UNIVERSITÉ DE NANTES

UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2020 **N°**

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Kévin HINGUE

Présentée et soutenue publiquement le 03 Novembre 2020

Histoire des thérapeutiques médicamenteuses du diabète de type 2

Président du jury : Docteur BOBIN-DUBIGEON Christine

Directeur de thèse : Docteur BIGOT-CORBEL Édith

Membre du jury : Docteur FOUCAUD Emmanuel

Remerciements

À mes confrères et consœurs,

Dr Bigot-Corbel Édith, merci de m'avoir accompagné dans la réalisation de ce projet. J'ai apprécié travailler avec vous, vous avez su m'orienter et me diriger avec brio tout au long de ce parcours, et je vous en remercie. Je n'aurais pu espérer meilleure directrice pour mon projet.

Dr Bobin-Dubigeon Christine, merci de présider ce jury, et d'y apporter votre expertise, votre dynamisme et votre franchise.

Dr Foucaud Emmanuel, merci de contribuer au point final de mes années étudiantes. Merci pour cette formation au sein de votre officine. Merci à Caroline, Chloé, vous-même, et à la crise sanitaire d'avoir rendu ce stage si riche et spécial !

Merci à toutes les pharmacies dans lesquelles j'ai pu apprendre, observer et exercer le métier de pharmacien. Merci aux préparatrices et préparateurs en pharmacie. Merci à chaque pharmacien qui m'a enseigné, et tout particulièrement à Mme Frédérique Brassier, M. Olivier Lucas et M. Cédric Monnier, Mme Isabelle Creyx, M. Thierry Guyon et Mme Hélène Pacory, M. Emmanuel Foucaud.

À ma famille,

Mes parents Stéphane et Corinne, mon frère Mickaël et ma sœur Lisa, merci pour votre soutien et d'avoir forgé la personne que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir supporté et accompagné durant ces années d'études qui m'ont permis de m'épanouir, personnellement et surtout professionnellement.

Ma grand-mère, Claudine, et mon arrière-grand-mère, Blanche, merci d'avoir conservé et transmis les documents, mais aussi le vécu de mon arrière-grand-père, que je n'ai pas connu.

À mes ami(e)s,

À Héléna, merci de me rendre heureux de jours en jours, chère consœur.

Merci à chaque membre de KL, une brochette d'idiots qui ne se lâchent pas, même éparpillés aux 4 coins de la France (ou bien même du monde, à certains moments !) ; Merci pour ces bons moments, en particulier les soirées garages à SGXV. Les vrais amis se dévoilent dans les moments difficiles, et je peux affirmer qu'il n'y a rien qu'on ne pourra surmonter.

Mention spéciale à Amélie B. ; pour avoir eu la patience de relire, et surtout corriger cette thèse. Merci d'avoir participé à ce projet qui me tiens à cœur.

À toi, petit membre des « Deux Milles Vingues », si après 6 années (7, pour certains !), tu es encore persuadé que c'est une bonne idée de trainer avec moi, je ne peux plus rien pour toi… !

À Pierre Javel, merci pour cet été canadien. J'espère qu'à l'avenir, tu ne te tromperas plus d'étage. Merci pour ton franc-parler et ton soutien. Merci plus largement à la famille Javel, votre hospitalité m'a permis de faire mes premiers pas en tant que « Pharmacien-BDM », et je ne vous en remercierais jamais assez.

À Johan Guilbeau, merci de m'avoir toujours accompagné dans mes idioties. Du début à aujourd'hui, notre humour n'a toujours pas évolué, pour le plus grand malheur de ceux qui nous entourent. Nos aventures continuent, avec en supplément un beau chapeau ; j'en profite aussi pour remercier chacun des faluchards que nous avons pu croiser.

À Vincent, merci pour ta bonne humeur et ton amour pour la géographie *(d'ailleurs : 40°48'N,73°18'O).*

À Félix, merci pour ta gentillesse infinie.

À mes deux binômes Corentin et Erwan, pour avoir bravé les sciences pharmaceutiques à mes côtés (plus ou moins longtemps).

Plus sérieusement, merci pour les soirées, les voyages, les travaux pratiques et les souvenirs qui s'imprègnent dans mon cerveau entre 2 DCI ! Que ce soit du groupe des A, de l'Officine de l'Ambiance, des 2020gues, au SUAPS, de l'année du dessus, ou encore du dessous : si tu lis ces lignes, c'est que tu as croisé ma route et que l'on a certainement passé un bon moment ensemble : Merci.

Table des matières

Remerciements 2

Liste des figures 6

Liste des abréviations 8

1 – Connaissances actuelles à propos du diabète de type 2 9

a. Définition, classification des diabètes 9

b. Physiopathologie du diabète de type 2 11

a. Mécanismes physiopathologiques 11

b. Diagnostic 12

c. Facteurs de risque 13

d. Complications 14

c. Prise en charge actuelle du patient diabétique de type 2 20

2 – Chronologie 22

a. De “L’urine de miel” à Claude Bernard et Apollinaire Bouchardat 22

b. XX^{e} siècle : Premières thérapeutiques émergeantes 31

3 – Histoire et découverte des antidiabétiques 34

a. Frise chronologique de la découverte des molécules thérapeutiques 34

b. Biguanides 36

c. Les sulfamides hypoglycémiants 44

d. Inhibiteur des alpha-glucosidases 52

e. Les incrétinomimétiques 54

f. Inhibiteurs de Sodium Glucose Cotransporteur 2 (SGLT2) 58

4. Les échecs 62

a. Sulfamides hypoglycémiants de 1ère génération 63

b. Mediator 63

c. Glitazones 64

5 – Évolution autour du diabétique : de 1956 à nos jours. 68

a. Prise en charge 68

b. Aspects sociaux 70
c. Synthèse 72
6 – Conclusion 74
Bibliographie 76

Liste des figures

Figure 1 – Régulation de la glycémie (2) 9
Figure 2 – Tableau des valeurs diagnostics du diabète (3,10) 12
Figure 3 - Principales complications d'un diabète de type 2 (8) 15
Figure 4 - Arbre décisionnel de la prise en charge initiale du diabète de type 2 (Selon la Haute Autorité de Santé) (10) 20
Figure 5 - Papyrus d'Ebers (18, Wellcome Collection). 22
Figure 6 - Charaka, Inde 500 avant notre ère (21, Wellcome Collection). 23
Figure 7 - Couverture de l'ouvrage de John Rollo (28) Wellcome Collection 24
Figure 8 - Michel Eugene Chevreul, Photogravure d'un dessin de 1886, autographiée (30) 25
Figure 9 - Saccharimètre de Thomas Carwardine (32) 26
Figure 10 - Claude Bernard et ses étudiants, peinture à l'huile (36) Wellcome Collection 27
Figure 11 - Extrait de l'ouvrage Leçon sur le diabète, de Claude Bernard (35) 28
Figure 12 - Photogravure d'Édouard Laguesse (37) Wellcome Collection 28
Figure 13 - Ouvrage d'Apollinaire Bouchardat (39) 29
Figure 14 – Frederick Banting et Charles Best 32
Figure 15 - Frise chronologique de l'histoire des antidiabétiques 34
Figure 16 - Frise chronologique de l'histoire des biguanides 36
Figure 17 - Molécule de Galégine (45, d'après Wikipedia) 36
Figure 18 - Culpeper's Complete Herbal (46) 37
Figure 19 - Réaction chimique de la synthèse des premières biguanides (49) 38
Figure 20 - Jean Sterne et l'hôpital Laënnec à Paris (50) 40
Figure 21 - Formules chimique des structures à base de guanidines et leurs composés relatifs (47) 41
Figure 22 - Effets de la metformine (D'après Foretz M, Viollet B. Les nouvelles promesses de la metformine: Vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action. Med Sci (Paris). janv 2014;30(1):82 92.) (52) 42
Figure 23 - Frise chronologique de l'histoire des sulfamides hypoglycémiants 44
Figure 24 - Ampoules de Prontosil (55) Wellcome Collection 44
Figure 25 - Formule chimique du 2254RP (Glyprothiazol) (58) 46
Figure 26 - Les professeurs Paul Rambert, Jacques Mirouze et Auguste Loubatières au congrès du Mont-D'Arbois, en 1969 (59) 48
Figure 27 - Formule chimique du BZ55 (Carbutamide) (63) 50
Figure 28 - Frise chronologique de l'histoire des alpha-glucosidase 52
Figure 29 - Culture d'Actinoplanes teichomyceticus (69) 53
Figure 30 - Frise chronologique de l'histoire des incrétinomimétiques 54
Figure 31 - Statue du "Brown Dog", érigée à Londres pour protester contre la vivisection animale. Détruite en 1910, cela alimenta la polémique autour du sujet (72). 54
Figure 32 - Heloderma suspectum, le monstre de Gila (76) 55
Figure 33 - Autorisations de mise sur le marché des analogues du GLP-1 (78-82) 56

Figure 34 - Autorisations de mise sur le marché des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (83-85) _____ *57*
Figure 35 - Rôle physiologique du cotransporteur SGLT2 (88) _____ *58*
Figure 36 - Formule chimique de la Phlorizine (plane à gauche, en 3 dimension à droite) (93) _____ *59*
Figure 37 - Gène codant pour SGLT2. Sa mutation a permis d'identifier une nouvelle cible thérapeutique (96) _ *60*
Figure 38 - Arrivée dans la thérapeutique française du plus récent antidiabétique (99) _____ *60*
Figure 39 - Outil d'analyse de l'usage des inhibiteurs de SGLT2 dans les Centres Hospitaliers de la ville de Québec (Canada) (99) _____ *61*
Figure 40 - Frise chronologique relatant les échecs au cours de l'histoire de la prise en charge médicamenteuse du diabète _____ *62*
Figure 41 - Deux exemplaires du VIDAL, édition 1973 et 1980 _____ *62*
Figure 42 - Boite de Mediator® (Benfluorex) (102) _____ *63*
Figure 43 - Structure chimique de la pioglitazone (109) _____ *66*
Figure 44 - Carte d'invalidité de patient diabétique de type 2 _____ *72*
Figure 45 - Carte de diabétique d'un patient _____ *73*

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPc : Adénosine Mono Phosphate cyclique

DPP4 : Dipeptidylpeptidase IV

FDA : Food and Drug Administration

GLP1 : Glucagon-like Peptide 1

HbA_{1c} : Hémoglobine ayant fixé du glucose en position N-terminale de la chaine beta

HDL : High Density Lipoprotein (Lipoprotéine de haute densité)

IGF1 : Insuline Growth Factor 1

LADA : Latent Autoimmune Diabetes in Adults

MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young

NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor ou Récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes

SGLT2 : Sodium Glucose CoTransporteur 2

SLC5A2 : Solute Carrier Family 5 Member 2

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

1 – Connaissances actuelles à propos du diabète de type 2

a. Définition, classification des diabètes

Le diabète est un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation. Cela se traduit par une valeur de glucose dans le sang élevée : on parle d'hyperglycémie (1).

Physiologiquement, lors de l'ingestion d'aliments, la glycémie augmente. Pour répondre à cet apport, le système digestif va sécréter des incrétines, notamment le Glucagon-like Peptide (GLP-1). Ces hormones vont stimuler la sécrétion pancréatique d'insuline, et ralentir la vidange gastrique. Les cellules bêta des îlots de Langerhans libèrent donc de l'insuline dans le sang, assurant le rôle endocrine du pancréas. L'hormone permet de faire pénétrer le glucose dans les cellules de l'organisme : un muscle, du tissu adipeux, ou encore le foie, pour y être utilisé, transformé ou stocké. Nous observerons donc une diminution de la glycémie (1).

Une autre hormone, le glucagon libère le glucose stocké dans le foie, en dehors des repas, lors d'une baisse énergétique ou d'une baisse de glycémie.

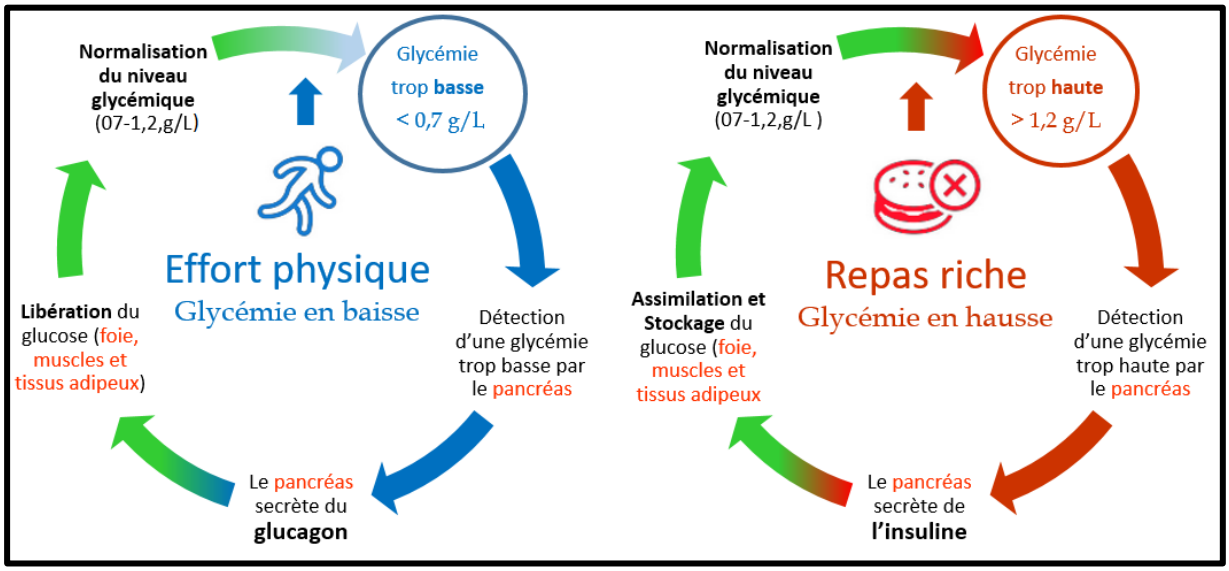


Figure 1 – Régulation de la glycémie (2)

L’équilibre de ces hormones permet de maintenir la glycémie stable. En cas de diabète, ce système de régulation ne fonctionne pas correctement :

- Soit à cause d’une insulinodéficience, une carence par destruction des îlots de Langerhans, ce qui est le cas dans un diabète de type 1. Cela peut être d’origine auto-immune ou idiopathique (3).

- Soit à cause d’une insulinorésistance, qui entraine une hyper-insulinémie réactionnelle, puis une carence en insuline à long terme (4).

Ce déséquilibre aura des conséquences visibles qui ont été décrites durant des siècles par les médecins de toute époque. Par exemple, nous retrouvons souvent dans les écrits les quatre points cardinaux du diabète (5), avec la polyurie (les liquides passent au travers du corps, ce qui donnera l’étymologie de la pathologie), la polydipsie, l’amaigrissement et la polyphagie (des sujets qui mangent énormément sans grossir). La polyurie nous intéresse d’autant plus car la composition de l’urine des patients ne s’avère pas normale. Cette dernière contient du glucose, et orientera les premiers scientifiques à qualifier ce symptôme « d’urine de miel ». La glucosurie est directement liée à l’hyperglycémie du diabète, puisqu’au-delà de 1,8 g/L de sang, le rein ne peut plus réabsorber le glucose, ayant été filtré au niveau du glomérule. Le fait de gouter ce fluide restera le seul moyen diagnostique pendant plusieurs siècles (6).

Il existe d’autres types de diabètes, comme par exemple le diabète gestationnel apparaissant durant la grossesse, le diabète Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) ou Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) qui peuvent se confondre avec un diabète de type 1 ou 2, ou encore des diabètes secondaires à une pathologie ou un médicament, mais il a été choisi ici de ne pas traiter leur physiopathologie, puisque nous allons nous concentrer sur le diabète de type 2 (7).

b. Physiopathologie du diabète de type 2

a. Mécanismes physiopathologiques

Le diabète de type 2 est une pathologie considérée comme multifactorielle. Effectivement, la connaissance vis-à-vis des mécanismes physiopathologiques reste floue. Des hypothèses existent, comme une éventuelle origine génétique, ayant pour acteur la glucokinase, les récepteurs au glucagon ou encore l'Insuline Receptor Fast Substrate (5). Néanmoins, il est important de garder à l'esprit que le diabète de type 2 est avant tout une maladie amenée par des conditions environnementales, comme la sédentarité et l'alimentation du patient (8,9). La génétique et l'environnement occupent une place décisive dans l'apparition de la pathologie.

Le terme de « diabète de type 2 » peut se définir de la manière suivante : il s'agit de toutes les conséquences de l'altération des effets de l'insuline sur les tissus cibles et de l'insulinosécrétion en général. Cette altération se retrouve à l'origine de macro-angiopathies (atteintes coronariennes, vasculo-cérébrales, artérielles) et de microangiopathies (atteintes rénales, oculaires, neurologiques) (4,5,8,9).

Le patient devient diabétique suite à une insulino-résistance, apparue à cause d'une sédentarité et une mauvaise alimentation. Une absorption chronique de sucres rapides et de graisses saturées demande un effort supplémentaire au pancréas afin de produire plus d'insuline : c'est l'hyperinsulinisme. À terme, l'organe s'épuise, et l'insulinopénie s'installe : le diabète de type 2 apparait (9).

En toute logique, du point de vue nutritionnel, les facteurs associés à un diabète de type 2 sont donc les suivants (5) :

- Obésité ;
- Sédentarité ;
- Hypertension artérielle ;
- Dyslipidémie.

Ces pathologies se retrouvent dans des populations d'un âge plus avancé comparé à un diabète de type 1, puisqu'il faut environ dix à vingt ans d'insulinorésistance pour que le patient se retrouve en situation d'insulinopénie, qui impactera sa santé (9). Le diabète de type 2 est découvert, la plupart du temps, durant un examen biologique (fréquents si le patient est déjà suivi pour une autre pathologie

cardio-vasculaire). Mais dans 30% des cas, la découverte se fait au travers des symptômes d'une atteinte neurodégénérative (10).

b. Diagnostic

Le diagnostic d'un diabète de type 2 repose sur la mesure de glycémie. Voici un tableau situant les valeurs de glucose sanguin chez plusieurs types de sujet :

	Glycémie à jeun	**Glycémie deux heures après la charge de glucose (= ingestion de 75g de glucose)**
Sujet non diabétique	4,2 – 6,1 mmol/L 0,76 – 1,10 g/L	<7,8 mmol/L <1,40 g/L
Intolérance au glucose	---	7,8 – 11,1 mmol/L 1,40 – 2,00 g/L
Hyperglycémie non diabétique → Surveillance	6,1 – 7,0 mmol/L 1,10 – 1,20 g/L	---
Diabète	≥ 7,0 mmol/L ≥ 1,26 g/L	≥ 11,1 mmol/L ≥ 2,00 g/L

Figure 2 – Tableau des valeurs diagnostics du diabète (3,10)

Le jeûne nécessaire avant la prise de sang est de 8 heures, et la glycémie doit être effectuée à deux reprises afin de poser un diagnostic de diabète de type 2 (10). La mesure de l'hémoglobine ayant fixé du glucose en position N-terminale de la chaine beta (HbA_{1c}) peut aussi être utile dans le suivi de la pathologie (11).

La mesure de la glycémie s'effectue par une prise de sang, et reflète la concentration plasmatique de façon instantanée de la concentration plasmatique de glucose.

Le dépistage du diabète est recommandé à chaque personne ayant plus de 45 ans et au moins un facteur de risque. Pour exemple, le 14 novembre étant la journée mondiale du diabète, des opérations de dépistage sont réalisées. La mesure de la glycémie se fait par un prélèvement de sang veineux capillaire (au doigt ou au talon). Cette dernière technique est aussi utilisée dans le cadre de l'autocontrôle de la glycémie du patient diabétique. Une glycémie capillaire élevée doit faire réaliser une mesure de glycémie en laboratoire, à jeun. S'ils montrent que le patient est diabétique à l'issue du dépistage, une consultation d'annonce est nécessaire (10).

Le diagnostic du diabète jusqu'au XX^{e} siècle était le plus souvent réalisé en goûtant les urines du patient (6). La glucosurie n'apparaissant qu'à partir d'une glycémie de 1,8g/L, et le diagnostic de diabète étant posé à partir d'une glycémie à jeun de 1,26g/L (10), cela nous indique que durant des années, les patients

diabétiques ne pouvaient se faire diagnostiquer comme tel. Les moyens de diagnostic actuels se révèlent donc indispensables, étant donné que la méthode liée à l'urine laissait beaucoup de faux négatifs.

c. Facteurs de risque

En plus des facteurs associés à la sédentarité, les sujets peuvent être à risque de diabète de type 2 à cause d'une autre affection. Afin de visualiser les évènements et comportements qui pourraient mener à un diabète de type 2, voici une liste des facteurs de risque (5) :

- Avoir un Indice de Masse Corporelle >25 kg/m² ;

- Avoir de l'hypertension artérielle (traitée ou non) ;

- Être fumeur (actuel ou sevré depuis moins de 3 ans). ;

- Avoir une dyslipidémie, ou une valeur de HDL < 0,40 g/L ;

- Avoir un antécédent familial au premier degré (parents, fratrie) de diabète ou de maladies cardio-vasculaire ;

- Avoir un antécédent de diabète induit (par un traitement par exemple, comme des corticoïdes) ;

- Être une femme ayant eu un diabète gestationnel ou avoir accouché d'un enfant ayant un poids de naissance supérieur à 4 kilogrammes ;

- Être d'origine non-caucasienne.

Cette liste de facteurs de risque nous permet d'amorcer une réflexion, selon laquelle le diabète de type 2 est effectivement lié à une alimentation riche en sucre et graisse, elle-même liée à un mode de vie aisé.

d. Complications

Tout d'abord, les complications prépondérantes chez un patient diabétique sont les complications d'ordre micro ou macroangiopathiques. Ces deux phénomènes sont liés à l'hyperglycémie chronique provoquée par la pathologie, et surenchéri par l'insulinorésistance pour les macro-angiopathies (8).

Nous allons commencer par expliquer quel mécanisme existe entre l'hyperglycémie et les complications.

Une hyperglycémie chronique non ou mal traitée entraine une glycation des protéines de l'organisme (les protéines circulantes, de membrane et de structure) mais aussi les protéines tissulaires : tissu nerveux périphérique, tissu rénal, tissu oculaire, vaisseaux... Le phénomène de glycation des protéines est le suivant : certains oses que nous retrouvons dans l'organisme se fixent sur la fonction amine NH_2 terminale d'une protéine. Cette glycation s'effectue selon la réaction de Maillard. Chez un patient diabétique, ces oses se trouvent en plus grande quantité dans l'organisme (sang et tissu), dû à l'hyperglycémie chronique (5,12).

