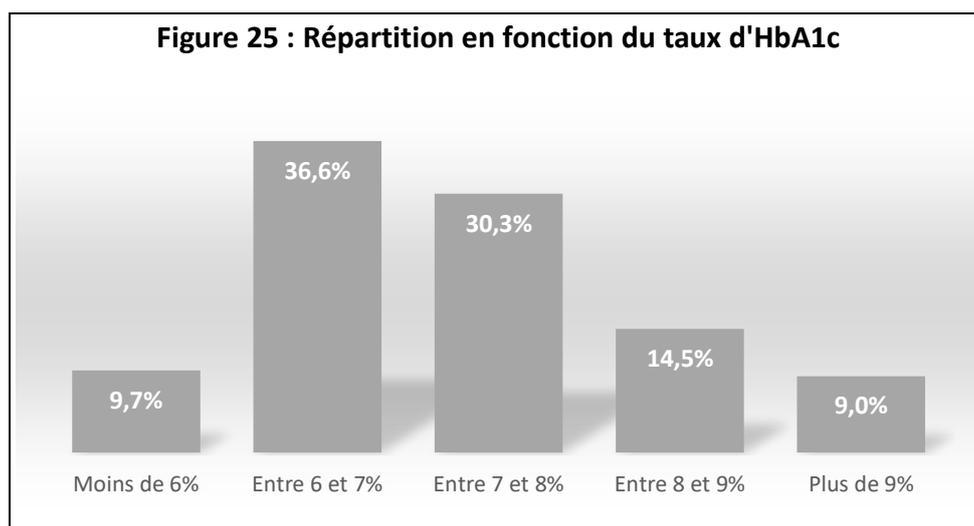
Les patients semblent bien informés au sujet de leur pathologie puisque seulement 3% signalent ne pas connaître les risques de complications d'un diabète mal équilibré.

Votre diabète est-il responsable de l'apparition d'une autre pathologie (ex : pied diabétique, problèmes de vue...)?



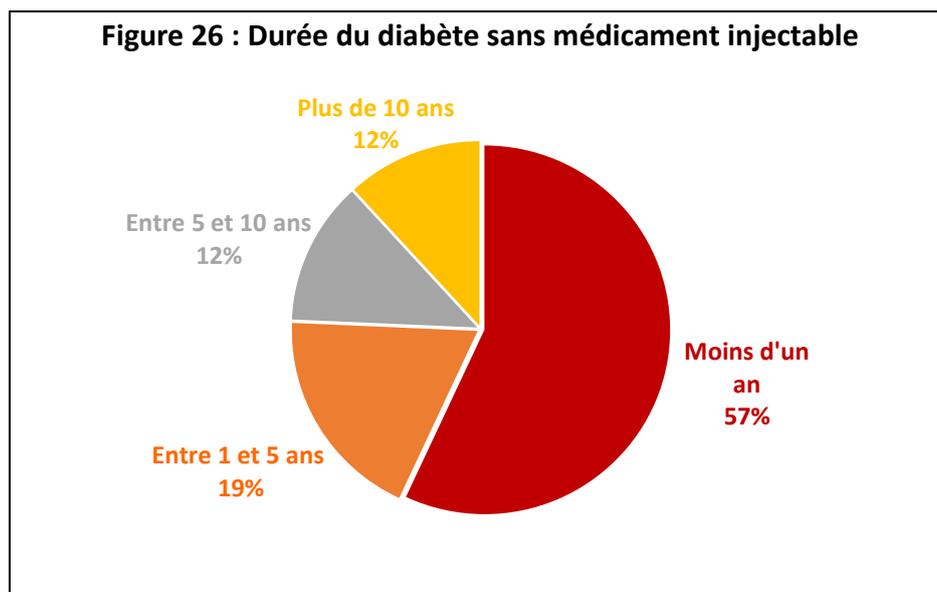
Malgré la bonne connaissance des risques du diabète, 38% des patients ayant répondu au questionnaire ont développé une pathologie secondairement à leur diabète.

Quel était votre dernier taux d'HbA1c ?



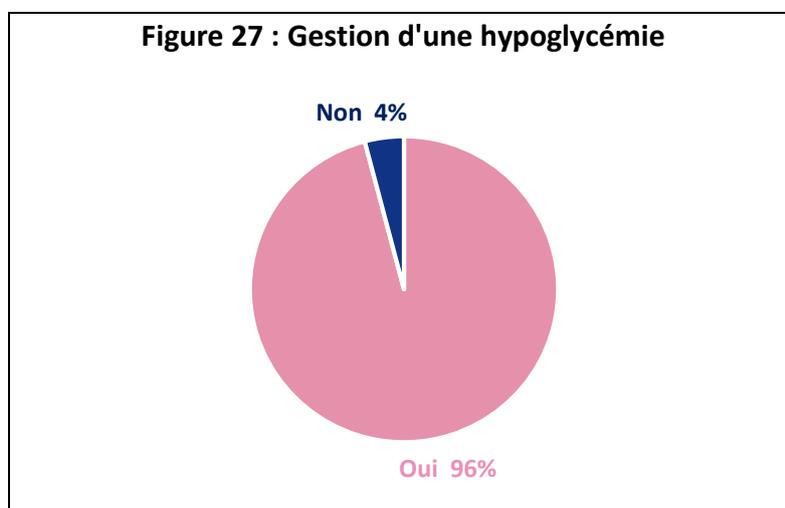
À l'heure actuelle, l'objectif des patients diabétiques est d'obtenir un taux d'HbA1c inférieur à 7%. Ici, presque la moitié des répondants (46%) a donc atteint ce but, mais cela signifie que l'autre moitié n'y est pas parvenue. Parmi eux, 8% des patients ont un taux très élevé (supérieur à 9%) malgré la présence d'au moins un traitement injectable.

Combien de temps s'est écoulé entre la découverte de votre diabète et la mise en place de votre traitement injectable ?



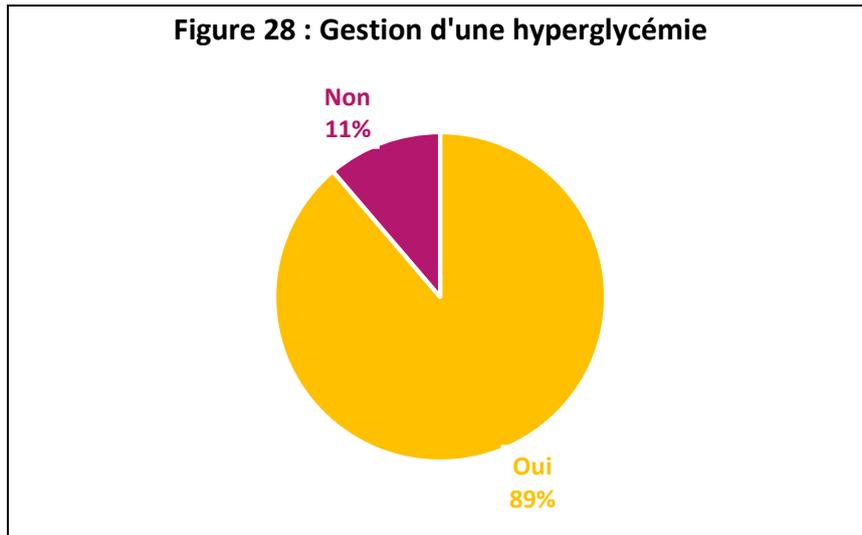
Selon les recommandations, le patient doit d'abord tenter de contrôler son diabète via une meilleure hygiène de vie puis, si cela est insuffisant, à l'aide de la Metformine. Pourtant, ici on remarque que pour plus de la moitié des patients (57%), un traitement injectable a été instauré moins d'un an après la découverte du diabète. Cela s'explique notamment par les patients diabétiques de type 1 ayant répondu au sondage, et pour qui l'instauration d'une insulinothérapie est immédiate après découverte de la pathologie.

Connaissez-vous la marche à suivre en cas d'hypoglycémie ?



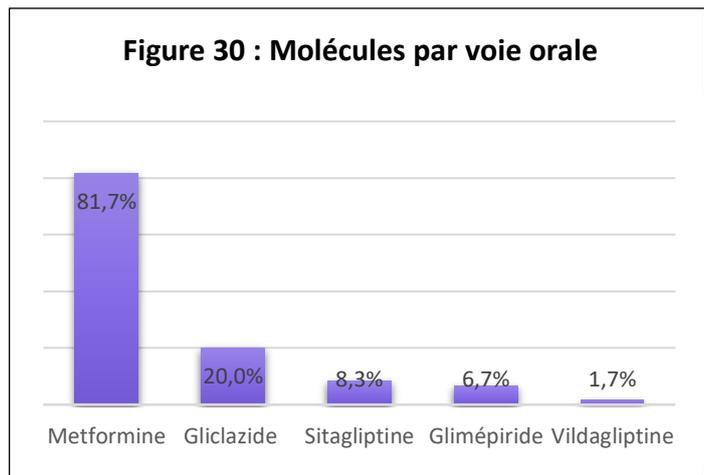
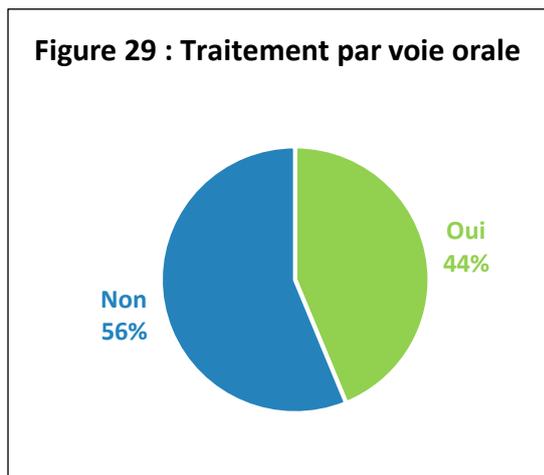
Une nouvelle fois, les patients semblent bien connaître leur pathologie, puisque 96% d'entre eux connaissent les règles de prise en charge d'une hypoglycémie.

Et en cas d'hyperglycémie ?



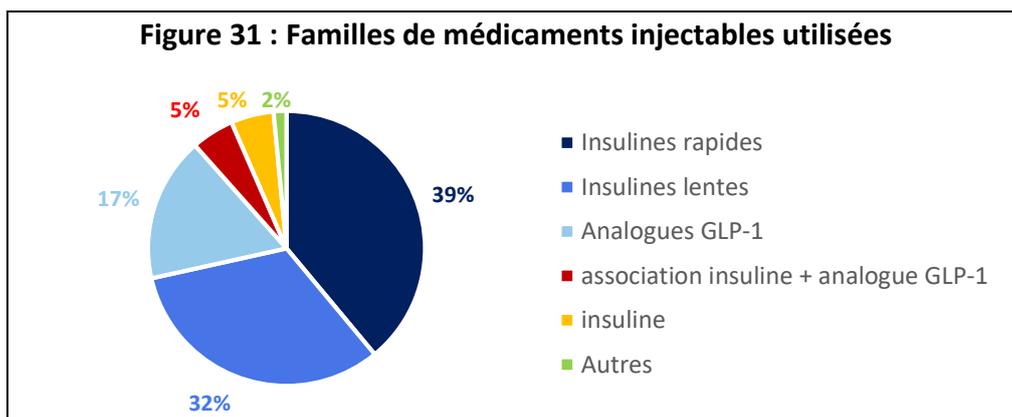
Malgré le pourcentage toujours élevé (89%) de patients connaissant les gestes à suivre en cas d'hyperglycémie, on remarque que celui-ci est moins élevé que pour la gestion des hypoglycémies (95%).

Prenez-vous des médicaments contre le diabète par voie orale ? Si oui, précisez le(s)quel(s).

