

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

THÈS HONORABLES AVEC
FÉLICITATIONS DU JURY

ANNEE 2003

N° 05

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE NANTES - Santé	
CU	069 951 543
COTE	03 NANT 005P
LOC.	DAG
N° D	522 626

THESE
pour le
DIPLOME D' ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Guillaume LEBON

présentée et soutenue publiquement le 11 février 2003

**Le diabète de type II : prise en charge actuelle de la
maladie et nouvelles perspectives thérapeutiques**

Président : Madame GRIMAUD Nicole, Maître de conférences de Pharmacologie

Membres du Jury : Monsieur PETIT Jean-Yves, Professeur de Pharmacologie

Madame VIGNEAU Caroline, Pharmacien



TABLE DES MATIERES

1 GENERALITES	8
1.1 Histoire de la maladie.....	8
1.2 Définition et classification du diabète.....	9
1.2.1 Intérêt et limites de ces nouveaux critères diagnostiques.....	10
1.3 Epidémiologie.....	11
1.4 Physiopathologie du diabète de type II.....	11
1.4.1 Vue d'ensemble	11
1.4.2 Rappels biochimiques.....	13
1.4.2.1 Sécrétion d'insuline.....	13
1.4.2.2 Sécrétion du glucagon.....	14
1.4.2.3 Transport, utilisation et stockage du glucose	14
1.4.3 Facteurs en cause dans l'hyperglycémie chronique.....	14
1.4.3.1 Anomalies de la sécrétion du pancréas	14
1.4.3.2 Augmentation de la production hépatique de glucose	15
1.4.3.3 Anomalies au niveau musculaire	16
1.4.4 Résistance à l'insuline.	16
1.4.4.1 Compensation par les cellules β	16
1.4.4.2 Rôle du tissu adipeux et de l'obésité.....	17
1.4.5 Facteurs impliqués dans la déficience des cellules β	18
1.4.5.1 Glucotoxicité.....	18
1.4.5.2 Lipotoxicité	20
1.4.5.3 Dépôts amyloïdes	20
1.4.5.4 Autres facteurs	21
1.5 Génétique et environnement.....	22
1.6 Prévention de la maladie.....	23
1.7 Dépistage	24
1.7.1 Repérage des sujets à risque	24
1.7.1.1 Anamnèse familiale.....	24
1.7.1.2 Anamnèse personnelle	24
1.7.1.3 Autres facteurs de risque.....	25
1.7.2 Le dépistage en pratique	25
1.8 Les complications liées au diabète	25
1.8.1 Complications métaboliques aiguës	25
1.8.1.1 Le syndrome hyperosmolaire.....	26
1.8.1.2 Le coma hypoglycémique	26
1.8.1.3 L'acidose lactique	27

1.8.1.4	L'acido-cétose métabolique	27
1.8.2	Complications dégénératives macroangiopathiques.....	27
1.8.3	Complications dégénératives microangiopathiques	28
1.8.3.1	Rétinopathie diabétique.....	28
1.8.3.2	Autres complications ophtalmologiques liées au diabète	29
1.8.3.3	Néphropathie diabétique	29
1.8.3.4	Neuropathie diabétique	29
1.8.4	Le pied diabétique.....	30
2	PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE	34
2.1	Stratégies thérapeutiques.....	34
2.1.1	Objectifs glycémiques	34
2.1.2	Première étape : non pharmacologique.....	34
2.1.3	Monothérapie orale	35
2.1.4	Bithérapie et trithérapie orales.....	35
2.1.5	Insulinothérapie	36
2.1.6	Polythérapie préventive	36
2.2	Les molécules hypoglycémiantes “classiques”	38
2.2.1	Sulfamides hypoglycémiantes	38
2.2.1.1	Structure chimique commune	38
2.2.1.2	Mécanisme d'action	38
2.2.1.3	Hétérogénéité de classe des sulfonylurées	39
2.2.1.4	Pharmacocinétique	39
2.2.1.5	Effets indésirables	41
2.2.1.6	Contre-indications.....	41
2.2.1.7	Interactions médicamenteuses.....	42
2.2.1.8	Utilisations thérapeutiques	42
2.2.1.9	Innovations thérapeutiques parmi les sulfamides hypoglycémiantes	44
2.2.2	Biguanides	45
2.2.2.1	Structure chimique	45
2.2.2.2	Mécanisme d'action	45
2.2.2.3	Pharmacocinétique	46
2.2.2.4	Effets indésirables	46
2.2.2.5	Contre-indications.....	47
2.2.2.6	Interactions médicamenteuses.....	47
2.2.2.7	Utilisations thérapeutiques	48
2.2.2.8	Bénéfices additionnels de la metformine	49
2.2.3	Inhibiteurs des alpha-glucosidases	50
2.2.3.1	Mécanisme d'action	50
2.2.3.2	Pharmacocinétique	50
2.2.3.3	Effets additionnels de l'acarbose et du miglitol.....	51
2.2.3.4	Effets indésirables	52
2.2.3.5	Contre-indications.....	52
2.2.3.6	Interactions médicamenteuses.....	52
2.2.3.7	Utilisations thérapeutiques	53

2.2.3.8	Efficacité clinique	53
2.3	Les glinides.....	54
2.3.1	Répaglinide	54
2.3.1.1	Structure chimique	54
2.3.1.2	Mécanisme d'action	54
2.3.1.3	Pharmacocinétique	56
2.3.1.4	Efficacité clinique	58
2.3.1.5	Effets indésirables	61
2.3.1.6	Interactions médicamenteuses.....	62
2.3.1.7	Indications.....	63
2.3.1.8	Contre-indications.....	64
2.3.1.9	Mode d'administration, posologie et présentation.....	64
2.3.1.10	Avantages et inconvénients du répaglinide	65
2.3.2	Natéglinide.....	66
2.3.2.1	Structure chimique	66
2.3.2.2	Mécanisme d'action	66
2.3.2.3	Pharmacocinétique	67
2.3.2.4	Efficacité clinique	69
2.3.2.5	Effets indésirables	71
2.3.2.6	Indications.....	71
2.3.2.7	Contre-indications.....	72
2.3.2.8	Interactions médicamenteuses.....	72
2.3.2.9	Mode d'administration, posologie et présentation.....	73
2.3.2.10	Place du natéglinide dans le traitement du diabète de type II.....	73
2.3.3	Miglitinide	74
2.3.4	Comparaison des caractéristiques du répaglinide et du natéglinide	75
2.4	Les thiazolidinediones ou glitazones.....	76
2.4.1	Présentation.....	76
2.4.2	Mécanisme d'action des thiazolidinediones	76
2.4.2.1	Etudes préalables sur la sensibilité à l'insuline.....	76
2.4.2.2	Les récepteurs PPARs, cible moléculaire des TZD	77
2.4.2.3	Mécanismes moléculaires de l'action des TZD	79
2.4.2.4	Structure chimique et affinité réceptorielle.....	80
2.4.2.5	Incidence au niveau du tissu adipeux.....	81
2.4.2.6	Incidence au niveau musculaire	83
2.4.2.7	Incidence au niveau hépatique	84
2.4.3	Effets additionnels -établis et potentiels- des thiazolidinediones	85
2.4.3.1	Amélioration de la fonction endothéliale.....	85
2.4.3.2	Effets sur les paramètres lipidiques	86
2.4.3.3	Baisse de la pression artérielle	86
2.4.3.4	Modulation des processus inflammatoires.....	87
2.4.3.5	Effet protecteur potentiel des cellules β	88
2.4.3.6	Utilisations thérapeutiques potentielles, hors diabétologie.....	89
2.4.4	Pioglitazone	90

2.4.4.1	Structure chimique	90
2.4.4.2	Pharmacocinétique	90
2.4.4.3	Efficacité clinique	92
2.4.4.4	Effets indésirables	94
2.4.4.5	Interactions médicamenteuses.....	97
2.4.4.6	Contre-indications	97
2.4.4.7	Précautions particulières d'emploi.....	98
2.4.4.8	Indications, posologie et mode d'administration	99
2.4.5	Rosiglitazone	101
2.4.5.1	Structure chimique	101
2.4.5.2	Mécanisme d'action	101
2.4.5.3	Pharmacocinétique	101
2.4.5.4	Efficacité clinique	103
2.4.5.5	Effets sur le système cardiovasculaire	106
2.4.5.6	Effets sur la progression de la maladie	107
2.4.5.7	Effets indésirables	107
2.4.5.8	Interactions médicamenteuses.....	109
2.4.5.9	Contre-indications	109
2.4.5.10	Mise en garde et précautions particulières d'emploi	109
2.4.5.11	Indications, posologie et mode d'administration.....	109
2.4.6	Comparaison de la rosiglitazone et de la pioglitazone	111
2.4.7	Troglitazone	112
2.4.7.1	Structure chimique	112
2.4.7.2	Pharmacocinétique	112
2.4.7.3	Efficacité clinique	114
2.4.7.4	Effets indésirables	115
2.4.7.5	La troglitazone et l'étude TRIPOD	116
2.4.7.6	Place des glitazones dans le traitement du diabète de type II	117
2.4.7.7	Place des nouveaux antidiabétiques oraux dans les arbres décisionnels	118
2.4.8	Tableau récapitulatif des différentes options thérapeutiques disponibles	118
2.5	Recherche et développement	120
2.5.1	Insulinorésistance et signaux insuliniques.....	120
2.5.1.1	Inhibiteurs des tyrosine-phosphatases.....	120
2.5.1.2	Autres inhibiteurs	122
2.5.2	Insulinorésistance et muscles squelettiques.....	122
2.5.3	Le Glucagon-like Peptide-1	123
2.5.4	L'amyline.....	124
2.5.4.1	Actions de l'amyline	124
2.5.4.2	Etudes cliniques	125
2.5.5	Diabète de type II et thérapie génique	125
CONCLUSION		126
BIBLIOGRAPHIE.....		127

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	Acide aminé
ADA	American Diabetes Association
AFSSAPS	Agence Française de la Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
AGL	Acides gras libres
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ARNm	Acide ribonucléique messager
ASC	Aire sous courbe
ATP	Adénosine triphosphosphate
Ca	Calcium
Cmax	Concentration plasmatique maximale
DPPUS	Diabetes Prevention Program in the United States
FDA	Food and Drug Administration
GIP	Gastric Inhibitory Peptide
GLP-1	Glucagon-Like Peptide 1
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDLc	High Density Lipoprotein cholestérol
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HTA	Hypertension artérielle
IAG	Inhibiteur des alpha-glucosidases
IAPP	Islet Amyloid Polypeptide
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	Indice de masse corporelle
K	Potassium
LDLc	Low Density Lipoprotein cholestérol
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PPAR	Peroxisome Proliferator Activated Receptor
RXR	Récepteur des rétinoïdes
SHG	Sulfamide hypoglycémiant
Tmax	Temps nécessaire pour atteindre Cmax
TNF α	Tumor Necrosis Factor-alpha
TRIPOD	Troglitazone In Prevention Of Diabetes
TZD	Thiazolidinedione
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
ZDF	Zücker Diabetic Fatty

INTRODUCTION

Le diabète de type II devrait représenter un des problèmes de santé publique majeurs du XXI^{ème} siècle. Sa prévalence est importante (2 à 3 millions de diabétiques en France), et en constante augmentation suite au style de vie moderne (mauvaises habitudes alimentaires et sédentarité), mais il se caractérise surtout par les complications sévères qui lui sont associées et réduisent autant la qualité que l'espérance de vie.

La physiopathologie de cette maladie reste imparfaitement comprise, même si l'on sait qu'elle associe primitivement insulino-résistance et déficit insulinosécrétoire.

Or, les antidiabétiques oraux actuels s'avèrent incapables de cibler spécifiquement l'insulino-résistance et, de plus, se révèlent insatisfaisants à plusieurs égards : efficacité limitée dans le temps, effets indésirables, contre-indication limitant leur emploi...

L'arrivée de deux nouvelles classes médicamenteuses, *glinides* et *thiazolidinediones*, vient en partie compenser ces faiblesses. L'ensemble de ces médicaments est d'ores et déjà prescrit aux USA, notamment, mais pour partie seulement en France.

Cette étude vise donc à passer en revue ces nouvelles molécules, afin d'en dégager les principaux avantages et inconvénients, et de définir ainsi leur place au sein de l'arsenal thérapeutique actuel, lorsqu'elles seront disponibles en France.

Nous présenterons auparavant le diabète de type II, et en particulier les données récentes en matière de physiopathologie, avant d'étudier rapidement les classes médicamenteuses utilisées jusqu'alors dans la prise en charge de la maladie.

1^{ère} PARTIE : GENERALITES SUR LE DIABETE

NON INSULINODEPENDANT

1 GENERALITES

1.1 Histoire de la maladie (3)

Dès les premières civilisations, l'homme s'est attaché à mieux connaître ce mal étrange, connu aujourd'hui sous le nom de diabète.

Les Grecs et notamment Galien, furent les premiers à utiliser le terme de diabète pour décrire des personnes assoiffées qui urinaient beaucoup, *diabète* signifiant littéralement en grec « passé au travers » : l'homme était traversé par de grandes quantités d'eau.

Outre l'issue dramatique - à l'époque - du diabète désormais classé comme type I (insulinodépendant), le diabète de type II se manifestait tardivement, par certaines blessures qui ne guérissaient jamais, la gangrène...et le caractère sucré des urines des sujets atteints, décrit par Thomas Willis en 1694 ; qui fut d'ailleurs l'un des premiers à concevoir une prise en charge efficace du diabète, basée sur un régime alimentaire restrictif.

Ce n'est qu'à la fin du 19^{ème} siècle que les deux types de diabètes furent nettement dissociés par Lancereaux, un médecin français.

Par la suite, la découverte essentielle du rôle du pancréas et de l'insuline, et surtout la mise en évidence fortuite de l'action hypoglycémiant des sulfamides (à Montpellier dans les années 1940) constituèrent le point de départ d'une prise en charge du diabète constamment optimisée. L'objectif : prolonger l'espérance de vie des diabétiques en réduisant la survenue des complications engendrées par l'hyperglycémie, aiguë ou chronique.

Depuis lors, la recherche de la normoglycémie est devenue le fil conducteur de la prise en charge du patient diabétique, qu'il soit ou non insulinodépendant.