Les protéines du sujet se retrouvant donc glyquées, cela implique des modifications, notamment, pour citer quelques exemples (12) :

- Une baisse de déformabilité de la membrane des hématies (artériopathies) ;
- Une modification de la membrane basale des glomérules (néphropathie diabétique) ;
- Un changement de conformation des protéines du cristallin (cataracte diabétique) ;
- Une affection d'origine multiple (baisse de production d'oxyde nitrique, perturbation des prostaglandines, baisse d'activité de la Na/K ATPase etc…) due à la glycation des protéines, et qui mène à une vasoconstriction de la micro-vascularisation endo neurale, et donc une hypoxie nerveuse (neuropathie diabétique).

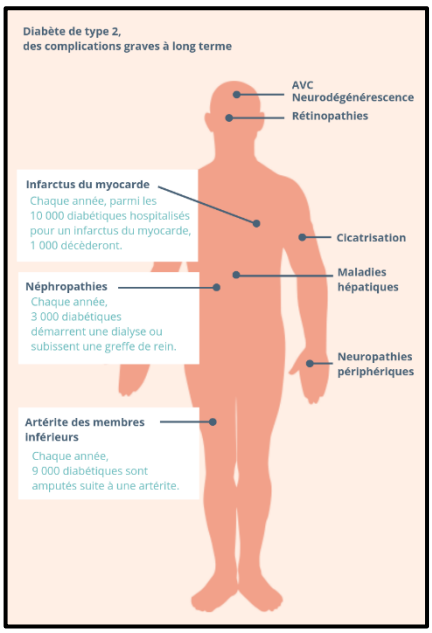


Figure 3 - Principales complications d'un diabète de type 2 (8)

Ces complications altèrent de façon significative la qualité de vie des patients. Le diabète représente la première cause de cécité chez l'adulte, mais aussi la première cause d'amputation (hors accident), dues aux neuropathies périphériques (13). Il est donc important de connaitre l'avancée de ces complications, en recherchant et dosant certains marqueurs. Assurer le suivi s'avère essentiel.

Pour commencer, l'HbA_{1c} est un marqueur du risque de complication du diabète. Comme vu dans le mécanisme des complications vasculaires, l'hémoglobine est une protéine qui subit le phénomène de glycation. La durée de vie des globules rouges étant de 120 jours, l'étude de cette hémoglobine chez un patient diabétique nous apportera des informations capitales sur son équilibre glycémique durant cette période. La glycation est un processus physiologique. Les valeurs normales d'HbA_{1c} chez un sujet non diabétique sont comprises entre 4 et 6%. Pour extrapoler, un taux d'HbA_{1c} à 6% reflète une glycémie moyenne à 1,2g/L, tandis qu'une valeur d'HbA_{1c} 8% serait associé à une glycémie moyenne de 1,8g/L (11).

Il est donc naturellement recommandé à un patient diabétique de limiter ses hyperglycémies pour maintenir son taux d'HbA_{1c} en dessous de 6,5%. Néanmoins, dans certains cas, ces taux seront revus à la hausse selon l'espérance de vie du patient, ses comorbidités et ses antécédents. La cible n'est donc pas universelle, et doit donc être définie lors du suivi avec le médecin (10).

Secondairement, nous allons nous intéresser aux complications rénales du diabétique de type 2. Pour détecter précocement une atteinte rénale, le dosage de la microalbuminurie est l'examen le plus sensible. Il sera effectué au moins une fois par an, et plus souvent si les valeurs ne sont pas optimales. Effectivement, si l'albumine, protéine plasmatique majoritaire, se retrouve à une valeur supérieure à 20mg/L dans les urines, cela témoigne d'une néphropathie diabétique débutante, ou d'une glomérulopathie vasculaire (5). À terme, en l'absence de traitement, le patient risque de voir sa fonction rénale se dégrader jusqu'à l'insuffisance rénale chronique, voir terminale.

Malheureusement, l'hyperglycémie n'est pas la seule affection qui rend le diabète dangereux. Effectivement, à cela s'ajoutent des complications métaboliques : les comas. Ils seront ici présentés par fréquence, et centrés sur les risques encourus du patient diabétique de type 2.

1) Le coma hypoglycémique

Ce coma est à la fois le plus fréquent et le plus grave. Il représente un déséquilibre entre l'apport alimentaire et la thérapeutique du diabétique. Il se retrouve lors d'une mauvaise utilisation de l'insuline (trop haute dose administrée) ou lors de l'usage de certains médicaments, notamment les sulfamides hypoglycémiants (d'action longue, et pris en concomitance avec des salicylés, antivitamine K ou autre sulfamides).

Cela constitue un risque, tout simplement car le glucose représente la seule réserve énergétique du système nerveux central. Le cerveau ne possède en effet qu'une minime quantité de glycogène. Le mécanisme du coma hypoglycémique est le suivant :

- La glycémie diminue, due à une cause extérieure (jeûne, insuline, sulfamide hypoglycémiant…). Lorsque la glycémie passe sous un certain seuil, le débit vasculaire cérébral croit pour augmenter le taux de dioxygène dans le cerveau : cette compensation se révèle insuffisante, et l'apport en dioxygène diminue. Cela déclenche une réaction adrénergique de survie, déclenchant les symptômes de l'hypoglycémie que nous connaissons : sueurs, pâleur, angoisse.
- À partir de ce moment, si rien n'est fait pour rétablir une glycémie normale, le sujet tombe dans le coma et risque des séquelles neurologiques, voir le décès. À cela s'ajoute un risque traumatique dû à une éventuelle chute.

Le traitement, par conséquent, consiste en un resucrage à l'aide de Glucose 30% en intra-veineuse, et/ou l'administration de glucagon (5,14).

2) Les comas hyperglycémiques

a. Le coma acidocétosique

Ce coma concerne majoritairement le diabétique de type 1, c'est pourquoi il n'est abordé que de façon succincte. Les corps cétoniques sont produits, à partir des graisses, par l'organisme lorsque celui-ci ne peut plus utiliser son carburant principal : le glucose. Physiologiquement, cela nous arrive à tous durant un jeûne ou lors d'un effort intense, et la situation se rétablit avec une ingestion d'aliments, puis une sécrétion d'insuline normale par le pancréas.

Chez le diabétique, cette étape pose un problème. Incapable de sécréter de l'insuline, le glucose ne peut pas rentrer dans les cellules de l'organisme, et l'énergie n'est produite que par le métabolisme des lipides. Les déchets cétoniques s'accumulent, et dérèglent la balance acido-basique sanguine. S'installant sur quelques jours, les symptômes sont les suivants : soif intense, poly et pollakiurie, crampes, perte de poids importante et essoufflement. Si la situation n'est pas prise en charge, une polypnée s'installera, accompagnée d'une haleine cétonique, ou décrite comme « une odeur de pomme reinette », due à l'acétone. Cela mènera à des troubles neurologiques et cardiovasculaires, pouvant mener au coma voir au décès du patient. L'administration d'insuline et de glucose permet le retour à la normale, avec néanmoins une hospitalisation et une surveillance.

Ce coma est observé, dans un cas sur trois, à la découverte d'un diabète de type 1 chez le sujet jeune. Le diabétique de type 2 peut exceptionnellement présenter ce type de coma : si une situation intercurrente, iatrogène ou infectieuse par exemple, accroît drastiquement et de façon aiguë, ses besoins en insuline, la sécrétion pancréatique usuelle ne sera plus suffisante et la lipolyse sera privilégiée au métabolisme du glucose (5,9,14).

b. Le coma hyperosmolaire

Rare, mais grave, ce coma est typique du sujet âgé diabétique de type 2. Il est reflété par une hyperglycémie, une glucosurie et une absence de cétose. Les causes s'avèrent diverses et se recoupent parfois avec les causes d'une déshydratation : une infection aiguë accompagnée de fièvre, des troubles digestifs (diarrhée), une chaleur importante ou encore un manque de boisson. Cela peut aussi être provoqué par un accident vasculaire cérébral ou par un traitement mal conduit (salidiurétique, corticoïde, bétabloquant).

Le traitement sera réalisé par une correction de la volémie et des troubles hydroélectriques, afin d'éviter de provoquer un collapsus cardio-vasculaire, ou une thrombose provoquée par l'hyperviscosité sanguine. Cela attire donc notre attention sur l'importance toute particulière à apporter aux apports d'un diabétique, tant au niveau de la nourriture qu'à l'hydratation (5,9).

c. L'acidose lactique

Typique du sujet âgé ayant pour traitement un antidiabétique oral par biguanide, ce coma est rare, mais de très mauvais pronostic. Nous reverrons plus loin dans ce travail le mécanisme d'action exact des biguanides, mais pour l'instant il faut garder à l'esprit que ces molécules entraînent un blocage de la néoglucogenèse (15). En conséquence, le pool d'acide lactique augmente.

Mais, lorsque certaines conditions sont présentes chez le sujet, cette augmentation d'acide lactique s'amplifie (5) :

- Lors d'une hypoxie cellulaire ;
- Lors d'une insuffisance hépatique (nous avons une hausse du Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD) réduit, co-enzyme indispensable à cette réaction, concourant à une plus grande transformation d'acide pyruvique en acide lactique) ;
- Lors d'une insuffisance rénale (les reins élimineront moins bien l'acide lactique).

Cette trop grande présence d'acide lactique dans l'organisme va provoquer divers symptômes, tels que des douleurs, des troubles digestifs, une agitation avant le coma, une polypnée, une déshydratation aigue globale… Tout cela peut

malheureusement mener à un collapsus cardio-vasculaire et une hypothermie, évoluant fatalement si la prise en charge n'est pas rapide (14).

Cette dernière se compose d'un rétablissement de la volémie et de la diurèse, d'une alcalinisation et d'une épuration extra-rénale pour éliminer au plus vite l'accumulation d'acide lactique. À cela s'ajoute une insulinothérapie et une perfusion de glucose, afin de rétablir l'équilibre glycémique du patient (15).

Cette acidose lactique fut longtemps considérée comme rédhibitoire lors du développement de la classe thérapeutique des biguanides, notamment aux États-Unis (6). Or, bien contrôlée, l'administration de metformine constitue aujourd'hui le traitement médicamenteux de première intention chez les diabétiques de type 2. Effectivement, en suivant les bonnes recommandations d'usage de cette molécule, les risques d'acidose lactique sont extrêmement bas (9,15). Il faut effectivement être vigilant quant à toute cause possible d'insuffisance rénale (telle que la déshydratation, l'usage de diurétique ou d'anti inflammatoire non stéroïdiens), qui induirait une accumulation de metformine, et augmenterait donc les risques d'acidose lactique. Le suivi des patients est primordial.

c. Prise en charge actuelle du patient diabétique de type 2

D'après Santé Publique France (16), en 2016, la prévalence du diabète est de 3 300 000. De plus, l'Inserm (8) nous indique que 90% des diabétiques souffrent de diabète de type 2. Nous pouvons donc considérer qu'en France, il y avait en 2016 un peu moins de 3 millions de patients atteints. Ces 4,4% de la population française doivent avoir la meilleure qualité de vie possible, et cela s'assure par une bonne prise en charge.

Afin d'illustrer la prise en charge de cette pathologie, le choix a été fait de se référer aux recommandations de la Haute Autorité de Santé, illustrées par le Vidal (10). Dans les grandes lignes, nous retrouvons en première intention les règles hygiéno-diététiques, puis l'usage de la metformine en monothérapie si échec de ces dernières règles. Le dosage de l'HbA_{1c} permettra d'affiner la prise en charge, avec une bi voire tri thérapie d'antidiabétiques oraux. Le suivi des patients s'avère indispensable, et il est aussi très important de s'assurer de l'observance mais aussi de la compréhension du traitement par le patient. Naturellement, l'éducation thérapeutique occupera donc une place majeure dans la prise en charge, ainsi que l'éducation des proches.

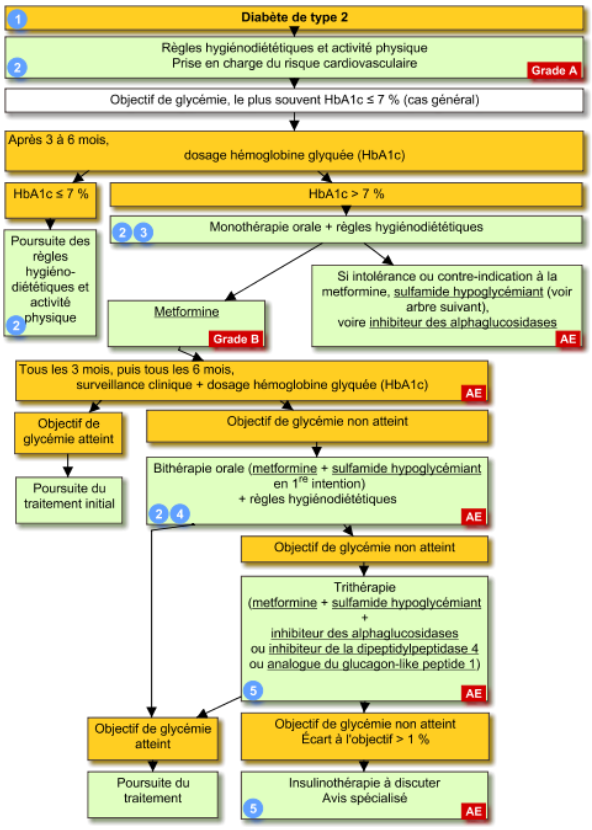


Figure 4 - Arbre décisionnel de la prise en charge initiale du diabète de type 2 (Selon la Haute Autorité de Santé) (10)

Les recommandations du Vidal s'appuient sur le rapport de la Haute Autorité de Santé de 2013 (17). De nouvelles recommandations plus récentes (2017) sont apparues, émanant de la Société Francophone du Diabète. Elles préconisent, par exemple (10) :

- Un traitement immédiat par metformine si l'HbA_{1c} est élevé (voir par bithérapie si celui-ci est >9%) ;

La bithérapie de choix à privilégier inclut la metformine et les gliptines (inhibiteur de DPP4).

Nous remarquerons que, pour certains choix de stratégie thérapeutique, le niveau de preuve est de « AE », soit « Accord d'experts ». Il s'agit d'un faible niveau de preuve, mais qui est expliqué dans les recommandations de bonnes pratiques correspondantes de la Haute Autorité de Santé de cette façon :

« Fonder une recommandation sur l'efficience consiste à privilégier parmi plusieurs stratégies celle(s) dont le rapport différentiel entre les coûts et les résultats de santé est le plus faible […] La médecine fondée sur les preuves suppose d'établir une recommandation sur des critères de morbi-mortalité (dits finaux). Un critère intermédiaire (dosage biologique par exemple) peut être admis de façon complémentaire, sous réserve qu'il soit prédictif de critères finaux. Pour cette recommandation, le taux d'HbA_{1c} comme critère intermédiaire a été retenu afin de situer la place des nouvelles molécules dans la stratégie médicamenteuse en l'absence de données de morbi-mortalité pour ces molécules. Ce choix explique la faible gradation de la plupart des recommandations. » (17)

Néanmoins, cela constitue naturellement une source très fiable, encore plus pour certains choix thérapeutiques côtés « B », comme la recommandation de la metformine en première intention, la cible d'HbA_{1c} <7% pour la plupart des patients, ou le fait que l'autosurveillance glycémique n'est pas recommandée pour un patient diabétique de type 2 ne prenant pas d'antidiabétiques oraux provoquant des hypoglycémies.

Après avoir récapitulé les connaissances actuelles sur le diabète de type 2, nous allons remonter dans le temps afin d'éclaircir comment nous en sommes arrivés à cette prise en charge.

2 – Chronologie

a. De “L’urine de miel” à Claude Bernard et Apollinaire Bouchardat

La première trace écrite d’une description d’un état proche du diabète nous vient d’Égypte. Découvert en 1862, Le Papyrus d’Ebers, document de 20 mètres de long pour 30 centimètres de largeur, décrit de nombreuses maladies dans divers domaines (ophtalmologie, gastroentérologie, gynécologie, traumatologie…) perçues par la civilisation de l’époque. Cet écrit est daté entre le XVI^{e} et le XV^{e} siècle avant notre ère. Il y associe les pathologies avec leurs remèdes, surtout à base de plantes avec une petite part de magie et religion, mais nous éclaire également sur les hypothèses concernant la physiologie supposée du corps humain. Il s’agit du plus vieux document original décrivant le diabète, soit « une soif intense et un dépérissement du corps entraînant la mort », si l’on omet les documents asiatiques datés de -4000 ans, dont nous ne possédons que des descriptions aujourd’hui (6,18-20).

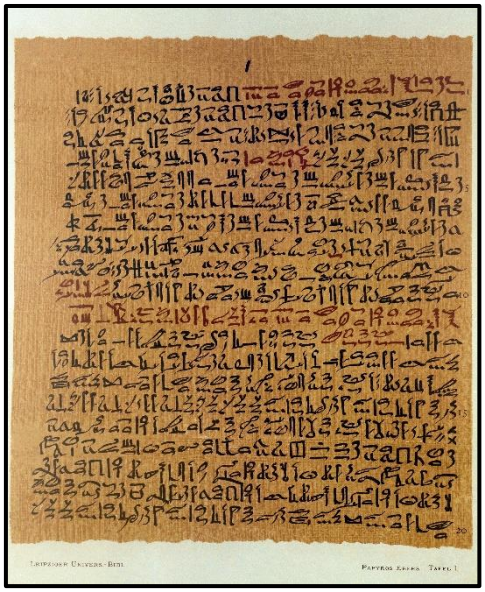


Figure 5 - Papyrus d'Ebers (18, Wellcome Collection).

Environ un millénaire plus tard, en Inde, la rédaction de deux œuvres majeures de la médecine ayurvédique est en cours. Il y est décrit une pathologie donnant une urine sucrée, « qui attire les fourmis » : nous retrouvons ici la glucosurie. Sont relatées aussi une mauvaise haleine, certainement l'haleine cétonique que nous connaissons, et une soif intense. Deux types de diabètes sont aussi distingués : un diabète qui atteint les jeunes personnes, et un autre qui affecte les adultes obèses. Ces ouvrages, nommés *Sushruta Samhita* et *Charaka Samhita*, sont écrits sur plusieurs siècles, et mettent en relation plusieurs collaborateurs, dont Sushruta et Charaka (6,21-23).

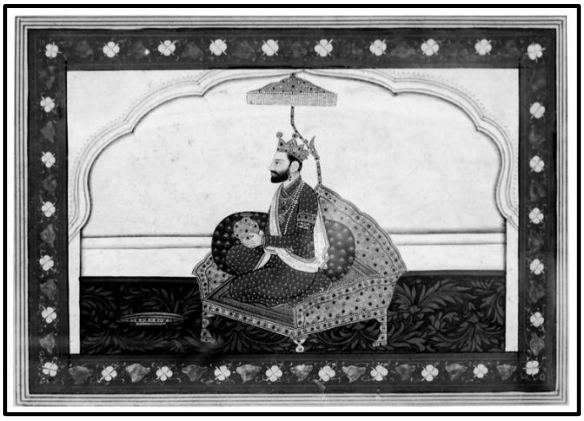


Figure 6 - Charaka, Inde 500 avant notre ère (21, Wellcome Collection).

C'est en Grèce, vers -250, que nous datons l'étymologie du mot « *Diabète* » : *Dia*, à travers ; *Betos*, la fuite ; *Diabetes*, le siphon, résultant en un « Ce qui passe au travers », « Qui fuit au dehors » (6). Effectivement, selon les Grecs, les fluides ne restent pas dans le corps, ils utilisent un canal à travers lequel ils peuvent passer. Cela fait évidemment référence à la polyurie. La plupart des ouvrages attribuent cette appellation à Apollonius de Memphis, puis mentionnent la reprise de ses travaux par Arrêtée de Cappadoce, plus tard, au I^{e} siècle de notre ère. Galien, médecin à Rome, décrit le diabète comme une maladie rénale (6).

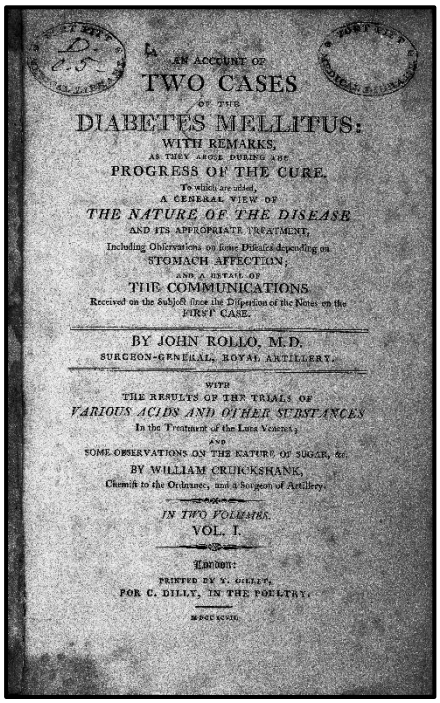
Ce n'est qu'au XVII^{e} siècle que Thomas Willis, médecin anglais, plus connu pour ses travaux sur le système cardiovasculaire et cérébral (*Cerebri anatome*), recense les dégâts neurologiques du diabète sur les sujets étudiés. Il a aussi pu conclure que le diabète était une affection plutôt relatée au sang qu'aux reins. De plus, Thomas Willis fait remarquer dans son ouvrage *Diabetes, or the Pissing Evil* que l'apparition des modes de vie aisés concorde avec une émergence de cas de diabète (6,24,25).

« In our age, given to good fellowship and guzzling down chiefly unalloyed wine, we meet with examples and instances enough, I may say daily, of the disease. »

– Thomas Willis

Dans le même temps, Johann Conrad Brunner, en visite à Londres, rencontre Thomas Willis et s'entretient avec lui. Cela l'inspire dans ses travaux d'étude du pancréas sur la physiologie digestive. En 1683, il réalise une pancréatectomie sur un chien : l'animal montrera des signes de polyurie et polydipsie. Malheureusement, le lien n'est pas fait par le médecin suisse, et il faudra attendre deux siècles pour confirmer la relation entre diabète et pancréas (6,26).

En 1797 est publié *An account of two cases of Diabetes Mellitus*, par John Rollo, un chirurgien britannique de la Royal Artillery. C'est un des premiers à définir des régimes spéciaux pour traiter le diabète (6,27). Ses idées seront reprises par Apollinaire Bouchardat.


AN ACCOUNT OF
TWO CASES
OF THE
DIABETES MELLITUS:
WITH REMARKS,
AS THEY AROSE DURING THE
PROGRESS OF THE CURE.
To which are added,
A GENERAL VIEW OF
THE NATURE OF THE DISEASE
AND ITS APPROPRIATE TREATMENT;
Including Observations on some Diseases depending on
STOMACH AFFECTION;
AND A DETAIL OF
THE COMMUNICATIONS
Received on the Subject since the Dispersion of the Notes on the
FIRST CASE.
BY JOHN ROLLO, M.D.
SURGEON-GENERAL, ROYAL ARTILLERY.
WITH
THE RESULTS OF THE TRIALS OF
VARIOUS ACIDS AND OTHER SUBSTANCES
In the Treatment of the Lues Venerea;
AND
SOME OBSERVATIONS ON THE NATURE OF SUGAR, &c.
BY WILLIAM CRUICKSHANK,
Chemist to the Ordnance, and a Surgeon of Artillery.
IN TWO VOLUMES.
VOL. I.
LONDON:
PRINTED BY T. GILLET,
FOR C. DILLY, IN THE POULTRY.