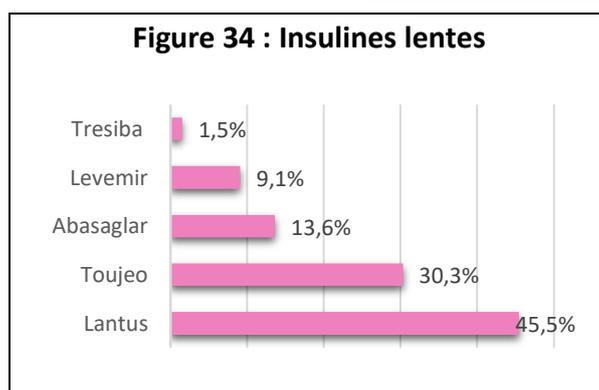
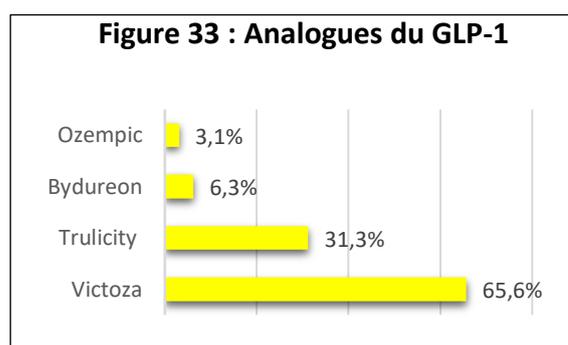
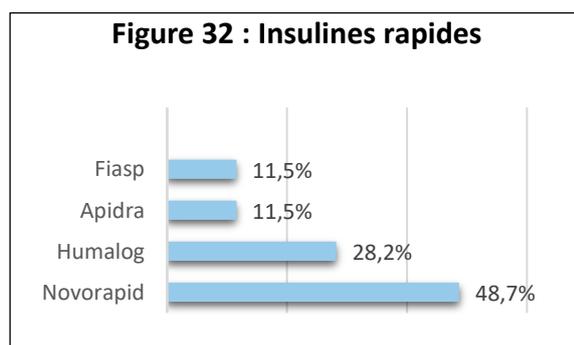


Malgré un traitement un traitement par voie injectable, on remarque que pour 44% des patients au moins une molécule par voie orale est associée. Parmi eux, 82% sont traités par metformine. Ceci s'explique par son mécanisme d'action n'entraînant pas d'hypoglycémie, effet secondaire redouté par les prescripteurs.

Quel(s) médicament(s) injectable(s) contre le diabète utilisez-vous ?

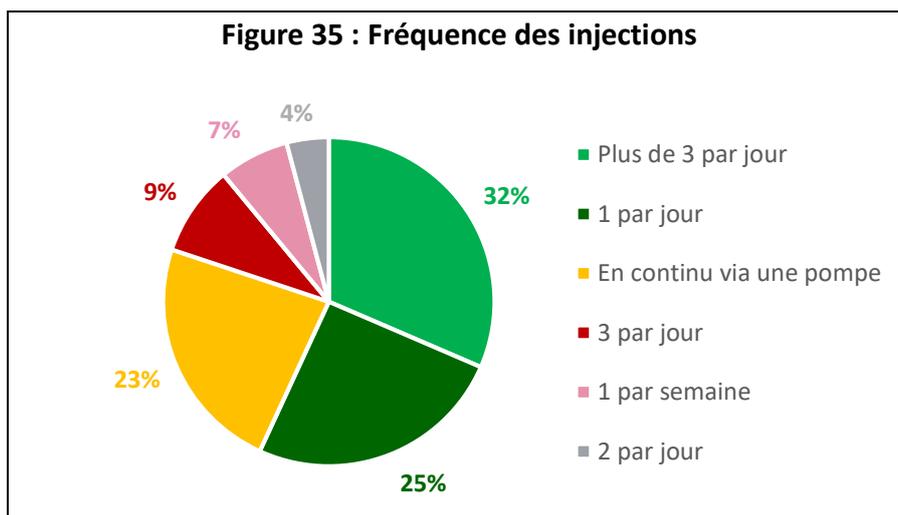


Ce sont les insulines rapides qui sont les plus utilisées pour le traitement du diabète, puisqu'ici 39% des patients en ont une dans leur protocole thérapeutique. Ceci peut, une nouvelle fois, s'expliquer par le nombre important de patients diabétiques de type 1 ayant répondu, et étant traités par insuline rapide via une pompe à insuline. Viennent ensuite les insulines lentes (32%) et les analogues du GLP-1 (17%). En revanche, 5% des patients ont répondu être traités par insuline mais sans préciser la ou lesquelles. Dans la catégorie « autres » on retrouve les insulines NPH et les insulines prémixées, en très faible proportion.



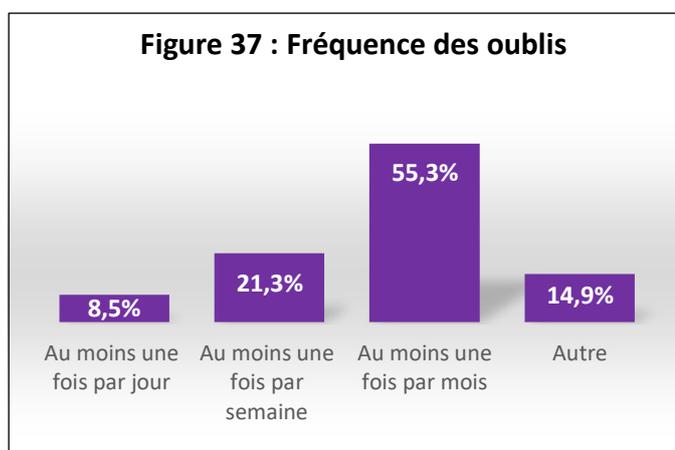
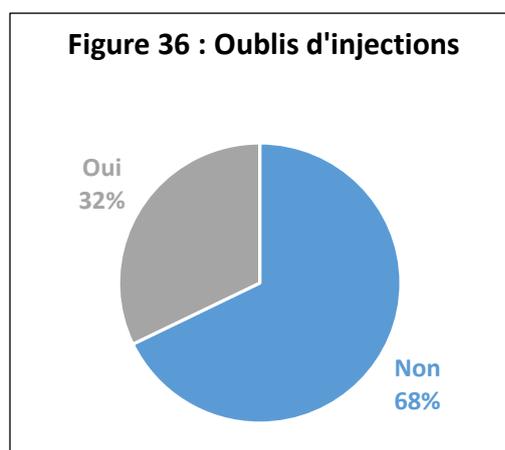
Ces 3 graphiques montrent les molécules utilisées. Pour les insulines lentes, l'insuline Glargine représente 89% des prescriptions.

À quelle fréquence devez-vous réaliser les injections ?



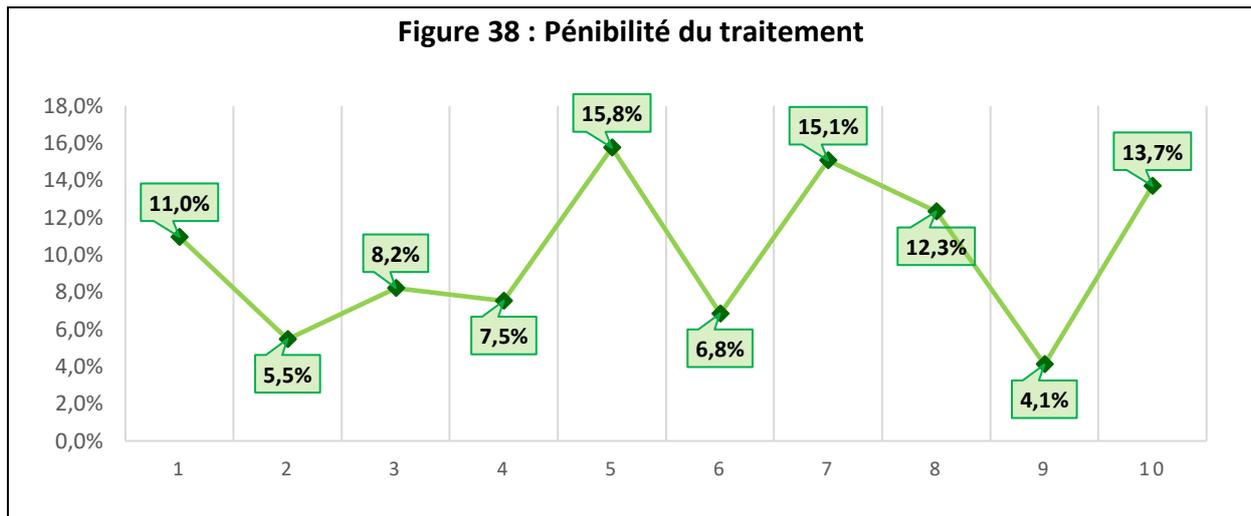
Dans l'ensemble, le nombre d'injections au cours d'une journée est important puisque 32% des patients ont recours à trois administrations ou plus par jour. Ici, on remarque que 23% des personnes ayant répondu au questionnaire utilisent une pompe à insuline pour leur traitement, ce qui explique, comme vu précédemment, la part importante de prescriptions d'insulines rapides.

Vous arrive-t-il d'oublier une injection ? Si oui, à quelle fréquence ?



Dans l'ensemble, les patients sont observants puisque 68% d'entre eux n'oublient jamais d'injections. En ce qui concerne la fréquence des oublis, elle est assez rare puisque 55% ont déclaré des oublis environ une fois par mois seulement. Les autres réponses données étaient entre 2 et 4 fois par an.

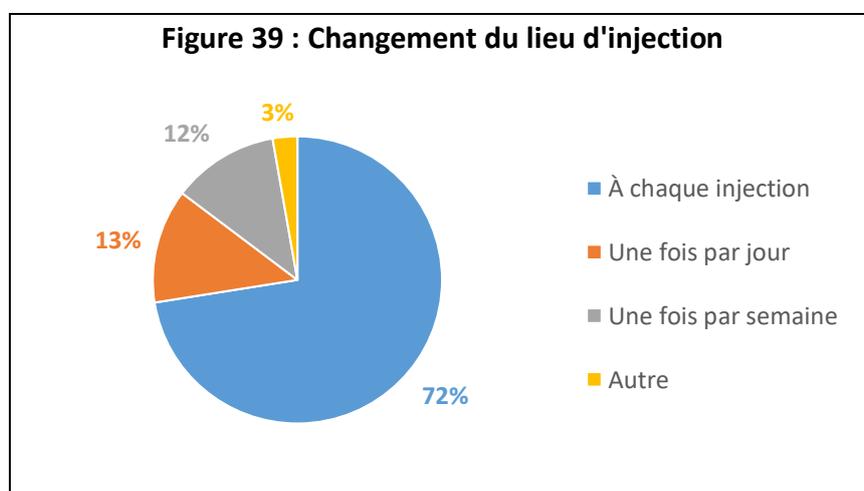
Sur une échelle de 1 à 10, à quel point trouvez-vous ce traitement contraignant ?



Le ressenti des patients sur leur traitement est extrêmement variable. En effet, 48% des patients le trouvent peu contraignant avec des réponses allant de 1 à 5, et à l'inverse, 52% ont exprimé une pénibilité variant entre 6 et 10.

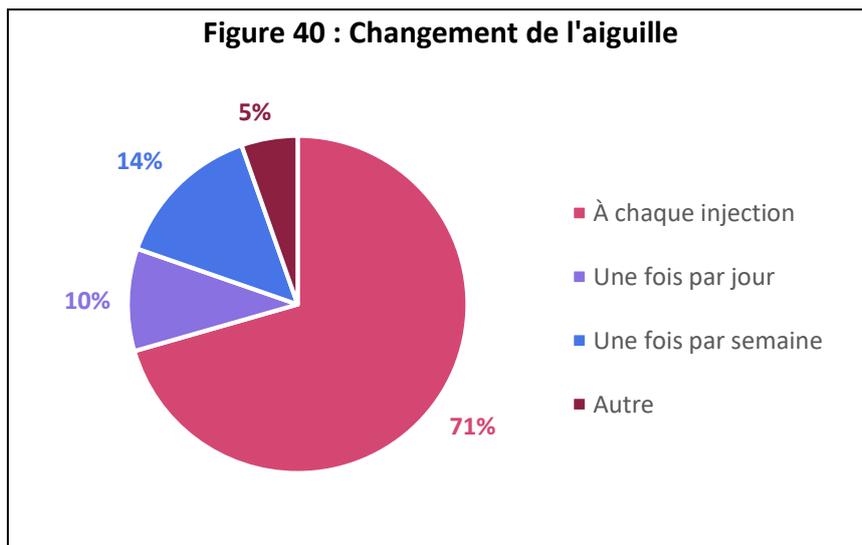
Pour les trois questions suivantes, les patients ayant déclaré être traités via une pompe à insuline ne sont pas concernés, leurs réponses n'ont donc pas été prises en compte.

À quelle fréquence modifiez-vous le lieu de l'injection ?