1.2 Définition et classification du diabète (25)

Le diabète est une maladie métabolique désormais définie par un symptôme biologique, l'**hyperglycémie chronique**.

Ainsi, une glycémie à jeun supérieure à 1.26 g/L (soit 7 mmol/L) ou une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure à 2 g/L (soit 11.1 mmol/L) peut être considérée comme pathologique. La mesure à *deux reprises* de telles valeurs est suffisante pour affirmer le diagnostic, le recours à l'épreuve d'HGPO (HyperGlycémie Provoquée par voie Orale) n'étant plus nécessaire.

Cette nouvelle définition, proposée dès 1997 par les experts de l'ADA (*American Diabetes Association*) et adoptée depuis par l'OMS (*Organisation Mondiale de la Santé*), visait avant tout à simplifier la technique de dépistage (24).

En effet, l'épreuve d'HGPO, relativement complexe à mettre en œuvre, retenait la valeur cible de 2g/L à la deuxième heure pour affirmer le diagnostic, valeur qui s'est révélée correspondre à une glycémie à jeun de 1.26 g/L après plusieurs analyses statistiques.

Parallèlement à ces nouveaux critères diagnostiques, la classification du diabète a également été revue et repose désormais uniquement sur des critères physiopathologiques.

Nouvelle classification (64) :

- Diabète de type I : destruction des cellules β
- Diabète de type II : insulino-résistance et déficit relatif en insuline
- Autres types de diabète :
 - anomalies génétiques (MODY, diabète mitochondrial, diabète lipoatrophique)
 - anomalies sécrétoires (endocrinopathies ; maladies du pancréas exocrine)

- diabète iatrogène
- diabète gestationnel

1.2.1 Intérêt et limites de ces nouveaux critères diagnostiques (25)

L'abaissement du seuil glycémique de 1.40 g/L à 1.26 g/L permet de dépister plus précocement les patients diabétiques et ainsi de retarder le développement ou la progression des complications dégénératives liées à la maladie.

Par contre, cette nouvelle valeur cible de 1.26 g/L entraîne un diagnostic par excès dans environ 20 % des cas et une absence de diagnostic par défaut de l'ordre de 20 %.

De même, la définition du diabète réduite à un signe biologique, l'hyperglycémie, ne considère pas la maladie dans sa globalité puisque certaines des complications diabétiques dont la macroangiopathie, semblent se manifester dès que la glycémie dépasse 1.10 g/L, dès lors qu'il existe un syndrome d'insulinorésistance : la zone de glycémie comprise entre 1.10 et 1.26 g/L signe un état transitoire "d'hyperglycémie à jeun non diabétique" indicateur de risque de survenue d'un diabète de type II mais aussi d'un risque accru de complications vasculaires (25,51).

Remarque : le terme de *diabète non-insulinodépendant* est inexact dans la mesure où le caractère dégénératif de la maladie nécessite souvent un recours à l'insulinothérapie après de longues années d'évolution de la maladie. C'est pourquoi nous emploierons le terme de diabète de type II dans la suite de cette étude, en référence à la nouvelle classification.

1.3 Epidémiologie (13,25 45,46)

Le diabète de type II représente 85 à 90 % de l'ensemble des diabètes, et affecte aujourd'hui 7 % de la population adulte à travers le monde, soit près de 120 millions d'individus (45). Sa fréquence devrait continuer à s'accroître de 6 % par an environ, pour atteindre potentiellement un total de deux à trois cent millions de cas d'ici 2010 (46).

Par ailleurs, il existe une grande variabilité à l'échelon international, influencée par des facteurs génétiques et environnementaux.

Par exemple, le diabète de type II atteint près de 50 % de la population adulte des Indiens Pimas de l'Arizona et près de 20 % des Aborigènes d'Australie, alors que sa prévalence dans les populations caucasiennes varie en général entre 2 et 6 % (45).

Elle est d'environ 4 % en France, ce qui représente 1.8 millions de sujets diabétiques dont 3 à 500 000 s'ignorent. Sa prévalence augmente régulièrement du fait de la sédentarité, de l'obésité et du vieillissement des populations (25), de sorte que le chiffre de trois millions de diabétiques français semble aujourd'hui plus réaliste (13).

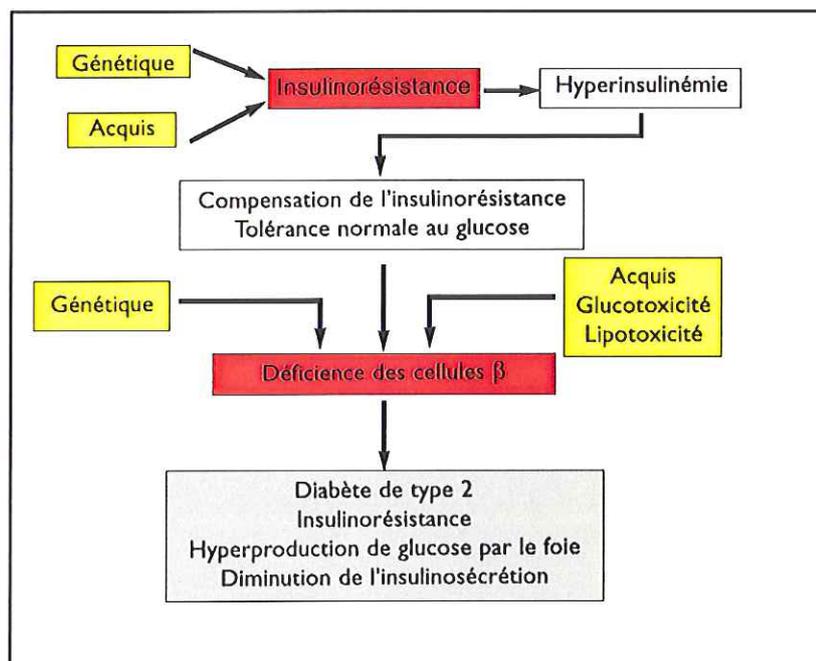
1.4 Physiopathologie du diabète de type II (4,14,19,50,65)

1.4.1 Vue d'ensemble

Le diabète de type II est une maladie très hétérogène qui se caractérise par deux anomalies majeures : une perturbation de la sécrétion des hormones pancréatiques (insuline *et* glucagon), associée à une moindre efficacité de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinorésistance)(19), à savoir le foie, le tissu adipeux et les muscles squelettiques.

La captation du glucose étant par conséquent réduite, une hyperinsulinémie compensatrice se met en place - tant que les cellules β du pancréas demeurent fonctionnelles - afin de maintenir l'homéostasie glucidique.

Lorsque, pour des raisons encore inexplicées, les cellules β ne sont plus en mesure de compenser l'insulinorésistance, le l'hyperglycémie devient manifeste, signant le début de la maladie.



Physiopathologie du diabète de type II (d'après réf. 19)

La contribution relative de l'insulinorésistance ou du défaut de sécrétion insulinique au développement du diabète de type II est actuellement discutée puisque ces deux anomalies sont - très souvent - déjà présentes lorsque le diagnostic est posé. Cependant, il est clair qu'il est virtuellement impossible de développer une hyperglycémie chronique à cause de la seule insulinorésistance (50,65).

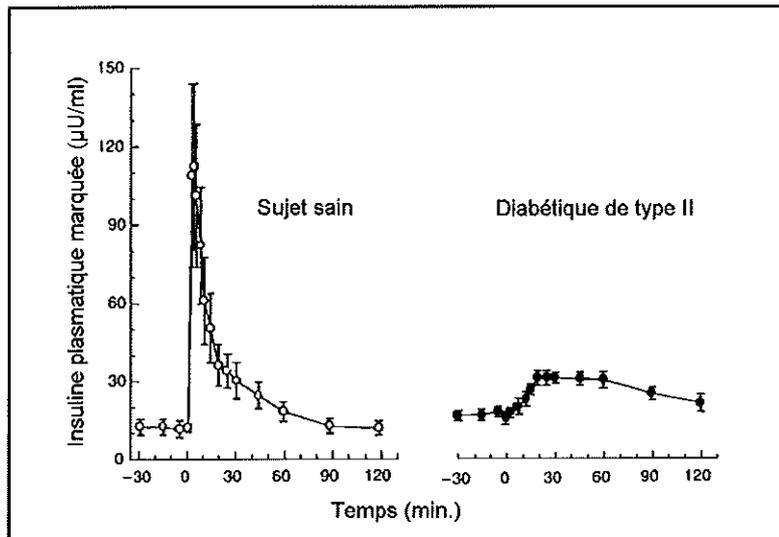
La majorité des auteurs pense que le diabète de type II débute par une insulino-résistance (génétique et/ou acquise) (19), même si des études récentes semblent démontrer le contraire (50) et attribuent plutôt l'origine de la maladie à un défaut des cellules β , primitivement.

1.4.2 Rappels biochimiques (32)

1.4.2.1 Sécrétion d'insuline

L'insuline, hormone hypoglycémisante, est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas en réponse à un stimulus glycémique. Il s'ensuit une réponse biphasique chez le sujet sain : la phase précoce de la sécrétion insulinaire a lieu dans les deux minutes suivant la charge glucosée et s'étend sur dix minutes, alors que la seconde phase persiste tant qu'il y a hyperglycémie.

Chez un patient diabétique, la phase précoce est réduite de façon notable (voire absente), la phase tardive étant en principe conservée mais souvent retardée (50).



Sécrétion insulinaire (d'après réf. 50)

1.4.2.2 Sécrétion du glucagon

Le glucagon est une hormone hyperglycémisante sécrétée par les cellules α du pancréas lorsque la glycémie - trop basse - l'exige. L'insuline exerce un rétrocontrôle négatif sur les cellules α et réciproquement.

1.4.2.3 Transport, utilisation et stockage du glucose (32)

Chez un sujet sain, le glucose est transporté vers les muscles et le tissu adipeux via un transporteur spécifique, GLUT 4, dont l'expression dépend de l'insulinémie.

Au niveau musculaire, le glucose est rapidement phosphorylé par une hexokinase puis stocké sous forme de glycogène grâce à une autre enzyme, la glycogène-synthase, mais il peut également être oxydé pour générer de l'énergie, sous forme d'ATP.

Au sein du tissu adipeux, le glucose est converti en lipides par des enzymes spécifiques de la lipogénèse.

1.4.3 Facteurs en cause dans l'hyperglycémie chronique

1.4.3.1 Anomalies de la sécrétion du pancréas

Comme nous l'avons vu, il existe chez le patient diabétique de type II une diminution quantitative et qualitative de la sécrétion d'insuline, qui aboutit à une *insulinopénie relative* : l'insulinémie, normale voire élevée en valeur absolue, demeure trop basse en regard de la glycémie correspondante.

Ces anomalies sécrétoires seraient liées en partie à une mauvaise reconnaissance du glucose en tant que signal activateur de l'insulinosécrétion (19).

Par ailleurs, en raison du déficit - relatif puis absolu - en insuline, la sécrétion de glucagon est paradoxalement augmentée, puisque les cellules α ne sont plus soumises au rétrocontrôle négatif exercé par l'insuline (19,32).

1.4.3.2 Augmentation de la production hépatique de glucose

Le foie joue un rôle essentiel dans la régulation de la glycémie, post-prandiale en particulier : en effet, d'un état où il produit du glucose à jeun, il est capable d'orienter rapidement son métabolisme vers une captation du glucose en réponse au repas.

Chez un sujet normal, l'hyperglycémie post-prandiale est donc limitée, grâce aux caractéristiques de l'insulinosécrétion et à la bonne sensibilité des cellules musculaires et hépatiques à l'action de l'hormone (61).

Chez un diabétique de type II, la production hépatique de glucose est augmentée en période post-absorptive et résulte d'une augmentation de la néoglucogénèse, la glycogénolyse n'étant pas augmentée (19).

Ce phénomène est attribuable principalement à deux facteurs : d'une part, l'hyperglucagonémie, qui stimule la néoglucogénèse secondairement à l'augmentation de l'expression de gènes codant pour des enzymes clés de cette voie métabolique ; d'autre part, la présence de concentrations élevées d'acides gras libres (AGL) chez les sujets diabétiques obèses pourrait être impliquée, dans la mesure leur oxydation hépatique fournit un ensemble de cofacteurs indispensables au bon fonctionnement de la néoglucogénèse (19).

1.4.3.3 Anomalies au niveau musculaire

Le transport et l'utilisation du glucose par le muscle squelettique sont simultanément affectés chez le sujet diabétique. Le transport du glucose résulte d'une translocation de transporteurs spécifiques du glucose, *Glut 4* (19). Or, l'expression de ce transporteur membranaire est fortement augmentée par l'insuline : en conséquence, le flux de glucose vers le muscle est diminué chez un diabétique, aggravant encore l'hyperglycémie.(32)

En outre, la synthèse du glycogène musculaire est réduite en raison d'un défaut d'activation de l'enzyme glycogène-synthase, elle-même activée indirectement par l'insuline (19).

Enfin, il est probable que des taux élevés d'AGL, en diminuant l'utilisation musculaire du glucose, contribuent également à l'hyperglycémie.

1.4.4 Résistance à l'insuline.

1.4.4.1 Compensation par les cellules β

Par définition, l'insulinorésistance correspond à une sensibilité tissulaire réduite vis à vis de l'action de l'insuline, et nécessite donc une sécrétion accrue de cette hormone pour maintenir l'état de normoglycémie (23,50).

L'insulinorésistance constitue la première anomalie quantifiable chez les patients à risque de développer un diabète (23) ; elle est en outre étroitement liée à la fonction sécrétoire des cellules β (14).

Bien qu'elle contribue de façon certaine au diabète de type II, la résistance à l'insuline n'y est pas systématiquement associée. En effet, certaines formes de diabète non insulino-dépendant ne font pas apparaître cet état d'insulinorésistance. C'est le cas du diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), qui survient avant l'âge de 25 ans

dans un contexte familial (25). Les individus atteints de MODY ont un niveau d'intolérance au glucose relativement faible voire absent mais parfois suffisant pour conduire à un diabète, ce qui souligne l'importance relative de la déficience des cellules β dans l'étiopathogénèse de la maladie (4).

1.4.4.2 Rôle du tissu adipeux et de l'obésité

Le lien de causalité entre obésité et insulino-résistance (4,23,43) est aujourd'hui une évidence, mais amène certaines interrogations : quels sont les facteurs responsables et à quel niveau physiologique interviennent-ils ? En complément des AGL dont le rôle est clairement mis en avant, l'implication de divers peptides libérés par les adipocytes, les adipocytokines, semble se confirmer au fil des études (23,67).