« From that period, I had not met with a case of diabetes, although I had observed an extensive range of disease in America, The West Indies and in England, until 1796. » – John Rollo

Figure 7 - Couverture de l'ouvrage de John Rollo (28)
Wellcome Collection

Ces notes nous rappellent que la maladie s'avère, à l'époque, bien plus rare qu'aujourd'hui, mais qu'elle commence à s'étendre dans les lieux aisés, comme le prévoit Thomas Willis.

En France, un chimiste nommé Michel Chevreul, originaire d'Angers, explique par ses expériences, que les urines contiennent du glucose. Connu pour ses travaux sur les acides gras, la peinture et le vieillissement humain, il publie néanmoins une « Note sur le sucre de diabète » dans les *annales de chimie et de physique*, édité en 1825. Son expérience de 1815 est la suivante : il concentre l'urine d'un diabétique en un sirop clair, puis l'abandonne à lui-même, permettant l'obtention de cristaux. Michel Chevreul les égoutte, les dissout dans l'alcool et termine le procédé afin d'obtenir des cristaux blancs parfaits. ces cristaux possèdent les mêmes propriétés de cristallisation, de solubilité (dans l'eau et l'alcool), et de fusion qu'un sucre, décrit en 1802, et provenant du raisin : le glucose (6,29).

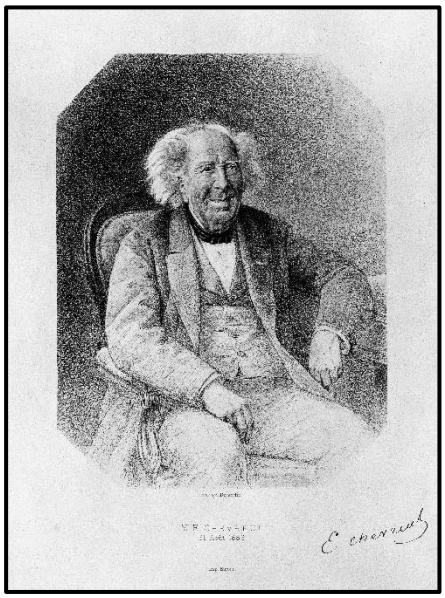


Figure 8 - Michel Eugene Chevreul, Photogravure d'un dessin de 1886, autographiée (30)

Notre prochain protagoniste est un chimiste allemand : Hermann Fehling. Son célèbre réactif permet de détecter les sucres réducteurs d'une solution, résultant en une production d'un précipité rouge à chaud (31). Le premier test de détection du glucose apparaît en 1849. Néanmoins, cette technique requiert beaucoup de sang à extraire du patient. Le glucose peut aussi être détecté dans les urines du patient : c'est ce que fera Thomas Carwardine en 1894 (32).

Figure 9 - Saccharimètre de Thomas Carwardine (32)

Il faut attendre 1913 pour que Ivar Christian Bang invente l'ancêtre de la prise de mesure de glycémie capillaire. Ce dernier collecte une goutte de sang d'un doigt, ou d'un talon, et le dépose sur une carte en cellulose. À cette époque, il laisse sécher ce support puis procède à une élution pour en déterminer la glycémie (6,33). Dans le même temps, à propos des test diagnostics, A. T. B. Jacobson réalise une expérience où le sujet ingère une certaine quantité de glucose, puis il en étudie les effets sur la glycémie (34). Il s'agit également des prémices d'une méthode utilisée aujourd'hui : l'hyperglycémie provoquée par voie orale.

« C'est ce que nous pensons déjà connaitre qui nous empêche souvent d'apprendre. »

- Claude Bernard

Revenons au XIX^{e} siècle où a vécu l'un des fondateurs de la médecine expérimentale, un grand nom des théories de l'homéostasie : Claude Bernard. Ce médecin physiologiste français a eu un rôle important dans la compréhension de la physiopathologie du diabète. Durant l'année 1848, il expliqua le lien entre le foie et la sécrétion interne du glucose. En 1856, il réalise l'expérience du foie lavé, puis un an après il réussit à isoler et décrire le glycogène. Effectivement, dans ses expériences relatées dans son ouvrage *Leçon sur le diabète* (35), édité le 31 décembre 1877, il nous explique le fil de sa réflexion scientifique. En broyant puis filtrant le foie d'un chien nourri, puis sacrifié, il obtient une décoction blanchâtre, de teinte opaline qu'il place en contact avec la liqueur de Fehling. C'est ici la mise en évidence que le foie renferme du glucose (et en abondance !). Claude Bernard souligne cette découverte en exécutant le même procédé avec d'autres organes : seul le foie fournit ce résultat. De

plus, il effectue la même expérience, mais cette fois-ci chez un lapin, exclusivement nourri de végétaux, où il obtient encore une fois les mêmes résultats. Cela nous démontre donc que les animaux stockent du glucose dans le foie, indépendamment de leur type d'alimentation (35).

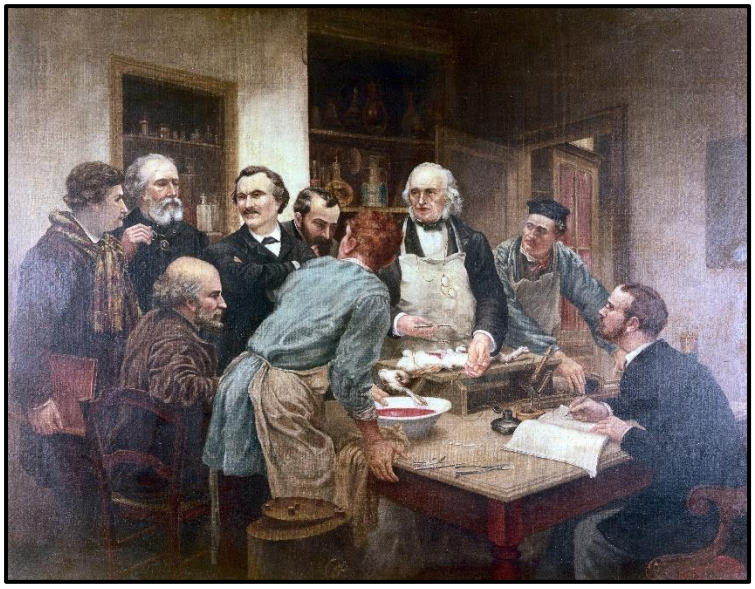
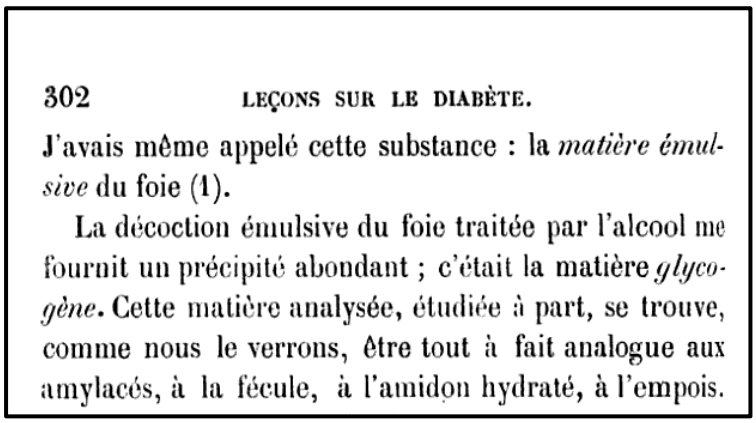


Figure 10 - Claude Bernard et ses étudiants, peinture à l'huile (36) Wellcome Collection

Mais Claude Bernard ne s'arrête pas à cette expérience : il observe une différence de quantité de glucose selon le temps passé entre le sacrifice du sujet et l'étude de l'organe. Pour répondre à ses interrogations, il prélève un foie frais, effectue un minutieux lavage de ce dernier, puis prélève un échantillon du milieu à T0. Notre médecin ne constate aucune trace de glucose dans l'eau de lavage. En revanche, en laissant quelques temps le foie dans son eau, le sucre réapparaît. Il constate donc que le foie « produit » du glucose : cela renverse les théories contemporaines, qui attribuaient la production de sucre aux vaisseaux sanguins. Claude Bernard se questionne : Cette production provient-elle de l'amidon ? Non, puisque cette substance est attribuée au règne végétal. Après quelques tentatives d'extractions infructueuses, il s'interroge sur la teinte opaline de la décoction, et non transparente : il appellera cette substance « glycogène ».



302 LEÇONS SUR LE DIABÈTE.

J'avais même appelé cette substance : la *matière émulsive* du foie (1).

La décoction émulsive du foie traitée par l'alcool me fournit un précipité abondant ; c'était la matière *glycogène*. Cette matière analysée, étudiée à part, se trouve, comme nous le verrons, être tout à fait analogue aux amylacés, à la fécule, à l'amidon hydraté, à l'empois.

Figure 11 - Extrait de l'ouvrage Leçon sur le diabète*, de Claude Bernard (35)*

Les mystères du foie et du métabolisme glucidique étant éclaircis, il nous reste à discuter du pancréas, organe tout aussi majeur dans la compréhension du diabète.

Afin de préparer sa soutenance de thèse, Paul Langerhans étudie à Berlin l'histologie microscopique du pancréas humain. En 1871, sous coloration, il observe un amas de cellules plus claires que celles qui les entourent. Il y remarque une innervation plus importante de ces dernières, et y attribue la fonction de ganglions sympathiques (6). C'est en 1893 qu'Édouard Laguesse, médecin histologiste français, fait le lien entre la sécrétion endocrine (néologisme de son fait), la régulation glycémique, et les îlots. Il nomme ces derniers selon leur découvreur, en 1871 (6).

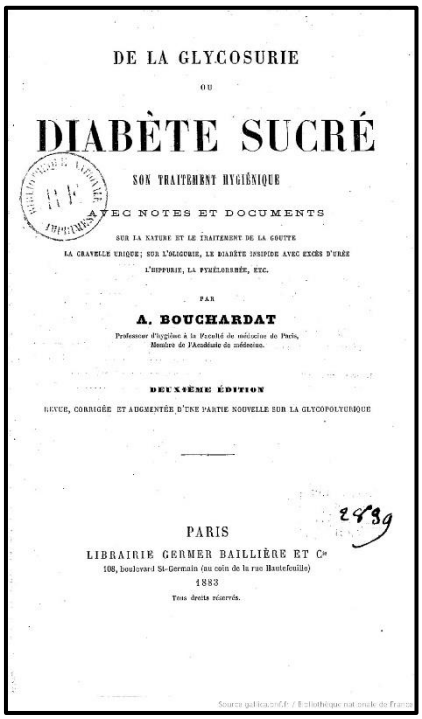
Figure 12 - Photogravure d'Édouard Laguesse (37) Wellcome Collection

« Il faut essayer les injections d'extrait de glande endocrine pure. »

- Édouard Laguesse, en 1906

Dix-sept années plus tôt, en 1889, à Strasbourg, les travaux d'Oskar Minkowski et Joseph von Mering démontrent l'origine pancréatique du diabète. En extirpant de façon méticuleuse et dans des conditions excellentes le pancréas de canidés, ces derniers, arrivant à survivre à l'opération, présentent comme signes post-chirurgicaux les signes cliniques du diabète. Claude Bernard n'avait pas réussi cet achèvement, ce qui l'empêcha d'arriver à ces conclusions. Contrairement à Brunner, le lien est ici établi entre la pathologie et l'organe (38).

A la fin du XIX^{e} siècle, nous connaissons une émergence de patients diabétiques due à leur mode de vie, un moyen de détecter et de diagnostiquer les sujets voit le jour, ainsi qu'une compréhension de la physiopathologie de plus en plus fine. Néanmoins, quelque chose d'essentiel manque : le traitement.



DE LA GLYCOSURIE

OU

DIABÈTE SUCRÉ

SON TRAITEMENT HYGIÉNIQUE

AVEC NOTES ET DOCUMENTS

SUR LA NATURE ET LE TRAITEMENT DE LA GOUTTE

LA GRAVELLE URIQUE; SUR L'GLICOSURIE, LE DIABÈTE INSIPIDE AVEC EXCÈS D'URÉE

L'HIPPURIE, LA PYMÉLORRHÉE, ETC.

PAR

A. BOUCHARDAT

Professeur d'hygiène à la Faculté de médecine de Paris,
Membre de l'Académie de médecine.

DEUXIÈME ÉDITION

REVUE, CORRIGÉE ET AUGMENTÉE D'UNE PARTIE NOUVELLE SUR LA GLYCOPOLYURIQUE

PARIS

LIBRAIRIE GERMER BAILLIÈRE ET Cie

108, boulevard St-Germain (au coin de la rue Hautefeuille)

1883

Tous droits réservés.

Apollinaire Bouchardat était un médecin, pharmacien et hygiéniste français. Il était considéré comme un des premiers diabétologues, tout simplement car il a consacré la majorité de sa carrière à cette pathologie, et à la prise en charge des sujets atteints. Dans son exercice, il s'engageait à traiter ses patients, et à leur donner une meilleure qualité de vie. Sa prise en charge s'articulait autour de deux axes (39).

Figure 13 - Ouvrage d'Apollinaire Bouchardat (39)

Le premier consiste en la diététique. Effectivement, à l'instar de John Rollo, Bouchardat avait compris que la meilleure stratégie pour qu'un diabétique survive au mieux était de faire attention à ce qu'il ingérait. Néanmoins, Apollinaire était moins strict que John, puisqu'il différenciait les moments où le sujet se trouvait en glucosurie, où les féculents, fruits et confitures étaient proscrits, des moments où la glucosurie devenait inexistante : le régime était alors moins strict. Les conseils allaient de la consommation de viandes, poissons, œufs, beurre et crèmes, jusqu'à l'ingestion de

vin rouge et le recours aux végétaux, de préférences crus. Il parlait aussi de l'intérêt du jeûne, et regrettait sur ses dernières années de vies de ne pas avoir donné une plus grande importance à l'exercice physique (40). Ces recommandations étaient assez proches des règles hygiéno-diététiques actuelles, et permettaient aux diabétiques de gérer leur pathologie : la qualité de vie s'en retrouvait améliorée.

Le deuxième axe était médicamenteux. Les antidiabétiques oraux modernes n'étant pas découverts à cette époque, les médicaments étaient surtout d'appoints, afin de traiter les symptômes. Nous retrouvions donc des recommandations d'eaux minérales alcalines, de belladone et d'atropine pour abaisser la glucosurie. L'utilisation d'opiacées à petites doses pour diminuer la soif, la faim et la diurèse était commune. Le vin de quinquina et la strychnine (un alcaloïde, provenant de la noix de vomique) s'utilisaient pour contrer les affections nerveuses et vasculaires (baisse d'acuité visuelle, dysfonction érectile) (40). Apollinaire Bouchardat avait même émis une hypothèse très intéressante : l'intérêt de bloquer la fermentation des sucres complexes au cours de la digestion. Il s'agissait d'une superbe prémonition des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, plus d'un siècle et demi avant leur émergence en thérapeutique moderne (40).

Fort de multiples découvertes et explications, le XIX^{e} siècle fut une période riche concernant le diabète. Néanmoins, le XX^{e} siècle n'a rien à lui envier. Une découverte majeure, celle de l'insuline, va soulever de nouvelles problématiques, qui étaient jusque-là seulement décrites : l'existence d'un diabète de type 1 et de type 2.

b. XX^{e} siècle : Premières thérapeutiques émergeantes

De 1889 à 1921, de nombreux essais ont eu lieu à propos de cette substance provenant du pancréas. Activité limitée, voire inexistante, hypoglycémie interprétée comme une réaction toxique, contamination bactérienne et trop grand nombre d'impuretés : c'est l'échec total. De plus, aucune mesure de glycémie n'accompagne les protocoles. Seule l'attribution du nom que l'on connait aujourd'hui est à noter pour ces années-là : Jean de Meyer, nommera l'insuline, du latin *insula*, faisant référence aux îlots sécrétant l'hormone (6).

Fort heureusement, à Toronto, les médecins et chimistes Banting, Best, MacLeod et Collip atteignent leur but après de longues années de travaux. Ils effectuent la première injection du fruit de leur labeur le 11 janvier 1922, sur Leonard Thompson, un jeune homme de 14 ans diabétique de type 1 (41,42). L'extrait pancréatique provient du veau, et sauve la vie du patient. Cela vaut le prix Nobel de médecine en 1923 à Banting et Macleod, qui partagent noblement leur prime avec Best et Collip. Plus tard, l'Université de Toronto et la société pharmaceutique Eli Lilly and Co signent un accord afin de réaliser des essais cliniques sur l'insuline (41,42).

La suite nous relate les avancées de l'hormone afin de l'optimiser pour traiter au mieux les diabétiques : en 1935, la première insuline lente est créée (protamine zinc), en 1946 la première insuline d'action intermédiaire (Neutral Protamine Hagedorn) est commercialisée. En 1955, le biochimiste anglais Frédérick Sanger décrit la structure chimique de l'insuline, ce qui permet de comprendre les différences entre l'hormone humaine et animale, utilisée jusqu'alors. Il faut attendre 1982 pour voir la mise sur le marché de la première insuline humaine produite par génie génétique, puis les analogues rapides et lents arrivent en France respectivement en 1997, puis 2003 (41,42).

Figure 14 – Frederick Banting et Charles Best

Néanmoins, revenons au début du XX^{e} siècle. Certes, l'insuline constitue une avancée majeure dans la prise en charge du diabétique, mais cette découverte change énormément de modalités. Jusque-là une maladie fatale, le diabète devient à cet instant une pathologie chronique, avec des complications à long terme. Ces complications sont d'ailleurs décrites les années suivant l'utilisation d'insuline : sans contrôle de la glycémie (seule la glucosurie était contrôlée, jusqu'aux années 1970), elles étaient fréquentes et mortelles (surtout les défaillances rénales). De nouveaux enjeux sont soulevés, et l'ère post-insuline permet l'observation, dans les années 1930, de certains patients ne réagissant pas de façon normale à l'insuline (6). Cela amène les scientifiques de l'époque à une réflexion sur le « diabète maigre » et le « diabète gras ». C'est d'ailleurs Étienne Lancereux, médecin français, qui est le premier à déterminer cette classification que nous gardons aujourd'hui, avec la classification de l'OMS de la fin du XX^{e} siècle (6).

Que ce soit à Vienne, avec Wilhelm Falta ou à Londres avec Harold Himsworth, nous avons compris que tous les patients diabétiques n'étaient pas égaux. Deux types sont dégagés : les patients maigres, qui sont plus sensibles à la baisse de glycémie grâce à l'insuline, et les patients plus matures, obèses, qui sont « résistants » voir « insensibles » à l'insuline (6). Les travaux de Ralph DeFronzo en 1970 confirment ces différences de résistances à l'insuline grâce au clamp euglycémique d'hyperinsulinisme, ou méthode de « Glucose clamp technique » (6,43).

Assez rapidement, les scientifiques se rendent compte qu'une glycémie dans les normes s'avère indispensable pour éviter les apparitions de complications liées au diabète. Certains traitements antidiabétiques utilisés furent délaissés au profit de

l’insuline lorsqu’elle fut découverte. Mais quelques dizaines d’années plus tard, en ayant soulevé la problématique de l’insulino-résistance, la science se retourne vers les antidiabétiques oraux afin d’abaisser et de gérer au mieux la glycémie des patients insulino-résistants : les diabétiques de type 2.

3 – Histoire et découverte des antidiabétiques

a. Frise chronologique de la découverte des molécules thérapeutiques

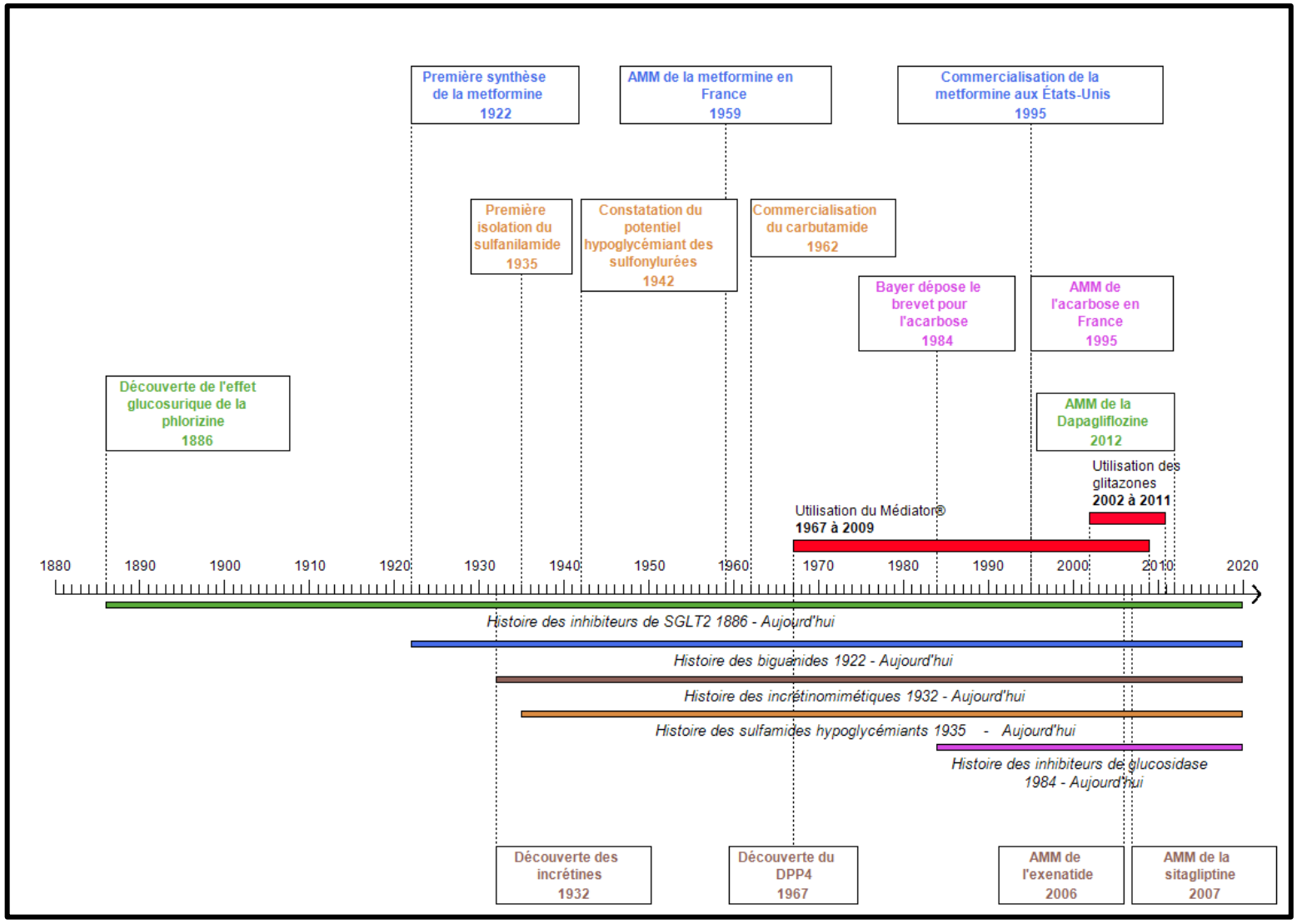


Figure 15 - Frise chronologique de l'histoire des antidiabétiques

Cette frise chronologique survole le contenu que nous allons développer dans cette thèse. Nous voyons déjà l'amplitude de l'histoire de certaines classes thérapeutiques, comme celle des inhibiteurs de SGLT2, qui sont pourtant des molécules récemment commercialisées. Cela s'explique par l'arrêt puis la reprise de certaines recherches quelques années plus tard. Le temps passé entre la découverte d'une molécule et sa mise sur le marché permet aussi de mettre en lumière la complexité et la durée requise pour l'utilisation d'un nouveau médicament.

b. Biguanides

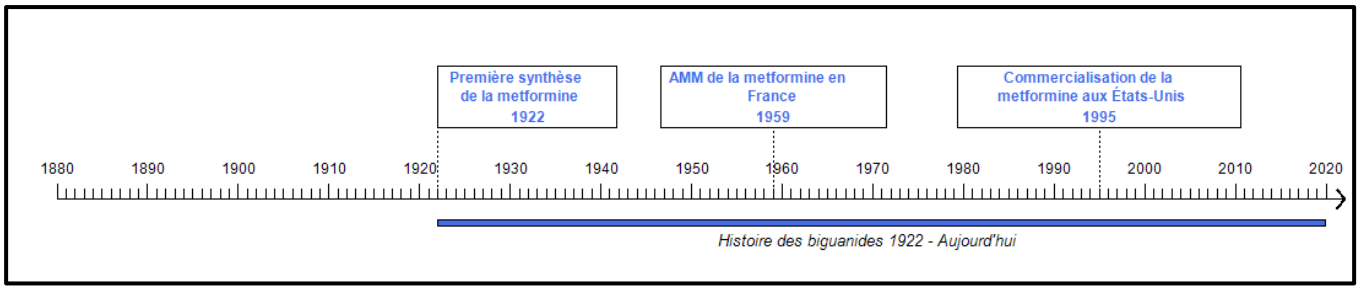


Figure 16 - Frise chronologique de l'histoire des biguanides

Dès le Moyen-âge, en Europe, l'ancêtre des biguanides est utilisé. Provenant du « lilas français », appelé aussi « herbe aux chèvres », la galégine est une molécule provenant de *Galega officinalis*, une plante herbacée vivace de la famille des fabacées. Effectivement, les parties aériennes fleuries de ce végétal sont très riches en guanidine, dont l'action hypoglycémiante fut démontrée en 1918 (6,44).