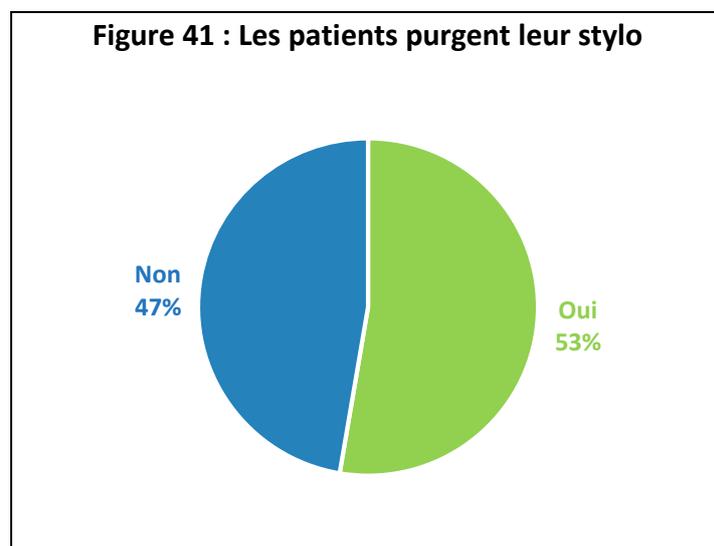
Il est conseillé de changer le lieu d'injection à chaque administration pour éviter l'apparition de lipodystrophies. Cependant, un quart des patients (28%) ne respectent pas cette consigne, pouvant conduire par la suite à des problèmes d'équilibre du traitement.

À quelle fréquence changez-vous l'aiguille du stylo injecteur ?



Le changement de l'aiguille à chaque injection est lui aussi important puisque dans le cas contraire, l'insuline peut cristalliser dans l'aiguille entre deux administrations et ainsi être responsable d'une modification de la quantité d'insuline injectée la fois suivante. Or, ce questionnaire a montré que 29% des réponders utilisent une même aiguille pour plusieurs injections.

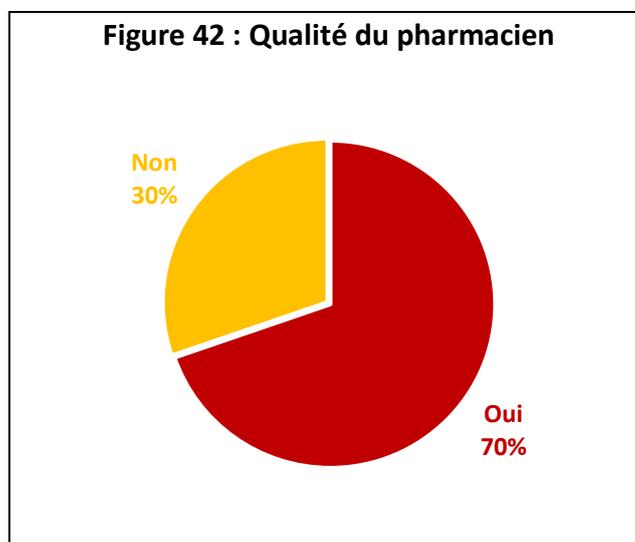
Purgez-vous votre stylo avant chaque injection ?



Les aiguilles utilisées avec les stylos injecteurs étant fines, elles sont fragiles et peuvent parfois être détériorées. Ainsi, le fait de purger son stylo avant chaque administration permet de vérifier que l'aiguille est intacte et que l'insuline peut sortir correctement du stylo. Cependant, 47% des patients ne respectent pas cette recommandation, ce qui est un pourcentage élevé.

Les trois précédentes questions portent sur les consignes à respecter lors de l'administration du traitement antidiabétique par voie sous-cutanée. Or, une part relativement conséquente des patients ayant répondu ne respectent pas ces instructions, certains d'entre eux ne les connaissant pas. Le pharmacien a donc un rôle de conseil et doit veiller à expliquer toutes ces consignes aux patients lors de la délivrance.

Jugez-vous que les conseils d'utilisation donnés par votre pharmacien ont été suffisants lors de la première délivrance de votre produit ?



L'analyse des résultats du questionnaire montre que près d'un tiers des patients (30%) ne sont pas satisfaits des conseils donnés par le pharmacien lors de la délivrance. Le pharmacien doit donc veiller à être suffisamment au point sur les modalités d'utilisation pour pouvoir former correctement un patient nouvellement traité par des médicaments injectables, permettant par la suite un meilleur contrôle du diabète via une bonne observance et une bonne reproductibilité du traitement.

Toutes les réponses du questionnaire patient sont résumées dans le tableau 13, annexe 16.

C. ANALYSE DES RÉPONSES

Nous avons vu dans les recommandations actuelles de la prise en charge du diabète de type 2 que les traitements injectables privilégiés en première intention sont les analogues du GLP-1 et l'insuline basale, les insulines rapides et prémixées n'étant considérées qu'en deuxième intention. Les réponses à ce questionnaire montrent une bonne connaissance de la part des diabétologues de ces recommandations puisque leur choix d'une thérapie injectable initiale s'effectue effectivement entre l'insuline basale et les analogues du GLP-1.

On remarque également une volonté de la part du praticien d'adapter au mieux le traitement de ses patients. Les caractéristiques physiologiques de ces patients sont en effet prises en compte afin d'éviter la survenue d'effets indésirables, notamment le risque d'hypoglycémie, la prise de poids ou bien les problèmes gastro-intestinaux. À l'inverse, les coûts de traitement ne sont que très peu pris en compte, quelle que soit la famille de molécules.

Concernant le questionnaire adressé aux patients, il révèle une bonne connaissance par ces derniers de leur maladie. En effet, la majorité d'entre eux connaissent les complications d'un diabète équilibré ainsi que la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie. De plus, trois quarts des patients ont modifié leur alimentation suite à la découverte de cette pathologie, ce qui montre leur investissement dans leur traitement. À la vue des résultats, seul le type de diabète dont il souffre semble être assez mal connu, en particulier pour les patients diabétiques de type 2, pensant souffrir d'un type 1.

En revanche, un autre point semble être assez mal maîtrisé : le protocole des injections. Celui-ci est assez strict afin de limiter au maximum les fluctuations du traitement. Il est notamment conseillé de purger le stylo de 2 unités et de changer d'aiguille avant chaque injection. Ces deux manipulations permettent de vérifier le bon état du matériel et ainsi assurer la bonne délivrance sous-cutanée du produit. La troisième recommandation est de changer le lieu d'injection également à chaque administration. Dans le cas où cette règle n'est pas respectée, les différentes injections peuvent être responsables de lipodystrophies entraînant elles-mêmes, outre la douleur, une mauvaise absorption du produit administré.

Or, toutes ces recommandations ne semblent pas avoir été suffisamment expliquées aux patients puisqu'un patient sur trois voire un patient sur deux ne les respectent pas.

Ceci va de pair avec les conseils du pharmacien jugés insuffisants par 30% des patients. Ce questionnaire montre donc la nécessité de la part du pharmacien de prendre le temps lors de l'instauration d'un traitement antidiabétique injectable, de former correctement le patient. Cependant, cela fait beaucoup d'informations à assimiler pour le patient, il semble donc intéressant de rappeler certains points, au fur et à mesure des délivrances ultérieures.

C'est dans ce contexte que l'éducation thérapeutique, définie comme « visant à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique » montre son importance. Le patient, qui sera alors pris en charge par un ensemble de professionnels de santé, sera formé de façon continue afin d'apprendre à gérer au mieux sa pathologie et ses traitements et ainsi éviter les complications¹¹⁹.

D. LES LIMITES DE CES ENQUÊTES

Le premier biais de ces enquêtes est la représentativité. En ce qui concerne les diabétologues, le nombre de réponses est assez limité, sans oublier qu'il n'y a eu aucune réponse dans certaines régions. De plus, le questionnaire n'a été adressé qu'aux médecins exerçant en milieu hospitalier.

Pour ce qui du questionnaire adressé aux patients, il a été diffusé sur le réseau social Facebook, il est donc impossible de savoir de quelles régions et de quels pays sont issus les patients répondants. À noter également que les femmes ont répondu dans une plus grande proportion que les hommes.

Le second biais concerne le questionnaire patient : le biais de mémorisation. En effet, certaines questions faisaient appel aux souvenirs des patients, les réponses pouvant donc être partiellement inexactes. Également, d'autres questions faisaient appel à leurs connaissances, ce qui peut être une source d'erreurs.

CONCLUSION

Entre 2000 et 2016 en France, le nombre de patients diabétiques traités par médicaments hypoglycémisants est passé de 1,6 millions à 3,3 millions. Ceci s'explique notamment par la sédentarisation de la population couplé à une alimentation de plus en plus riche en graisses, entraînant une augmentation de l'obésité, mais également par le vieillissement de la population. Il en résulte alors un nombre plus important de patients atteints de diabète de type 2.

Nous avons vu que l'objectif de la prise en charge de cette pathologie est de limiter le taux d'HbA1c via, dans un premier temps, des mesures hygiéno-diététiques. Dans un second temps, si cela n'est pas suffisant, il sera alors instauré un traitement médicamenteux par voie orale. Ce n'est que dans un troisième temps que les médicaments injectables interviennent dans la prise en charge médicamenteuse, excepté pour les patients présentant d'ores et déjà un diabète très avancé lors de la découverte.

Ensuite, depuis l'apparition sur le marché des analogues du GLP-1, ceux-ci ont pris une place importante dans les recommandations de traitement, grâce à leur bonne efficacité et leur action favorisant la perte de poids. Ils présentent également l'avantage, pour nombre d'entre eux, d'une posologie limitée à une injection par semaine. Cependant, l'insuline reste de nos jours encore très utilisée grâce à son efficacité qui n'est plus à démontrer. De plus, elle présente l'avantage de pouvoir adapter la dose du traitement au fur et à mesure de l'évolution du diabète. En revanche, elle reste une thérapie de dernier recours dans le cadre du diabète de type 2 compte tenu du traumatisme provoqué par chacune des injections quotidiennes.

Depuis le premier patient diabétique soigné par insuline il y a presque 100 ans, les thérapeutiques n'ont cessé d'être perfectionnées afin d'améliorer la prise en charge et le confort du patient. À l'heure actuelle, l'objectif est de limiter le principal inconvénient : les injections multiples. De nombreuses recherches ont donc été, et continuent, d'être menées afin de développer une insuline par voie orale, mais sans succès jusqu'à présent. Cependant, cet objectif persiste. En ce moment-même, des chercheurs américains réalisent des tests reposant sur l'encapsulation de microaiguilles permettant d'injecter l'insuline directement dans la muqueuse gastrique¹²⁰, néanmoins aucun résultat n'est disponible à l'heure actuelle. En revanche, nous avons vu qu'une pompe libérant de l'Exénatide de façon continue sur une période d'un an est, quant à elle, en développement, et pourrait bientôt apparaître sur le marché.