Par exemple, la *leptine*, produite via l'expression du gène *ob*, semble interférer avec la signalisation de l'insuline, ces observations demeurant controversées (42,67).

Une autre adipocytokine, le *TNF α* (facteur de nécrose tumorale α), peut être mise en cause dans l'insulino-résistance, puisque son expression dans le tissu adipeux est augmentée chez les sujets obèses (67). La concentration plasmatique de cette cytokine étant cependant très basse, il est probable qu'elle agisse par un mécanisme paracrine (19,67).

Récemment, deux nouvelles cytokines ont été identifiées: l'adiponectine et la résistine.

L'*adiponectine* est une protéine dont la concentration plasmatique est voisine de 5 $\mu\text{g/ml}$, celle-ci étant corrélée positivement avec la sensibilité à l'insuline (67) : elle diminue significativement quand la tolérance au glucose se dégrade, mais s'accroît après une perte de poids. Bien qu'il s'agisse d'un "produit" du tissu adipeux, l'adiponectine voit sa concentration diminuer à mesure que l'obésité se développe et que l'insulino-résistance augmente (23). En outre, l'administration intraveineuse d'adiponectine recombinante à des

modèles animaux insulino-résistants leur permet de retrouver une sensibilité normale à l'insuline (67).

Cet effet bénéfique serait en partie imputable à la baisse des taux de triglycérides musculaires et hépatiques (23).

La *résistine*, au contraire, majore l'insulino-résistance (23,67). Sa neutralisation par des anticorps spécifiques, chez la souris, donne des résultats concluants mais on ne sait pas encore si un tel procédé est applicable à l'homme (67).

En définitive, contrairement aux autres adipocytokines déjà identifiées, l'adiponectine semble avoir un effet protecteur vis à vis de l'insulino-résistance et du diabète de type II.

1.4.5 Facteurs impliqués dans la déficience des cellules β

A ce jour, trois principaux facteurs ont été associés à l'atteinte progressive des cellules β observée cliniquement lors de la transition d'une tolérance normale au glucose vers le diabète de type II, à savoir : glucotoxicité, lipotoxicité et présence de dépôts amyloïdes (14).

1.4.5.1 Glucotoxicité

Il est désormais clairement établi que l'hyperglycémie chronique contribue directement au développement de la résistance à l'insuline au niveau extra-hépatique (50). En outre, de nombreuses études animales ont permis d'établir une relation directe entre l'hyperglycémie prolongée et une atteinte sévère de la réponse sécrétoire des cellules β (14), à la fois qualitativement et quantitativement.

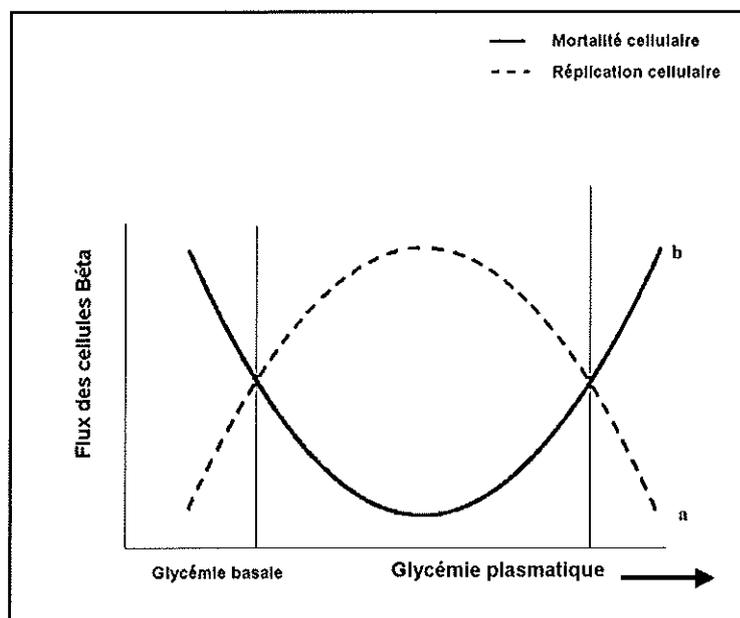
L'effet délétère de cette exposition prolongée des tissus à des glycémies élevées a donc été désigné par le terme de "glucotoxicité" (14,19).

Bien que l'atteinte des îlots pancréatiques de Langerhans ne fasse aucun doute, on ne sait pas encore si le déclin de la sécrétion insulinique résulte d'une réduction du nombre de cellules β , du dysfonctionnement d'un certain nombre d'entre-elles, ou de la combinaison de ces deux phénomènes (34).

Un modèle mathématique spécifique a donc été développé récemment, afin d'étudier les interactions complexes existant entre l'insuline, le glucose et la masse des cellules β . Les créateurs de ce modèle suggèrent une nouvelle interprétation du concept de *glucotoxicité*.

Ainsi, plutôt qu'un inducteur de mort cellulaire ou un perturbateur de la réplication des cellules β , le phénomène de glucotoxicité devrait être considéré comme la capacité du glucose à causer un déséquilibre entre réplication et mort cellulaire (14).

La population des cellules β n'est en effet pas statique, mais déterminée par un équilibre entre prolifération et mort cellulaire (apoptose ou nécrose)



Prolifération et mort des cellules β en fonction de la glycémie (d'après réf. 14)

1.4.5.2 Lipotoxicité

La majorité des diabétiques de type II présente des taux élevés d'AGL ainsi qu'une obésité. Dans les adipocytes notamment, ces acides gras libres peuvent être utilisés comme source d'énergie (oxydation) ou alors être convertis en triglycérides (lipogénèse).

Les recherches menées sur un modèle animal particulier, le rat obèse *et* diabétique ZDF, ont mis en évidence une forte augmentation du contenu des îlots en triglycérides, parallèlement à une détérioration des cellules β . D'autres travaux sur ces mêmes rats ont révélés des taux d'apoptose (mort cellulaire programmée) bien supérieurs en présence d'un excès de triglycérides (14).

Cette apoptose serait favorisée par la formation -induite par les triglycérides- de monoxyde d'azote et de céramides, composés fortement cytotoxiques (4,19). Cependant, les résultats obtenus lors d'une étude récente (Cnop *et al*, 2001) sur des rats normaux démontrent qu'il existe une relation inverse entre l'accumulation de triglycérides et le taux de mortalité des cellules β .

1.4.5.3 Dépôts amyloïdes (4,14,34)

Ces dépôts, composés principalement d'un polypeptide amyloïde spécifique, l'IAPP (pour Islet Amyloid Polypeptide) ou encore amyline, sont retrouvés chez plus de 90 % des diabétiques de type II (4,34).

Ce polypeptide de 37 acides aminés, l'amyline, est en réalité un produit de sécrétion normal de la cellule β qui est co-sécrète avec l'insuline (14), mais qui pour une raison encore inconnue, provoque des dépôts indésirables au sein des cellules β .

Cependant, des souris transgéniques -exprimant l' IAPP- ont permis de constater qu'une alimentation riche en graisse perturbait la production d'amyline, avec pour conséquence un accroissement de ces dépôts, conduisant à une hyperglycémie (4).

En outre, il apparaît que ce processus se manifeste très tôt dans l'évolution de la maladie, avec pour conséquence une baisse progressive de la masse globale des îlots de Langerhans, principalement au niveau des cellules β (14), conduisant de façon inéluctable à un défaut de sécrétion insulinaire.

1.4.5.4 Autres facteurs

Réduction de la masse des cellules β

Plusieurs études post-mortem chez l'homme ont rapporté une réduction de 40 à 60 % de la masse des cellules β , qui serait attribuable aux dépôts amyloïdes (14,34). Hypothèse que certains tests réfutent, la masse des cellules β n'étant pas significativement différente entre diabétiques de type II et sujets sains (sauf dans un sous-groupe insulino-requérant où celle -ci était effectivement réduite (4)). Les études animales menées en parallèle semblent démontrer primitivement une augmentation de la masse cellulaire β , suite à la progression de l'insulinorésistance et à l'élévation de la glycémie, avant une perte irréversible de cellules β , liée au caractère dégénératif de la maladie.

Hyperproinsulinémie (4,34)

A l'état normal, le précurseur de l'insuline, la *proinsuline* (PI), est scindé en produits intermédiaires par des endopeptidases spécifiques (PC 2 et PC 3) avant la conversion finale en insuline et peptide C.

Chez les sujets diabétiques, il existe une augmentation du rapport (proinsuline)/(insuline) comparativement aux sujets sains, cet excès de proinsuline étant le reflet d'une atteinte des cellules β (4).

Pourtant, chez des sujets insulino-résistants et obèses, la production de proinsuline est quasi-normale, ce qui suggère qu'il existe chez les diabétiques de type II un défaut de clivage de la PI en insuline (34). Par ailleurs, des études longitudinales menées sur des sujets à haut risque de développer un diabète, à savoir japonais et américains, ont montré après cinq années de suivi une corrélation entre l'élévation du taux de PI et l'apparition d'un diabète de type II (4) : l'hyperproinsulinémie doit donc être considérée comme un marqueur prédictif du risque de développer un diabète de type II.

1.5 Génétique et environnement

Il est généralement admis que la pathogénèse de la maladie est associée à un ensemble de facteurs génétiques et environnementaux. L'origine génétique du diabète de type II n'a pu être caractérisée que chez un petit nombre de patients, dont les patients atteints du diabète MODY (50), ce dernier étant une forme *monogénique*.

En outre, une large majorité des patients diabétiques de type II (70 à 85 %) semble avoir un héritage *polygénique* qui agit de concert avec des facteurs environnementaux ou acquis : la sédentarité, le surpoids ou encore le tabac sont clairement identifiés comme potentialisateurs du risque de développer la maladie. Les gènes candidats ne sont pas encore connus (64).

Cependant, le polymorphisme de l'acide aminé *Pro12/Ala* au niveau du récepteur PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) a été récemment associé au diabète de type II (8) : en effet, les individus homozygotes pour l'allèle *Pro12* sont plus sujets à

l'insulinorésistance que ceux qui possèdent l'allèle *Ala12*, et auraient 1,25 fois plus de risque de développer un diabète.

Des variations génétiques au niveau de l'encodage du gène *calpain-10*, une cystéine protéase exprimée de façon ubiquitaire, semblent étroitement associée au diabète de type II, augmentant jusqu'à trois fois le risque de diabète par des interactions au niveau des cellules β , du muscle et du tissu adipeux (8). Les îlots de diabétiques montrent par ailleurs une baisse du taux de transcription du gène de l'insuline.

1.6 Prévention de la maladie (69)

Devant l'augmentation rapide - quasi épidémique - du nombre de cas de diabète, il apparaît urgent d'établir un plan de prévention. Sinon, les coûts financiers engendrés par la maladie pourraient à terme absorber une grande partie des budgets de santé. L'étude récente DPPUS (*Diabetes Prevention Program in the United States*) a prouvé qu'en trois ans, un changement du mode de vie (incluant régime et exercice physique) réduisait le risque de progression de l'intolérance au glucose vers le diabète de 58 %, ce que d'autres études à grande échelle ont confirmé dans d'autres pays.

Néanmoins, ceci ne semble pas suffisant pour prévenir tous les cas de diabète : la célèbre étude UKPDS, publiée dans *The Lancet* en septembre 1998, a mis en évidence une altération importante des cellules β au stade même de l'intolérance au glucose. De plus, on ne sait pas encore si l'instauration d'un traitement à ce stade (metformine, thiazolidinediones) pourrait s'avérer efficace pour prévenir les risques cardiovasculaires liés au diabète, et ainsi limiter la mortalité qui en résulte.

1.7 Dépistage (51,62)

Environ 800 000 sujets vivent en France avec une glycémie à jeun supérieure à 1.26 g/L qu'ils ignorent (51). Le diabète de type II demeure souvent silencieux pendant de longues années : le retard diagnostique est en moyenne de cinq ans. Le patient est en effet asymptomatique tant que l'hyperglycémie reste modérée (inférieure à 3 g/L). Ces malades, qui ne bénéficient pas d'une prise en charge correcte, sont particulièrement exposés au risque de survenue de complications liées à l'hyperglycémie prolongée.

1.7.1 Repérage des sujets à risque

1.7.1.1 Anamnèse familiale

L'existence d'une prédisposition génétique au développement d'un diabète de type II est incontestable. Ainsi, on retrouve souvent des antécédents de diabète de type II chez les parents du premier degré : tout sujet dont l'un des parents est atteint devra donc être soumis à une surveillance régulière.

1.7.1.2 Anamnèse personnelle

Le risque de voir apparaître une hyperglycémie chronique étant proportionnel à la durée de l'obésité, on interrogera donc le sujet sur son histoire d'excès pondéral éventuel. En outre, chez les sujets féminins, il convient de rechercher des antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie (poids de naissance de l'enfant > 4 kg) : environ un tiers des femmes concernées évolueront à terme vers un diabète de type II.

1.7.1.3 Autres facteurs de risque

Outre l'obésité, un diabète gestationnel ou encore le syndrome des ovaires polymicrokystiques chez la femme, qui sont des marqueurs cliniques du risque d'évolution vers un diabète de type II, on peut également rechercher la présence du syndrome métabolique (ou *syndrome X*), associant un ensemble de signes biologiques à même de quantifier indirectement le niveau d'insulinorésistance (62).

Ce syndrome caractéristique regroupe notamment : une dyslipidémie (avec une hypertriglycéridémie > 250 mg/dl et un taux de HDLc < 35 mg/dl), une hyperuricémie (surtout chez les hommes), une stéatose hépatique, ou encore une hypertension artérielle voire une hypercoagulabilité...en plus de l'obésité viscérale et de l'hyperinsulinisme (62,69).

1.7.2 Le dépistage en pratique (51)

En raison de son coût, le dépistage doit être ciblé et réservé aux sujets à haut risque de développer la maladie, de plus de quarante ans en particulier.

Le prélèvement sanguin est réalisé après huit à douze heures de jeûne, sur plasma veineux, et sera répété tous les deux à trois ans chez les sujets à risque.

1.8 Les complications liées au diabète

1.8.1 Complications métaboliques aiguës

Elles se manifestent essentiellement par la survenue de comas.