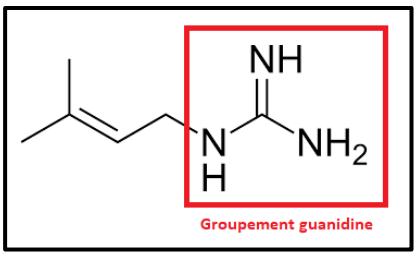
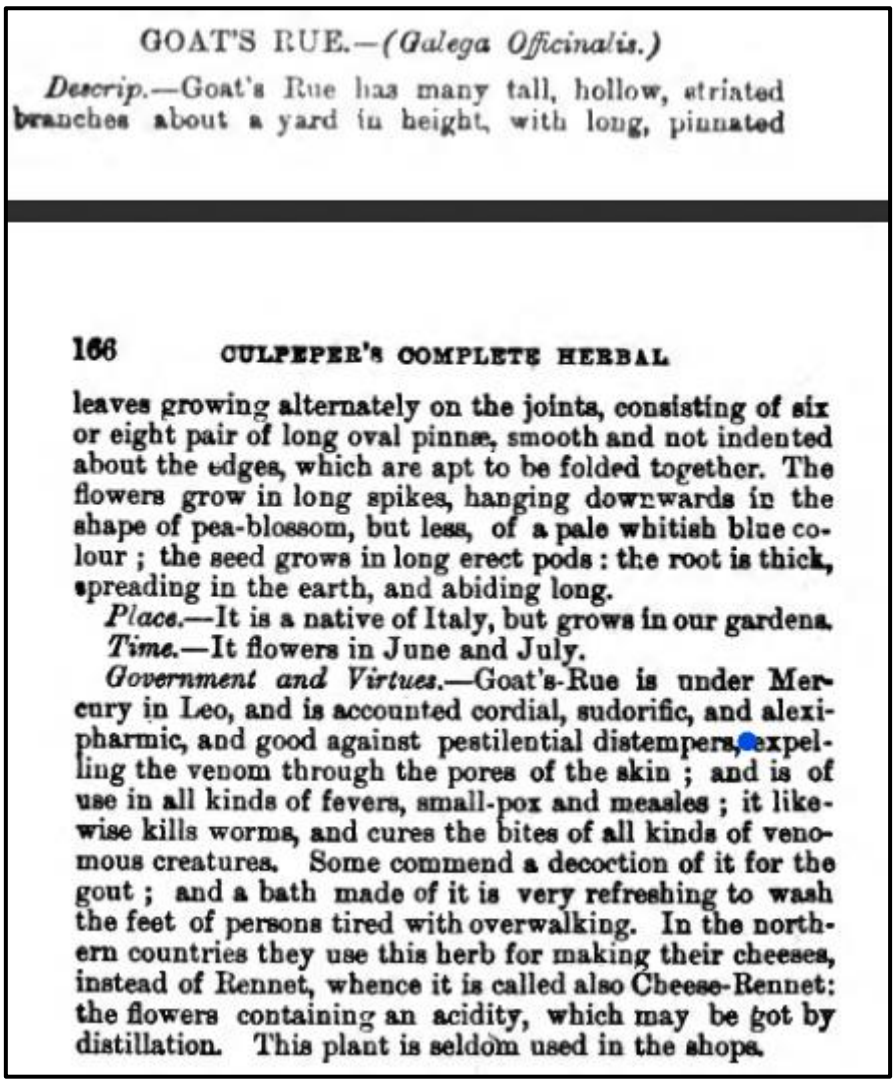


Figure 17 - Molécule de Galégine (45, d'après Wikipedia)

Durant toute cette période, cette plante fut utilisée dans le cadre du diabète, mais aussi pour ses propriétés galactogène (chez le bétail), et pour vaincre la peste, en créant des suées massives, revendiquées pour vaincre ce mal. En 1653, Nicholas Culpeper recense nombre de plantes, dont la « Goat's rue » : *Culpeper's Complete Herbal* nous rapporte l'usage et les bénéfices de la Galéga contre les vers, la fièvre et la pestilence (46).



GOAT'S RUE.—(*Galega Officinalis.*)

Descrip.—Goat's Rue has many tall, hollow, striated branches about a yard in height, with long, pinnated

166 CULPEPER'S COMPLETE HERBAL

leaves growing alternately on the joints, consisting of six or eight pair of long oval pinnæ, smooth and not indented about the edges, which are apt to be folded together. The flowers grow in long spikes, hanging downwards in the shape of pea-blossom, but less, of a pale whitish blue colour; the seed grows in long erect pods: the root is thick, spreading in the earth, and abiding long.

Place.—It is a native of Italy, but grows in our gardens.

Time.—It flowers in June and July.

Government and Virtues.—Goat's-Rue is under Mercury in Leo, and is accounted cordial, sudorific, and alexipharmic, and good against pestilential distempers, expelling the venom through the pores of the skin; and is of use in all kinds of fevers, small-pox and measles; it likewise kills worms, and cures the bites of all kinds of venomous creatures. Some commend a decoction of it for the gout; and a bath made of it is very refreshing to wash the feet of persons tired with overwalking. In the northern countries they use this herb for making their cheeses, instead of Rennet, whence it is called also Cheese-Rennet: the flowers containing an acidity, which may be got by distillation. This plant is seldom used in the shops.

Figure 18 - Culpeper's Complete Herbal (46)

Certaines propriétés médicinales étaient donc établies, mais celles du diabète n'étaient pas encore bien référencées à Londres.

C'est en 1772 que John Hill, botaniste britannique, recommande l'usage de la galégine contre la soif, et la pollakiurie (47). En 1861, les travaux d'Adolf Strecker aboutissent à la synthèse de la guanidine par la dégradation oxydative de la guanine, elle-même extraite du guano (composé issu de l'amas d'excrément d'animaux marins ou de chauve-souris) (48). Cette synthèse s'accompagne de travaux sur la xanthine, la caféine et la théobromine, mais aussi les oxydes de thallium, composé particulièrement toxique. Ajoutez à cela l'éclatement de la guerre franco-prussienne de 1870, où Adolf Strecker devient officier, et nous avons là une explication quant à l'arrêt de ses expériences (47). Fort heureusement, quelques années plus tard, en 1879, Rathke synthétise les premières biguanides (47).

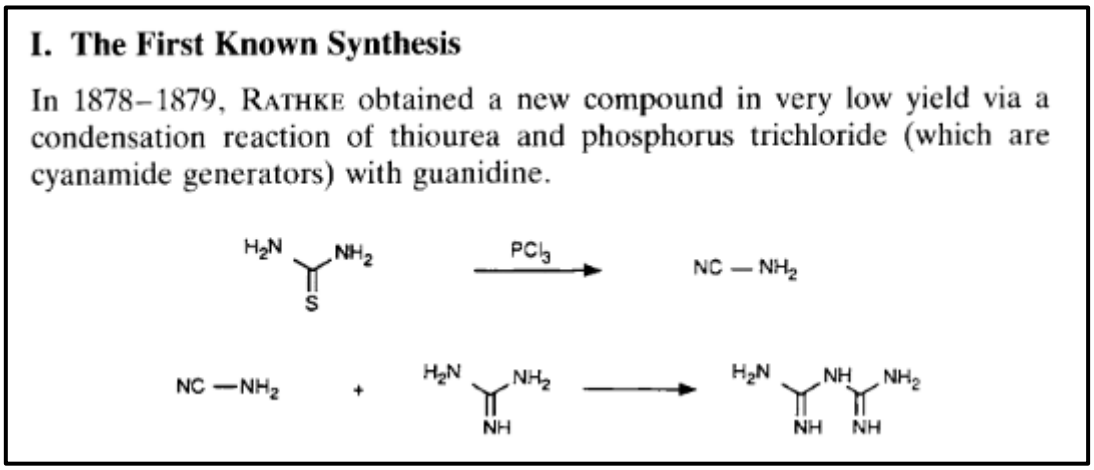


Figure 19 - Réaction chimique de la synthèse des premières biguanides (49)

Le scientifique décide de nommer ce nouveau composant « biguanide ». Les méthodes de synthèses furent rapidement optimisées dans les années qui suivirent.

En 1914, Georges Tanret isole la galégine des graines de *Galega officinalis,* à l'Université de Paris (49). Les investigations autour de cette molécule sont mises entre parenthèse à cause de la première guerre mondiale. Watanabe, en 1918, met en lumière la baisse de glycémie lors d'une exposition aux composés riches en guanidine. Travaillant sur le lapin, il établit un parallèle entre la déficience des glandes parathyroïdes et l'hypoglycémie, où il retrouve des taux élevés de guanidine. Pouvons-nous donc perfuser de la guanidine à un sujet diabétique pour le soigner ? Il essaya, et cela entraina beaucoup d'effets indésirables. Mais la galégine étant un alcaloïde à la structure proche de la guanidine et de l'urée, pourrait-elle avoir une action anti-hyperglycémique ? L'administration fut mieux tolérée. Cependant, des effets inconstants et de courte durée solderont ces études par un échec (6,49).

La recherche avançant, en 1922 les synthalines A, puis B sont synthétisées, basées elles aussi sur une origine végétale modulée. Cependant, leur toxicité, incluant des défaillances rénales et hépatiques, les écarteront des traitements dans la plupart des pays européens en 1930 (47,49). Malgré cet échec, ces deux molécules témoignent de l'apparition de la recherche et du développement de molécules du XX^{e} siècle.

Retour en 1922, à Dublin, avec Werner et Bell : ils synthétisent le (1,1-dimethylbiguanidehydrochloride). Il s'agit de la metformine que nous connaissons aujourd'hui (47). Or, nous ne sommes qu'en 1922, et l'usage de cette molécule

n’arrivera qu’en 1959 pour l’Europe, et en 1995 pour les États-Unis : Pourquoi un tel délai ?

Pour commencer, il faut attendre les études de Hesse, Taubmann, Slotta et Tschesche en 1929 pour découvrir que les biguanides peuvent faire baisser la glycémie chez l’animal, et ce avec une meilleure tolérance que les mono et di-guanidines. Néanmoins, même avec cette découverte, les effets hypoglycémiants modestes n’arrivent qu’en utilisant des doses très élevées chez l’animal : cela explique pourquoi ces molécules sont délaissées pendant encore une décennie (47).

De plus, l’insuline vient d’être découverte seulement un an auparavant en 1921. Cette hormone révolutionnaire dans le traitement du diabète repousse dans l’ombre la thérapeutique orale du diabétique d’âge mature. À cela s’ajoute la découverte des sulfonylurées hypoglycémiants dans les années 1940, possédant une action plus franche, qui écarte une fois de plus du tableau notre molécule.

De 1944 à 1947, des études à propos de l’usage des biguanides dans la prise en charge du paludisme sont lancées. Le proguanil est un des produits qui en fera l’objet, et les scientifiques observent une baisse de la glycémie chez les sujets traités. À la recherche de nouvelles molécules utiles, la metformine, ayant une structure proche, est reconnue comme utile dans le traitement de la grippe. La même observation que pour le proguanil est effectuée : la glycémie diminue chez les patients. La « flumamine », ayant pour principe actif la metformine hydrochloride, est donc créée et utilisée pour combattre la grippe (47).

Durant les années 1950, Menhert et Seitz prouvent l’efficacité de la metformine dans le traitement du diabète de type 2 : malheureusement, c’est encore un échec puisque l’industrie allemande ne les soutient pas (44).

Figure 20 - Jean Sterne et l'hôpital Laënnec à Paris (50)

Cette suite d'évènements périlleux nous amène en France, en 1957. Supportés par les laboratoires Aron, Jean Sterne et Denise Duval reprennent les travaux de la Flumamine® à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris, et les associent aux travaux du professeur Francis Rathery, qui étudie la galégine. Ils effectuent des recherches pharmacodynamiques à propos de plusieurs molécules basées sur la guanidine, dont la metformine et la phenformine. Cela résulte en l'isolation de la metformine, car elle couple une efficacité de la baisse de glycémie avec un taux d'effet indésirable plus bas que les autres concurrents, sur le modèle animal. À cela s'ajoutent les données rassurantes de l'usage de la Flumamine® sur les humains. Cela débouche sur une étude *in-vivo* aux hôpitaux parisiens Laennec et Beaujon, sur des patients diabétiques de type 1 et type 2. Il est remarqué une diminution des doses d'insuline nécessaire, ainsi que l'absence d'hypoglycémie provoquée par la metformine : deux atouts majeurs de la molécule (44,47).

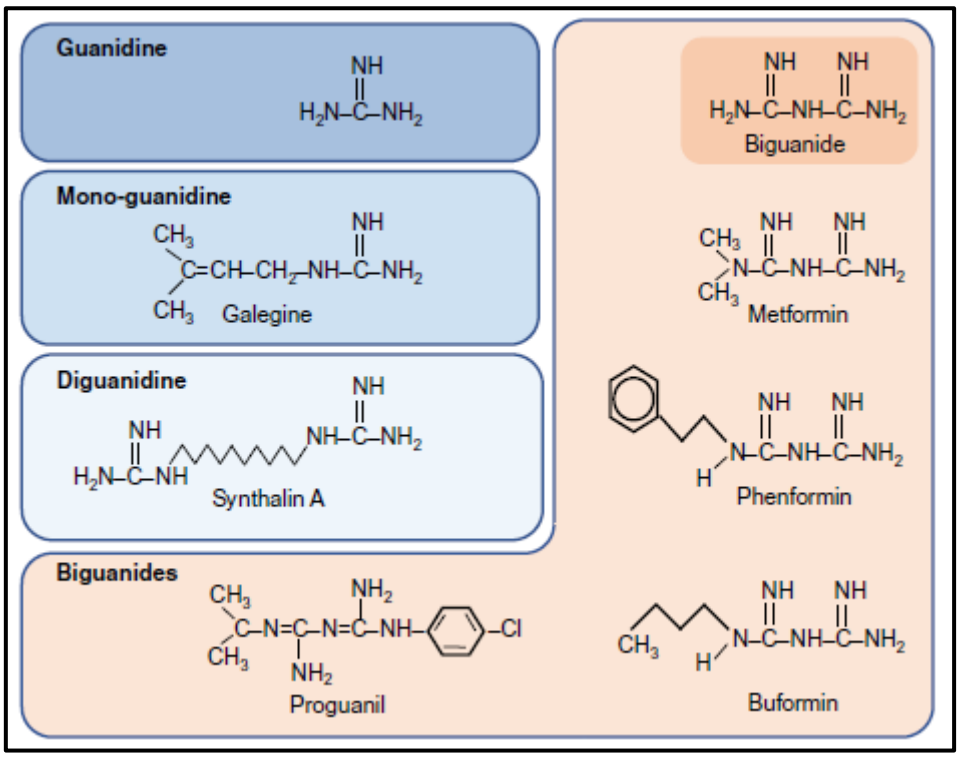


Figure 21 - Formules chimique des structures à base de guanidines et leurs composés relatifs (47)

Jean Sterne publie donc ses résultats en 1957, dans le *Moroccan medical journal*, où il établit les qualités de la metformine. S'ensuit la commercialisation du « Glucophage », (qui mange le glucose, nommé par Sterne) par les laboratoires Aron, puis son introduction dans les essais cliniques européens, qui confirmeront le travail de notre médecin français (47).

Pendant ce temps, à l'étranger en 1957, Urgan, Freedman et Shapiro découvrent et mettent sur le marché la phenformine, et A. Beringer fait de même un an après, avec la Buformine en Allemagne. Nous avons donc trois représentants de la classe thérapeutique des biguanides : en 1976, la phenformine est retirée du marché, dû à un risque élevé d'acidose lactique, ayant une issue fatale un cas sur deux. Bien que plus apparentée à la metformine, la buformine suit le même destin que son homologue américain (47,51).

Lésée par l'échec de la phenformine, la confiance des États-Unis à propos des biguanides est très basse. Effectivement, la Food and Drug Administration (FDA) est hésitante quant à l'usage de la metformine sur le territoire américain. En 1986, Lipha Pharmaceuticals (ayant racheté les laboratoires Aron), complète des études pour convaincre la FDA. Composé de grands praticiens et d'une multitude d'essais cliniques, l'argumentaire des Européens constitue un succès, puisqu'en 1994, la FDA

approuve l'usage de la molécule, pour la commercialiser en 1995. De plus, en 1998, l'étude multicentrique *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) révèle des données de patients diabétiques de type 2 ayant reçu ce traitement pendant plus de dix ans. Les études qui en découlent sont encore plus rassurantes quant au profil de la molécule, et permettent même d'ajouter l'effet de protection cardiovasculaire induit par la metformine (6,47).

La balance bénéfice/risque de ce médicament est donc au beau fixe, le risque n'étant composé que de troubles gastrointestinaux (tolérables avec une induction progressive du traitement) et des cas d'acidose lactique (extrêmement rare, comparé aux autres biguanides) (15). Le doute n'est donc plus permis, la metformine est bien la première ligne de thérapeutique médicamenteuse du diabète de type 2.

Mais cela ne s'arrête pas là : l'utilisation et les études à propos de la metformine continuent encore de nos jours, et de nouveaux effets bénéfiques sont encore aujourd'hui mis en évidence.

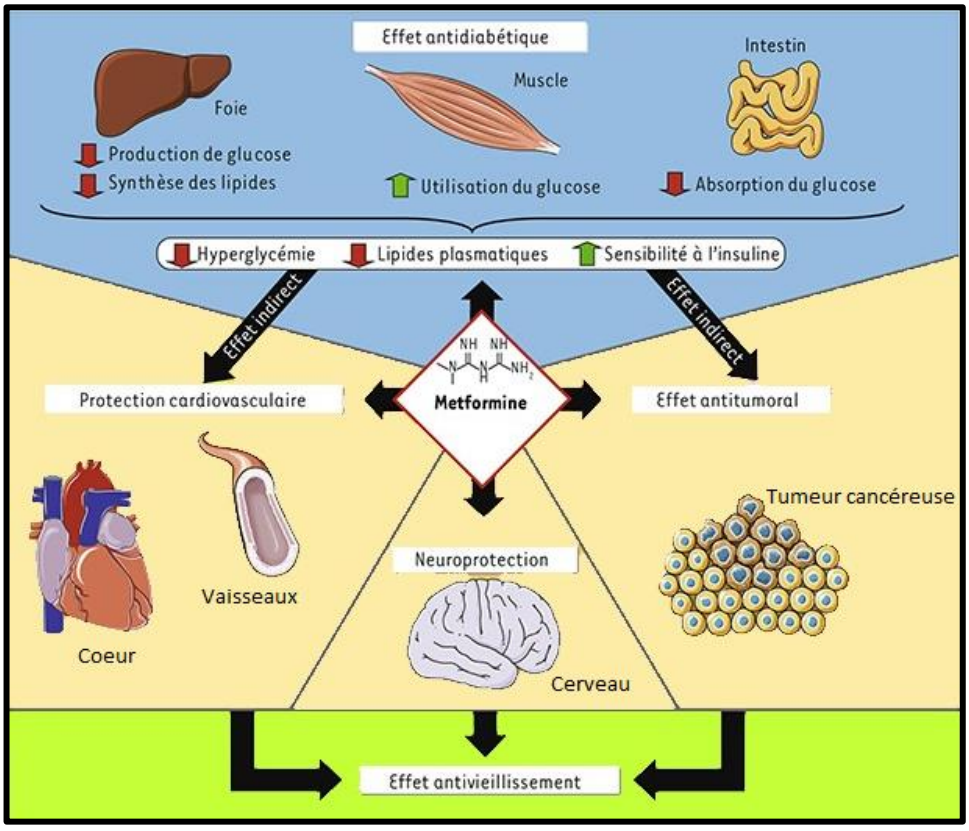


Figure 22 - Effets de la metformine (D'après Foretz M, Viollet B. Les nouvelles promesses de la metformine: Vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action. Med Sci (Paris). janv 2014;30(1):82 92.) (52)

Effectivement, de par son mécanisme d'action, la metformine inhibe la néoglucogenèse hépatique afin de diminuer l'hyperglycémie et de diminuer le taux de

lipides circulant, tout en augmentant la sensibilité à l'insuline. De manière indirecte, cela amène à une protection cardiovasculaire et un effet antitumoral (en réduisant le carburant des cellules tumorales). Tous ces aspects correspondent à ceux de la restriction calorique, qui concoure à prolonger l'espérance de vie : cela aboutit à un effet antivieillissement (52).