ANNEXES

ANNEXE 1

Tableau 1 : caractéristiques du diabète de type 2

DIABÈTE DE TYPE 2	
Définition	<ul style="list-style-type: none">- Glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L à 2 reprises
Épidémiologie	<ul style="list-style-type: none">- 425 millions de diabétiques de type 2 dans le monde- 3 millions de diabétiques de type 2 en France- Répartition des diabètes : 90% de type 2 et 10% de type 1- Objectif glycémique : HbA1c < 7%
Facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none">- Obésité- Facteurs génétiques- Apnée du sommeil- Vieillesse- Faible statut socio-économique- Faible niveau d'instruction- Faible niveau de revenu

ANNEXE 2

Tableau 2 : caractéristiques de l'insuline et du glucagon

	INSULINE	GLUCAGON
Structure	Protéine constituée d'une chaîne A (21 acides aminés) et d'une chaîne B (30 acides aminés) reliées par des ponts disulfures	
Synthèse	<p>Phase 1 : libération par des vésicules préexistantes dans le cytoplasme des cellules β de Langerhans</p> <p>Phase 2 : néosynthèse par ces cellules β</p>	Par les cellules α des îlots pancréatiques
Mécanisme d'action	<ul style="list-style-type: none"> - Absorption du glucose par les tissus - Suppression de la sécrétion de glucose par le foie et de glucagon 	<ul style="list-style-type: none"> - Stimulation de la glycogénolyse - Inhibition de la formation de glycogène - Stimulation de la néoglucogenèse - Inhibition de la glycolyse

ANNEXE 3

Tableau 3 : altérations pouvant entraîner l'apparition d'un diabète

Cellules β	<ul style="list-style-type: none">- Déclin de leur fonction- Accélération de l'apoptose
insuline	Diminution de la réponse insulinaire postprandiale → Hyperglycémie postprandiale
Tissus cibles	Insulinorésistance
Glucagon	Sécrétion inappropriée
Foie	Augmentation de la sécrétion de glucose → Hyperglycémie à jeun
Glucotoxicité	L'hyperglycémie entraîne la formation d'espèces oxygénées réactives, toxiques pour la cellule β
Lipotoxicité	<ul style="list-style-type: none">- Inhibition de la sécrétion d'insuline- Augmentation de l'expression de cytokines inflammatoires entraînant l'apoptose des cellules β- Diminution de l'utilisation de glucose par les muscles- Stimulation de la production de glucose par le foie

ANNEXE 4

Tableau 4 : Conséquences d'un DG chez la mère et l'enfant

	MÈRE	ENFANT
<i>Court terme</i>	<ul style="list-style-type: none">- Poly-hydramnios- Déclenchement précoce du travail- Césarienne- Hypertension gravidique- Pré-éclampsie- Hémorragie de la délivrance	<ul style="list-style-type: none">- Macrosomie- Dystocie des épaules- Hypoglycémie néonatale- Hypocalcémie- Hyperbilirubinémie- Ictère- Prématurité- Polyglobulie- Cardiomyopathie- Maladie des membranes hyalines- Détresse respiratoire- Décès in utéro ou la naissance
<i>Long terme</i>	<ul style="list-style-type: none">- Récidive de DG pour une grossesse ultérieure- Diabète de type 2- Maladies cardiovasculaires	<ul style="list-style-type: none">- Obésité- Diabète de type 2

ANNEXE 5

Tableau 5 : les insulines humaines

INSULINES HUMAINES			
Type d'insulines	À action rapide	À action intermédiaire ou insulines NPH	Mélangées à action intermédiaire
Spécialités (laboratoire)	<ul style="list-style-type: none"> - Actrapid® (NovoNordisk) - Insuman infusat® (Sanofi-aventis) - Umuline rapide® (Lilly) 	<ul style="list-style-type: none"> - Insulatard® (NovoNordisk) - Umuline NPH® (Lilly) 	<ul style="list-style-type: none"> - Mixtard 30® (NovoNordisk) - Umuline profil® (Lilly)
Structure	Insuline hexamérique cristallisée autour d'une molécule de zinc	Insuline liée de façon non covalente à la protamine	Ratio fixe d'insuline à action rapide et insuline NPH
Moment d'injection	<ul style="list-style-type: none"> - 30 à 45 mn avant un repas 	<ul style="list-style-type: none"> - Une ou deux fois par jour 	<ul style="list-style-type: none"> - Une ou deux fois par jour - 15 à 45 mn avant un repas
Durée d'action	8 à 12 heures	16 à 20 heures	19 heures
Particularités	Prévoir un encas quelques heures après l'administration	Remise en suspension avant chaque injection	Remise en suspension avant chaque injection

ANNEXE 6

Tableau 6 : les analogues de l'insuline basale

ANALOGUES DE L'INSULINE BASALE			
Insuline	Glargine	Détemir	Dégludec
Spécialité (laboratoire)	<ul style="list-style-type: none"> - Lantus® (Sanofi-aventis) - Toujeo® (Sanofi-aventis) 	<ul style="list-style-type: none"> - Levemir® (NovoNordisk) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tresiba® (NovoNordisk)
Structure	<ul style="list-style-type: none"> - Remplacement de l'asparagine par une glycine en A21 - Ajout de 2 arginines en position C-term de la chaîne B 	<ul style="list-style-type: none"> - Ajout d'un acide gras C14 sur la lysine en B29 - Suppression de l'acide aminé terminal en B30 	<ul style="list-style-type: none"> - Suppression de la thréonine en B30 - Ajout d'un acide gras C16 à la lysine en B29
Durée d'action	24 heures	18 à 20 heures	42 heures
Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> - Précipitation à pH physiologique entraînant la formation d'un dépôt libérant de façon lente et continue de petites quantités d'insuline 	<ul style="list-style-type: none"> - Association au site d'injection des molécules d'insuline Détemir en polymères - Liaison de façon réversible à l'albumine 	<ul style="list-style-type: none"> - Présence de phénol permettant la formation de di-hexamères - Après injection sous-cutanée, formation de multi-hexamères solubles puis dissociation en monomères

ANNEXE 7

Tableau 7 : les analogues de l'insuline rapide

ANALOGUES DE L'INSULINE RAPIDE			
Insuline	Lispro	Asparte	Glulisine
Spécialité (laboratoire)	- Humalog® (Lilly)	- Novorapid® (NovoNordisk) - Fiasp® (NovoNordisk)	- Apidra® (Sanofi-aventis)
Structure	- Inversement des acides aminés B28 et B29	- Remplacement d'une proline en acide aspartique en B28	- Remplacement de l'asparagine par une lysine en B3 - Remplacement de la lysine par un acide glutamique en B29
Durée d'action	2 à 5 heures	3 à 5 heures	2 à 4 heures
Pharmacocinétique	Modification des charges électriques accélérant la dissociation des hexamères	Répulsion électrique diminuant l'auto-association en hexamères	Pas de zinc dans la préparation permettant une dissociation rapide après administration sous-cutanée

<p><i>Moment d'injection</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dans les 15 mn précédent le repas voire pendant le repas 	<ul style="list-style-type: none"> - Novorapid : immédiatement avant ou après le repas - Fiasp : 2 mn avant jusqu'à 20 mn après le début du repas 	<ul style="list-style-type: none"> - 15 mn avant jusqu'à 20 mn après le début du repas
---	--	---	---

ANNEXE 8

Tableau 8 : les agonistes des récepteurs du GLP-1

AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU GLP-1				
<i>Molécule</i>	<i>Spécialité (laboratoire)</i>	<i>Structure</i>	<i>Fréquence d'administration</i>	<i>Moment d'injection</i>
Exénatide	Byetta® (AstraZeneca)	Dérivé de l'exendine-4 : Alanine substituée par une glycine en position 2	2 fois par jour	Dans l'heure précédent un repas
	Byduréon® (AstraZeneca)	Exénatide encapsulé dans des microsphères biodégradables de polymère PLGA	1 fois par semaine	Indifférent
Liraglutide	Victoza® (NovoNordisk)	Dérivé du GLP-1 : - Lysine remplacée par une arginine en position 34 - Ajout d'un acide palmitique sur la lysine en position 26	1 fois par jour	Heure fixe
Lixisénatide	Non commercialisé en France	Dérivé de l'exendine-4 : - Ajout de 6 lysines + suppression d'une proline à l'extrémité C-terminale - Substitution de l'acide aminé en position 2	1 fois par jour	Dans l'heure précédent un repas
Albiglutide	Non commercialisé en France	Protéine de fusion recombinante : dimère de GLP-1 modifié fusionné à l'albumine humaine	1 fois par semaine	Indifférent

Dulaglutide	Trulicity® (Lilly)	Protéine de fusion : 2 séquences analogues au GLP-1 liées à un fragment de chaîne lourde d'une IgG4 via un peptide de liaison	1 fois par semaine	Indifférent
Semaglutide	Ozempic® (NovoNordisk)	Dérivé du GLP-1 : <ul style="list-style-type: none"> - Alanine remplacée par un acide α-aminoisobutyrique en position 8 - Liaison d'un acide gras C18 à la lysine en position 26 - Lysine remplacée par une arginine en position 34 	1 fois par semaine	Indifférent

ANNEXE 9

Tableau 9 : coût moyen mensuel par patient des analogues du GLP-1 en euros

SPÉCIALITÉ	COÛT MENSUEL MOYEN (EN EUROS)
Byetta®	79.23
Bydureon®	78.89
Victoza®	Entre 45.225 (0,6 mg/jour) et 135.675 (1,8 mg/jour)
Trulicity®	80.82
Ozempic®	80.18

ANNEXE 10

Tableau 10 : Coût d'une unité de chaque spécialité d'insuline en euros

SPÉCIALITÉ	PRÉSENTATION	PRIX PAR UNITÉ (EN EUROS)
Actrapid®	Flacon	0.016
	Cartouche	0.02
Mixtard®	Flacon	0.014
Insulatard®	Flacon	0.015
	Cartouche	0.02
	Stylo	0.023
Insuman infusat®		0.028
Umuline rapide®	Cartouche	0.02
Umuline NPH®		
Umuline Profil 30®	Flacon	0.018
Umuline NPH®		
Umuline Profil 30®	Stylo	0.023
Lantus®		0.03
Toujeo®		0.028
Abasaglar®		0.026
Levemir®		
Tresiba®		0.033
Humalog®	Flacon	0.018
Novorapid®		
Fiasp®	Cartouche	0.02
Apidra®	Stylo	0.023
Novorapid®	PumpCart	0.029
Novomix®	Cartouche	0.02
	Stylo	0.023
Xultophy®		0.122

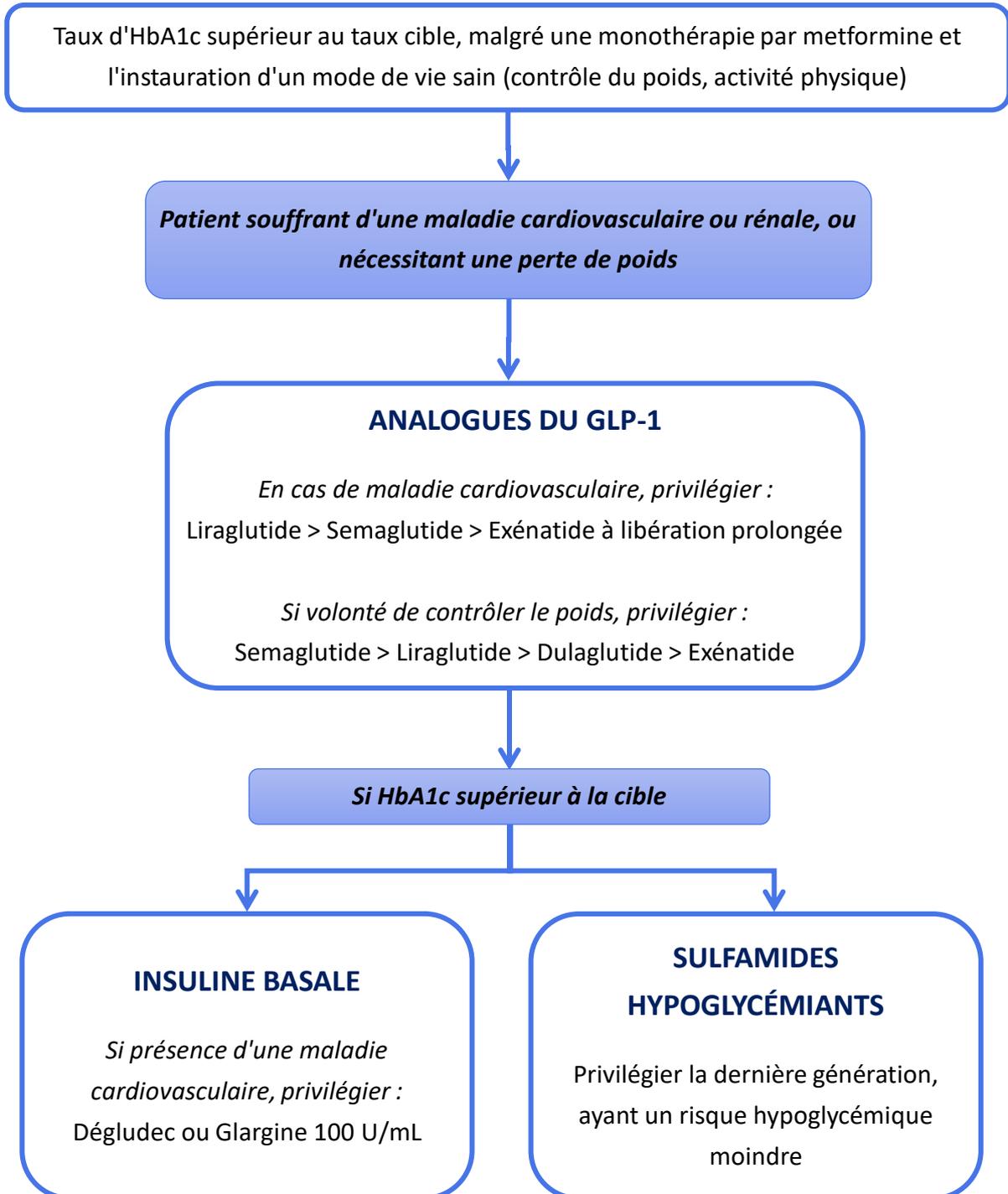
ANNEXE 11

Tableau 11 : historique des découvertes concernant l'insuline

HISTORIQUE	
1921	F.G Banting et C. Best isolent l'insuline d'un pancréas animal
1922	Première injection d'insuline à l'Homme
1923	Commercialisation de préparations à base d'insuline extraite de pancréas porcin ou bovin
Années 1930	Allongement de la durée d'action des insulines
1974	Commercialisation des insulines humaines semi-synthétiques
1978	Obtention de la première insuline humaine à ADN recombiné
1982	Commercialisation par Eli Lilly d'insulines recombinantes
1991	Commercialisation par NovoNordisk d'une autre insuline recombinante
1995	F. Sanger décrit pour la première fois la séquence d'acides aminés composant l'insuline humaine
1999	Commercialisation d'Humalog®
2002	Commercialisation de Novorapid®
2003	Commercialisation de Lantus®
2006	Commercialisation de Levemir® et Apidra®
2008	Commercialisation de Byetta®
2009	Commercialisation de Victoza®
2015	Commercialisation de Byduréon®
2016	Commercialisation de Toujeo®, Trulicity et Xultophy® Mise sur le marché du premier biosimilaire d'insuline
2018	Commercialisation de Tresiba® et Fiasp® Rédaction des consignes de prise en charge du diabète de type 2 par l'ADA et l'EASD