1.8.1.1 Le syndrome hyperosmolaire (32)

Ce syndrome se rencontre essentiellement chez les patients diabétiques âgés souffrant d'insuffisance rénale chronique (à des degrés variables) et qui, de plus, présentent un déficit d'apport en eau associé des pertes excessives liées à une hyperthermie.

Dans cette situation, la production de glucose dépasse largement son utilisation (sédentarité) et son excrétion urinaire : l'hyperglycémie devient manifeste (> 800 mg/dL) et s'accompagne d'une aggravation de l'insuffisance rénale (défaut de perfusion), avec une importante déshydratation globale : ces anomalies combinées entraînent une hyperosmolalité plasmatique.

Il y a alors perte de conscience en raison de la plasmolyse (neuronale surtout) et de l'hypovolémie, pouvant aboutir à un coma. La mortalité dépasse 15 %.

1.8.1.2 Le coma hypoglycémique (25,32)

Il survient le plus souvent chez le diabétique de type II traité soit par l'insuline, soit par les sulfamides hypoglycémifiants. Cette hypoglycémie est fréquente et grave, voire mortelle sur certains terrains : alcoolisme, insuffisance rénale, dénutrition, grand âge.

Symptômes de l'hypoglycémie : palpitations, tremblements, sueurs palmaires, pilo-érection, pâleur, troubles visuels, troubles de l'équilibre, convulsions...

L'hospitalisation s'avère indispensable, en raison notamment de la durée d'action prolongée des sulfamides hypoglycémifiants : il est alors nécessaire de maintenir une perfusion de sérum glucosé à 5 ou 10 % pendant 24 à 48 heures.

1.8.1.3 L'acidose lactique (25)

Sa fréquence est extrêmement faible, pour autant que les contre-indications relatives à l'emploi des biguanides soient respectées. Cependant, son diagnostic étant difficile, la survenue d'une acidose lactique s'avère mortelle dans plus de 50 % des cas.

1.8.1.4 L'acido-cétose métabolique

Elle survient le plus souvent chez le diabétique de type I, mais aussi (dans 10 à 15 % des cas) chez le diabétique de type II en situation de stress biologique (infection, intervention chirurgicale...)(25). Elle se caractérise par un $\text{pH} < 7.2$ et une hyperglycémie $\geq 3 \text{ g/L}$ (16.7 mmol/L) et entraîne un coma dans 10 % des cas environ (64).

Le patient diabétique est par ailleurs très sensible à tout type d'infections. L'équilibre de l'organisme est en effet perturbé par les modifications de composition des fluides biologiques, où la concentration en glucose est excessive : ces anomalies provoquent une dépression des fonctions des polynucléaires et des phagocytes, ce qui favorise l'émergence d'infections bactériennes, virales ou fongiques (32).

1.8.2 Complications dégénératives macroangiopathiques

La macroangiopathie diabétique est définie par l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 microns. Elle associe à la fois les lésions de l'athérosclérose " classique" (mais plus diffuses) et celles de l'artériosclérose qui sont la conséquence de l'hyperglycémie (24). Environ 75 % des diabétiques décèdent de macroangiopathie, dont 50 % d'ischémie myocardique.

Les principaux facteurs de risque sont pourtant les mêmes que dans la population générale (HTA, dyslipidémie, tabagisme...). Le diabète semble donc potentialiser les facteurs de risque d'athérosclérose (25) et en aggraver les lésions, à cause probablement de l'hyperglycémie et de la néphropathie qui lui sont souvent associées.

1.8.3 Complications dégénératives microangiopathiques

1.8.3.1 Rétinopathie diabétique

La cécité frappe vingt fois plus les patients diabétiques que la population générale (32). La rétinopathie est déjà présente dans 10 à 20 % des cas au moment du diagnostic de la maladie, la baisse d'acuité visuelle n'étant réellement perceptible par le malade qu'à un stade avancé (24).

Ainsi, on distingue deux grands types de lésions :

- Des lésions non prolifératives (les premières à être détectables) sous la forme de microanévrismes qui peuvent se compliquer suite à l'apparition d'exsudats et d'hémorragies rétinienne, évoluant en phénomènes ischémiques.
- Des lésions prolifératives, résultant du développement de petits vaisseaux et de tissus fibreux à la surface rétinienne et papillaire. Celles ci aboutissent à la perte progressive d'acuité visuelle, en raison notamment de la présence d'un œdème maculaire.

Le traitement fait appel au laser : la photocoagulation est indiquée au stade de la rétinopathie proliférante débutante et de la maculopathie œdémateuse, mais l'ischémie ne répond à aucun traitement (24,32).

1.8.3.2 Autres complications ophtalmologiques liées au diabète (12)

En dehors de ces problèmes rétinien redoutés, peuvent également survenir chez les sujets diabétiques d'autres pathologies oculaires aux conséquences parfois bénignes, mais souvent gravissimes. On peut citer notamment : troubles de la vision des couleurs, atteintes oculomotrices, les affections comme la cataracte ou la neuropathie optique, qui, bien qu'également présentes dans la population générale, sont favorisées par le diabète.

1.8.3.3 Néphropathie diabétique (25,32)

La filtration glomérulaire (FG) augmente dès l'apparition de l'hyperglycémie, en parallèle au développement d'une sclérose du glomérule rénale favorisant les phénomènes artériosclérotiques et l'hypertension artérielle. A un stade plus avancé, on observe une diminution de la FG et l'apparition d'une microalbuminurie (> 50 mg/24 h.) (32), cette dernière témoignant surtout d'un risque cardio-vasculaire accru (plutôt que du risque d'insuffisance rénale comme dans le diabète de type I).

La prévalence de cette microalbuminurie est de 20 à 30 % des diabétiques de type II, et environ 20 % d'entre eux seront atteints d'insuffisance rénale terminale, nécessitant le recours à la dialyse.

La prise en charge initiale vise donc à équilibrer le diabète et la tension artérielle, afin de retarder cette échéance.

1.8.3.4 Neuropathie diabétique (24,25,32)

On distingue trois grands types de neuropathies, dont la prévalence globale est estimée à 50 %, après vingt ans d'évolution du diabète de type II : les neuropathies démyélinisantes distales sensitivomotrices ou polyneuropathies (les plus fréquentes), les

mononeuropathies et les neuropathies autonomes. L'hyperglycémie est, là encore, à l'origine de ces lésions : elle induit probablement d'une hypoxie et une ischémie endoneuronale, aggravées par des anomalies au niveau du transport axonal, un déficit relatif en divers facteurs de croissance nerveux, ainsi que des déficiences membranaires. La prévention repose donc sur un contrôle strict de la glycémie, les lésions étant irréversibles une fois déclarées.

Le traitement est avant tout symptomatique : il est axé sur la prise en charge de la douleur et la compensation des troubles végétatifs (digestifs, cardiovasculaires entre autres) (24,25).

Des essais cliniques avec des gangliosides, des facteurs de croissance nerveux et insuliniques sont actuellement en cours.

1.8.4 Le pied diabétique (25,32)

On dénombre en France environ 8000 amputations annuelles dues au diabète de type II, et on sait que 5 à 10 % des diabétiques seront un jour victimes d'amputation.

Le pied diabétique concentre en effet les conséquences de la plupart des complications qu'inflige la maladie.

Du fait de la neuropathie qui supprime la perception douloureuse, le patient ne découvre la lésion originelle (oncle incarné, durillon, ulcération par simple frottement...) que fortuitement, d'où un retard de prise en charge. En outre, il existe un auto-entretien de ces lésions en raison de troubles sensitivomoteurs qui induisent des points d'appui anormaux et des anomalies microvasculaires caractéristiques du diabète (vascularisation diminuée).

La prévention de l'amputation passe avant tout par l'éducation du patient, au travers de quelques règles simples : maintien d'un bon contrôle glycémique, arrêt du tabac, en plus de l'hygiène et de l'examen quotidien des pieds ; le choix des chaussures étant bien sûr capital. Le niveau de risque podologique, établi par le médecin selon une échelle nationale, détermine la fréquence des examens podologiques de contrôle et un recours éventuel à des soins de pédicurie.

L'ensemble des paramètres pris en compte lors des consultations régulières de diabétologie sont résumés dans le tableau suivant : (d'après réf. 41)

PARAMETRES DE SURVEILLANCE
Examens trimestriels
Poids Pression artérielle dyastolique et systolique Etat des pieds Hémoglobine glyquée (HbA1c) Glycémie plasmatique à jeun Dosage des lipides, si dyslipidémie connue
Bilan annuel
<i>Examen clinique</i> : poids, pression artérielle, angor, axes vasculaires, réflexes ostéo-tendineux, sensibilité superficielle et profonde, état des pieds, état bucco-dentaire, tabac Hémoglobine glyquée Cholestérol total, HDLc et LDLc (calculé) Triglycérides Créatininémie Recherche d'une micro-albuminurie ECBU (examen cyto bactériologique des urines) ECG (électrocardiogramme) Transaminases hépatiques (ALAT, ASAT) Fond d'œil (angiographie rétinienne si besoin)

2^{ème} PARTIE :

PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE

2 PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE

L'objectif du traitement du diabète de type II est double : faire disparaître certaines manifestations gênantes liées à l'hyperglycémie (syndrome polyuro-polydypsique...) et surtout prévenir les complications dégénératives micro et macro-angiopathiques (45).

2.1 Stratégies thérapeutiques (21,45)

2.1.1 Objectifs glycémiques (21,64)

Conformément aux recommandations de l'ANAES et de l'AFSSAPS, les objectifs glycémiques à atteindre sont exprimés en terme d'**hémoglobine glyquée HbA1c**. Le taux d' HbA1c est en effet le reflet cumulatif des glycémies antérieures sur une période de 3 mois.

L'objectif optimal correspond à un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 6,5 %.

Si la valeur d'HbA1c est comprise entre 6.6 et 8 %, une modification du traitement sera laissée à l'appréciation du clinicien en fonction du rapport bénéfice/risque.

En outre, au-dessus de 8%, une modification de traitement est recommandée.

Ces données devront être adaptées en fonction du contexte médico-social.

2.1.2 Première étape : non pharmacologique

Le régime, l'exercice physique et la perte de poids associée sont au centre de la prise en charge initiale de la maladie. Les patients diabétiques obèses voient en effet s'améliorer le fonctionnement des cellules β et la résistance à l'insuline sous restriction calorique (32), alors que même les diabétiques non obèses peuvent espérer obtenir un meilleur contrôle glycémique par le biais de mesures hygiéno-diététiques simples.

La première consiste à fractionner l'alimentation en trois petits repas et trois collations de manière à mieux répartir l'apport de glucides et ainsi limiter l'hyperglycémie post-prandiale, mais la mesure la plus efficace réside dans le choix judicieux de ces derniers (61), selon leur index glycémique. En outre, l'apport de fibres alimentaires solubles peut être bénéfique, celles-ci diminuant la vitesse d'absorption des aliments.

Enfin, parce qu'elle améliore notamment la sensibilité tissulaire à l'insuline, la pratique régulière d'une activité physique demeure indispensable (45). Si, malgré ces mesures, les glycémies restent trop élevées, une prise en charge médicamenteuse s'impose.

2.1.3 Monothérapie orale

Elle doit être mise en route si l' HbA1c est supérieure à 6.5 % (sur deux contrôles successifs effectués à 3 ou 4 mois d'intervalle), malgré les mesures hygiéno-diététiques.

Le traitement de première intention sera adapté aux caractéristiques cliniques du malade (choix de la molécule selon l'existence ou non d'une surcharge pondérale (IMC), entre autres critères), et pourra bien entendu être revu s'il s'avère gênant pour le malade (effets indésirables) ou inefficace.

2.1.4 Bithérapie et trithérapie orales

En cas d'échec de la monothérapie primaire voire secondaire, on a alors recours une association de deux (voire trois) antidiabétiques oraux dont les mécanismes d'action sont complémentaires, l'un agissant sur l'insulinosécrétion et l'autre sur l'insulinorésistance.

2.1.5 Insulinothérapie

Lorsque la réponse aux traitements ci-dessus n'est plus satisfaisante, un recours à l'insulinothérapie est nécessaire. Celle-ci n'est cependant réellement efficace que chez les patients non obèses et peu insulino-résistants (32).

L'insulinothérapie peut être soit transitoire, en cas d'infection, de grossesse ou d'intervention chirurgicale, soit définitive lorsque le patient est devenu insulino-requérant à cause du caractère dégénératif de la maladie.