En plus de ces mécanismes de restrictions caloriques, la baisse de l'expression de l'Insuline Growth Factor (IGF1), la régulation de l'axe AMPK-mTOR (pour certains cancers) et la déphosphorylation de la protéine Tau dans les maladies neurodégénératives constituent des mécanismes d'actions potentiels de la metformine qui restent à explorer (52). Il n'y a nul doute que cette molécule, qui a eu du mal à émerger et à se démarquer durant le XX^{e} siècle, continuera de marquer les esprits scientifiques du XXI^{e} siècle.

c. Les sulfamides hypoglycémiants

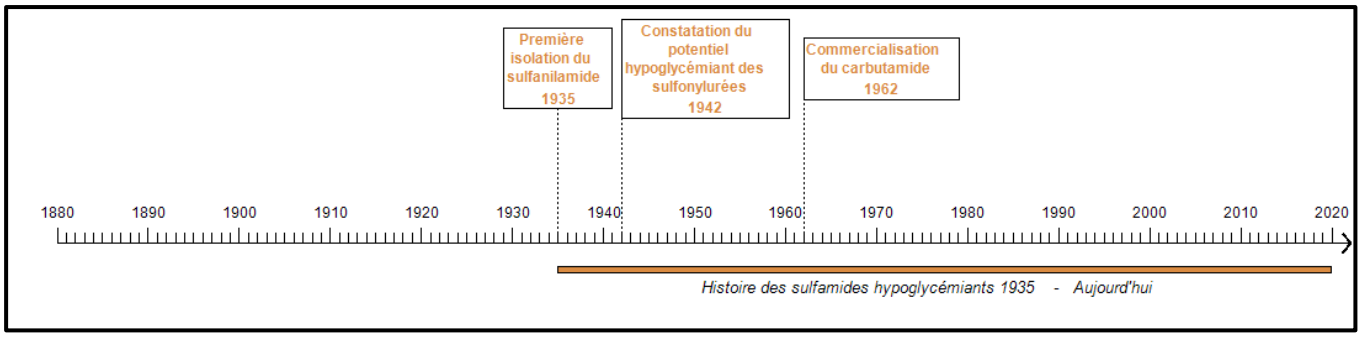


Figure 23 - Frise chronologique de l'histoire des sulfamides hypoglycémiants

D'un point de vue scientifique, le XX^{e} siècle est aussi synonyme de l'essor des antibiotiques. Alexander Flemming et sa découverte de la pénicilline révolutionne le monde de l'infectiologie, avec la publication de ses travaux en 1929 (53). Suivi des travaux de Chain et Florey, l'usage en thérapeutique de ces antibiotiques est imminent. Néanmoins, les pénicillines ne sont pas les seules molécules découvertes.

En 1935 est isolée pour la première fois la molécule qui deviendra par la suite le Prontosil®. Le sulfanilamide est obtenu par les équipes du laboratoire allemand Bayer. Ils travaillaient sur les colorants azoïques, utilisés en teinturerie, mais aussi pour colorer les bactéries. Les scientifiques évoquaient la capacité qu'aurait ce colorant à détruire les cellules bactériennes sans toucher aux cellules humaines. *In vitro*, cela ne fonctionnait pas, mais *in vivo*, les résultats furent probants. C'est Gerhard Domagk qui élucidera le mécanisme de prodrogue du Prontosil®, en allant jusqu'à sauver la vie de sa fille, victime d'une infection à streptocoque. Cela lui valut un prix Nobel de médecine en 1939, qu'il ne reçut qu'en 1947, du fait de la pression nazie (54).

Figure 24 - Ampoules de Prontosil (55) Wellcome Collection

Après la découverte de son activité antibiotique, de nombreux essais cliniques sont lancés : infection à *Streptococcus pyogenes* chez le rat, traitement de la fièvre puerpérale… Les utilisations de cette molécule se révèlent efficaces ! Le Prontosil® est même popularisé lorsque Delano Roosevelt, fils du président Franklin Roosevelt, est soigné grâce à celui-ci (56). C'est donc en toute logique que de nombreux scientifiques travaillent dessus, pour y découvrir le métabolite actif, le para-aminophénylsulfamide, qui lui, est incolore. Rebaptisé « Prontosil album », il s'agit du premier médicament sulfamidé antibiotique commercialisé par Bayer. À partir de 1937, l'antibiotique est utilisé en France, et sa commercialisation est assurée par la société Rhône-Poulenc (56). Des recherches autour de ce médicament sont effectuées, et d'autres molécules émergent, dont le VK57 (aussi appelé 2254RP), synthétisé par Von Kermel et Kimming en Allemagne durant l'année 1941 (57). Le dérivé thiodiazole est testé sur une gonorrhée, le traitement est efficace. La licence du VK57 sera donnée à l'entreprise Rhône-Poulenc, et les Allemands ne poursuivront pas leur recherche sur cette molécule, considérant une trop faible activité antibiotique (57). De plus, nous sommes en plein conflit franco-allemand. Gardons donc à l'esprit que les scientifiques français et allemands ne communiquent pas leurs résultats.

Au début des années 1940, le professeur Marcel Janbon travaille sur le traitement de la fièvre typhoïde. Il reçoit de la société Rhône-Poulenc, dont il était le conseiller scientifique, une note sur un dérivé sulfamide : le 2254RP. Cette molécule délaissée par les Allemands, intrigue le Pr Janbon. Lors d'un moment pivot dans l'histoire de la pathologie de la fièvre typhoïde, à environ deux semaines, le tableau clinique à deux choix : une dégradation vers le décès ou une guérison. L'administration de 2254RP semble augmenter les chances de guérison des sujets (57).

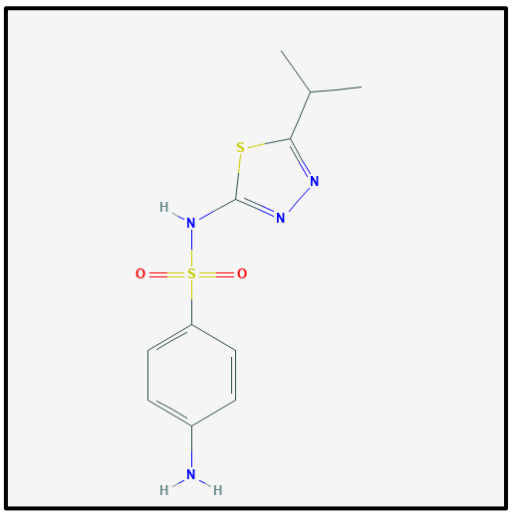


Figure 25 - Formule chimique du 2254RP (Glyprothiazol) (58)

Marcel Janbon effectue des essais sur la brucellose humaine (appelée fièvre de malte) à Perpignan avec le Dr Puig, tout simplement car les patients sont moins affaiblis. Il en ressort une efficacité (baisse de la température, réduction des œdèmes). Les essais thérapeutiques sont donc conduits à Montpellier en 1941. Sur dix cas de fièvre typhoïde, deux se soldent par le décès, mis d'abord sur le compte d'une encéphalite (57).

Nous allons nous pencher quelques instants sur le deuxième cas mortel. Il s'agit d'une femme, adulte, atteinte de fièvre typhoïde. L'histoire pathologique est classique, et nous lui avons administré un total de 28,5 grammes de 2254RP, tandis qu'à Perpignan, les doses montaient à 50 grammes au total sans souci clinique. Le système cardiovasculaire est bon, la glycémie normale, mais la patiente réclame à manger et subit des malaises après les administrations du traitement. En une nuit, la patiente se retrouve dans un coma dont elle ne sortira pas. Elle décède quatre jours plus tard. L'avenir nous confirmera qu'il s'agissait d'un coma hypoglycémique, et que la mesure de glycémie fut faussée par l'administration de sérum glucosé isotonique juste avant la mesure (57).

Néanmoins, à cet instant, les scientifiques établissent un tableau d'encéphalite, et J. Reilly avertit sur le fait que, lors de leur mort, les bacilles de la fièvre typhoïde libèrent des endotoxines, expliquant la dégradation des patients après l'antibiothérapie dans un cadre de fièvre typhoïde, et que nous ne retrouvions pas cette conséquence dans la brucellose à Perpignan. Cela deviendra l'explication temporaire à l'issue fatale de ce cas clinique (57).

Il faut donc attendre le mois de mars 1942 pour avoir une première constatation de l'action hypoglycémiante du 2254RP. André Vedel, interne dans le service du Pr Janbon, suit des patients typhiques traités par le 2254RP. Il témoigne de la dégradation d'un patient sur une nuit de garde, et pour lui, il est cliniquement évident que le patient entre en coma hypoglycémique. Traité par une injection de sérum glucosé, le patient revient à lui. Vedel et Janbon suivirent plusieurs cas similaires : tous étaient résolutifs après injection de glucose (57).

À la suite de ces évènements, des études sur le modèle animal sont effectuées en laboratoire chez Rhône-Poulenc : l'idée d'utiliser le 2254RP dans la thérapeutique du diabète émerge. Les essais cliniques auront lieu à Paris, dans le service de Paul Rambert (qui deviendra président de la Société Francophone du Diabète), et dans le service de Marcel Janbon à Montpellier (57). Deux faits remarquables sont mis en lumière par ces recherches.

Le premier est l'efficacité sur la glycémie. La description du cas d'une patiente de 42 ans, traitée par 4 grammes par jour de 2254RP pendant neuf jours, nous informe que sa glycémie est passée de 2,10 g/L à 1,87g/L au premier jour, pour descendre jusqu'à 1,60g/L au neuvième jour de traitement. De plus, la glucosurie a disparu (57).

Le deuxième fait remarquable met en jeu le mécanisme d'action des sulfonylurées. Effectivement, le 2254RP s'avère inefficace, même à forte dose, dans le « diabète plus grave, apparu à l'enfance et l'adolescence ». Nous n'avons donc pas d'action antidiabétique sans les cellules pancréatiques insulinogènes. Une hypothèse est donc avancée sur le mécanisme d'action : la sécrétion d'insuline insuffisante chez les diabétiques de type 2 est donc stimulée avec les sulfamides hypoglycémiants (57).

Figure 26 - Les professeurs Paul Rambert, Jacques Mirouze et Auguste Loubatières au congrès du Mont-D'Arbois, en 1969 (59)

En août 1942, il est établi que les accidents mortels ayant eu lieu lors des essais thérapeutique du Pr Janbon ne furent donc pas dus aux endotoxines. Il sera expliqué que, étant donné l'hospitalisation des patients, leur alimentation n'était pas assez riche en éléments hydrocarbonés : ils étaient donc plus à risque d'hypoglycémie. La période qui suivit laissa le temps aux scientifiques de moduler, modifier les molécules. Ainsi, nous retrouvons le 2301RP, ou le 2302RP, qui sont testés pour définir leur efficacité. Malheureusement, la direction de Rhône-Poulenc estime que les sulfamides hypoglycémiants n'ont que peu d'intérêt, car moins actifs que l'insuline. L'usage de la voie orale à la place de la voie parentérale de l'insuline ne les attrayant pas, la société empêche toute production de médicaments. Rhône-Poulenc veut bien fabriquer de petites quantités de produits pour de nouveaux essais en laboratoire, mais ne souhaite pas assurer la fabrication dans le but d'essai clinique, car cela consommerait des doses trop importantes pour chaque malade (57).

Ce sera donc Auguste Loubatières qui répondra à l'appel du laboratoire, après avoir discuté avec Marcel Janbon. De 1942 à 1946, il expérimentera sur le chien. Ce médecin endocrinologue français élucidera beaucoup de mystères sur cette classe thérapeutique. Ses expériences seront mouvementées et entachées par l'ombre de la seconde guerre mondiale. Que ce soit, par les restrictions alimentaires, le forçant à nourrir ses chiens avec d'autres canidés de la même espèce, ou bien par l'occupation allemande le privant de son laboratoire, les péripéties engendrées par ce conflit ainsi que sa persévérance ne rendront ses travaux que plus respectables (60).

Venons-en à la partie scientifique. Loubatières utilise le 2254RP sur le modèle animal et note des hypoglycémies profondes et durables (que ce soit par voie orale,

ou parentérale). Il affirme que ces conséquences passent par le biais du pancréas, et non par un centre nerveux. Notre endocrinologue confirme les observations du Pr Janbon, en allant même plus loin. Auguste Loubatières démontre que les sulfamides hypoglycémiants stimulent les cellules bêta des îlots de Langerhans, mais qu'ils stimulent également la formation de nouvelles cellules sécrétrices, à partir des cellules indifférenciées. Cela concourt donc à augmenter l'action stimulatrice de l'insuline. Pour lui, l'usage s'avère utile dans les cas de diabète qui sont « la conséquence d'une paresse des mécanisme insulinosécréteurs ». Ces résultats lui permettent de soutenir une thèse de doctorat en sciences en 1946 (60).

Après cela, l'endocrinologue étudie également le mécanisme des sulfamides hyperglycémiants (diazoxide), ainsi que celui des biguanides. Il essaie de contrer l'acidose lactique, en associant un activateur de la pyruvate déshydrogénase, du dichloroacetate de sodium et des faibles doses d'insuline. Cependant, ses travaux ne reçoivent pas beaucoup d'attention de la communauté scientifique française. Ce n'est que plus tard que Charles Best, codécouvreur de l'insuline, les reconnaîtra à leur juste valeur en les qualifiant « d'évènement marquant dans l'histoire du diabète » (60).

Pendant ce temps, en Allemagne, un jeune assistant dans un hôpital de Berlin, K. Joachim Fuchs, mène ses expériences sur les sulfonylurées (61). Rappelons brièvement le contexte : cela fait quelques décennies que l'action antibiotique des pénicillines est découverte, et la recherche essaie d'éclaircir certaines pistes afin de découvrir de nouvelles molécules ayant, elles aussi, un pouvoir antibiotique. Notre protagoniste se tournera vers la classe des sulfonylurées afin de rechercher un effet thérapeutique prolongé. Fuchs travaille sur des dérivés du butyl-carbamide, que l'on nommera BZ55. Son usage est efficace à haute dose sur des infections réfractaires, mais on retrouve des effets indésirables neurologiques. Le scientifique décidera donc de tester sur lui-même le BZ55 : nervosité, transpiration, tremblements, faim… Fuchs ressent tous ces symptômes, et ces derniers s'envolent lors de l'ingestion d'un repas. Il suspecte une hypoglycémie, et établit un rapport à son chef, Hans Franke (62).

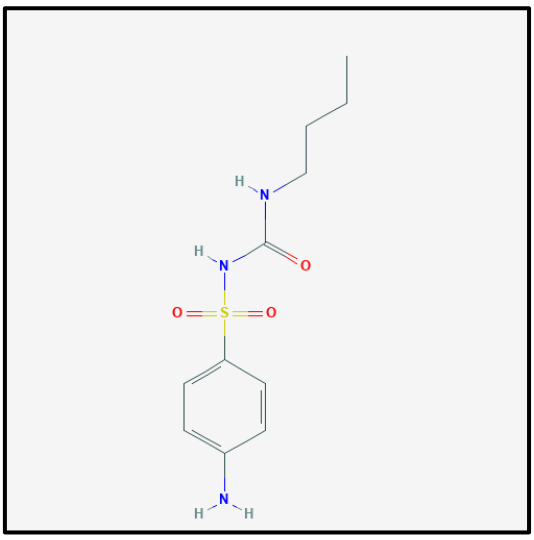


Figure 27 - Formule chimique du BZ55 (Carbutamide) (63)

Les essais se succèdent, les déductions arrivent et l'équipe constate que le BZ55 fonctionne bien sur les patients diabétiques matures, qui sont ravis de pouvoir s'abstenir de s'injecter de l'insuline en prenant un médicament par voie orale. Les résultats seront publiés en 1955, mais Hans Franke ne verra jamais cet aboutissement puisqu'il décède avant la publication (62).

La compagnie pharmaceutique Boehringer Ingelheim, qui produisait le BZ55, réalise des essais cliniques plus larges, qui aboutiront à la commercialisation du carbutamide : le Glucidoral® (62). La France avait compris le mécanisme d'action. L'Allemagne avait compris l'intérêt des molécules au travers de leurs essais cliniques : la mise en commun de la théorie et de la pratique fut empêchée à cause du conflit franco-allemand, et cela retarda la prise en charge de patients diabétiques d'environ dix ans.

Le carbutamide est la première molécule de cette classe thérapeutique à être commercialisée. Naturellement, les chimistes de Boehringer Ingelheim testent une grande quantité de substances différentes, entre 1962 et 1977. En expérimentation sur le modèle animal, 6000 sont considérées comme « abaissant la glycémie ». Cinq de ces substances atteignent les tests cliniques, et un seul va jusqu'au bout, en 1969 : le HB419, autrement dit le glibenclamide que nous connaissons (62). Le glimépiride arrive en 1979, pour n'être commercialisé qu'en 1995, et le glipizide apparaît en 1984. La seconde génération des sulfamides hypoglycémiants que nous utilisons aujourd'hui est donc découverte, et leur efficacité éclipse la première génération, avec le retrait du marché du Glucidoral® (Carbutamide) en 2012. Nous constatons même l'apparition

d’une troisième génération de sulfamide hypoglycémiant, comme le répaglinide. Ce dernier agit sur le même récepteur que ces prédécesseurs, mais se lie à un site différent (64). Sa courte demi vie métabolique lui confère une stimulation d’insuline plus courte : les hyperglycémies post-prandiales sont donc limitées et le risque d’hypoglycémie abaissé. Le répaglinide obtient l’autorisation de mise sur le marché en 17 août 1998 (65).

d. Inhibiteur des alpha-glucosidases

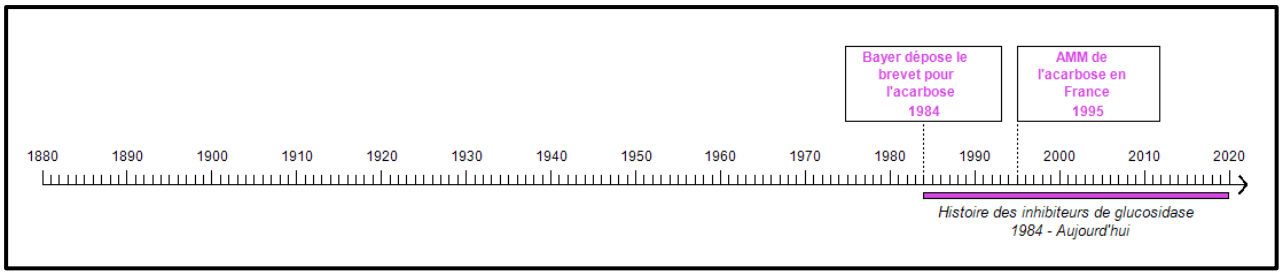


Figure 28 - Frise chronologique de l'histoire des alpha-glucosidase

Avec l'arrivée sur le marché de la classe des biguanides et des sulfamides hypoglycémiants, la prise en charge thérapeutique du patient diabétique de type 2 fait un bond en avant. Néanmoins, dans les années 1970, les stratégies thérapeutiques restent perfectibles. Effectivement, le pic postprandial de glycémie ne se gère pas forcément par la prise des antidiabétiques oraux disponibles, et l'UKPDS met en lumière le fait que l'effet vasoprotecteur dans le soin des diabétiques peut être amélioré (66). Pour répondre à cette problématique, les scientifiques du laboratoire Bayer proposent une solution, issue de leurs travaux.

En 1972, Puls, Schmidt et leurs associés commencent leurs recherches sur les substances interférant avec l'absorption des hydrates de carbones. Un an plus tard, Bayer dépose les brevets à propos du processus de production d'un inhibiteur de saccharase, puis un an après, celui d'un inhibiteur d'amylase. Ces recherches ont pour but d'obtenir des applications dans le diabète, mais aussi dans le système cardiovasculaire, afin de limiter l'athérosclérose (67). En 1975, la production d'une glucoside-hydrolase sur à partir de bactéries, appartenant à l'ordre des Actinomycetales, est effectuée et déposée. C'est durant cette année-là qu'apparaissent les premières traces de l'acarbose, et il faudra attendre 1984 pour que Bayer dépose le brevet de la purification de l'acarbose (68). L'utilisation et les études à propos du voglibose et du miglitol suivent peu après (6).

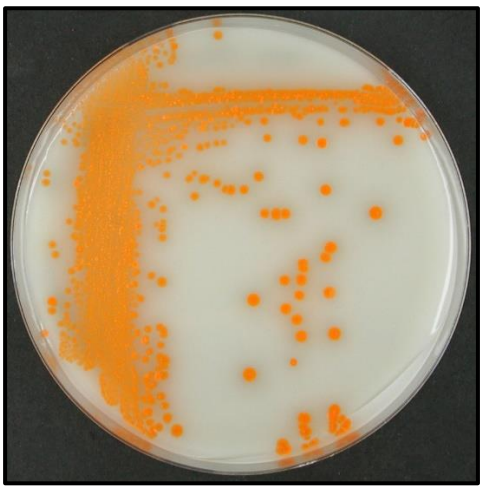


Figure 29 - Culture d'Actinoplanes teichomyceticus (69)

Cette production se fait par la culture filtrée des bactéries *Actinoplanes sp,* qui produisent la valienamine. Cet intermédiaire métabolique donne ensuite l'acarbose, mais pourra aussi être utilisé dans la production d'antibiotiques, comme la teicoplanine (70). Les mutations et sélections génétiques des bactéries afin d'optimiser la production de ce filtrat arrivent avec l'avènement de la biologie moléculaire. En 2012, le génome de ces bactéries gram positif est séquencé (70).