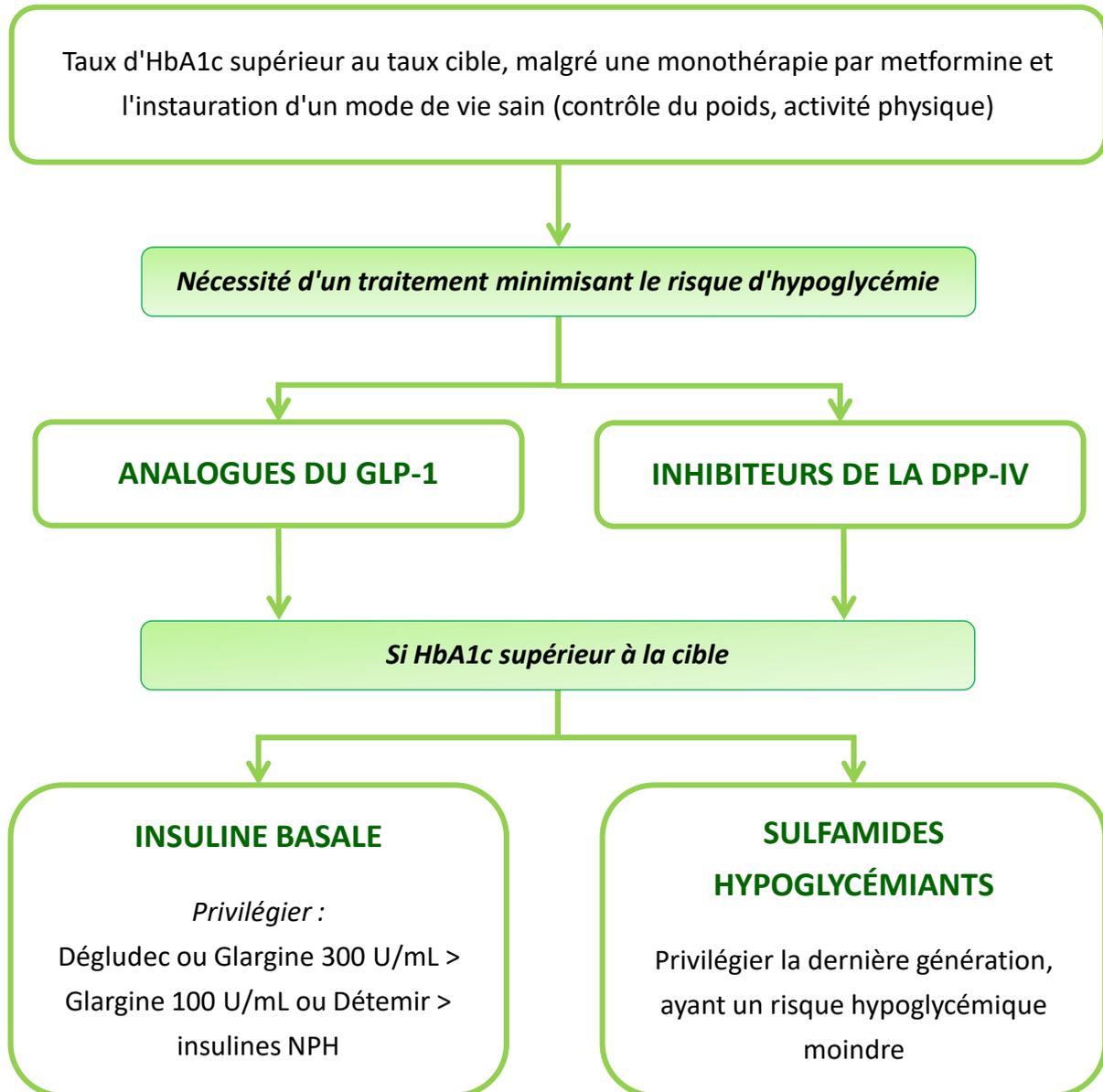
ANNEXE 12 (première partie)

Figure 43 : Recommandations de prise en charge du diabète de type 2 (première partie)¹¹⁷



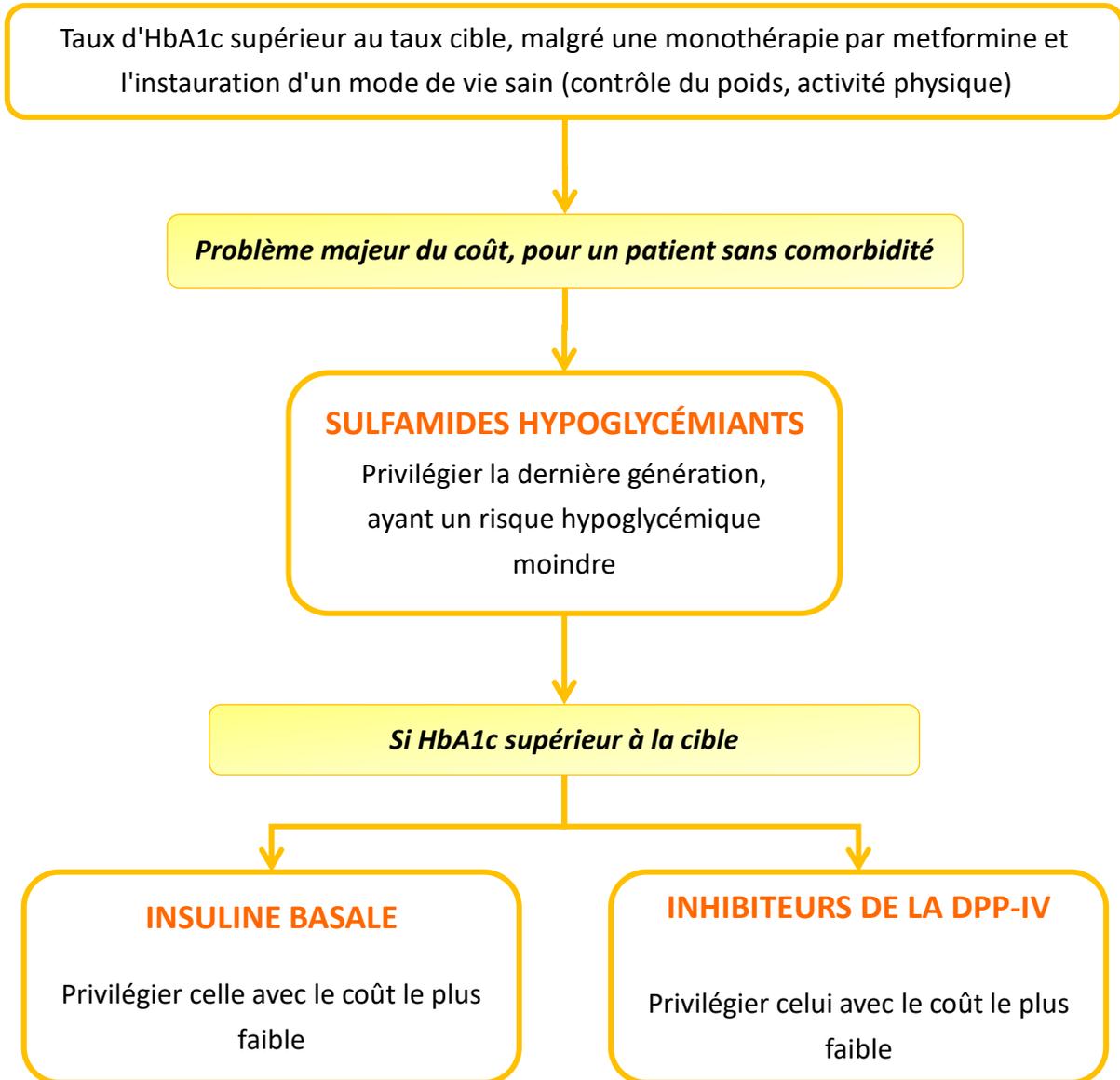
ANNEXE 12 (deuxième partie)

Figure 44 : Recommandations de prise en charge du diabète de type 2 (deuxième partie)¹¹⁷



ANNEXE 12 (troisième partie)

Figure 45 : Recommandations de prise en charge du diabète de type 2 (troisième partie)¹¹⁷



ANNEXE 13 : questionnaire diabétologues

Nom :

Dans quelle région exercez-vous :

Lors d'un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par thérapie(s) orale(s), que prescrivez-vous dans un premier temps :

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Insuline basale | <input type="checkbox"/> Insuline rapide | <input type="checkbox"/> Insuline prémixée |
| <input type="checkbox"/> Analogues du GLP-1 | <input type="checkbox"/> Combinaison insuline + analogue GLP-1 | |
| <input type="checkbox"/> Cela dépend... | <input type="checkbox"/> Autre : | |

Selon quels critères :

- | | | |
|---|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Observance | <input type="checkbox"/> Coût | <input type="checkbox"/> Taux d'HbA1c |
| <input type="checkbox"/> Taux de glycémies à jeun | <input type="checkbox"/> Risques d'hypoglycémies | |
| <input type="checkbox"/> Hygiène de vie (alimentation, sport) | <input type="checkbox"/> Poids | <input type="checkbox"/> Âge |
- Autre :

En cas d'instauration d'une insuline basale, sur quel(s) critère(s) choisissez-vous la molécule :

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Efficacité | <input type="checkbox"/> Concentration | <input type="checkbox"/> Coût |
| <input type="checkbox"/> Tolérance | <input type="checkbox"/> Durée d'action | <input type="checkbox"/> Observance du patient |
| <input type="checkbox"/> Tendance à l'hypoglycémie | <input type="checkbox"/> Tendance à l'hyperglycémie | |
- Autre :

Lors d'une instauration de traitement par insuline Glargine, prescrivez-vous désormais l'Abasaglar® en priorité par rapport à la Lantus® :

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
|------------------------------|------------------------------|

En cas d'instauration d'une insuline rapide, sur quel(s) critère(s) choisissez-vous la molécule :

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Efficacité | <input type="checkbox"/> Coût | <input type="checkbox"/> Tolérance |
| <input type="checkbox"/> Durée d'action | <input type="checkbox"/> Rapidité d'action | <input type="checkbox"/> Observance du patient |
| <input type="checkbox"/> Tendance à l'hypoglycémie | <input type="checkbox"/> Tendance à l'hyperglycémie | |
| <input type="checkbox"/> Régime alimentaire du patient | <input type="checkbox"/> Repas à heures régulières | |

Autre :

En cas d'instauration d'un analogue de GLP-1, sur quel(s) critère(s) choisissez-vous la molécule :

- | | | |
|--|---|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Efficacité | <input type="checkbox"/> Coût | <input type="checkbox"/> Tolérance |
| <input type="checkbox"/> Posologie (1/jour ou 1/semaine) | <input type="checkbox"/> Rapidité d'action | |
| <input type="checkbox"/> Tendance à l'hypoglycémie | <input type="checkbox"/> Tendance à l'hyperglycémie | |
| <input type="checkbox"/> Régime alimentaire du patient | <input type="checkbox"/> Repas à heures régulières | |
| <input type="checkbox"/> Observance du patient | <input type="checkbox"/> Problèmes de poids | |

Autre :

ANNEXE 14 : questionnaire patients

VOS INFORMATIONS :

Êtes-vous :

- Un homme Une femme

Quel âge avez-vous :

- < 18 ans Entre 18 et 25 ans Entre 25 et 50 ans
 Entre 50 et 70 ans > 70 ans

De quel type de diabète souffrez-vous :

- Diabète de type 1 Diabète de type 2 Je ne sais pas

Depuis combien de temps avez-vous cette pathologie :

- Moins d'un an Entre 1 et 5 ans Entre 5 et 10 ans Plus de 10 ans

LA GESTION DE VOTRE DIABÈTE :

À sa découverte, avez-vous diminué voire supprimé certains aliments de votre régime alimentaire :

- Pâtisseries Sucreries Boissons sucrées Laitages
 Aliments frits Fruits Alcool
 Beurre Aucun Autre :

Connaissez-vous les risques sur la santé en cas de diabète mal équilibré :

- Oui Non

Votre diabète est-il responsable de l'apparition d'une autre pathologie (ex : pied diabétique, problèmes de vue...) :

- Oui Non

Quel était votre dernier taux d'HbA1c :

- < 6% Entre 6 et 7% Entre 7 et 8% Entre 8 et 9% Plus de 9%

Combien de temps s'est écoulé entre la découverte de votre diabète et la mise en place de votre traitement injectable ?