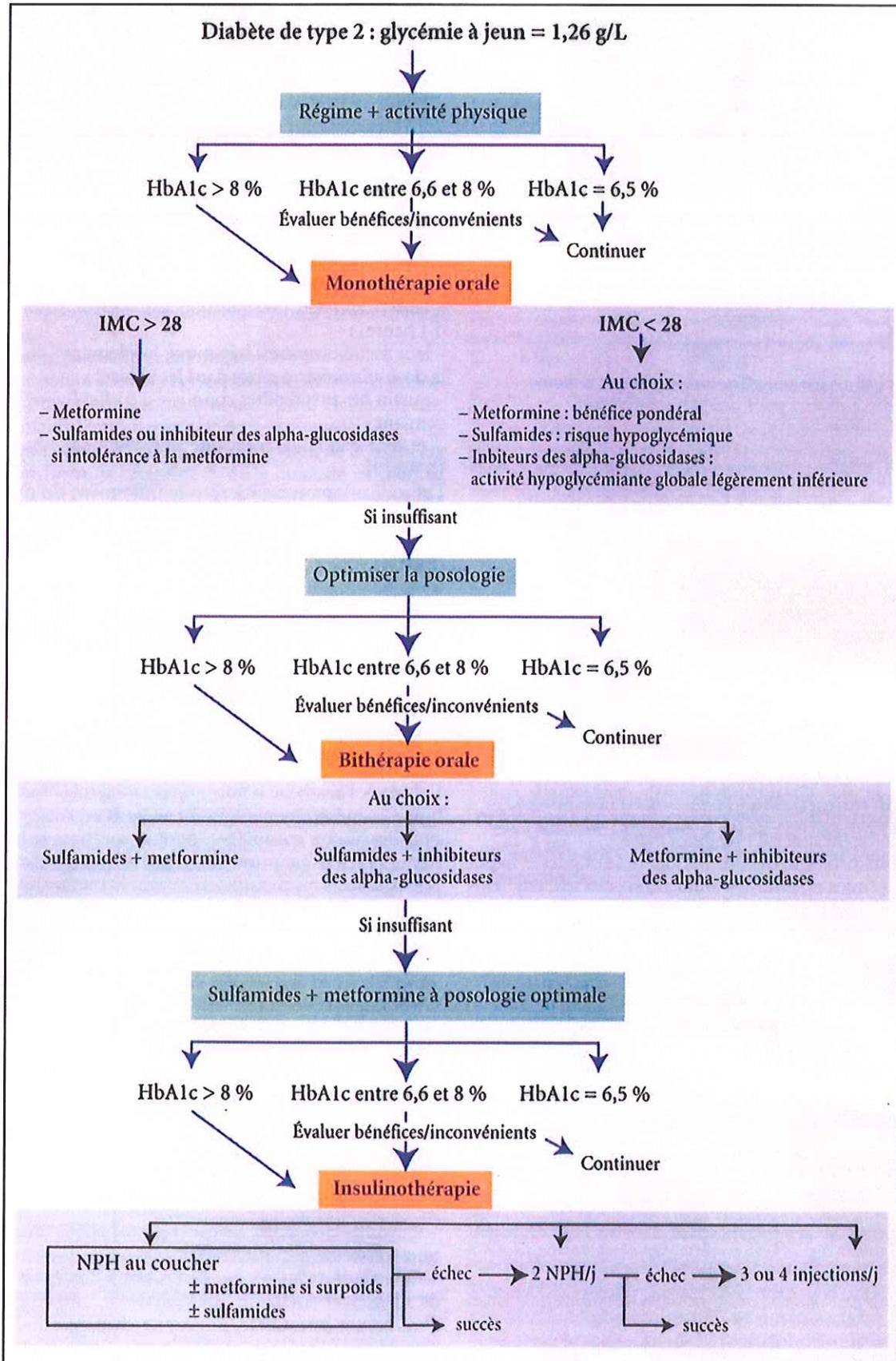
2.1.6 Polythérapie préventive (55)

En dépit de schémas thérapeutiques bien établis, il semble que les modalités de la prise en charge initiale du diabète soient actuellement sujettes à controverse : « Faut-il instaurer immédiatement une polythérapie chez le sujet nouvellement diagnostiqué ? ».

Le Professeur Slama estime qu'il est temps d'innover, et à ce titre, propose une polythérapie préventive d'emblée associant IEC, statines et aspirine à petite dose (75 mg/jour) en plus d'une polychimiothérapie hypoglycémiante associant deux ou trois antidiabétiques oraux. Certaines études confirment les bénéfices d'une bithérapie précoce, en raison notamment d'effets indésirables moindres par rapport à ceux rencontrés lors d'une monothérapie à forte dose ; l'efficacité thérapeutique serait en outre supérieure (56).

Pour d'autres spécialistes cette polythérapie ne semble pas réaliste, parce que les patients diabétiques sont souvent mal-observants par nature, et que leur susceptibilité individuelle face aux complications est très variable. La prise en charge doit donc être personnalisée. Quant à l'ANAES et l'AFSSAPS, leurs recommandations vont dans le sens d'une polythérapie...(55).

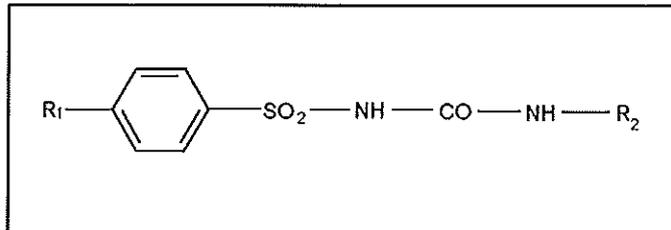
Tableau des recommandations de l'ANAES (2000), (d'après réf. 13)



2.2 Les molécules hypoglycémiantes “classiques”

2.2.1 Sulfamides hypoglycémiants

2.2.1.1 Structure chimique commune (68)



2.2.1.2 Mécanisme d'action (33,45)

Les sulfamides hypoglycémiants (SHG), ou sulfonylurées, exercent principalement leur activité au niveau du pancréas : ils stimulent l'insulinosécrétion par des cellules β de Langerhans, suite à leur liaison réceptorielle et l'interaction avec les canaux potassiques ATP-dépendants (K_{ATP}).

Les canaux potassiques ATP-dépendants (32,64)

Ceux-ci ont une structure octamérique et sont constitués de deux sous-unités :

- un canal potassique (*Kir6.x*), comprenant également 4 sous-unités
- un récepteur membranaire aux sulfonylurées (*SUR*), avec 4 sous-unités.

Ces canaux K_{ATP} sont largement exprimés dans le muscle, les tissus nerveux et endocrines.

Les SHG se lient à leur récepteur spécifique *SUR1*, à la surface des cellules β , ce qui conduit à la fermeture de canaux-potassium ATP dépendants (K_{ATP}) localisés sur les

membranes cellulaires β : il se produit alors une polarisation membranaire, à l'origine d'une entrée massive d'ions Ca^{2+} au niveau intracellulaire, provoquant l'exocytose d'insuline.

En outre, il existe des différences notables concernant la cinétique de liaison des SHG à ces sous-unités régulatrices, à l'origine d'une certaine hétérogénéité d'action.

2.2.1.3 Hétérogénéité de classe des sulfonylurées (9)

Parmi les SHG les plus couramment utilisés, le glibenclamide et le glimépiride agissent essentiellement sur la phase tardive de la sécrétion insulínique, et possèdent des métabolites actifs. En outre, leur liaison au récepteur SUR1/Kir6.2 est faiblement réversible.

Au contraire, le gliclazide est capable de restaurer le pic précoce d'insulínosécrétion et ses métabolites circulants sont dépourvus d'activité. De plus, sa liaison au récepteur des SHG est rapidement réversible.

Par ailleurs, certains SHG seraient capables d'améliorer *directement* (indépendamment de l'effet insulínosécréteur) l'utilisation périphérique du glucose (33), secondairement à une réduction du phénomène de glucotoxicité.

C'est le cas du glimépiride qui diminue également la glycémie via l'augmentation de la capture du glucose et améliore la tolérance à ce dernier par une translocation accrue du transporteur GLUT 4, au sein des muscles et du tissu adipeux (57).

2.2.1.4 Pharmacocinétique (45)

La biodisponibilité des SHG varie de 90 % (glipizide) à 100 % (glimépiride). Toutes les molécules de cette classe thérapeutique sont fortement liées aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine.

Leur demi-vie est très variable, et peut atteindre 45 heures. Leur métabolisation est quasi-exclusivement hépatique, leur élimination étant le plus souvent urinaire.

Caractéristiques des principaux composés disponibles, résumées dans le tableau ci-après :

(d'après réf. 21 et 45)

D.C.I	Spécialités	MH	LP (%)	Demi-vie (h)	Excrétion
Glibenclamide	Daonil [®] /Hémi-daonil [®] Euglucan [®] /Miglucan [®]	Oui	99	5	Biliaire et urinaire
Glibornuride	Glutril [®]	Oui	91	8	Urinaire
Gliclazide	Diamicron [®]	Oui	94	12	Urinaire
Glimépiride	Amarel [®]	Oui	99	5 à 8	Urinaire et fécale
Glipizide	Minidiab [®]	Faible	NR	3 à 4	Urinaire
	Glibénèse [®]	Oui	98	2,5 à 4	Urinaire et fécale
	Ozidia [®]	Oui	NR	forme LP	Urinaire
Tolbutamide	Dolipol [®]	Oui	NR	4 à 6	Urinaire

MH : métabolisation hépatique LP : liaison protéique NR : non renseigné

N.B : le carbutamide n'est plus guère utilisé en raison de sa demi-vie longue (> 24h.), source d'hypoglycémies fréquentes...et de son élimination rénale (à plus de 80 %) (21).

2.2.1.5 Effets indésirables (21,29,45)

- Communs à cette classe thérapeutique

L'effet indésirable le plus redouté est l'hypoglycémie, dont l'incidence varie selon la molécule, notamment pour des raisons pharmacocinétiques (29,45).

Les SHG ont également tendance à induire une prise de poids, de 2 à 5 kg en moyenne (33).

- Spécifiques :

Quelques cas d'hyponatrémie ont été rapportés avec le tolbutamide et le glipizide.

En outre, les résultats de certaines études (animales et *in-vitro*) suggèrent que les SHG pourraient avoir un effet délétère sur les mécanismes cardioprotecteurs ATP-dépendants, suite au blocage des canaux K_{ATP} (29). On a pu noter également des réactions cutanées (prurit, urticaire...) avec certains composés, des troubles digestifs sans gravité (à type de nausées, vomissements, constipation...), parfois des troubles hépatiques (21).

2.2.1.6 Contre-indications (13,21,45)

- Allergie connue aux sulfamides ou à l'un des composants de la spécialité prescrite
- Sujets de plus de 65 ans, pour les molécules à $\frac{1}{2}$ vie longue
- Insuffisance rénale et/ou hépatiques sévères (facteurs de risque hypoglycémique)
- Contexte d'éthylisme
- Grossesse et allaitement
- Diabète cétosique ou acidocétosique (diabète insulino-dépendant)

2.2.1.7 Interactions médicamenteuses (13,45)

Du fait de leur forte liaison aux protéines plasmatiques, les SHG sont soumis à de très nombreuses interactions. Le plus souvent, il s'agit d'une majoration de l'effet du SHG, d'où un **risque accru d'hypoglycémie**, avec notamment :

- Le miconazole et plus faiblement le fluconazole
- Les AINS (pyrazolés, salicylés, phénylbutazone)
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), par prudence
- Les sulfamides antibactériens
- Les β bloquants non-cardiosélectifs
- Tous les autres médicaments à forte fixation plasmatique

N.B : tous les β bloquants masquent certains symptômes de l'hypoglycémie et sont donc déconseillés chez le diabétique.

A l'inverse, les médicaments diabétogènes provoquent une **réduction d'activité** des SHG ; il s'agit : des corticoïdes, du danazol, de la chlorpromazine, et des sympathomimétiques β_2 , des salidiurétiques et des œstroprogestatifs.

2.2.1.8 Utilisations thérapeutiques (9,13,33)

Les SHG sont souvent prescrits en première intention dans le traitement du diabète de type II, surtout lorsque l'indice de masse corporelle est inférieur à 28 kg/m^2 (13) : les sulfonylurées sont en effet d'autant moins efficaces que le patient est obèse et insulino-résistant (32).

En pratique, la posologie optimale doit être atteinte très progressivement, en particulier chez le sujet âgé, afin de minimiser le risque d'hypoglycémie.

N.B : Les SHG demeurent efficaces à condition que subsiste une certaine activité sécrétoire du pancréas.

Monothérapie : la prescription initiale des SHG en monothérapie est maintenue tant que les objectifs glycémiques fixés par le clinicien peuvent être atteints. Cependant, le taux d'échec secondaire est élevé : près de 50 % des patients sous SHG voient leurs glycémies retourner à leur niveau initial après 5 ou 6 ans en moyenne (34,56), l'apport d'une seconde molécule s'avérant alors nécessaire.

Bithérapies : les SHG peuvent être utilisées en combinaison avec les biguanides, les inhibiteurs de l' α glucosidase ou les thiazolidinediones (21,56).

Exemple :

- Sulfonylurées + metformine (10,56)

De nombreuses études récentes ont montré l'effet additif de cette combinaison : en six mois, il a été observé une réduction des valeurs d'HbA1c de 1,5 à 2% par rapport à ceux obtenus en monothérapie avec chacun des deux agents pris séparément. En outre, les épisodes d'hypoglycémie et la prise de poids sont moindres qu'avec le SHG pris seul, alors que les troubles gastro-intestinaux observés sous metformine sont également atténués.

2.2.1.9 Innovations thérapeutiques parmi les sulfamides hypoglycémiantes (9,64)

A l'exception du carbutamide, du tolbutamide et du glipizide, tous les SHG ont une $\frac{1}{2}$ vie relativement courte, obligeant à une administration pluriquotidienne.

Or, il est clair que la compliance du malade est améliorée lorsqu'une seule prise par jour est nécessaire, avec des répercussions bénéfiques sur le contrôle glycémique.

Le gliclazide à libération prolongée (Diamicron LM[®], LM pour Libération Modifiée) et le glipizide à libération modifiée (Ozidia[®]) ont été développés dans ce but.

Diamicron LM[®] : la nouvelle formulation du gliclazide autorise une seule prise quotidienne et s'avère aussi efficace que l'ancienne, avec en outre moins d'épisodes hypoglycémiques par rapport au glibenclamide et au glimépiride. Sa tolérance est également très bonne, notamment chez les patients en insuffisance rénale modérée et/ou âgés (de plus de 65 ans)(9).

Ozidia[®] : le comprimé d'Ozidia[®] permet lui aussi une prise unique grâce à sa galénique inspirée du principe des pompes osmotiques. Ainsi, le comprimé de glipizide entre en fonction 2 à 4 h. après son administration et libère le principe actif à vitesse quasiment constante pendant 8 heures, celle-ci diminuant ensuite progressivement jusqu'à la 16^{ème} heure.

Il ne serait plus prescrit aujourd'hui en raison des hypoglycémies sévères qu'il peut engendrer chez les sujets âgés (64).

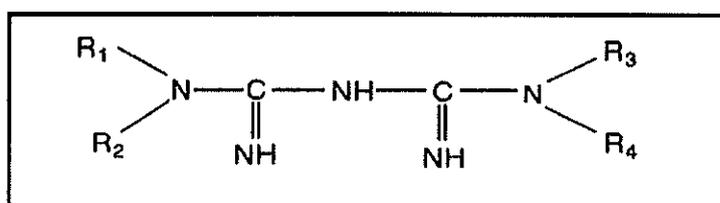
2.2.2 Biguanides

Les biguanides n'ont plus qu'un seul représentant commercialisé, la metformine, correspondant aux spécialités :

- Glucophage[®], dosé à 500, 850 et 1000 mg par comprimé
- Stagid[®], dosé à 700 mg par comprimé

N.B : la commercialisation du Glucinan[®] est arrêtée depuis juin 2002 (13).