Cette classe thérapeutique est utilisée depuis 1994, en cas d'allergie à la metformine, ou en bi voire trithérapie afin de stabiliser un diabète, en complément des règles hygiéno-diététiques (71). Comme l'avait prédit Apollinaire Bouchardat, le Glucor® (Acarbose), en dégradant les enzymes permettant l'absorption du glucose, abaisse le pic glycémique postprandial et permet d'obtenir un meilleur équilibre glycémique chez le diabétique (6). Les homologues de l'acarbose, à savoir le voglibose et le miglitol, ne sont pas commercialisés en France.

e. Les incrétinomimétiques

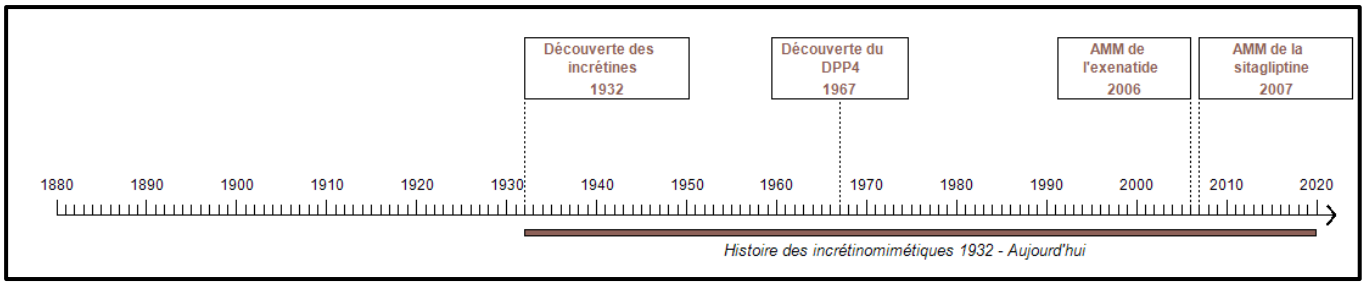


Figure 30 - Frise chronologique de l'histoire des incrétinomimétiques

Au cours de l'utilisation des sulfonylurées, les scientifiques se sont rendus compte de leur effet indésirable principal : l'hypoglycémie. Afin d'éviter cela, la réflexion s'amorce pour abaisser la glycémie, sans risquer d'induire une hypoglycémie. C'est déjà le mécanisme utilisé par la metformine, mais la découverte des incrétines au début du XX^{e} siècle va ouvrir la voie vers une autre thérapeutique.

En 1902, William Bayliss et son beau-frère, Ernest Starling, étudient l'intestin, et découvrent que ce dernier possède un effet sur le métabolisme du glucose, au travers de « l'affaire du chien brun ». En février 1903, à l'Université de Londres, Bayliss effectue une vivisection illégale devant une audience d'une soixantaine d'étudiants. L'anesthésie de l'animal ne semble pas suffisante à la Société nationale antivivisection, qui considère l'intervention comme cruelle (72).

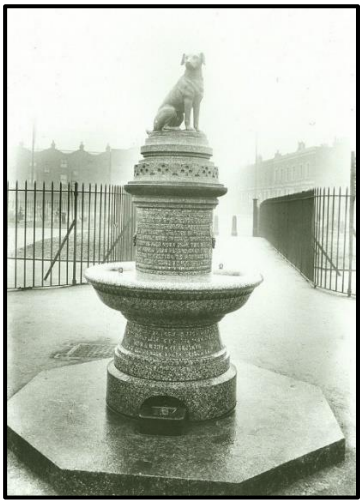


Figure 31 - Statue du "Brown Dog", érigée à Londres pour protester contre la vivisection animale. Détruite en 1910, cela alimenta la polémique autour du sujet (72).

Quoi qu'il en soit, nos deux endocrinologues, orientés par les travaux d'Ivan Pavlov, découvrent la « sécrétine » au cours de leurs expériences. Effectivement, en réalisant l'ablation des nerfs de l'intestin du sujet animal, puis en injectant dans le duodénum de l'acidité, les sécrétions du pancréas arrivent toujours. Ils découvrent

donc que cette réaction est médiée non pas par les nerfs, mais par cette hormone. Elle est renommée en 1932 par le physiologiste belge, Jean Labarre, en « incrétine » (73). De nombreux scientifiques mènent leurs expériences sur cette partie du système digestif.

En 1964, John C. Brown, au Canada, découvre la motiline et le glucose-dependent insulinotropic peptide. Ce peptide est une incrétine, et ses recherches aboutissent quelques années plus tard à l'étude d'une autre incrétine, le glucose-like peptide 1 (GLP-1). Grâce à la biologie moléculaire, il est identifié comme le plus puissant agoniste, qui fait sécréter le plus d'insuline, mais a une demi-vie brève. Nous savons aussi que ces hormones sont dégradées par la dipeptidylpeptidase IV (DPP4) (74).

La fin du XX^{e} siècle correspond également à l'ère où les scientifiques se rendent compte de certaines similitudes structurales entre les conformations protéiques de l'espèce humaine avec d'autres espèces du monde animal. Partant de ce constat, le règne animal peut ouvrir une porte vers de nouvelles molécules bioactives. En 1980, Jean-Pierre Raufman débute une recherche systématique de molécules présentes dans les venins d'insectes et de reptiles, et de leur action sur la sécrétion pancréatique d'amylase et l'augmentation de concentration d' Adénosine Mono Phosphate cyclique (AMPc) (directement liée à la sécrétion pancréatique d'insuline). Ces recherches le mènent très vite vers les venins de lézards, qui débouchent sur les meilleurs résultats. Grâce aux méthodes de chromatographie, l'isolement des peptides d'intérêt fut lancé en 1984 : l'hélospectine I et II. La comparaison de ces fragments avec les peptides humains (glucagon, sécrétine) et venin de monstre de Gila (résultat d'une université à Bruxelles) démontre une analogie flagrante (75).

Figure 32 - Heloderma suspectum, le monstre de Gila (76)

Afin de pousser les recherches structurales, John Eng recherche d'autres peptides ayant la configuration commune au glucagon et aux hélospectine, donnant

l'exendine 3 et 4. Cependant, l'exendine-4, issue du monstre de Gila, pose une interrogation. Son activité provoque bien une augmentation d'AMPc, témoignant d'une sécrétion pancréatique effective, mais aucune sécrétion d'amylase. Cela signifie donc que ce peptide se fixe sur un récepteur différent (75).

Dans le même temps, les constatations se font : l'exendine-4 a une très grande analogie de structure avec le GLP-1, et le GLP-1 se comporte de la même façon que l'exendine-4 lors des tests vis-à-vis de l'amylase et l'AMPc. La piste thérapeutique dans la prise en charge du diabète avait déjà été envisagée, mais s'était soldée rapidement par un échec car le DPP4 dégrade très rapidement le GLP-1. Cependant, l'exendine-4, lui, a une structure permettant de conserver l'action du GLP-1 mais aussi de résister au DPP4 (75). Son utilisation thérapeutique serait donc possible.

Jon Eng breveta sa découverte en 1995 (77), qui fut développée par les laboratoires Amylin Pharmaceuticals, puis Lilly. Les années suivantes sont marquées par l'arrivée des analogues de synthèse de l'exenatide, avec le liraglutide et le dulaglutide.

DCI	AMM	Nom commercial
Exenatide	20/11/2006	Byetta®
Liraglutide	30/06/2009	Victoza®
Exenatide (action prolongée)	17/06/2011	Bydureon®
Dulaglutide	21/11/2014	Trulicity®

Figure 33 - Autorisations de mise sur le marché des analogues du GLP-1 (78-82)

Le service médical rendu de ces molécules n'est plus à prouver, mais un autre axe thérapeutique reste à exploiter : l'inhibition de la dipeptidylpeptidase 4, qui dégrade le GLP-1. Découverte en 1967 (82), la DPP4 est utilisée pour mener des recherches de relation structure-activité, à travers l'identification de ses sites de liaisons pour trouver le meilleur inhibiteur (75). Il faut attendre le début du XXI^{e} siècle, après usage de criblages virtuels ou haut débits, pour trouver des candidats efficaces, et surtout tolérables. C'est la sitagliptine, en 2006, qui obtient en premier l'approbation de la Food and Drug Administration pour être commercialisée.

DCI	Laboratoire	AMM
Sitagliptine	MSD France	Januvia® : 21/03/2007 Xelevia ® : 21/03/2007
Vildagliptine	Edwin B Villhauer (Novartis) Synthèse : Mai 1998	Galvus® : 26/09/2007 Eucreas (association metformine) : 2007
Saxagliptine	Bristol-Myers-Squibb + Astra Zeneca	Onglyza : 2009 (Et Komboglyze, association metformine)

Figure 34 - Autorisations de mise sur le marché des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (83-85)

f. Inhibiteurs de Sodium Glucose Cotransporteur 2 (SGLT2)

La classe thérapeutique la plus récente est celle des gliflozines. Ce sont des inhibiteurs de la réabsorption tubulaire du glucose. Effectivement, en inhibant le cotransporteur de réabsorption du glucose et Na^+ du tube contourné proximal rénal, la glucosurie augmente, ce qui réduit la glycémie et induit une perte énergétique débouchant sur une perte de poids lors du traitement (86-88).

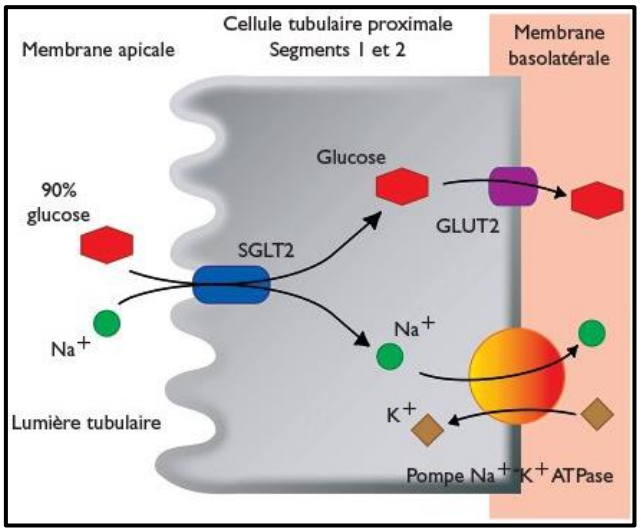


Figure 35 - Rôle physiologique du cotransporteur SGLT2 (88)

Actuellement, en France, nous retrouvons la dapagliflozine (Forxiga®), plus ou moins associée à la Metformine (Xigduo®). L'autorisation de mise sur le marché date de 2012 (89), et deux autres représentants de la classe (empagliflozine et canagliflozine) ont une AMM européenne, mais ne sont pas utilisés en France. Ces molécules, en raison de leur utilisation récente, font l'objet d'une surveillance renforcée, en particulier l'empagliflozine (90). De plus, le Forxiga® a fait l'objet d'un plan de gestion des risques (91).

L'histoire de ce nouvel axe thérapeutique commence en 1835, lorsque De Konink et Stas, deux chimistes belges, isolent un O-hétéroside de dihydrochalcone dans l'écorce d'arbres fruitiers de la famille des rosacées. Nommé « phlorizine », cette molécule est d'abord considérée comme un antipyrétique et antiinfectieux. Un demi-siècle plus tard, en 1886, nous retrouvons Joseph von Mering, qui découvre l'effet glucosurique de la phlorizine qu'il qualifiera d'indépendant du pancréas (92).

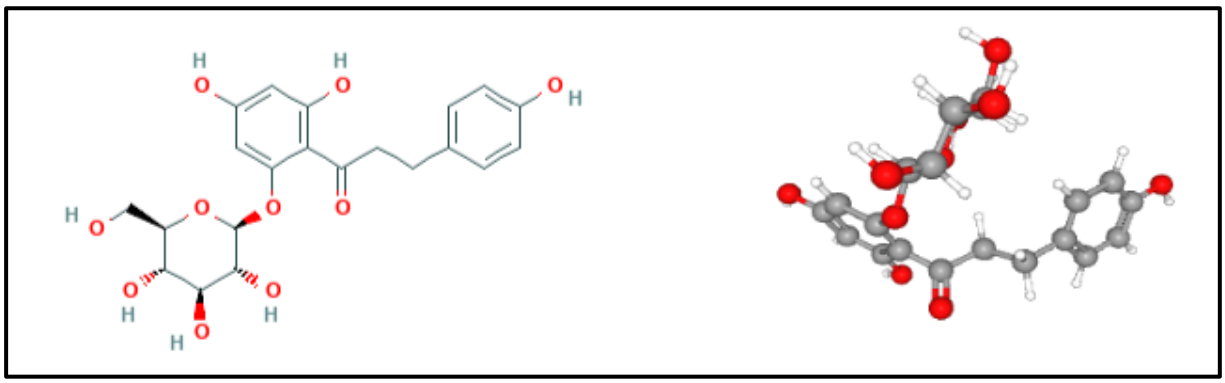


Figure 36 - Formule chimique de la Phlorizine (plane à gauche, en 3 dimension à droite) (93)

Effectivement, l'avenir nous confirme que cette molécule est un inhibiteur de SGLT1 et SGLT2, deux cotransporteurs du sodium et du glucose exprimés au niveau rénal.

Les études s'arrêtent jusqu'en 1980, date à laquelle la recherche de nouvelles thérapeutiques antidiabétiques reprend, et la phlorizine est remise sur le devant de la scène. Utilisée sur des rats rendus diabétiques, cette molécule induit une baisse de l'hyperglycémie et un rétablissement de la sensibilité à l'insuline. Mais du fait de sa mauvaise biodisponibilité et de sa mauvaise tolérance digestive, la phlorizine est de nouveau abandonnée. De plus, les beta glucosidases intestinales dégradent très rapidement ce principe actif, du fait que ce soit un O-glucoside, ce qui explique sa demi-vie courte (94,95).

Une décennie plus tard, l'étude d'une pathologie relance la piste médicamenteuse autour des cotransporteurs sodium glucose rénaux : la glucosurie rénale familiale. Les symptômes de la maladie sont les suivants : glucosurie répétée, stable, alliant une tolérance au glucose et des sécrétions d'insuline normales. L'absorption du glucose est elle aussi physiologique. En 1994, le cotransporteur SGLT2 est découvert, et le lien s'établit avec la pathologie génétique. Cette dernière est provoquée par des mutations du matériel génétique codant pour SGLT2 : le gène Solute Carrier Family 5 Member 2 (SLC5A2) (88).

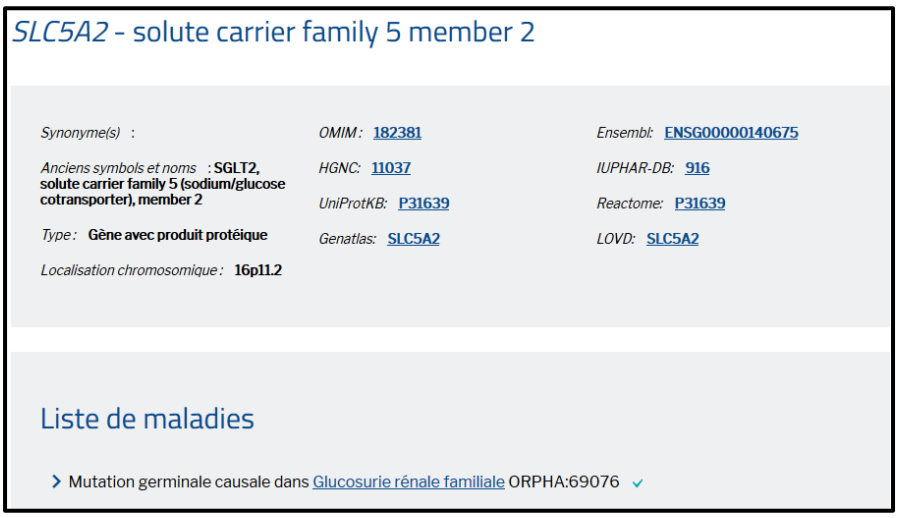


Figure 37 - Gène codant pour SGLT2. Sa mutation a permis d'identifier une nouvelle cible thérapeutique (96)

Tout cela relance la recherche sur les dérivés de la phlorizine, étudiés au Japon, dont le T-1095 (97). Les tests sur le modèle animal sont efficaces, et nous retrouvons une baisse d'HbA_{1c} et un retard de l'apparition de la néphropathie diabétique. De plus, le T-1095 est une prodrogue qui permet d'éviter l'inactivation de la molécule active par les enzymes intestinales. Cependant, le développement est stoppé, car la molécule n'est pas assez sélective. Effectivement, les cotransporteurs SGLT1 sont aussi exprimés au niveau cardiaque, ce qui rend la molécule moins sécuritaire (98).

Néanmoins, tous ces travaux ne sont pas vains : les recherches sur le T-1095 encouragent les chercheurs à optimiser ces molécules, du point de vue de la pharmaco modulation. En modifiant ces principes actifs, les chercheurs équilibrent les propriétés physicochimiques, dans le but d'obtenir un effet antidiabétique optimal. C'est comme cela que l'on trouva le chef de file, la dapagliflozine, d'où découlent la canagliflozine et l'empagliflozine (98).

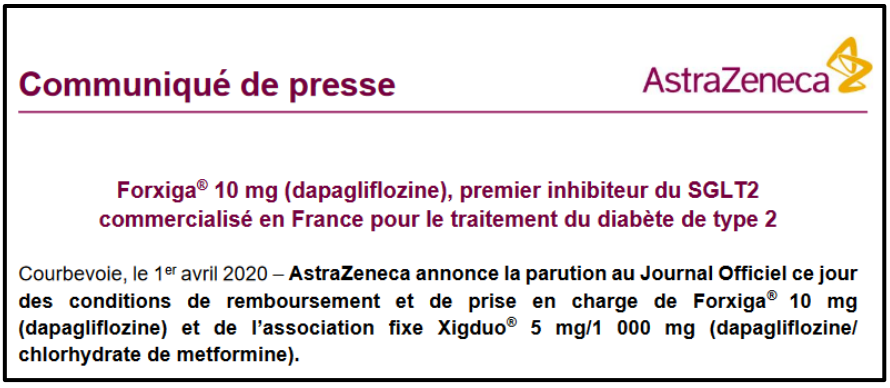


Figure 38 - Arrivée dans la thérapeutique française du plus récent antidiabétique (99)

L'enthousiasme de la découverte d'une nouvelle classe thérapeutique est à nuancer, avec la tolérance de ces nouveaux principes actifs. En effet, nous retrouvons divers effets indésirables, comme des infections des voies génitales, une polyurie et des cas d'hypotension orthostatique. Ces derniers découlent logiquement du mécanisme d'action, puisque le glucose est un composé osmotiquement actif, qui crée une polyurie lors de son excrétion, pouvant aller jusqu'à 70 grammes par jour. Cette perte liquidienne explique le risque d'hypotension, tandis que la présence de glucose dans le tractus urinaire fournit un milieu de culture à de potentielles bactéries (88).

Malgré tout cela, les inhibiteurs de SGLT2 restent une classe sécuritaire, mais faisant l'objet d'un plan de gestion des risques justifié, étant donné la jeunesse et le manque de recul quant à l'utilisation de ces médicaments. Dans la pratique pharmaceutique, les professionnels de la santé restent vigilants quant à l'utilisation de ces molécules, comme par exemple à Québec, où les pharmaciens en charge du comité de sécurité du diabète sont aux aguets pour mettre en lumière tout risque potentiel lié à l'usage des gliflozines (99).

Suivi des inhibiteurs de SGLT2 - Canaglifozine - Dapaglifozine - Empaglifozine

						Si Note oui + DT6908 oui = poursuite ++	Acidose métabolique ; infection urinaire ; hypovolémie	
Patient	Date	Site	Médicament présent à l'admission	Conduite tenue pendant l'hospitalisation ?	Note du pharmacien (Médicament non inscrit au formulaire) ?	DT6908 Rempli pour déroger au formulaire ?	Conséquences liées aux glifozines durant l'hospitalisation ?	Médicament repris à la sortie ?
	29/03/2019	CHUL	Dapaglifozine	x	Non	Non	Acidose métabolique	Inconnu
	23/05/2019	CHUL	Canaglifozine	Cesser	Non	Non	Acidose métabolique	Represcrit
	05/07/2019	HEJ	Canaglifozine	Cesser	Non	Non	Acidose métabolique	Arrêt
	09/04/2019	CHUL	Canaglifozine	Cesser	Oui	Non	Arrêt cardiorespiratoire sur acidose métabolique lié à la canaglifozine possible	Décès
	02/07/2019	HSFA	Canaglifozine	Cesser	Non	Non	Hypomagnésémie sévère	Arrêt
	05/04/2019	HSFA	Empaglifozine	x	Non	Non	Infection urinaire	Represcrit
	26/06/2019	CHUL	Dapaglifozine	Cesser	Non	Non	Vaginite	Represcrit
	05/07/2019	CHUL	Canaglifozine	x	Non	Non	x	Inconnu

Figure 39 - Outil d'analyse de l'usage des inhibiteurs de SGLT2 dans les Centres Hospitaliers de la ville de Québec (Canada) (99)[1]

Selon la Haute Autorité de Santé, le service médical rendu de la dapagliflozine est modéré dans l'indication en trithérapie, avec de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (100).

[1] CHUL : Centre Hospitalier de l'Université de Laval (Québec)
HEJ : Hôpital de l'Enfant Jésus (Québec)
HSFA : Hôpital de Saint François d'Assise (Québec)

4. Les échecs

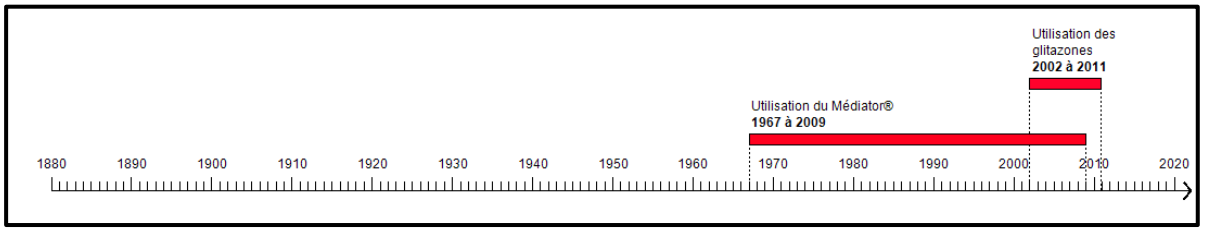


Figure 40 - Frise chronologique relatant les échecs au cours de l'histoire de la prise en charge médicamenteuse du diabète

Comme nous pouvons le constater au fil de cette lecture, la mise en place des thérapeutiques du diabète de type 2 fut progressive, une classe thérapeutique s'ajoutant à une autre, modifiant ainsi la prise en charge au fil des années afin de l'optimiser en augmentant la qualité de vie des patients.

Il faut tout de même garder à l'esprit que nous avons, pour l'instant, traité uniquement des molécules que nous utilisons encore aujourd'hui dans notre stratégie de soin. Afin d'illustrer le fait que la recherche et le développement des molécules thérapeutiques peuvent parfois être semés d'embûches, nous allons nous pencher sur trois cas différents. L'observation du Vidal à plusieurs époques nous permet de dégager quelques molécules que nous ne retrouvons plus aujourd'hui.