- Plus de 10 ans Entre 5 et 10 ans Entre 1 et 5 ans Moins d'un an

Connaissez-vous la marche à suivre en cas d'hypoglycémie :

- Oui Non

Et en cas d'hyperglycémie :

- Oui Non

VOTRE TRAITEMENT

Prenez-vous des médicaments contre le diabète par voie orale, si oui précisez le(s)quel(s) :

- Oui : Non

Quel(s) médicament(s) injectable(s) contre le diabète utilisez-vous (citez-le(s)) :

LA GESTION DE VOTRE TRAITEMENT INJECTABLE

À quelle fréquence devez-vous réaliser les injections :

- > 3 par jour 3 par jour 2 par jour 1 par jour
 1 par semaine En continu via une pompe Autre :

Vous arrive-t-il d'oublier une injection :

- Oui Non

→ *Si oui, à quelle fréquence :*

- Au moins une fois par jour Au moins une fois par semaine
 Au moins une fois par mois Autre :

Sur une échelle de 1 à 10, à quel point trouvez-vous ce traitement contraignant :

- 1 (peu contraignant) 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (très contraignant)

À quelle fréquence modifiez-vous le lieu de l'injection :

À chaque injection Une fois par jour Une fois par semaine Autre :

À quelle fréquence changez-vous l'aiguille du stylo injecteur :

À chaque injection Une fois par jour Une fois par semaine Autre :

Purgez-vous votre stylo avant chaque injection :

Oui Non

Jugez-vous que les conseils d'utilisation donnés par votre pharmacien ont été suffisants lors de la première délivrance de votre produit :

Oui Non

ANNEXE 15

Tableau 12 : Résultats de l'enquête réalisée auprès de médecins diabétologues

QUESTIONS		RÉPONSES
Q1	<i>Dans quelle région exercez-vous ?</i>	Nouvelle aquitaine : 29% Bretagne : 22,6% Pays de la Loire : 16,1% Hauts de France : 9,7% Auvergne Rhône-Alpes : 6,4% Occitanie : 6,4% PACA : 6,4% Grand est : 3,2%
Q2	<i>Lors d'un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par thérapie(s) orale(s), que prescrivez-vous dans un premier temps ?</i>	Cela dépend... : 47% Analogues du GLP-1 : 32% Insuline basale : 19% Combinaison fixe insuline + analogue GLP-1 : 2%
Q3	<i>Selon quels critères ?</i>	Poids : 96,8% Taux d'HbA1C : 90,3% Risques d'hypoglycémies : 74,2% Âge : 67,7% Hygiène de vie : 54,8% Taux de glycémies à jeun : 45,2% Observance : 41,9% Autres : 16,1% Coût : 16,1%
Q4	<i>En cas d'instauration d'une insuline basale, sur quel(s) critère(s) choisissez-vous la molécule ?</i>	Durée d'action : 74,2% Tendance à l'hypoglycémie : 51,6% Coût : 41,9% Efficacité : 41,9% Observance du patient : 29% Tolérance : 22,6% Concentration : 22,6% Autres : 12,9%

<p>Q5</p>	<p><i>Lors d'une instauration de traitement par insuline Glargine, prescrivez-vous désormais l'Abasaglar® en priorité par rapport à la Lantus® ?</i></p>	<p>Oui : 87%</p> <p>Non : 13%</p>
<p>Q6</p>	<p><i>En cas d'instauration d'une insuline rapide, sur quel(s) critère(s) choisissez-vous la molécule ?</i></p>	<p>Rapidité d'action : 51,6%</p> <p>Durée d'action : 51,6%</p> <p>Autres : 41,9%</p> <p>Efficacité : 38,7%</p> <p>Tendance à l'hypoglycémie : 12,9%</p> <p>Observance du patient : 9,7%</p> <p>Tolérance : 9,7%</p> <p>Tendance à l'hyperglycémie : 6,5%</p> <p>Coût : 6,5%</p> <p>Régime alimentaire du patient : 3,2%</p>
<p>Q7</p>	<p><i>En cas d'instauration d'un analogue de GLP-1, sur quel(s) critère(s) choisissez-vous la molécule ?</i></p>	<p>Posologie : 77,4%</p> <p>Autres : 54,8%</p> <p>Efficacité : 51,6%</p> <p>Tolérance : 45,2%</p> <p>Problèmes de poids : 38,7%</p> <p>Observance : 35,5%</p> <p>Coût : 19,4%</p> <p>Régime alimentaire : 9,7%</p>

ANNEXE 16

Tableau 13 : résultats de l'enquête réalisée auprès de patients diabétiques

QUESTIONS		RÉPONSES
Q1	Êtes-vous ?	Homme : 26% Femme : 74%
Q2	Quel âge avez-vous ?	Entre 25 et 50 ans : 41,4% Entre 50 et 70 ans : 36,6% Entre 18 et 25 ans : 8,3% Plus de 70 ans : 8,3% Moins de 18 ans : 5,5%
Q3	De quel type de diabète souffrez-vous ?	Diabète de type 2 : 58% Diabète de type 1 : 39% Ne sais pas : 3%
Q4	Depuis combien de temps avez-vous cette pathologie ?	Plus de 10 ans : 57% Entre 1 et 5 ans : 24% Entre 5 et 10 ans : 14% Moins d'un an : 5%
Q5	À sa découverte, avez-vous diminué voire supprimé certains aliments de votre régime alimentaire ?	Boissons sucrées : 72,7% Sucreries : 71,9% Pâtisseries : 64,1% Fruits : 62,5% Laitages : 55,5% Alcool : 40,6% Aucun : 26,6% Aliments frits : 24,2% Beurre : 10,9% Autre : 4,7%
Q6	Connaissez-vous les risques sur la santé en cas de diabète mal équilibré ?	Oui : 97% Non : 3%

Q7	<i>Votre diabète est-il responsable de l'apparition d'une autre pathologie (ex : pied diabétique, problèmes de vue...) ?</i>	Oui : 38% Non : 62%	
Q8	<i>Quel était votre dernier taux d'HbA1c ?</i>	Entre 6 et 7% : 36,6% Entre 7 et 8% : 30,3% Entre 8 et 9% : 14,5% Moins de 6% : 9,7% Plus de 9% : 9,0%	
Q9	<i>Combien de temps s'est écoulé entre la découverte de votre diabète et la mise en place de votre traitement injectable ?</i>	Moins d'un an : 57% Entre 1 et 5 ans : 19% Entre 5 et 10 ans : 12% Plus de 10 ans : 12%	
Q10	<i>Connaissez-vous la marche à suivre en cas d'hypoglycémie ?</i>	Oui : 96% Non : 4%	
Q11	<i>Et en cas d'hyperglycémie ?</i>	Oui : 89% Non : 11%	
Q12	<i>Prenez-vous des médicaments contre le diabète par voie orale ? Si oui, précisez le(s)quel(s).</i>	Oui : 44% Non : 56%	Metformine : 81,7% Gliclazide : 20% Sitagliptine : 8,3% Glimépiride : 6,7% Vidagliptine : 1,7%
Q13	<i>Quel(s) médicament(s) injectable(s) contre le diabète utilisez-vous ?</i>	Insulines rapides : 39% Insulines lentes : 32%	Insulines rapides : Novorapid : 48,7% Humalog : 28,2% Fiasp : 11,5% Apidra : 11,5%

		Analogues GLP-1 : 17% Association insuline + analogue GLP-1 : 5% Insuline : 5% Autres : 2%	Insulines lentes : Victoza : 65,6% Trulicity : 31,3% Bydureon : 6,3% Ozempic : 3,1%
			Analogues du GLP-1 : Lantus : 45,5% Toujeo : 30,3% Abasaglar : 13,6% Levemir : 9,1% Tresiba : 1,5%
Q14	<i>À quelle fréquence devez-vous réaliser les injections ?</i>	Plus de 3 par jour : 32% 1 par jour : 25% En continu via une pompe : 23% 3 par jour : 9% 1 par semaine : 7% 2 par jour : 4%	
Q15	<i>Vous arrive-t-il d'oublier une injection ? Si oui, à quelle fréquence ?</i>	Oui : 32% Non : 68%	Au moins une fois par mois : 55,3% Au moins une fois par semaine : 21,3% Autre : 14,9% Au moins une fois par jour : 8,5%
Q16	<i>Sur une échelle de 1 à 10, à quel point trouvez-vous ce traitement contraignant ?</i>	1 : 11% 2 : 5,5% 3 : 8,2% 4 : 7,5% 5 : 15,8%	6 : 6,8% 7 : 15,1% 8 : 12,3% 9 : 4,1% 10 : 13,7%
Q17	<i>À quelle fréquence modifiez-vous le lieu de l'injection ?</i>	À chaque injection : 72% Une fois par jour : 13% Une fois par semaine : 12% Autre : 3%	

<p>Q18</p>	<p><i>À quelle fréquence changez-vous l'aiguille du stylo injecteur ?</i></p>	<p>À chaque injection : 71% Une fois par semaine : 14 % Une fois par jour : 10% Autre : 5%</p>
<p>Q19</p>	<p><i>Purgez-vous votre stylo avant chaque injection ?</i></p>	<p>Oui : 53% Non : 47%</p>
<p>Q20</p>	<p><i>Jugez-vous que les conseils d'utilisation donnés par votre pharmacien ont été suffisants lors de la première délivrance de votre produit ?</i></p>	<p>Oui : 70% Non : 30%</p>

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Molécule d'insuline humaine	5
Figure 2 : Variation des taux de glucagon, insuline et GLP-1 après un repas.....	6
Figure 3 : Schéma du pancréas	7
Figure 4 : Différents effets du GLP-1 dans l'organisme.....	13
Figure 5 : Sites d'injection de l'insuline.....	21
Figure 6 : C. Best (à gauche) et F.G Banting (à droite)	22
Figure 7 : Activité des différentes insulines en fonction du temps	34
Figure 8 : Structure du Liraglutide	50
Figure 9 : Schéma de la molécule de Dulaglutide	52
Figure 10 : Schéma de l'ITCA 650	54
Figure 11 : Répartition des réponses en fonction des régions	63
Figure 12 : Thérapie injectable de première intention.....	64
Figure 13 : Critères de sélection de thérapie injectable.....	65
Figure 14 : Choix d'une insuline basale	66
Figure 15 : Prescription d'Abasaglar®	67
Figure 16 : Choix d'une insuline rapide.....	67
Figure 17 : Choix d'un analogue de GLP-1	68
Figure 18 : Répartition des patients en fonction du sexe	69
Figure 19 : Répartition des patients en fonction de leur âge	69
Figure 20 : Répartition selon le type de diabète.....	70
Figure 21 : Répartition en fonction de l'ancienneté du diabète.....	70
Figure 22 : Produits supprimés de l'alimentation quotidienne	71
Figure 23 : Connaissance des complications du diabète	71
Figure 24 : Présence d'une ou plusieurs complication(s)	72
Figure 25 : Répartition en fonction du taux d'HbA1c	72
Figure 26 : Durée du diabète sans médicament injectable	73
Figure 27 : Gestion d'une hypoglycémie.....	73
Figure 28 : Gestion d'une hyperglycémie	74
Figure 29 : Traitement par voie orale	74
Figure 30 : Molécules par voie orale.....	74
Figure 31 : Familles de médicaments injectables utilisées	75