2.2.2.1 Structure chimique (68)



2.2.2.2 Mécanisme d'action (10,35,45)

L'action de la metformine se situe essentiellement au niveau extrapancréatique : elle ne stimule pas l'insulinosécrétion (10), mais se comporte plutôt en agent anti-hyperglycémiant.

Son principal effet est de réduire la production hépatique de glucose, en bloquant la néoglucogénèse et la glycogénolyse (45), d'où une baisse de la glycémie à jeun. La metformine agit également sur les *tissus périphériques*, comme sensibilisateur à l'insuline :

- Au niveau musculaire, où elle augmente le transport et l'utilisation du glucose
- Au niveau intestinal, en réduisant l'absorption des oses
- Au niveau du tissu adipeux, en augmentant la recapture du glucose

Le mécanisme exact par lequel la metformine réduit la production hépatique de glucose reste incertain (aucun récepteur n'a pu être identifié), mais il semble que son site d'action privilégié soit la mitochondrie hépatique, où il se produirait une rupture de la chaîne oxydative respiratoire à l'origine du freinage de la néoglucogénèse(35). Par ailleurs, la metformine pourrait accroître la capacité des transporteurs de glucose GLUT4 et GLUT1.

Remarque : il a été observé un effet anorexigène avec la metformine, conduisant à une perte pondérale - bénéfique - d'un à deux kg en moyenne, après deux ans de traitement (27).

2.2.2.3 Pharmacocinétique (10,35)

La metformine, aux doses de 0,5 à 1,5 g, possède une biodisponibilité absolue de 50 à 60% , qui diminue par ailleurs à des dosages plus élevés.

Sa résorption gastro-intestinale est complète moins de 6 heures après l'ingestion. La distribution de la molécule est rapide, celle-ci ne se liant pas aux protéines plasmatiques.

En outre, aucun métabolite n'a été identifié (aucune métabolisation) et la metformine est rapidement éliminée par voie rénale (par filtration glomérulaire surtout).

Sa $\frac{1}{2}$ vie plasmatique peut varier de 1.5 à 4.7 heures.

2.2.2.4 Effets indésirables (2,10,35)

Bien que sa fréquence soit très faible (environ 3 à 9 cas pour 100 000 patient-année), l'**acidose lactique**, mortelle dans 30 à 50 % des cas, n'est pas à négliger. Sa survenue est d' ailleurs favorisée par le non-respect des contre-indications (35).

Les autres effets secondaires de la metformine sont limités aux **troubles gastrointestinaux**, à type de diarrhées, douleurs abdominales, nausées ou vomissements,

accompagnés ou non d'anorexie, ces désagréments étant le plus souvent transitoires. Cependant, l'arrêt du traitement devra être envisagé s'ils persistent malgré l'administration de pansements gastriques ou d'antispasmodiques.

Enfin, il a été observé une **malabsorption** de la vitamine B 12 chez 10 à 30 % des patients traités au long cours.

2.2.2.5 Contre-indications (10,13,21)

En rapport avec le risque d'acidose lactique :

- Insuffisance rénale, organique ou fonctionnelle,
- Insuffisance hépatique décompensée
- Tout état pathologique susceptible de provoquer une hypoxie tissulaire : insuffisance cardiaque, infarctus récent...
- Pathologies aiguës altérant la fonction rénale : septicémie, infection urinaire...
- Prise d'alcool

Générales :

- Coma et précoma diabétique
- Femme enceinte ou allaitante

2.2.2.6 Interactions médicamenteuses (10,45)

Celles-ci sont très limitées puisque la fixation de la metformine aux protéines plasmatiques est nulle, et le risque d'hypoglycémie absent en monothérapie :

- Produits de contraste iodés : arrêt/reprise du traitement 48 h. avant/après examen.
- Diurétiques (de l'anse surtout)
- Médicaments diabétogènes

2.2.2.7 Utilisations thérapeutiques (13,21,35)

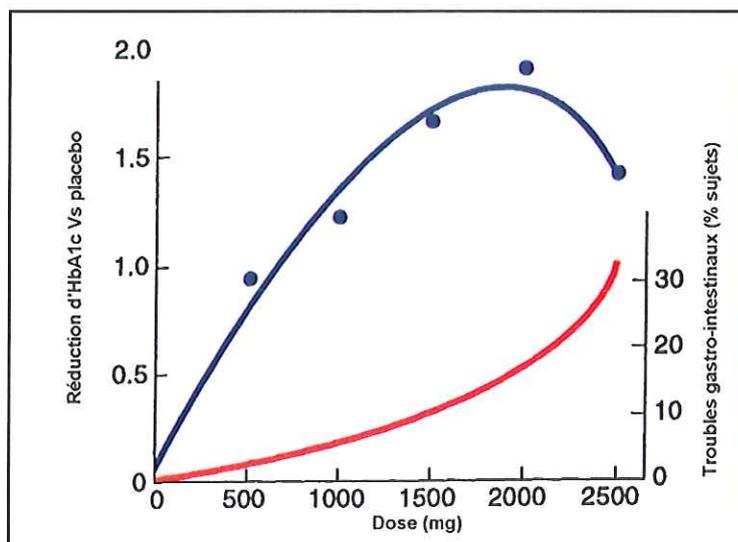
Les biguanides constituent le traitement de 1^{ère} intention chez la diabétique de type II présentant une surcharge pondérale (IMC > 28 kg/m²), mais peuvent aussi être utilisés en complément de l'insulinothérapie dans le traitement du type I, à certaines conditions (13,21).

Le traitement par metformine doit débuter par une prise unique (environ 500mg/jour) lors du repas le plus copieux de la journée (pour limiter la survenue de troubles digestifs) (35).

La posologie sera augmentée progressivement sur une quinzaine de jours, par paliers de 500 mg, jusqu'à atteindre l'équilibre glycémique optimal.

La dose maximale est de 2550 mg/jour, à répartir en trois prises (10).

Cependant, une étude a montré que l'effet thérapeutique maximal était atteint dès 2000 mg/j, mais aussi qu'une posologie de 1000 mg/j permettait d'atteindre 60 à 65 % de l'effet thérapeutique maximal, tout en minimisant l'importance des effets indésirables (65).



Relation effet-dose : efficacité optimale / effets indésirables (d'après réf. 56)

La metformine peut être utilisée en monothérapie ou en combinaison avec l'insuline, les sulfonylurées ou les thiazolidinediones (10,35).

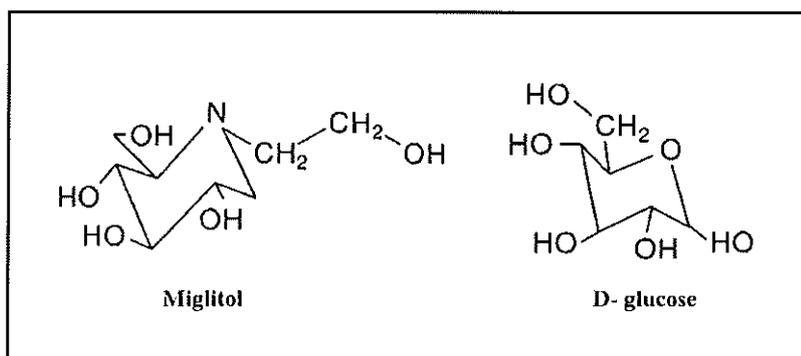
2.2.2.8 Bénéfices additionnels de la metformine (10,35)

Parallèlement à sa bonne sécurité d'emploi et à l'absence de prise de poids, la metformine semble avoir des effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire : l'étude UKPDS a mis en évidence une capacité de la metformine à réduire l'incidence des complications fatales liées au diabète - dont l'infarctus du myocarde - supérieure à celle des SHG et même de l'insuline, en dépit d'un effet comparable sur les valeurs d'HbA1c.

Diverses études ont montré une amélioration du profil lipidique (diminution des taux d'AGL, des triglycérides, du cholestérol total et LDLc ; stabilisation voire augmentation du cholestérol HDL), un effet antihypertenseur potentiel (à confirmer) ou encore une amélioration des phénomènes d'hypercoagulabilité et de fibrinolyse accrue, souvent associés à l'insulinorésistance.

Enfin, les patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques notent une régularisation de leurs cycles menstruels ainsi qu'une régression du phénomène d'hirsutisme, grâce à la metformine.

2.2.3 Inhibiteurs des alpha-glucosidases



2.2.3.1 Mécanisme d'action (27,33,63)

Les inhibiteurs de l' α glucosidase (IAG) n'agissent pas directement sur la pathogénèse du diabète. Ils exercent leur action au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle, en inhibant l'action d'enzymes, les α glucosidases, impliquées dans l'absorption des carbohydrates sous forme de monosaccharides (glucose, fructose...).

Pour qu'ils puissent être résorbés puis libérés dans la circulation sanguine, les glucides complexes doivent en effet subir l'action de ces enzymes.

Les IAG permettent donc de retarder la "digestion" des polysaccharides, avec pour conséquence une réduction de l'hyperglycémie post-prandiale, sans provoquer d'hyperinsulinisme.

2.2.3.2 Pharmacocinétique (27,45,63)

Bien que leurs mécanismes d'action soient similaires, les deux IAG disponibles ont un devenir très différent dans l'organisme : le miglitol passe en effet largement dans la circulation générale, mais pas l'acarbose.

D.C.I	Spécialité	Métabolisation	LP (%)	Demi-vie (h)	Absorption digestive (%)	Élimination
Acarbose	Glucor®	Intestin	15	6 à 8	1	Urinaire Fécale
Miglitol	Diastabol®	Aucune	< 4	2 à 3	60 à 90	Urinaire

Pharmacocinétique des IAG (d'après réf. 45)

2.2.3.3 Effets additionnels de l'acarbose et du miglitol (27,63)

Le miglitol possède une parenté structurale avec le glucose, alors que l'acarbose est un oligosaccharide, ce qui leur confère certaines propriétés spécifiques, indépendamment de leurs effets sur le contrôle glycémique.

Ainsi, aucun effet significatif sur l'amélioration du profil lipidique n'a été observé avec le miglitol en monothérapie, alors que l'acarbose démontre un certain potentiel dans ce domaine, les résultats des études animales restant à confirmer chez l'homme.

En outre, on a mis en évidence une augmentation prolongée de la sécrétion du *glucagon-like peptide 1* (GLP 1) suite à l'administration d'acarbose : ce peptide (produit dans le colon et l'intestin grêle) est connu pour stimuler la synthèse et la sécrétion d'insuline, parallèlement à son effet modérateur de la glucagonémie (27). Ceci confère à l'acarbose un effet inhibiteur bénéfique sur la sécrétion de glucagon, cet effet n'ayant pas été confirmé pour le miglitol.

2.2.3.4 Effets indésirables (13,45)

Les effets indésirables des IAG sont liés à l'accumulation d'hydrates de carbone non digérés dans le côlon, à l'origine de troubles gastro-intestinaux sans gravité :

- Flatulences
- Diarrhées
- Douleurs abdominales

- Nausées et/ou vomissements (exceptionnellement)
- élévation des transaminases hépatiques : rare, uniquement avec l'acarbose, mais nécessitant un dosage mensuel des transaminases pendant les 6 premiers mois de traitement
- Hypoglycémie : en association avec l'insuline ou les SHG

2.2.3.5 Contre-indications (13,21,45)

- Enfants de moins de 15 ans (acarbose) ou 18 ans (miglitol)
- Hypersensibilité à l'acarbose ou au miglitol.
- Insuffisance rénale sévère (Clairance Créatinine < 25 ml/min)
- Maladies chroniques de l'intestin (Crohn, antécédents d'occlusion...)
- Femme enceinte et allaitement

2.2.3.6 Interactions médicamenteuses (45,63)

L'administration concomitante de laxatifs, d'adsorbants intestinaux et d'enzymes digestives (amylase) diminue l'effet hypoglycémiant des IAG.

En outre, le **miglitol** réduit la résorption - et donc la biodisponibilité - du propranolol, de la ranitidine, du glibenclamide et de la metformine, nécessitant un ajustement posologique.

Il en est de même pour l'association miglitol-digoxine, la digoxine ayant une structure polysaccharidique, "cible" des IAG.

2.2.3.7 Utilisations thérapeutiques (45,63)

Les IAG peuvent être utilisés en monothérapie dans le traitement du diabète de type II, en complément du régime alimentaire, mais aussi en combinaison avec les sulfonylurées, les biguanides ou l'insuline.

La posologie optimale sera atteinte progressivement (150 mg/jour, en 3 prises, le 1^{er} mois puis jusqu'à 300 mg/jour ensuite), afin de limiter les troubles digestifs.

2.2.3.8 Efficacité clinique

Bien que leurs bénéfices des IAG aient été prouvés, aussi bien en monothérapie qu'en combinaison, la réduction de l'HbA1c observée est relativement modeste par rapport aux autres agents : en monothérapie contre placebo, celle-ci varie de 0,5 à 1 % environ (33), mais d'autres études révèlent un potentiel plus important avec une réduction d'HbA1c pouvant atteindre voire dépasser les 2 % pour des valeurs de départ (HbA1c) supérieures à 10 % (27,63).

Assurément, le mode d'action des IAG leur confère un effet marqué sur l'abaissement de la glycémie post-prandiale alors que l'effet sur la glycémie à jeun est moindre. Cependant, les IAG se distinguent par leur très bonne sécurité d'emploi ainsi que l'absence de prise de poids, arguments à ne pas négliger au moment de la décision thérapeutique.

2.3 Les glinides

2.3.1 Répaglinide

2.3.1.1 Structure chimique (30,36)

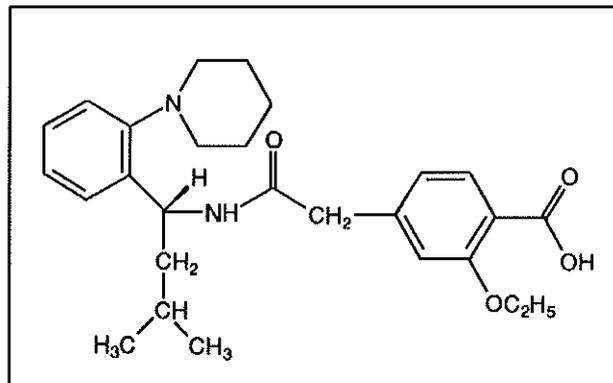
Le **répaglinide** est un nouveau médicament insulinosécréteur de la classe thérapeutique des glinides, dérivé de l'acide carbamoylméthyl-benzoïque.