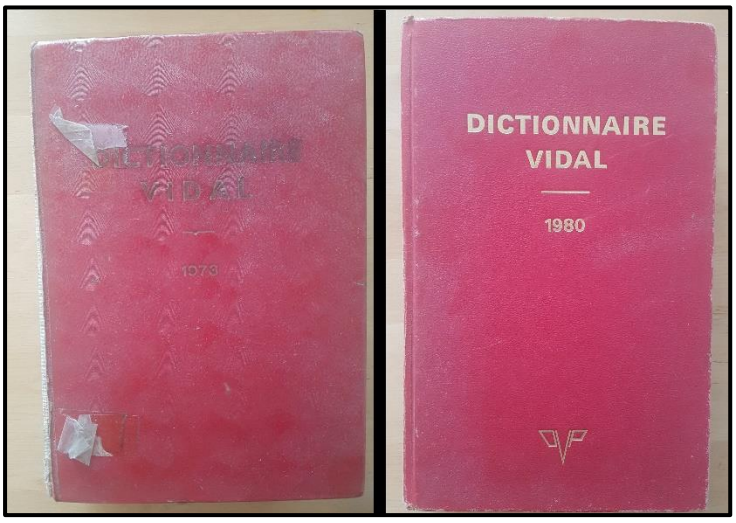


Figure 41 - Deux exemplaires du VIDAL, édition 1973 et 1980

a. Sulfamides hypoglycémiants de 1ère génération

Pour commencer, nous restons dans une classe thérapeutique dont nous avons déjà conté l'histoire, celle des sulfamides hypoglycémiants. Aujourd'hui utilisés en seconde intention ou en association avec la metformine, les molécules utilisées en thérapeutiques sont couramment le gliclazide, le glibenclamide voir le répaglinide. Effectivement, le chlorpropamide et le tolbutamide, tous deux des sulfamides hypoglycémiants de première génération, furent mis de côté par les praticiens. Trop d'effets indésirables, trop de risque hypoglycémique, une meilleure sécurité et efficacité des nouvelles molécules. Tout ceci déboucha sur le retrait du marché des anciennes générations (101).

b. Mediator

Pour notre deuxième exemple, nous allons parler du Mediator®. Ce nom commercial est aujourd'hui connu de tous, et pour cause, le benfluorex a fait l'objet d'un scandale sanitaire qui a marqué le début du XXIe siècle.

Figure 42 - Boite de Mediator® (Benfluorex) (102)

Pourtant, le Mediator® était bel et bien utilisé depuis des décennies. La découverte de sa classe thérapeutique, dont le P-1727 (la norfenfluramine), remonte à 1960, par Albert Weissman et al. Les laboratoires Servier en déposeront le brevet en 1967, couvrant aussi le benfluorex. Dans le Vidal, édition 1980, ce médicament est utilisé comme hypolipémiant et dans le but d'augmenter l'utilisation du glucose, afin de diminuer l'hyperglycémie. Il est clairement noté qu'il est utilisé en seconde indication en adjuvant au régime du diabétique asymptomatique, ayant une surcharge pondérale. Cette molécule, par sa structure chimique, possède une action périphérique sur le métabolisme du glycogène, ayant finalement en répercussion une augmentation de la sensibilité à l'insuline, ce qui justifie son utilisation dans le cadre d'un diabète de type 2 (103).

Mais en 1999, un médecin marseillais signale un premier cas de valvulopathie, chez un patient asymptomatique, traité par Mediator®. Quatre ans plus tard, une revue

de cardiologie espagnole publie un cas similaire, puis en 2008 et 2009, le centre régional de pharmacovigilance de Brest signalera plusieurs cas de valvulopathie induite par ce médicament. Effectivement, la stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2B par les métabolites du benfluorex entraînent la formation de lésions valvulaires (103,104).

Le retrait du marché du Mediator® s'effectue le 30 novembre 2009, au vu d'une balance bénéfice/risque défavorable. Une étude estime que, en France, durant la période de 1976 à 2009, l'usage du Mediator® aurait provoqué 3100 hospitalisations et 1300 décès (105).

c. Glitazones

Notre troisième classe de molécule ayant été mise à l'ombre est celle des thiazolidinediones. Il s'agit d'agents sensibilisants de l'insuline, qui augmentent l'action de cette hormone, indépendamment du pancréas. Effectivement, en se liant au Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) Gamma, les glitazones exercent une action métabolique, tant au niveau glucidique que lipidique. Cette liaison au récepteur nucléaire induit soit une transactivation, soit une transrépression d'une multitude de gènes. Cela a pour effet, par exemple, d'induire la différenciation et la prolifération d'adipocytes, qui captent les acides gras libres. Les acides gras libres inhibent l'action de l'insuline dans le muscle squelettique et le foie : une baisse de ces derniers est donc bénéfique et augmente l'action de l'insuline. Cette action inédite permet de traiter directement l'insulinorésistance, contrairement aux autres thérapeutiques du diabète de type 2. Cela permet également la prise en charge du syndrome métabolique, présent chez 85% des diabétiques de type 2. Il est à noter que la classe des thiazolidinediones est la seule qui préserve les cellules bêta-pancréatiques (106).

Historiquement, c'est en 1975 que le laboratoire japonais Takeda synthétise 71 analogues du clofibrate, dans le but de trouver de nouvelles molécules hypolipémiantes. Durant leurs essais, ils se rendent compte que certaines d'entre elles possèdent un pouvoir hypoglycémiant sur leurs souris. Cette découverte débouche en 1982 sur l'apparition de la ciglitazone, précurseur de la classe thérapeutique (106). Néanmoins, il faut attendre 1995 pour en savoir plus sur la cible thérapeutique : les PPAR Gamma. Appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires, il existe trois catégories de PPAR :

- Alpha, utilisés en thérapeutique avec la classe des fibrates ;
- Beta/Delta ;
- Gamma, ceux nous intéressant grandement.

Les récepteurs PPAR Gamma s'expriment surtout au niveau du tissu adipeux, ce qui semble logique au vu de leur mécanisme d'action. Mais cela ne nous empêche pas d'en retrouver à d'autre localisations, telles que le cœur, les intestins, les reins… Le rôle principal de cette cible se situe au niveau de l'adipogenèse et de la sensibilité à l'insuline, d'où leur utilisation thérapeutique (106).

En 1988, Sankyo Companies met au point la Troglitazone. Cette molécule est utilisée sur un délai bref, puisqu'elle révèle une hépatotoxicité fatale. Cet évènement sera malheureusement annonciateur de la complexité liée à l'utilisation des glitazones, et cela même après la découverte de la pioglitazone et de la rosiglitazone, non toxiques pour le foie (107).

Effectivement, malgré une efficacité notable, avec une réduction des besoins en insuline et de bons résultats en association avec d'autres antidiabétiques oraux, les thiazolidinediones sont responsables d'effets indésirables. Nous notons surtout une hausse des œdèmes et des accidents cardiaques, et une hausse du nombre de fractures périphériques, qui sembles communes à la classe thérapeutique. Pour cela, il sera déconseillé d'utiliser les glitazones sur un patient ayant des antécédents cardiaques (108). Plus spécifiquement, la Pioglitazone est au centre des débats, car elle est accusée de provoquer des cancers de la vessie. Par précaution, elle fut déconseillée chez les patients à risque ou antécédents, mais le débat est toujours d'actualité. Selon la PROactive study, étude centrée sur la Pioglitazone, la fréquence des effets indésirables augmenterait seulement chez les patients les plus à risques (108). Cela serait à prendre en compte dans une éventuelle prise en charge.

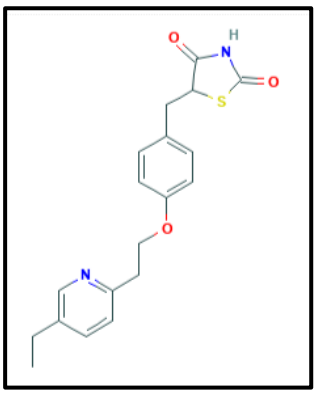


Figure 43 - Structure chimique de la pioglitazone (109)

Après évaluation des risques, notamment d'œdème, de prise de poids, de fracture, d'ischémie cardiaque, la rosiglitazone est retirée du marché en France, sur avis de la commission d'Autorisation de Mise sur le Marché et la commission nationale de pharmacovigilance (110). Cette molécule est restée huit ans commercialisée, de 2002 à 2010. La Pioglitazone, elle, aura été présente sur le marché de 2006 à 2011 (107).

Cependant, les recherches dans la classe thérapeutique des glitazones ne s'arrêtent pas pour autant. En effet, les molécules ne sont pas très onéreuses, et les connaissances vis-à-vis de la cible thérapeutique sont nettement supérieures à l'époque d'arrivée des premières glitazones. Une réévaluation de l'usage des glitazones serait donc pertinente. La recherche se penche maintenant sur des « Dual-agonist » des récepteurs PPAR, qui agiraient à la fois sur les PPAR Gamma (comme les premières glitazones), mais aussi sur les PPAR alpha/delta, ce qui contrebalancerait certains effets indésirables (notamment la prise de poids) (107). De plus, il a été découvert que certaines thiazolidinediones agiraient sur les gènes de l'alpha glucosidase : réguler son expression reviendrait à combiner le mécanisme d'action d'antidiabétiques oraux déjà utilisés avec l'action des glitazones (107). Cet espoir médicamenteux est à nuancer avec la possibilité d'un caractère carcinogène des agonistes à PPAR : la science croisera probablement de nouveau les thiazolidinediones (107,108).

Nous pouvons donc conclure en exprimant que l'échec des glitazones nous a permis de constater l'efficacité des systèmes de surveillance des effets indésirables, mais aussi la complexité de la balance bénéfice/risque à attribuer à une thérapeutique. Cela nous montre que la procédure de retrait du marché n'est pas instantanée, et que le travail de pharmacovigilance est primordial pour assurer le bon usage du

médicament. Ces évènements passés justifient donc aussi bien la surveillance des effets indésirables que le plan de gestion des risques, effectué sur les nouvelles molécules, comme les inhibiteurs de SGLT2.

5 – Évolution autour du diabétique : de 1956 à nos jours.

a. Prise en charge

En 1956, les ouvrages nous indiquent qu'aucun antidiabétique oral n'est utilisé. Que ce soit d'origine végétale, chimique ou animale, tous sont considérés comme inutilisables, car trop discrets ou utiles seulement à dose toxique. À cette date, il n'existe que le BZ55, dont nous avons déjà parlé (111).

« L'avenir dira la place que l'on peut ménager à ce nouveau produit »

- R. Boulin (111, p384)

En 1968, dans le guide du diabétique de l'Association Française des Diabétiques (112), nous constatons que la nutrition conserve une place importante dans la thérapeutique du « diabète gras ». Il reste néanmoins encore quelques inconnues, comme l'hyperinsulinisme, qui est constaté mais non expliqué, tout comme le mécanisme des quelques antidiabétiques oraux utilisés. Il n'existe que deux classes à cette époque : les sulfamides hypoglycémiants, utilisés depuis déjà quelques années, et les biguanides, d'utilisation plus récente. Le choix de première intention du traitement est donné au médecin, sans consensus particulier. Le professionnel de santé pouvait alors choisir une monothérapie par sulfamide, metformine ou une bithérapie s'il le jugeait nécessaire (112).

Ces traitements ne dispensaient pas du respect des règles hygiéno-diététiques. Ces dernières sont semblables à celles que nous utilisons encore aujourd'hui : les repas équilibrés et les bonnes habitudes sont de mises. De plus, la nutrition utilisée ici était adaptée aux variations physiopathologiques de chaque patient. Si ce régime s'avérait efficace, et que le poids normal était retrouvé, une espérance de vie normale pouvait être considérée (112).

« La balance de ménage est au diabétique obèse ce que la seringue à insuline est au diabétique traité par l'insuline »

- Médecins de l'Association Française des Diabétiques en 1968 (112, p141).

Ici, nous voyons que l'objectif du traitement consistait à réaliser chez le malade un état normal, surtout au niveau biologique (glycémie, glucosurie, corps cétonique, azotémie et cholestérolémie). À ce suivi était rajoutée la clinique, en faisant attention à l'acuité visuelle, la tension artérielle, les fonctions cardiaque,

pulmonaire et rénale. De plus, les consultations de dentiste, podologue et dermatologue permettaient une découverte d'un diabète (112, p134), contrairement à aujourd'hui, où nous mettons en œuvre des journées consacrées au dépistage du diabète et un suivi des sujets à risques en consultation médicale. Le contrôle du poids était considéré comme plus important que le contrôle glycémique, et il n'était fait aucune mention de l'HbA_{1c} (112). Effectivement, le contrôle de ce dernier ne sera proposé qu'en 1976 dans le suivi diabétique (113). En revanche, nous retrouvons tout de même l'hyperglycémie provoquée par voie orale dès 1950 (114), afin de pallier aux limites de la glucosurie (qui n'est pas exclusivement diabétique) et de la glycémie à jeun, jugée trop oscillante. Cette épreuve, semblable à celle utilisée aujourd'hui permettait également de déterminer si un sujet était dans un état prédiabétique ou non.

De façon globale, nous pouvons dire que l'arrivée médicamenteuse dans la prise en charge du diabétique de type 2 a contribué à une augmentation de la qualité de vie des patients. Leur utilisation conjointe avec les règles hygiéno-diététiques et une prise en charge pluridisciplinaire permettent au diabétique d'obtenir une espérance de vie proche de la normale.

b. Aspects sociaux

Être diabétique, c'est vivre avec sa maladie. Que ce soit un diabète de type 1 ou 2, les patients rencontrent des problématiques : certaines persistent aujourd'hui, et d'autres ne sont qu'un souvenir.

Pour commencer, le mariage est aujourd'hui un engagement entre deux personnes ne nécessitant pas un avis médical. Dans les années 1950, nous retrouvions des protocoles, selon si l'homme ou la femme prévoyant un mariage était diabétique, ou issu d'une famille de diabétiques (111). Nous voyions donc des unions « formellement déconseillées par tous les diabétologues » lorsque l'homme et la femme étaient diabétiques, tout simplement pour éviter d'avoir des enfants diabétiques (111). Le caractère héréditaire étant bien évidemment établi, les enfants diabétiques étaient en proie aux retentissements sociaux (isolement à l'école, rejet par la famille, hyperprotection des parents…), pouvant provoquer des troubles psychoaffectifs, allant jusqu'à des tentatives de suicide (115). La vision de la maladie ayant évoluée, les unions de mariage entre diabétiques ne sont plus du tout du ressort médical.

De façon générale, un mariage n'était jamais « interdit » à cause d'un diabète. L'union pouvait tout de même se faire dans la plupart des cas, sous réserve d'une surveillance stricte de la thérapeutique (111).

« Il faut, en second lieu, que le sujet soit normalement viril. »

- R. Boulin, à propos de l'impuissance masculine lorsque le mariage concerne un homme diabétique et une femme saine (111, p358)

Ensuite, après l'impact possible sur les relations sociales d'un diabète, cette pathologie pouvait présenter des répercussions sur le monde du travail. Effectivement, un patient diabétique ne pouvait exercer un certain nombre de métiers, ni même être accepté dans certaines écoles. Une jeune personne diabétique de type 1 ne pouvait pas entrer dans une école faisant passer un service militaire, puisque ce dernier indiquait d'office les diabétiques comme inaptes (115). De plus, le secteur publique refusait ces malades dans de nombreux domaines (SNCF, EDF…), et le secteur privé n'hésitait pas à filtrer, lors des entretiens d'embauche, les potentiels diabétiques, et pouvait même les refuser suite à la consultation médicale. Il n'y avait là malheureusement que très peu de protection pour les diabétiques afin d'éviter une discrimination à l'embauche (115).

Aujourd'hui, il existe encore une liste de métiers qu'un diabétique ne peut exercer, mais cela relève plus de la sécurité (la sienne, et celle des autres), vis-à-vis de l'activité (sapeur-pompier, marin, police nationale) ou de l'acuité visuelle qui peut se dégrader (aéronautique civile). En revanche, le salarié diabétique n'est pas dans l'obligation de déclarer son diabète à son employeur, ni au médecin du travail. Cela reste tout de même fortement conseillé, afin d'aménager son espace de travail (116,117). Nous voyons donc qu'aujourd'hui, le diabétique est accompagné, et non plus exclu de notre société.

Pour terminer, un point qui affecte le diabétique dans l'aspect pratique de sa vie : l'accès au permis de conduire. En 1968, la règle globale établissait qu'un diabétique équilibré avait le droit de conduire certaines catégories de véhicules (moto, voiture de tourisme), mais devait se faire ré-évaluer à chaque évolution de sa pathologie (112). De plus, cela devenait plus compliqué s'il souhaitait accéder aux autres permis. Nous retrouvons dans les ouvrages des notes indiquant, qu'en pratique, peu de diabétiques restaient légalement autorisés à conduire plus de quelques années (112). En 2020, c'est le médecin traitant qui évalue son patient apte ou non à conduire, ou à comprendre les enjeux vis-à-vis de sa pathologie et de la conduite. S'il le juge nécessaire, le médecin oriente son patient vers un médecin agréé pour une visite. Cette évaluation est nécessaire tous les cinq ans pour tous les diabétiques (118). Encore une fois, nous retrouvons à notre époque un suivi effectué jusque dans les aspects sociaux de la pathologie par le médecin : le diabétique est accompagné.

c. Synthèse

L'arrivée de la survie à plus long terme des diabétiques de type 1 avec la découverte de l'insuline a soulevé de nouveaux enjeux sociaux. Mariage, grossesse, monde du travail constituent des étapes qu'un diabétique ne connaissait pas. Il a donc fallu que la société intègre ces malades. La hausse de prévalence du diabète de type 2 s'est cumulée à cet effectif, avec un mode de vie de plus en plus aisé, et une augmentation de l'obésité. Les questions soulevées dans les années 50 pour les diabétiques de type 1 sont tout aussi légitimes pour un patient diabétique de type 2, et leur encadrement s'avère tout aussi indispensable. Les conséquences d'un diabète peuvent mener à des situations de handicap, et celles-ci étaient heureusement reconnues, comme nous pouvons le constater sur ces anciens documents, appartenant à mon arrière-grand-père, diabétique de type 2.

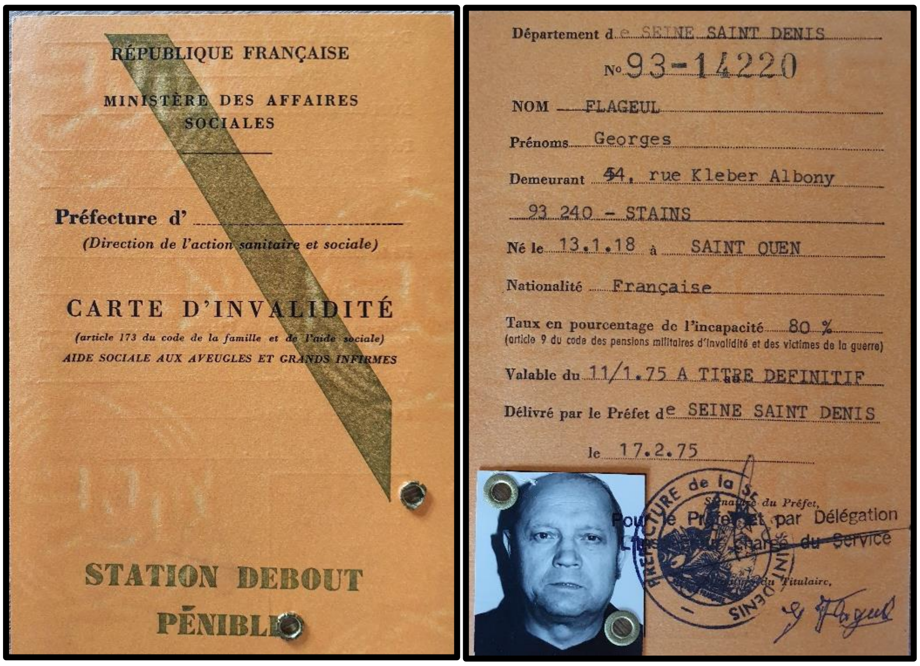
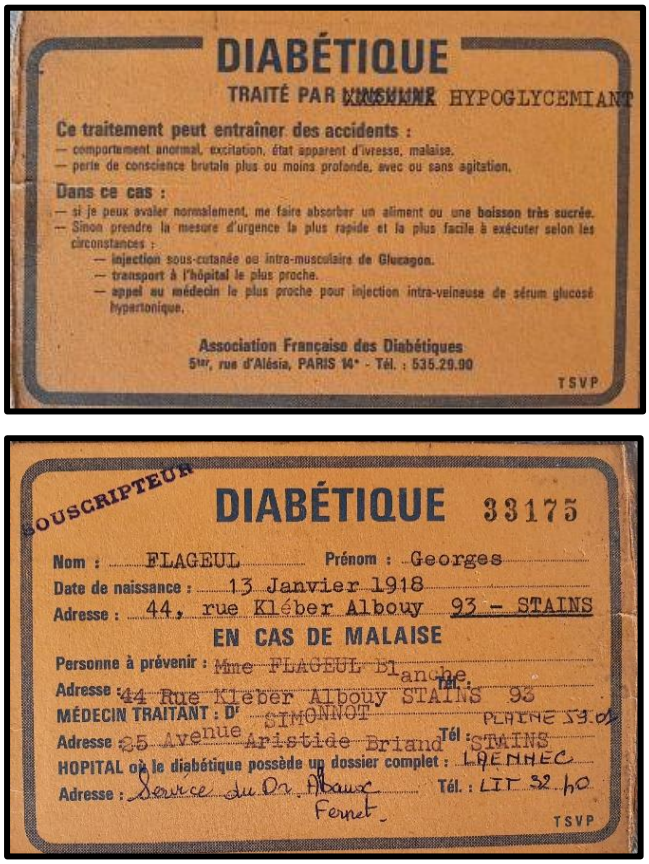


Figure 44 - Carte d'invalidité de patient diabétique de type 2

Cela prit du temps, mais aujourd'hui, le diabétique s'inscrit dans notre paysage social, et est surtout accompagné et accepté dans notre société. Nous devons cela à l'essor de la prise en charge médicale et pharmaceutique, mais aussi au maintien des règles de nutrition (connues depuis longtemps), et à la mise en place de nombreuses structures autour de la pathologie. Parmi ces dernières, nous pouvons citer l'Association Française des Diabétiques, créée en 1938, mais aussi la Société Francophone du Diabète et encore d'autres sociétés savantes, qui œuvrent pour une meilleure prise en charge et pour le bien-être du diabétique. Grâce à cette évolution,

une pompe à insuline apparente ou une injection d'insuline en lieu public devient normale, vitale : le regard d'autrui est moins lourd pour le patient.



DIABÉTIQUE

TRAITÉ PAR ~~INSULINE~~ HYPOGLYCEMIANT

Ce traitement peut entraîner des accidents :

— comportement anormal, excitation, état apparent d'ivresse, malaise.
— perte de conscience brutale plus ou moins profonde, avec ou sans agitation.

Dans ce cas :

— si je peux avaler normalement, me faire absorber un aliment ou une **boisson très sucrée.**
— Sinon prendre la mesure d'urgence la plus rapide et la plus facile à exécuter selon les circonstances :
  — **injection** sous-cutanée ou intra-musculaire de **Glucagon.**
  — **transport à l'hôpital** le plus proche.
  — **appel au médecin** le plus proche pour injection intra-veineuse de sérum glucosé hypertonique.