Figure 32 : Insulines rapides	75
Figure 33 : Analogues du GLP-1	75
Figure 34 : Insulines lentes.....	75
Figure 35 : Fréquence des injections	76
Figure 36 : Oublis d'injections.....	76
Figure 37 : Fréquence des oublis	76
Figure 38 : Pénibilité du traitement	77
Figure 39 : Changement du lieu d'injection	77
Figure 40 : Changement de l'aiguille.....	78
Figure 41 : Les patients purgent leur stylo.....	78
Figure 42 : Qualité du pharmacien.....	79
Figure 43 : Recommandations de prise en charge du diabète de type 2 (première partie)	
Figure 44 : Recommandations de prise en charge du diabète de type 2 (deuxième partie)	
Figure 45 : Recommandations de prise en charge du diabète de type 2 (troisième partie)	

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : caractéristiques du diabète de type 2.....	2
Tableau 2 : caractéristiques de l'insuline et du glucagon	3
Tableau 3 : altérations pouvant entraîner l'apparition d'un diabète	4
Tableau 4 : Conséquences d'un DG chez la mère et l'enfant	5
Tableau 5 : les insulines humaines.....	6
Tableau 6 : les analogues de l'insuline basale	7
Tableau 7 : les analogues de l'insuline rapide	8
Tableau 8 : les agonistes des récepteurs du GLP-1.....	10
Tableau 9 : coût moyen mensuel par patient des analogues du GLP-1 en euros	12
Tableau 10 : Coût d'une unité de chaque spécialité d'insuline en euros	13
Tableau 11 : historique des découvertes concernant l'insuline	14
Tableau 12 : Résultats de l'enquête réalisée auprès de médecins diabétologues.....	23
Tableau 13 : résultats de l'enquête réalisée auprès de patients diabétiques.....	25

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Faits et chiffres sur le diabète - infographies. *WHO*
<http://www.who.int/diabetes/infographic/fr/>. (Accessed: 22nd April 2019)
2. VIDAL - Diabète de type 2 : prise en charge initiale - La maladie.
https://www.vidal.fr/recommandations/1440/diabete_de_type_2_prise_en_charge_initiale/la_maladie/. (Accessed: 12th November 2018)
3. OMS | Diabète. *WHO*
http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/. (Accessed: 17th January 2019)
4. Meece, J. Basal Insulin Intensification in Patients with Type 2 Diabetes: A Review. *Diabetes Ther* **9**, 877–890 (2018).
5. Nuffer, W., Guesnier, A. & Trujillo, J. M. A review of the new GLP-1 receptor agonist/basal insulin fixed-ratio combination products. *Ther Adv Endocrinol Metab* **9**, 69–79 (2018).
6. Valentine, V., Goldman, J. & Shubrook, J. H. Rationale for, Initiation and Titration of the Basal Insulin/GLP-1RA Fixed-Ratio Combination Products, IDegLira and IGLarLixi, for the Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* **8**, 739–752 (2017).
7. Skyler, J. S. *et al.* Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes* **66**, 241–255 (2017).
8. Mbanya, J. C., Sandow, J., Landgraf, W. & Owens, D. R. Recombinant Human Insulin in Global Diabetes Management – Focus on Clinical Efficacy. *Eur Endocrinol* **13**, 21–25 (2017).
9. Santé publique France - Le diabète en France en 2016 : état des lieux.
<https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Le-diabete-en-France-en-2016-etat-des-lieux>. (Accessed: 24th April 2019)
10. Ricci, P., Blotière, P.-O. & Weill, A. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? 7
11. Boada, C. A. C. & Martínez-Moreno, J. M. Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo “insulin resistance-secretion deficit”. 10
12. Thorens, B. Incrétines, sécrétion d’insuline et diabète. *médecine/sciences* **19**, 860–863 (2003).

13. Kahn, S. E., Cooper, M. E. & Del Prato, S. PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES: PERSPECTIVES ON THE PAST, PRESENT AND FUTURE. *Lancet* **383**, 1068–1083 (2014).
14. Mane, K., Chaluvvaraju, K., Niranjan, M., Zaranappa, T. & Manjuthej, T. Review of Insulin and its Analogues in Diabetes Mellitus. *J Basic Clin Pharm* **3**, 283–293 (2012).
15. Vecchio, I., Tornali, C., Bragazzi, N. L. & Martini, M. The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)* **9**, (2018).
16. Mayfield, J. A. & White, R. D. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes: Rescue, Augmentation, and Replacement of Beta-Cell Function. *Insulin Therapy* **70**, 13 (2004).
17. Sanlioglu, A. D., Altunbas, H. A., Balci, M. K., Griffith, T. S. & Sanlioglu, S. Clinical utility of insulin and insulin analogs. *Islets* **5**, 67–78 (2013).
18. Human insulin.
https://c1.staticflickr.com/3/2834/10083633053_55a7639e42_b.jpg. (Accessed: 5th February 2019)
19. File:Verlauf Insulin-Glucagon-GLP1 nach Habener.svg - Wikimedia Commons.
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Verlauf_Insulin-Glucagon-GLP1_nach_Habener.svg. (Accessed: 18th February 2019)
20. Briant, L., Salehi, A., Vergari, E., Zhang, Q. & Rorsman, P. Glucagon secretion from pancreatic α -cells. *Ups J Med Sci* **121**, 113–119 (2016).
21. Müller, T. D., Finan, B., Clemmensen, C., DiMarchi, R. D. & Tschöp, M. H. The New Biology and Pharmacology of Glucagon. *Physiological Reviews* **97**, 721–766 (2017).
22. The_Pancreas.jpg (1092×551).
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e0/1820_The_Pancreas.jpg. (Accessed: 5th February 2019)
23. Blonde, L. Epidemiology, Costs, Consequences, and Pathophysiology of Type 2 Diabetes: An American Epidemic. *Ochsner J* **3**, 126–131 (2001).
24. Féry, F. & Paquot, N. [Etiopathogenesis and pathophysiology of type 2 diabetes]. *Rev Med Liege* **60**, 361–368 (2005).
25. Magis, D., Geronooz, I. & Scheen, A. J. TABAGISME, INSULINORÉSISTANCE ET DIABÈTE DE TYPE 2. *Rev Med Liege* **7**
26. Scheen, A. J. LE CONCEPT D'INSULINOSENSIBILITÉ. **27**, 8 (2001).
27. Kalra, S. Recent advances in pathophysiology of diabetes : Beyond the dirty dozen. *J Pak Med Assoc* **63**, 4 (2013).

28. Girard, J. Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité. *médecine/sciences* **19**, 827–833 (2003).
29. Seino, Y., Fukushima, M. & Yabe, D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig* **1**, 8–23 (2010).
30. Scheen, A. J. LE GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1), NOUVELLE CIBLE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2. *Rev Med Liege* **5**
31. FunctionsOfGLP-1.png (3452×2732).
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/7/7b/FunctionsOfGLP-1.png>. (Accessed: 12th March 2019)
32. Scheen, A. J. PATHOPHYSIOLOGY OF TYPE 2 DIABETES. *Acta Clinica Belgica* **7**
33. Leitner, D. R. *et al.* Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies - EASO Can Lead the Way. *Obes Facts* **10**, 483–492 (2017).
34. Riobó Serván, P. Obesity and diabetes. *Nutr Hosp* **28 Suppl 5**, 138–143 (2013).
35. Horsch, A., Gross, J., Jornayvaz, F., Lanzi, S. & Puder, J. Gestational diabetes-what are the non-medical approaches? *REVUE MÉDICALE SUISSE* **521**, 1089–91 (2016).
36. Philips, J.-C. & Scheen, A. J. LA VIGNETTE DIAGNOSTIQUE DE L'ÉTUDIANT. *Rev Med Liège* **7**
37. Alfadhli, E. M. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J* **36**, 399–406 (2015).
38. Rubin, R. & McIver, L. A. Aspart Insulin. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2018).
39. Ziegler, R., Freckmann, G. & Heinemann, L. Boluses in Insulin Therapy. *J Diabetes Sci Technol* **11**, 165–171 (2016).
40. Rosenfeld, L. Insulin: Discovery and Controversy. *Clinical Chemistry* **19** (2002).
41. Quianzon, C. C. & Cheikh, I. History of insulin. *J Community Hosp Intern Med Perspect* **2**, (2012).
42. Landgraf, W. & Sandow, J. Recombinant Human Insulins – Clinical Efficacy and Safety in Diabetes Therapy. *Eur Endocrinol* **12**, 12–17 (2016).
43. Sandow, J., Landgraf, W., Becker, R. & Seipke, G. Equivalent Recombinant Human Insulin Preparations and their Place in Therapy. *Eur Endocrinol* **11**, 10–16 (2015).
44. Kaiser, P. *et al.* Assessment of the Mixing Efficiency of Neutral Protamine Hagedorn Cartridges. *J Diabetes Sci Technol* **4**, 652–657 (2010).

45. Insulin Lispro: A Fast-Acting Insulin Analog - American Family Physician.
<https://www.aafp.org/afp/1998/0115/p279.html>. (Accessed: 18th February 2019)
46. Scheen, P. A. J. Options thérapeutiques chez un patient diabétique de type 2 mal contrôlé par une insuline basale. *REVUE MÉDICALE SUISSE* 5 (2017).
47. Scheen, A. J., Radermecker, R. P., Philips, J. C. & Paquot, N. L'insuline détémir (Levemir®). *Rev Med Liege* 6
48. Meneghini, L. New insulin preparations: A primer for the clinician. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* **83**, S27–S33 (2016).
49. Lau, I. T., Lee, K. F., So, W. Y., Tan, K. & Yeung, V. T. F. Insulin glargine 300 U/mL for basal insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* **10**, 273–284 (2017).
50. Scheen, A. J. Insuline glargine (Lantus®). *Rev Med Liege* 5
51. Paitraud, D. TOUJEO 300 unités/mL solution injectable SC en stylo prérempli : nouvelle spécialité d'insuline glargine à longue durée d'action. VIDAL
https://www.vidal.fr/actualites/19666/toujeo_300_unites_ml_solution_injectable_sc_en_stylo_prerempli_nouvelle_specialite_d_insuline_glargine_a_longue_duree_d_action/. (Accessed: 12th November 2018)
52. Kalra, S. & Gupta, Y. A patient centred approach to basal insulin choice for the management of type 2 diabetes mellitus. 2
53. Scheen, A. J. Insuline glargine 300 U/mL (Toujeo®). *Rev Med Liège* 7
54. Kalra, S. High Concentration Insulin. *Indian J Endocrinol Metab* **22**, 160–163 (2018).
55. CT-8018_LEVEMIR_PIC_RI_Avis1_CT8018.pdf.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-8018_LEVEMIR_PIC_RI_Avis1_CT8018.pdf
56. Galindo, R. J. *et al.* Comparison of Efficacy and Safety of Glargine and Detemir Insulin in the Management of Inpatient Hyperglycemia and Diabetes. *Endocr Pract* **23**, 1059–1066 (2017).
57. Raslova, K. An update on the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: focus on insulin detemir, a long-acting human insulin analog. *Vasc Health Risk Manag* **6**, 399–410 (2010).
58. Demssie, Y. N., Younis, N. & Soran, H. The role of insulin detemir in overweight type 2 diabetes management. *Vasc Health Risk Manag* **5**, 553–560 (2009).