Nom commercial : **NovoNorm**[®] (firmes Novo-Nordisk et Roche)

Nom chimique :

Acide (S+)-[(2-éthoxy-4-(2-((3-méthyl-1-(2-(1-pipéridinyl)phényl)-butyl)amino)-2-oxoéthyl)]- benzoïque

Formule développée : voir ci-dessous (formule brute : $C_{27}H_{36}N_2O_4$)



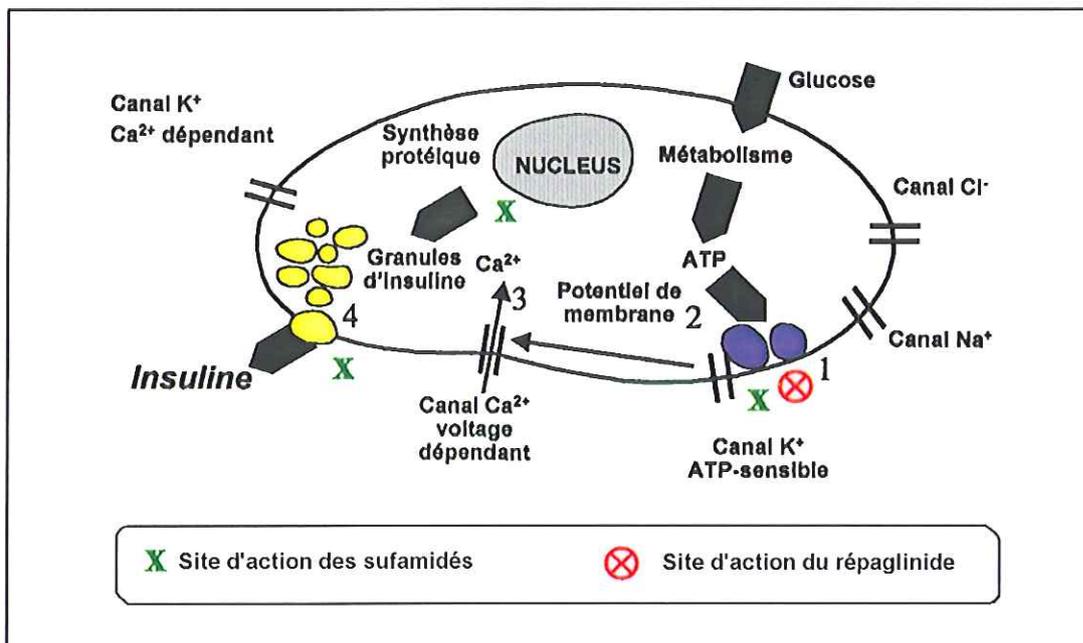
2.3.1.2 Mécanisme d'action (11,60)

Le mécanisme d'action du répaglinide est en partie comparable à celui des sulfonylurées, bien que celui-ci ne se fixe pas exactement sur les mêmes sites réceptoriels (60) : en effet, on a récemment mis en évidence sur des cellules d'insulinome β -TC3 un site

de liaison à haute affinité pour le répaglinide, mais beaucoup plus faible pour le glibenclamide (11).

Les résultats obtenus lors d'études de clonage de canaux potassiques montrent que les sulfonyles se fixent sur un site spécifique du SUR1 (récepteur aux sulfonyles), alors que les composés à structure *benzamido* (comme le répaglinide) se fixent sur un site commun aux trois sous-types de SUR (SUR 1, 2A et 2B) (64).

Le répaglinide, en fermant directement le canal potassique K_{ATP+} , provoque une dépolarisation de la membrane des cellules β qui stimule l'entrée d'ions Ca^{2+} au niveau intracellulaire. Comme pour les SHG, c'est l'augmentation du taux de Ca^{2+} qui est responsable de la libération d'insuline.



Mécanisme d'action du répaglinide (d'après réf. 60)

Par contre, le répaglinide n'est pas internalisé dans la cellule β contrairement aux SHG, et ne possède aucune activité biosynthétique directe sur l'insuline (11) : son action est plus

spécifiquement ciblée sur le canal K⁺ ATP-sensible (60). En outre, ce composé ne semble pas capable de stimuler l'insulinosécrétion en l'absence de glucose(*in-vitro*). (11,64)

2.3.1.3 Pharmacocinétique (30,36,60)

Absorption digestive

Le répaglinide est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Sa concentration plasmatique augmente ensuite rapidement, le pic de concentration plasmatique étant atteint moins d'une heure après son administration.

La très bonne biodisponibilité du répaglinide (environ 60 %) entraîne en effet une résorption précoce, d'où une rapidité d'action nettement supérieure à celle des sulfamides hypoglycémifiants.

Aucune différence de pharmacocinétique n'a été mise en évidence, que le répaglinide soit administré 0, 15 ou 30 min. avant repas (60).

Distribution

Son volume de distribution est de 31 (+/- 12) litres. Le répaglinide est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 98 %), principalement à l'albumine et à l' α -1-glycoprotéine acide, cette forte liaison étant à l'origine d'interactions médicamenteuses potentielles (60).

Métabolisation

La métabolisation du répaglinide est très rapide (cf. demi-vie d'élimination plasmatique), ce qui explique que sa durée d'action soit relativement courte.

Le répaglinide est presque totalement métabolisé dans le foie par l'isoforme (CYP)3A4 du cytochrome P 450 : l'acide dicarboxylique (métabolite M2) est le produit majeur de ces

biotransformations (64). Par ailleurs, aucun de ses métabolites n'est biologiquement actif et ne possède d'effet hypoglycémiant cliniquement significatif.

En outre, les médicaments qui interfèrent avec l'enzyme CYP 3A4 et ceux qui sont métabolisés par la même voie sont susceptibles de modifier le métabolisme et donc l'effet hypoglycémiant du répaglinide : des études *in-vitro* ont montré que les substances qui inhibaient l'enzyme CYP 3A4 (kétokonazole, macrolides...) pouvaient ralentir la métabolisation du répaglinide et donc augmenter sa $\frac{1}{2}$ vie...alors que les médicaments inducteurs enzymatiques (rifampicine, carbamazépine...) accélèrent le processus.

Toutefois, ces interactions médicamenteuses constatées *in-vitro* ne semblent pas avoir de répercussion clinique majeure, contrairement au risque d'interactions avec les médicaments à forte fixation plasmatique, qui est lui bien réel (cf. chapitre interactions).

Elimination

Près de 90 % des métabolites du répalinide sont éliminés par voie biliaire et se retrouvent dans les fécès, alors que 8 % de la dose administrée est excrétée dans les urines, les 2 % restants étant éliminés sous forme inchangée par cette même voie.

Le répaglinide est ainsi éliminé progressivement, en 4 à 6 heures, sa demi-vie plasmatique d'élimination étant d'environ une heure.

Influence sur la fonction rénale

L'élimination urinaire étant très faible, le répaglinide peut être utilisé, chez des sujets en insuffisance rénale (60). L'influence de l'altération de la fonction rénale sur la pharmacocinétique du répaglinide a été étudiée au cours de deux études spécifiques (36) : deux groupes d'individus, diabétiques ou non, présentant des degrés d'insuffisance rénale (IR) variés, ont reçu 2 mg/jour pendant 7 jours dans le cas des patients non dialysés ; ces

derniers recevant une première dose de 2 mg après la dialyse et une seconde la semaine suivante, 1 heure avant la dialyse.

Les résultats n'ont pas montré de différence significative, excepté au niveau de l'aire sous courbe (ASC) [concentration = f(temps)] : par rapport au groupe témoin (sans atteinte rénale), on a mis en évidence une augmentation de l'ASC en relation directe avec le degré d'IR, traduisant une accumulation modérée du répaglinide . Il peut donc être prescrit quel que soit le degré d'insuffisance rénale.

2.3.1.4 Efficacité clinique

Efficacité lors des études contrôlées contre placebo

Dans un premier temps, l'efficacité clinique du répaglinide a été évaluée contre placebo, dans de nombreuses études randomisées menées selon le principe du « double-aveugle », à court ou long terme.

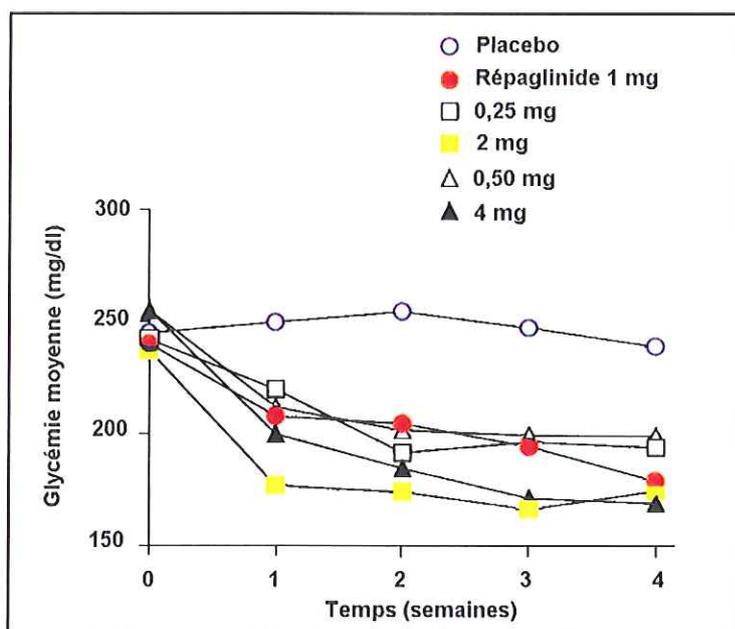
Au cours de l'une d'entre elles, 16 patients diabétiques de type II ont reçu arbitrairement une dose de répaglinide (0.5, 1, 2 ou 4 mg) ou une dose de placebo, 15 minutes avant un repas "standard". Les résultats des patients sous répaglinide ont montré une baisse importante de l'ASC du glucose et une augmentation de celle-ci pour l'insuline, ces résultats étant dépendants de la dose de répaglinide reçue. De plus, 30 min. après l'administration du répaglinide, on a enregistré une augmentation relative de la sécrétion insulinique (par rapport au placebo) pouvant atteindre plus de 150 % (36).

Afin d'évaluer plus précisément le potentiel thérapeutique du répaglinide, une étude d'efficacité clinique de phase II, menée par Golberg et coll., l'a également comparé à un placebo chez 99 diabétiques de type II sur 18 semaines : 66 ont reçu du répaglinide et 33 un placebo lors des 6 semaines d'ajustement (recherche de la dose optimale) puis des 12

semaines suivantes (phase de maintien) ; doses de 0.25 à 8 mg administrées avant chaque repas.

A l'issue de cette étude, les niveaux d'HbA1c ont diminué de 0.7 % en moyenne (de 8.5 à 7.8 %) pour le groupe "traité", alors que le groupe sous placebo a vu son taux d'HbA1c augmenter de 1.2 % (de 8.1 à 9.3 %). En outre, aucun changement significatif n'a pu être observé concernant le poids des malades, sauf dans le groupe traité par placebo qui a perdu 2 kg en moyenne (6,36).

Etude de la relation Dose/ Réponse au répaglinide (d'après réf. 30)



Efficacité lors des études contrôlées contre sulfamides hypoglycémiantes

Bien que les études menées récemment aient confirmé l'efficacité du répaglinide sur le contrôle des glycémies, aucune différence n'a été mise en évidence par rapport au glibenclamide en terme de réduction d'HbA1c (6).

L'une d'elles a eu pour objet de comparer le contrôle glycémique post-prandial obtenu avec le répaglinide par rapport au glibenclamide, tout en évaluant les effets d'une mauvaise complience du malade : durant les 3 jours de l'étude, la moitié des patients a reçu deux repas/jour le 1^{er} jour et trois repas/jour les deux derniers jours, la séquence étant inversée pour les autres.

Dans les deux cas, la moyenne glycémique était comparable, mais pas l'influence de l'omission d'un repas : une chute des glycémies a été observée sous glibenclamide, ce qui n'a pas été le cas sous répaglinide. De plus, les épisodes hypoglycémiques ne sont survenus que sous sulfamide hypoglycémiant, majoritairement avec le schéma à 2 repas/jour (36).

Le répaglinide a également été comparé à d'autres SHG, gliclazide et glipizide, lors d'essais multinationaux en double-aveugle comprenant une période de titration initiale de 12 semaines, suivie de 12 mois de traitement (6,36). Il ressort de cette étude à grande échelle une efficacité équivalente du répaglinide, du glibenclamide et du gliclazide, mais un contrôle glycémique apparemment meilleur avec le répaglinide par rapport au glipizide. Enfin, une étude américaine (1 an, 544 patients) n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative entre SHG et répaglinide, concernant l'amélioration des paramètres du bilan lipidique et les valeurs d'insulinémie à jeun (36).

Efficacité en association avec d'autres agents antidiabétiques oraux

Le répaglinide et la metformine semblent avoir un effet synergique lorsqu'ils sont administrés ensemble. C'est ce qu'a démontré une étude multicentrique menée sur 83 patients dont le contrôle glycémique était suboptimal ($HbA1c > 7.1\%$) en monothérapie sous metformine: après 3 mois, la bithérapie a permis une réduction de l' $HbA1c$ de 1.41 % et une baisse sensible des glycémies à jeun (de 10.2 à 8.0 mmol/L), alors qu'aucun

changement notable n'a été enregistré dans les deux groupes "témoins" en monothérapie, y compris sous répaglinide (6).

En outre, les patients traités par le répaglinide seul et ceux traités par la combinaison des deux molécules ont montré un accroissement des taux d'insuline et de peptide C, ainsi qu'une prise de poids de 3 kg en moyenne (36).

Une étude récente a également évalué les bénéfices de l'apport du répaglinide à une insulinothérapie. La combinaison du répaglinide (1 dose avant les 3 principaux repas) avec l'insuline NPH (1 injection au coucher), pendant 14 semaines, a permis d'obtenir un contrôle glycémique bien meilleur par rapport aux monothérapies correspondantes : l'HbA1c a diminué de 1.7 % grâce à l'apport du répaglinide. Par ailleurs, la variation des glycémies à jeun a été plus spectaculaire encore : - 5.4 mmol/L en bithérapie contre - 2.2 mmol/L avec l'insulinothérapie seule, contre + 0.2 mmol/L en monothérapie avec le répaglinide (36).