Association Française des Diabétiques
5ter, rue d'Alésia, PARIS 14e - Tél. : 535.29.90

TSVP

SOUSCRIPTEUR

DIABÉTIQUE 33175

Nom : FLAGEUL Prénom : Georges
Date de naissance : 13 Janvier 1918
Adresse : 44, rue Kléber Albouy 93 - STAINS

EN CAS DE MALAISE

Personne à prévenir : ~~Mme FLAGEUL~~ Blanche
Adresse : 44 Rue Kleber Albouy STAINS 93 Tél. :
MÉDECIN TRAITANT : Dr SIMONNOT PLAINE 53.0
Adresse : 85 Avenue Aristide Briand Tél : STAINS
HOPITAL où le diabétique possède un dossier complet : LAENNEC
Adresse : Service du Dr Albaux Fernet Tél. : LIT 32 40

TSVP

Figure 45 - Carte de diabétique d'un patient

6 – Conclusion

Afin de conclure ce document, je me suis posé une simple question : pourquoi avoir étudié l'histoire des antidiabétiques oraux ? Ma réponse est la suivante.

Le diabète est une pathologie ancienne. L'Homme l'a observé, vécu de différentes façons à travers les âges. Récemment, et en peu de temps, nous avons réussi à le décrypter, ce qui change notre vision du diabète. Effectivement, un premier tournant est identifié : celui de la découverte de l'insuline. Mais le second est tout aussi chamboulant : Celui où la population modifia son mode de vie, en étant plus aisée, provoquant une hausse de la prévalence du diabète de type 2. La science s'est, à chaque tournant, adaptée aux problématiques avec des solutions efficaces et innovantes.

Je souhaite mettre en lumière à la fois chaque scientifique, qui a contribué à développer la prise en charge que l'on connait aujourd'hui, mais aussi chaque succès thérapeutique, qui a permis de traiter pharmacologiquement une pathologie qui fut longtemps traitée seulement par la nutrition. C'est ainsi que les esprits agiles du XX^{e} siècle ont extirpé du monde végétal (Metformine) ou du monde animal (Exenatide) des principes actifs révolutionnaires. Ce sont ces mêmes esprits qui, durant un conflit mondial, continuèrent avec passion leurs recherches sur les sulfamides hypoglycémiants, alors qu'ils auraient très bien pu abandonner cette classe d'antibiotiques sous prétexte d'effets indésirables.

Il me semble aussi important de faire ressortir l'efficacité redoutable des systèmes de pharmacovigilance, mais aussi des plans de gestion des risques mis en place par principe de précaution. La majorité de notre population est, chaque jour, en contact avec un ou plusieurs médicaments, et il est rassurant de constater la surveillance de ces derniers.

Enfin, ce document constitue une façon de garder en mémoire que tout ce que nous avons aujourd'hui à notre disposition pour optimiser la prise en charge de nos patients diabétiques n'est pas acquis depuis longtemps. Nos technologies sont de plus en plus avancées, efficaces, notamment avec les capteurs de glucose du milieu interstitiel, permettant une estimation de la glycémie sans utiliser le sang capillaire. À une ou deux générations de cela, il n'existait que deux classes thérapeutiques pour traiter le diabète de type 2, et l'HbA_{1c} n'était pas encore utilisé. Ces innovations majeures nous motivent à continuer les efforts, à découvrir de nouvelles

thérapeutiques, sans oublier de renforcer la prophylaxie et le dépistage du diabète, afin de stopper cette épidémie grandissante.

À mon échelle, en tant que pharmacien d'officine, je m'efforce d'aborder la nutrition au comptoir, de conseiller une activité physique adaptée et d'interroger le patient sur ce qui est flou pour lui (sur ce qu'il mange, ou sur son traitement). Si chacun d'entre nous effectue cette démarche, nous avançons d'un pas supplémentaire vers une prévention efficace, et une prise en charge optimale du patient.

Bibliographie

(1) Qu'est-ce que le diabète ? | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete

(2) Innovation Santé Décryptage#1 - Le diabète qu'est-ce que c'est ? [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: https://webzine.etudes-economiques.credit-agricole.com/Innovation-Sante/Numero-2/Decryptage-1-Le-diabete-qu-est-ce-que-c-est

(3) Diabète de type 1. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Diab%C3%A8te_de_type_1&oldid=169393999

(4) Diabète de type 2. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Diab%C3%A8te_de_type_2&oldid=169193078

(5) Vaubourdolle M, Porquet D. Biochimie, hématologie. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer; 2013.

(6) Holt RIG, éditeur. Textbook of diabetes. 4th ed. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010. 1119 p.

(7) Les autres types de diabète [Internet]. Diabète Québec. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/types-de-diabete/les-autres-types-de-diabete/

(8) Diabète de type 2 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2

(9) FMPMC-PS - Diabétologie - Questions d'internat [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.3.html

(10) VIDAL - Diabète de type 2 : prise en charge initiale - La maladie [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1440/diabete_de_type_2_prise_en_charge_initiale/la_maladie/

(11) L'HbA1c ou hémoglobine glyquée [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/hba1c

(12) RACCAH D. PHYSIOPATHOLOGIE DES NEUROPATHIES DIAB+TIQUES. EXPLORATION FONCTIONNELLE DES ATTEINTESPERIPHERIQUES. /data/revues/12623636/00240003/73/ [Internet]. 17 févr 2008 [cité 18 avr 2020]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/79737

(13) Les chiffres du diabète [Internet]. Centre européen d'étude du Diabète. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/

(14) VIDAL - Diabète de type 1 - Prise en charge [Internet]. [cité 17 août 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1708/diabete_de_type_1/prise_en_charge/

(15) VIDAL - GLUCOPHAGE 1000 mg cp pellic séc - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/glucophage-7617-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.html

(16) Prévalence et incidence du diabète [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete

(17) HAS Accord d'Expert [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf

(18) Papyrus eber (Image JPEG, 3774 × 4631 pixels) - Redimensionnée (13%) [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: https://iiif.wellcomecollection.org/image/L0016592.jpg/full/full/0/default.jpg

(19) Le papyrus d'Ebers (ou papyrus de Thèbes) [Internet]. Centre européen d'étude du Diabète. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: http://ceed-diabete.org/blog/le-papyrus-debers-ou-papyrus-de-thebes/

(20) Universalis E. DÉCOUVERTE DU PAPYRUS EBERS [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/decouverte-du-papyrus-ebers/

(21) Physicians: Charaka, c. 500 B.C. [Internet]. Wellcome Collection. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: https://wellcomecollection.org/works/xtz6fs2x/items

(22) *Sushruta Samhita*. In: Wikipedia [Internet]. 2020 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Sushruta_Samhita&oldid=950894961

(23) *Charaka Samhita*. In: Wikipedia [Internet]. 2020 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Charaka_Samhita&oldid=950879666

(24) Thomas Willis, F. R. S. (1621-1675). Notes Rec R Soc Lond. 31 juill 1960;15(1):91-7. Disponible sur : https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rsnr.1960.0008

(25) Furdell EL. Textual Healing: Essays on Medieval And Early Modern Medicine. BRILL; 2005. 311 p.

(26) Thomas Willis. In: Wikipedia [Internet]. 2020 [cité 17 août 2020]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Thomas_Willis&oldid=969254945

(27) Marble A. John Rollo. In: von Engelhardt D, éditeur. Diabetes Its Medical and Cultural History: Outlines — Texts — Bibliography [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 1989 [cité 18 avr 2020]. p. 229-34. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-642-48364-6_15

(28) An account of two cases.jpg (Image JPEG, 3354 × 5420 pixels) - Redimensionnée (11%) [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: https://iiif.wellcomecollection.org/image/L0032706.jpg/full/full/0/default.jpg

(29) Fournier J. La pharmacologie dans les Considérations générales sur l'analyse organique de Chevreul (1824). Revue d'Histoire de la Pharmacie. 2012;99(375):347-54. Disponible sur : https://www.persee.fr/docAsPDF/pharm_0035-2349_2012_num_99_375_22486.pdf

(30) Portrait of Michel-Eugene Chevreul. Photogravure of an 1886 drawing. Autographed by Chevreul. [Internet]. Wellcome Collection. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: https://wellcomecollection.org/works/dpysp854/items

(31) Hermann von Fehling. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hermann_von_Fehling&oldid=164670058

(32) Carwardine type saccharometer, England, 1894-1930 | Science Museum Group Collection [Internet]. [cité 17 août 2020]. Disponible sur: https://collection.sciencemuseumgroup.org.uk/objects/co93861/carwardine-type-saccharometer-england-1894-1930-hydrometer-saccharometer

(33) Gupta K, Mahajan R. Applications and Diagnostic Potential of Dried Blood Spots. International Journal of Applied and Basic Medical Research. 1 janv 2018;8:1. Disponible sur : http://www.ijabmr.org/article.asp?issn=2229-516X;year=2018;volume=8;issue=1;spage=1;epage=2;aulast=Gupta

(34) Test de tolérance au glucose - Glucose tolerance test - qwe.wiki [Internet]. [cité 17 août 2020]. Disponible sur: https://fr.qwe.wiki/wiki/Glucose_tolerance_test

(35) Bernard C. Leçons sur le diabète et la glycogenèse animale. Baillière; 1877. 632 p.

(36) Claude Bernard and his pupils. Oil painting, 1889. [Internet]. Wellcome Collection. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: https://wellcomecollection.org/works/pmwrwvkw/items

(37) Edouard Laguesse. Photogravure. [Internet]. Wellcome Collection. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: https://wellcomecollection.org/works/ehgdptmn/items

(38) Oskar Minkowski. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Oskar_Minkowski&oldid=161447074

(39) BOUCHARDAT A. De la glycosurie ou diabète sucré: son traitement hygiénique. Avec notes et documents, etc. 1875. 576 p.

(40) Bouchardat A. Apollinaire Bouchardat et le diabète. :16.

(41) Vexiau PP. Association Française des Diabétiques - Les 90 ans de la découverte de l'insuline. :6.

(42) Romain D. ÉTAT DES LIEUX PASSÉ ET ACTUEL DE L'INSULINE (THÉRAPIES ET PROCÉDÉS) ET PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION. :87.

(43) Clamp euglycémique hyperinsulinémique. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Clamp_euglyc%C3%A9mique_hyperinsulin%C3%A9mique&oldid=162915745

(44) Histoire de la médecine : la découverte de la metformine [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://www.allodocteurs.fr/se-soigner/histoire-de-la-medecine-la-decouverte-de-la-metformine_27999.html

(45) Galegine. In: Wikipedia [Internet]. 2020 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Galegine&oldid=948396637

(46) Culpeper's complete herbal [Internet]. Disponible sur: http://www.survivorlibrary.com/library/culpepers_complete_herbal_1880.pdf

(47) Bailey CJ. Metformin: historical overview. Diabetologia. sept 2017;60(9):1566-76.

(48) Guano. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Guano&oldid=169564103

(49) Kuhlmann J, Puls W, Puls W. Oral Antidiabetics. [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin / Heidelberg; 2013 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=5577725

(50) Figure 3: Jean Sterne (1909–1997) inset above the Hôpital Laennec in... [Internet]. ResearchGate. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Jean-Sterne-1909-1997-inset-above-the-Hopital-Laennec-in-Paris-where-he-tested-the_fig3_244783582

(51) Phenformin. In: Wikipedia [Internet]. 2020 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Phenformin&oldid=936992476

(52) Foretz M, Viollet B. Les nouvelles promesses de la metformine: Vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action. Med Sci (Paris). janv 2014;30(1):82-92.

(53) Alexander Fleming. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 21 août 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Alexander_Fleming&oldid=172856282

(54) Prontosil - la petite histoire du premier «médicament miracle» [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://www.sciencepresse.qc.ca/blogue/2012/05/04/prontosil-petite-histoire-premier-medicament-miracle

(55) Box of five ampoules of Prontosil, Germany, 1936-1940 [Internet]. Wellcome Collection. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://wellcomecollection.org/works/ufjhgrz4/items

(56) Prontosil. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Prontosil&oldid=167914121

(57) Curieuse histoire de la découverte des sulfamides hypoglycémiants - Philippe DECOURT [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1985x019x001/HSMx1985x019x001x0055.pdf

(58) PubChem. Glyprothiazol [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/66458

(59) 1969 - Alerte au diabète - L'Express [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/1969-alerte-au-diabete_2066406.html

(60) Notice Nécrologique Auguste Louis Loubatières [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: https://www.academie-sciences.fr/pdf/eloges/loubatiere_cr1982.pdf

(61) Thieme E-Journals - Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes / Abstract [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0029-1211968

(62) Medvei VC, Medvei VC. The history of clinical endocrinology: a comprehensive account of endocrinology from earliest times to the present day. Carnforth, Lancs., UK ; Pearl River, N.Y., USA: Parthenon Pub. Group; 1993. 551 p.

(63) PubChem. Carbutamide [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9564

(64) VIDAL - Répaglinide [Internet]. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/substances/18716/repaglinide/

(65) CT HAS Répaglinide [Internet]. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13984_NOVONORM_PIS_RI_Avis1_CT13984.pdf

(66) Hanefeld M, Schaper F. The Role of Alpha-Glucosidase Inhibitors (Acarbose). In: Mogensen CE, éditeur. Pharmacotherapy of Diabetes: New Developments: Improving Life and Prognosis for Diabetic Patients [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2007 [cité 21 avr 2020]. p. 143-52. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-0-387-69737-6_13

(67) Schmidt D, Puls W, Frommer W. Process for the production of a saccharase inhibitor process for the production of a saccharase inhibitor [Internet]. ZA7301395B, 1973 [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://patents.google.com/patent/ZA7301395B/en%20US4325121.pdf

(68) Frommer W, Schmidt D, Puls W, Schaefer D. Enzyme inhibitors of microbial origin [Internet]. ZA7108677B, 1972 [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://patents.google.com/patent/ZA7108677B/en%20US4325121.pdf

(69) Reimer LC, Sarda Carbasse J, Podstawka A, Overmann J. Actinoplanes teichomyceticus Wink et al. 2006 [Internet]. DSMZ; 2019 [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://bacdive.dsmz.de/index.php?site=pdf_view&id=7818&doi=doi:10.13145/bacdive7818.20191129.4.1

(70) Schwientek P, Szczepanowski R, Ruckert C, Kalinowski J, Klein A, Selber K, et al. The complete genome sequence of the acarbose producer Actinoplanes sp. SE50/110. BMC Genomics. 2012;13(1):112.

(71) CT-15582_GLUCOR_PIS_RI_Avis1_CT15582.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15582_GLUCOR_PIS_RI_Avis1_CT15582.pdf

(72) Brown Dog affair. In: Wikipedia [Internet]. 2020 [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Brown_Dog_affair&oldid=951274969

(73) Schlienger J-L. Histoire des incrétines : Du chien brun au monstre de Gila. /data/revues/19572557/v10i3/S1957255716300712/ [Internet]. 21 juin 2016 [cité 21 avr 2020]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/1065104#N101CC

(74) Kieffer TJ. In Memoriam—John C. Brown, PhD, DSc, FRSC, 1938–2016: Discoverer of GIP and Motilin. Gastroenterology. nov 2017;153(5):1169-71.

(75) Lewin G. Drôles d'histoires de médicaments d'origine naturelle: De A comme Artémisinine à Z comme Ziconotide. BoD - Books on Demand; 2019. 286 p.

(76) Monstre de Gila. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Monstre_de_Gila&oldid=169374923

(77) Eng J. Exendin-3 and exendin-4 polypeptides, and pharmaceutical compositions comprising same [Internet]. US5424286A, 1995 [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://patents.google.com/patent/US5424286A/en

(78) CT-12568_BYETTA_PIS_RI_Avis1_CT12568.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12568_BYETTA_PIS_RI_Avis1_CT12568.pdf

(79) CT-17253_VICTOZA_PIC_REEV_Avis2_CT17253.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17253_VICTOZA_PIC_REEV_Avis2_CT17253.pdf

(80) CT-16841_BYDUREON_PIC_EI_Avis2_CT16841.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16841_BYDUREON_PIC_EI_Avis2_CT16841.pdf

(81) CT-14099_TRULICITY_PIC_INS_Avis2_CT14099.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14099_TRULICITY_PIC_INS_Avis2_CT14099.pdf

(82) Découverte et développement de la dipeptidyl peptidase-4 inhibiteurs - Discovery and development of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors - qwe.wiki [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://fr.qwe.wiki/wiki/Discovery_and_development_of_dipeptidyl_peptidase-4_inhibitors

(83) CT-16580_JANUVIA_PIC_RI_REEV_Avis2_CT16580.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16580_JANUVIA_PIC_RI_REEV_Avis2_CT16580.pdf

(84) CT-13725_EUCREAS-ICANDRA_PIS_RI_Avis1_CT13725.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13725_EUCREAS-ICANDRA_PIS_RI_Avis1_CT13725.pdf

(85) CT-12849_KOMBOGLYZE_AVIS2postaud_CT12849.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12849_KOMBOGLYZE_AVIS2postaud_CT12849.pdf

(86) Inhibiteurs des SGLT2 [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-des-sglt2

(87) Gliflozine. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Gliflozine&oldid=164793460

(88) Netgen. Les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 comme nouveau traitement du diabète : aspects rénaux [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-463/Les-inhibiteurs-du-cotransporteur-SGLT2-comme-nouveau-traitement-du-diabete-aspects-renaux

(89) CT-14270_FORXIGA_PIC_EI_Avis2_CT14273&14270.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14270_FORXIGA_PIC_EI_Avis2_CT14273&14270.pdf

(90) List of medicinal products under additional monitoring. 2017;15. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf

(91) Diabète de type 2 : FORXIGA, premier représentant de la classe des gliflozines [Internet]. VIDAL. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/25027/diabete_de_type_2_forxiga_premier_representant_de_la_classe_des_gliflozines/

(92) Blicklé J-F. La découverte des propriétés glycosuriques de la phloridzine. /data/revues/19572557/v8i5/S195725571470879X/ [Internet]. 24 nov 2014 [cité 1 mai 2020]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/939585

(93) PubChem. Phlorizin [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6072

(94) Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. J Clin Invest. mai 1987;79(5):1510-5.

(95) Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. Diabetes Metab Res Rev. févr 2005;21(1):31-8.

(96) Orphanet: solute carrier family 5 member 2 [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Genes.php?lng=FR&data_id=15516&MISSING%20CONTENT=solute-carrier-family-5-member-2&search=Disease_Genes_Simple&title=solute%20carrier%20family%205%20member%202

(97) Oku A, Ueta K, Arakawa K, Ishihara T, Nawano M, Kuronuma Y, et al. T-1095, an inhibitor of renal Na+-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. Diabetes. 1 sept 1999;48(9):1794-800.

(98) Découverte et développement de gliflozins - Discovery and development of gliflozins - qwe.wiki [Internet]. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: https://fr.qwe.wiki/wiki/Discovery_and_development_of_gliflozins

(99) Hingue K. Pharmacie clinique - Rapport de stage hospitalo-universitaire DFASP2 [Internet]. Disponible sur: https://pdfhost.io/v/HflTp.Cbr_Rapport_de_stage_Hingue_Kvin.pdf

(100) FORXIGA (dapagliflozine), antidiabétique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2572130/fr/forxiga-dapagliflozine-antidiabetique

(101) Guillausseau.pdf [Internet]. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2011/06/Guillausseau.pdf

(102) Goudet J-L. Le Mediator directement mis en cause dans une valvulopathie [Internet]. Futura. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: https://www.futura-

sciences.com/sante/actualites/medecine-mediator-directement-mis-cause-valvulopathie-31429/

(103) Benfluorex. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Benfluorex&oldid=166258033

(104) Rapport AFFSAPS [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/928ba5e27b5568d890aef03fac98855b.pdf

(105) Fournier A, Zureik M. Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France: BENFLUOREX-ATTRIBUTABLE DEATHS IN FRANCE. Pharmacoepidemiol Drug Saf. avr 2012;21(4):343-51.

(106) Yasmin S, Jayaprakash V. Thiazolidinediones and PPAR orchestra as antidiabetic agents: From past to present. European Journal of Medicinal Chemistry. janv 2017;126:879-93.

(107) Nanjan MJ, Mohammed M, Prashantha Kumar BR, Chandrasekar MJN. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. Bioorganic Chemistry. avr 2018;77:548-67.

(108) Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. Curr Diab Rep. déc 2019;19(12):151.

(109) PubChem. Pioglitazone [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4829

(110) Suspension de l'utilisation des médicaments contenant de la pioglitazone (Actos®, Competact®) - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Suspension-de-l-utilisation-des-medicaments-contenant-de-la-pioglitazone-Actos-R-Competact-R-Communique

(111) Boulin R. Traitement du diabète sucré. D. DOIN&Cie. Paris VIe; 1956. 402 p.

(112) Association Française des Diabétiques (Médecins). Guide du diabétique. Expansion Scientifique; 1968. 195 p.

(113) Hémoglobine glyquée. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 21 août 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=H%C3%A9moglobine_glyqu%C3%A9e&oldid=171753843

(114) Boulin R. Le diabète sucré. L'expansion scientifique française; 1950. 121 p.

(115) MADELMONT Y. Incidences sociales du diabète. [Nantes]: Nantes; 1969.

(116) Mes choix de carrière | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/demarches-sociales-et-juridiques/mes-choix-de-carriere

(117) Les métiers [Internet]. Ajd. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/vivre-avec-le-diabete/les-metiers/

(118) ffd_permis_fev_2019_web.pdf [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org/public/wysiwyg/ffd_permis_fev_2019_web.pdf

Vu, le Président du jury,

Docteur BOBIN-DUBIGEON Christine

Vu, le Directeur de thèse,

Docteur BIGOT-CORBEL Édith

Vu, le Directeur de l'UFR,

Professeur Gaël GRIMANDI

UNIVERSITÉ DE NANTES **Année de la soutenance**

2020

Nom – Prénom : HINGUE Kévin

Titre de la thèse :

Histoire des thérapeutiques médicamenteuses du diabète de type 2.

Résumé de la thèse :

Le diabète est une pathologie passionnante, et son histoire très riche renferme des découvertes fondamentales dans la physiopathologie de la maladie, ainsi que des découvertes cruciales dans la prise en charge des sujets.

On trouve également des anecdotes illustrant notre système de santé actuel. Que ce soit à propos de la recherche, des systèmes de vigilance ou de l'évolution de la prise en charge, explorer ou s'intéresser au passé permet de voir le chemin parcouru, l'intrication des diverses avancées scientifiques dans la compréhension de la maladie et la mise à profit des diverses découvertes afin de toujours optimiser les soins prodigués aux patients diabétiques de type 2.

MOTS CLÉS

Diabète, Thérapeutique, Antidiabétiques oraux, Metformine, Sulfamides hypoglycémiants, Patient.

JURY

Président du Jury : Docteur BOBIN-DUBIGEON Christine

Directeur de thèse : Docteur BIGOT-CORBEL Édith

Membres du Jury : Docteur FOUCAUD Emmanuel

Adresse de l'auteur : ***4, Impasse du grand champ, 85670 à Falleron.***