59. CT-12822_TRESIBA_PIC_INS_Avis3_CT12822.pdf.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12822_TRESIBA_PIC_INS_Avis3_CT12822.pdf
60. Tambascia, M. A. & Eliaschewitz, F. G. Degludec: the new ultra-long insulin analogue. *Diabetol Metab Syndr* **7**, (2015).
61. Kalra, S. Insulin Degludec: A Significant Advancement in Ultralong-Acting Basal Insulin. *Diabetes Ther* **4**, 167–173 (2013).
62. Henao-Carrillo, D. C. *et al.* Reduction of glycemic variability with Degludec insulin in patients with unstable diabetes. *J Clin Transl Endocrinol* **12**, 8–12 (2018).
63. Vora, J. *et al.* Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Research and Clinical Practice* **109**, 19–31 (2015).
64. Scheen, A. J. Humalog® 200 U/ml KwikPen™. *Rev Med Liège* **5**
65. Toth, E. L. & Lee, K.-C. Guidelines for using insulin lispro. **6**
66. Hermansen, K., Bohl, M. & Schioldan, A. G. Insulin Aspart in the Management of Diabetes Mellitus: 15 Years of Clinical Experience. *Drugs* **76**, 41–74 (2016).
67. novorapid-product-monograph.pdf.
<https://caf.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AFFILIATE/caf-novonordisk-ca/OurProducts/documents/novorapid-product-monograph.pdf>
68. Wojciechowski, P. *et al.* Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Polish Archives of Internal Medicine* **125**, 141–151 (2015).
69. Basu, A. *et al.* Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. *Diabetes, Obesity and Metabolism* **20**, 1615–1622 (2018).
70. Chaplin, S. Fiasp: a new faster-acting insulin aspart formulation for diabetes. *Prescriber* **28**, 37–38 (2017).
71. Hermansen, K., Bohl, M. & Schioldan, A. G. Insulin Aspart in the Management of Diabetes Mellitus: 15 Years of Clinical Experience. *Drugs* **76**, 41–74 (2016).
72. A Review of the Structure, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Insulin Glulisine in the Management of Diabetes Mellitus. *Clinical Medicine Reviews in Vascular Health* **2**, 121–139 (2010).

73. Yamada, S. Insulin glulisine in the management of diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity - Targets and Therapy* **2**, 111–115 (2009).
74. Apidra (insuline glulisine). 65
<http://products.sanofi.ca/fr/Apidra.pdf>
75. 2000px-Insulin_short-intermediate-long_acting.svg.png (2000×1116).
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f2/Insulin_short-intermediate-long_acting.svg/2000px-Insulin_short-intermediate-long_acting.svg.png.
(Accessed: 26th February 2019)
76. Kalra, S. *et al.* Expert Opinion: Patient Selection for Premixed Insulin Formulations in Diabetes Care. *Diabetes Ther* **9**, 2185–2199 (2018).
77. Kalra, S. Recent advances in premixed insulin. *J Pak Med Assoc* **64**, 4 (2014).
78. Tambascia, M. A., Nery, M., Gross, J. L., Ermetice, M. N. & de Oliveira, C. P. Evidence-based clinical use of insulin premixtures. *Diabetol Metab Syndr* **5**, 50 (2013).
79. Haahr, H., Fita, E. G. & Heise, T. A Review of Insulin Degludec/Insulin Aspart: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and Their Implications in Clinical Use. *Clin Pharmacokinet* **56**, 339–354 (2017).
80. Atkin, S., Javed, Z. & Fulcher, G. Insulin degludec and insulin aspart: novel insulins for the management of diabetes mellitus. *Ther Adv Chronic Dis* **6**, 375–388 (2015).
81. Rizvi, A. A. TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES WITH BIPHASIC INSULIN ANALOGUES. *Eur Med J Diabetes* **4**, 74–83 (2016).
82. Tsapas, A., Karagiannis, T. & Bekiari, E. Premixed insulin regimens for type 2 diabetes. *Endocrine* **51**, 387–389 (2016).
83. Netgen. Comment minimiser la prise de poids secondaire au traitement d'insuline ?
Revue Médicale Suisse
<https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-252/Comment-minimiser-la-prise-de-poids-secondaire-au-traitement-d-insuline>. (Accessed: 21st February 2019)
84. Khan, R. Weight gain and insulin therapy. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease* **4**, 264–267 (2004).
85. Fritsche, A. & Häring, H. At last, a weight neutral insulin? *International Journal of Obesity* **28**, S41–S46 (2004).
86. biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf

87. Haute Autorité de Santé - Les médicaments biosimilaires.
https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires.
(Accessed: 11th February 2019)
88. Altman, J.-J., Chevalier, N., Delemer, B., Travert, F. & Benabbad, I. Développement des biosimilaires de l'insuline : exemple de l'insuline glargine LY2963016. *La Presse Médicale* (2018). doi:10.1016/j.lpm.2018.06.004
89. ABASAGLAR : nouvelle insuline glargine, biosimilaire de LANTUS. VIDAL
https://www.vidal.fr/actualites/19000/abasaglar_nouvelle_insuline_glargine_biosimilaire_de_lantus/. (Accessed: 13th November 2018)
90. Davies, M., Dahl, D., Heise, T., Kiljanski, J. & Mathieu, C. Introduction of biosimilar insulins in Europe. *Diabet Med* **34**, 1340–1353 (2017).
91. Lusduna | European Medicines Agency.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lusduna>. (Accessed: 6th February 2019)
92. public-statement-lusduna-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-lusduna-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf
93. Bhavsar, S., Mudaliar, S. & Cherrington, A. Evolution of Exenatide as a Diabetes Therapeutic. *Curr Diabetes Rev* **9**, 161–193 (2013).
94. Romera, I., Cebrián-Cuenca, A., Álvarez-Guisasola, F., Gomez-Peralta, F. & Reviriego, J. A Review of Practical Issues on the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* **10**, 5–19 (2019).
95. Scheen, A. J. & Gaal, L. F. V. le médicament du mois Exénatide (BYETTA®) Incrétinomimétique indiqué dans le traitement du diabète de type 2 après échec et en complément des antidiabétiques oraux. *Rev Med Liege* **8**
96. Scheen, A. J. Bydureon® : premier agoniste des récepteurs du GLP-1 en une injection hebdomadaire (exénatide à libération prolongée). *Rev Med Liège* **6**
97. Scheen, A. J. & Gaal, L. F. V. le médicament du mois Liraglutide (Victoza®) : analogue du glucagon-like- peptide-1 humain en une injection par jour pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège* **7**
98. BlitzKrieg1982. *Español: Liraglutida mostrando substitución de Arginina por Lisina en posición 34. Imagen en concordancia a la ficha técnica del Laboratorio.* (2018).

99. Scheen, A. J. Le lixisénaïde (Lyxumia®) : nouvel agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 à action préférentiellement post-prandiale. *Rev Med Liège* 8
100. Barnett, A. H. Lixisenatide: evidence for its potential use in the treatment of type 2 diabetes. *Core Evidence* 6, 67–79 (2011).
101. Recent updates on GLP-1 agonists_ Current advancements ampamp; challenges | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.biopha.2018.08.088
102. Scheen, A. J. L'albiglutide (Eperzan®) : nouvel agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 en injection hebdomadaire. *Rev Med Liège* 8
103. Erin St. Onge, Shannon Miller & Elizabeth Clements. Albiglutide, a Once-Weekly GLP-1RA, for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Medical Research Archives* 5, (2017).
104. Scheen, A. J. Le dulaglutide (Trulicity®) : Nouvel agoniste des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1 en injection hebdomadaire pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liège* 7
105. Kugler, A. J. & Thiman, M. L. Efficacy and safety profile of once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a report on the emerging new data. *Diabetes Metab Syndr Obes* 11, 187–197 (2018).
106. Goldenberg, R. M. & Steen, O. Semaglutide: Review and Place in Therapy for Adults With Type 2 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 43, 136–145 (2019).
107. Shi, F.-H. *et al.* Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* 9, (2018).
108. Dhillon, S. Semaglutide: First Global Approval. *Drugs* 78, 275–284 (2018).
109. Kalra, S. & Saboo, B. Exenatide implant therapy in diabetes. 68, 3 (2018).
110. Henry, R. R., Logan, D., Alessi, T. & Baron, M. A. A Randomized, Open-Label, Multicenter, 4-Week Study to Evaluate the Tolerability and Pharmacokinetics of ITCA 650 in Patients With Type 2 Diabetes☆☆This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-No Derivative Works License, which permits non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited. *Clinical Therapeutics* 35, 634-645.e1 (2013).
111. Henry, R. *et al.* Treatment satisfaction with ITCA 650, a novel drug-device delivering continuous exenatide, versus twice-daily injections of exenatide in type 2 diabetics using metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 20, 638–645 (2018).

112. Scheen, A. J. & Paquot, N. RATIONNEL EN FAVEUR D'UNE COMBINAISON INSULINE BASALE-INCRÉTINE POUR TRAITER LE DIABÈTE DE TYPE 2. *Rev Med Liège* 7
113. Gough, S. C., Jain, R. & Woo, V. C. Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab* **11**, 7–19 (2016).
114. Baker, D. E. Insulin Degludec/Liraglutide. *Hosp Pharm* **52**, 374–380 (2017).
115. Drummond, R., Baru, A., Dutkiewicz, M., Basse, A. & Tengmark, B.-O. Physicians' real-world experience with IDegLira: results of a European survey. *BMJ Open Diabetes Res Care* **6**, (2018).
116. Valentine, V., Goldman, J. & Shubrook, J. H. Rationale for, Initiation and Titration of the Basal Insulin/GLP-1RA Fixed-Ratio Combination Products, IDegLira and IGLarLixi, for the Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* **8**, 739–752 (2017).
117. Davies, M., D'Alessio, D., Fradkin, J. & Kernan, W. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). (2018).
https://link.springer.com/epdf/10.1007/s00125-018-4729-5?shared_access_token=iWViUdtFGBEzNAWKPKBKYfe4RwlQNchNByi7wbcMAY6X2zE49CSdElbEQaiRkhrP7aqF4OubEBLEELKjaOM3Sdq8E9wgonfjwPz_4S72UYu43D6viJNeuGZQ7bGVmz05c_BwgcMnBaBOVKrPbCiHiAeHgUEf1KJvnyJm8DA7TKg%3D. (Accessed: 20th March 2019)
118. Le réseau des CREAI – ANCREAI.
http://ancreai.org/wp-content/uploads/mapsvg/Fond_de_carte_des_13_nouvelles_r%C3%A9gions_de_France_m%C3%A9tropolitaine.svg
119. Education thérapeutique du patient (ETP). *Haute Autorité de Santé*
https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp. (Accessed: 1st September 2019)
120. Rambaud, A. Insuline par voie orale : premier succès chez le porc. (2019).
https://www.mediscoop.net/diabetologie/index.php?pageID=685543ace92d9387dff73d22deccefac&site_origine=newsletter_mediscoop&nuid=5da6b358d33be81b97bcde95066579a6&midn=11693&from=newsletter. (Accessed: 9th May 2019)

Résumé

De nos jours, le diabète de type 2 est une pathologie qui ne cesse de se répandre et dont les conséquences peuvent être néfastes. Un nombre important de thérapeutiques sont donc disponibles sur le marché français. L'objectif de cette thèse est d'analyser la place des traitements injectables parmi tout cet arsenal thérapeutique.

Dans un premier temps, nous ferons donc des rappels sur la physiopathologie du diabète.

Dans un deuxième temps, nous décrirons les deux grandes catégories de médicaments injectables disponibles : les insulines et les analogues du GLP-1.

Dans un troisième temps nous verrons les recommandations actuelles de prise en charge du diabète de type 2.

Enfin, pour terminer, nous analyserons les résultats des deux questionnaires : l'un adressé aux médecins diabétologues, l'autre aux patients diabétiques.

Mots clés

Diabète de type 2 – insuline basale – insuline rapide – analogues du GLP-1 – hyperglycémie – incrétines



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

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 faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

du Président du jury

Nom :

Nom :

Prénom :

Prénom :

Poitiers, le

Résumé

De nos jours, le diabète de type 2 est une pathologie qui ne cesse de se répandre et dont les conséquences peuvent être néfastes. Un nombre important de thérapeutiques sont donc disponibles sur le marché français. L'objectif de cette thèse est d'analyser la place des traitements injectables parmi tout cet arsenal thérapeutique.

Dans un premier temps, nous ferons donc des rappels sur la physiopathologie du diabète.

Dans un deuxième temps, nous décrirons alors les deux grandes catégories de médicaments injectables disponibles : les insulines et les analogues du GLP-1.

Dans un troisième temps nous verrons les recommandations actuelles de prise en charge du diabète de type 2.

Enfi, pour terminer, nous analyserons les résultats des deux questionnaires : l'un adressé aux médecins diabétologues, l'autre aux patients diabétiques.

Mots clés

Diabète de type 2 – insuline basale – insuline rapide – analogues du GLP-1 – hyperglycémie –
incrétines