De plus, les patients soumis à cette bithérapie n'ont développé aucune hypoglycémie sévère.

Enfin, l'emploi du répaglinide en combinaison avec la troglitazone (cf. chap. correspondant) s'était révélé envisageable au vu des bons résultats obtenus en clinique (11), mais reste à confirmer avec les autres thiazolidinediones, rosiglitazone et pioglitazone.

2.3.1.5 Effets indésirables (6,21,60)

Le répaglinide est généralement bien toléré. Toutefois, son mécanisme d'action étant quasi-similaire à celui des sulfamides hypoglycémiantes, les épisodes hypoglycémiques peuvent survenir malgré la pharmacocinétique *à priori* favorable de cette nouvelle molécule.

Leur fréquence est plus faible qu'avec les SHG, mais les facteurs déclenchants restent les mêmes : surdosage, sous-alimentation, activité physique inhabituelle, défaut d'observance... malgré un plan de prise excessivement simple pour le malade.

Outre les négligences, les interactions médicamenteuses concourent également à la survenue d'une crise hypoglycémique.

Les autres effets indésirables consistent en des troubles gastro-intestinaux, à type de diarrhée, nausées ou vomissements, constipation.

On a pu observer quelques cas isolés d'élévation -modérée et transitoire- des enzymes hépatiques, de rares réactions d'hypersensibilité cutanée et parfois des troubles visuels.

Enfin, certaines études cliniques montrent, sous répaglinide, des effets indésirables inattendus : par exemple, rhinite et bronchite dont la survenue est significativement augmentée par rapport au groupe traité par placebo (36).

2.3.1.6 Interactions médicamenteuses (6,11,30)

Etant donné les caractéristiques pharmacocinétiques du répaglinide, les interactions médicamenteuses sont nombreuses, et se superposent à celles observées avec les SHG.

Par mesure de précaution, les médicaments inducteurs ou inhibiteurs du CYP 3A4 restent contre-indiqués en association avec le répaglinide.

Interaction par augmentation de l'effet hypoglycémiant : β bloquants non-sélectifs, IEC, AINS, kétoconazole, itraconazole, érythromycine...

Interaction par diminution de l'effet hypoglycémiant : corticostéroïdes, contraceptifs oraux, rifampicine, phénytoïne...

De plus, de nombreux médicaments sont aussi métabolisés par le CYP 3A4 et sont donc susceptibles d'influencer la pharmacocinétique du répaglinide : exemples (d'après réf.(39))

<i>Classe thérapeutique</i>	<i>Agent</i>	<i>Classe thérapeutique</i>	<i>Agent</i>
Antibiotiques	Erythromycine Clarithromycine	Immunosuppresseurs	Ciclosporine FK 506
Analgésiques	Fentanyl Alfentanyl	Antiprotéases (HIV)	Saquinavir Indinavir
Antihistaminiques	Terfénadine	Statines	Simvastatine ...
I.E.C et inhibiteurs calciques	Nifédipine Féلودipine Diltiazem Vérapamil	Corticostéroïdes endogènes / synthétiques	Hydrocortisone Oestradiol Progestérone Testostérone Dexaméthasone
Benzodiazépines	Triazolam Alprazolam...	Divers	Salmétérol Chlorphéniramine Sildénafil ...

2.3.1.7 Indications (6,13,60)

Monothérapie : traitement du diabète de type II, lorsque l'équilibre ne peut être atteint par les seules mesures hygiéno-diététiques. Le répaglinide peut aussi être substitué aux sulfamides hypoglycémiant sans détérioration du contrôle glycémique.

Bithérapie : le répaglinide est indiqué en association avec la metformine chez les patients dont le contrôle glycémique par le biguanide seul s'avère insuffisant.

Les études en cours devraient confirmer la très probable indication future du répaglinide en bithérapie avec les thiazolidinediones (11).

2.3.1.8 Contre-indications (6,21,60)

- Hypersensibilité à l'un des composants de la spécialité
- Diabète de type I
- Acidocétose diabétique, avec ou sans coma
- Enfant de moins de 12 ans

N.B : Par précaution, le répaglinide reste contre-indiqué chez la femme ou qui allaite, de même que chez les patients de plus de 75 ans.

Il peut, en outre, être utilisé quel que soit le degré d'insuffisance hépatique ou rénale (11).

2.3.1.9 Mode d 'administration, posologie et présentation (21,60)

Le NovoNorm[®] est présenté sous forme de comprimés à 0.5, 1 et 2 mg. La dose initiale recommandée, à prendre avant chaque repas, est de 0.5 mg chez les patients recevant le répaglinide à titre de premier traitement antidiabétique oral, et de 1 mg chez les patients déjà traités auparavant par un autre composé.

La posologie efficace optimale sera atteinte progressivement, sur la base de contrôles glycémiques réguliers.

La dose journalière totale ne doit pas excéder 16 mg, à raison de 4 mg par prise au maximum.

2.3.1.10 Avantages et inconvénients du répaglinide (60)

Le NovoNorm[®] est capable de mieux réguler l'hyperglycémie post-prandiale, tout en minimisant le risque d'hypoglycémie tardive, grâce à sa demi-vie très courte. Il agit donc comme un "régulateur prandial", ce qui aboutit à l'attitude pratique suivante : "un repas, une dose ; pas de repas, pas de dose".

Ces caractéristiques améliorent la flexibilité du style de vie des patients diabétiques vis-à-vis de l'horaire des repas.

Malgré tout, en 1^{ère} intention, certains praticiens préféreront les biguanides ou les SHG, qui autorisent désormais une seule prise quotidienne dans la majorité des cas et dont le coût est nettement inférieur à celui du répaglinide.

2.3.2 Natéglinide

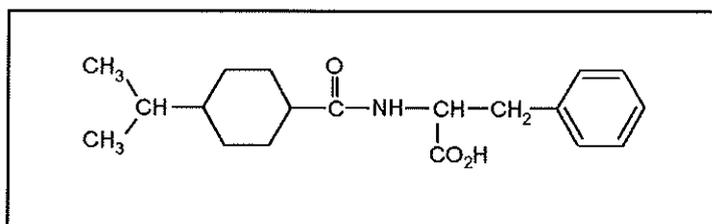
2.3.2.1 Structure chimique (47)

Le **natéglinide**, autre composé de la classe des glinides, représente pour l'instant la seule alternative au répaglinide, dont il se distingue surtout par sa structure chimique. En effet, il s'agit toujours d'un insulinosécréteur, mais celui-ci est dérivé d'un acide aminé, la phénylalanine (stéréo-isomère D)

Nom commercial : **STARLIX[®]** (laboratoires pharmaceutiques Novartis)

Nom chimique : N-[(trans-4-isopropylcyclohexyl)carbonyl]-D-phénylalanine

Formule développée : voir ci-dessous (formule brute : C₁₉H₂₇NO₃)



N.B : l'isomère *Cis* de STARLIX[®] est biologiquement inactif, ce qui souligne l'importance de la conformation tridimensionnelle de la molécule.

2.3.2.2 Mécanisme d'action (28,40,47)

Le mécanisme d'action du natéglinide reste le même que celui du répaglinide, en dépit de sa structure chimique particulière, dérivée de la D-phénylalanine.

La D-phénylalanine capable de stimuler la sécrétion insulinique, au même titre que les autres AA présents dans l'alimentation (à des degrés variables) ; le natéglinide est en outre, 50 fois plus actif que cet acide aminé.

Il stimule donc la sécrétion insulinique via la fermeture des canaux potassium-ATP dépendants et la cascade réactionnelle similaire à celle entrevue avec le répaglinide...

Par contre, le natéglinide très rapidement dissocié du récepteur à l'insuline (SUR1), sa $\frac{1}{2}$ vie sur ce dernier étant estimée à 2 secondes environ, contre 2 à 3 minutes pour le répaglinide (36). Cette cinétique particulière lui permet de restaurer principalement la phase précoce de l'insulinosécrétion (11), la sécrétion basale n'étant pas ou peu affectée.

De plus, bien qu'il semble moins actif que le répaglinide, le natéglinide est paradoxalement plus sélectif des cellules pancréatiques β , ce qui lui confère une plus grande innocuité vis-à-vis des cellules vasculaires et cardiaques, pourvues elles-aussi de récepteurs K^+_{ATP} (40,47).

Par ailleurs, certaines données recueillies *in-vitro* (en rapport avec le taux d'inhibition des récepteurs K^+_{ATP}) montrent que l'efficacité du natéglinide dépend étroitement de la concentration en glucose, puisque celle-ci diminue lorsque la glycémie est basse (11).

2.3.2.3 Pharmacocinétique

Absorption

Le natéglinide est rapidement et presque complètement absorbé au niveau de l'intestin grêle, de façon dose-dépendante. Sa biodisponibilité par voie orale est d'environ 73 %, avec un effet de premier passage hépatique minime. Par ailleurs, l'effet insulinothérapie du natéglinide se manifeste dans les 15 à 20 minutes suivant son administration. Le pic de concentration plasmatique est atteint entre 0.5 et 2 h. (1h. en

moyenne), l'effet insulinosécréteur du natéglinide se manifestant pendant 4 heures environ (26).

Distribution

Le natéglinide est fortement lié aux protéines plasmatiques (à plus de 98 %), à l'albumine principalement, et son volume de distribution est voisin de dix litres chez un sujet sain (après administration intraveineuse) (40,66).

Métabolisation

La métabolisation de ce composé a lieu au niveau hépatique et fait intervenir le système mixte des oxydases, impliquant deux isoenzymes du cytochrome P 450 :

l'isoenzyme CYP 2C9 (à 70 %) et la CYP 3A4 (à 30 %) (40), réalisant principalement des réactions d'hydroxylation (de la chaîne latérale *isopropyle*) et de glycuronoconjugaison.

Les métabolites ainsi générés possèdent une activité antidiabétique propre, celle du métabolite principal atteignant moins de 20 % de l'activité du natéglinide (40).

A noter que seulement 84 % de la dose administrée est métabolisée (66).

Élimination

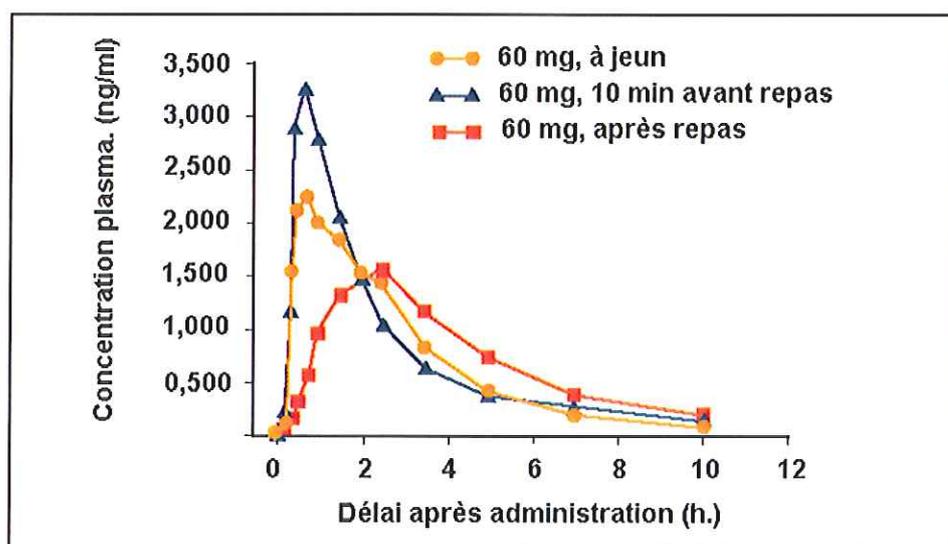
L'élimination du natéglinide est urinaire et fécale : les deux tiers de la dose administrée sont éliminés par voie urinaire, le reste dans les fécès, sachant qu'environ 16 % du natéglinide est excrété par ces mêmes voies sous forme inchangée (28,40,64). La demi-vie d'élimination est estimée à 1.5 h. en moyenne, en fonction des études.

Alimentation et pharmacocinétique du natéglinide

L'alimentation du patient diabétique semble influencer les caractéristiques pharmacocinétiques du natéglinide. Contrairement à ce qui est observé avec le répaglinide,

plusieurs études démontrent qu'il est préférable d'administrer le natéglinide juste avant le repas (40,47), bien que l'exposition systémique globale ne soit pas significativement différente : l'ASC n'est pas modifiée.

Par contre, on note une diminution de la C_{max} (concentration maximale atteinte) et un allongement de la valeur T_{max} (temps nécessaire à l'obtention de C_{max}) (64).



(Document STARLIX[®] : réf.47)

2.3.2.4 Efficacité clinique

Efficacité du natéglinide contre placebo

L'efficacité du natéglinide a été évaluée contre placebo lors d'une étude en double aveugle incluant 503 patients présentant des valeurs initiales d'HbA_{1c} comprises entre 7.9 et 8.1 %, 77.8 % d'entre eux n'ayant jamais reçu d'antidiabétique oral, les autres ayant dû arrêter leur traitement initial deux mois avant le début de l'étude. Les patients ont ainsi reçu, pendant 24 semaines, soit une dose de natéglinide (à 60 ou 120 mg) soit une dose de placebo avant les trois principaux repas. Après 24 semaines, les valeurs d'HbA_{1c} furent significativement réduites, avec respectivement -0.3 % et - 0.5 % pour les groupes à 60 et

120 mg de natéglinide par prise respectivement, en dépit d'une prise de poids par rapport au groupe sous placebo (40).

Efficacité dans les études contrôlées contre SHG

Une étude englobant 19 patients, traités soit par 10 mg de glyburide en une prise, soit par 120 mg de natéglinide trois fois par jour, a démontré une meilleure réduction du pic glycémique post-prandial sous natéglinide. Par contre, sur la période s'étendant de 4 à 8 h. après l'administration, la glycémie moyenne et le nadir de la courbe glycémique étaient plus faibles chez les patients traités par le glyburide (40).

Efficacité de l'association natéglinide + metformine (11,40)

Horton et *coll.* (11) ont mis en évidence l'efficacité de l'association du natéglinide et de la metformine suite à une étude portant sur 701 patients, répartis en 4 groupes : placebo, natéglinide, metformine, natéglinide + metformine. Les critères d'inclusion comportaient notamment un IMC compris entre 20 et 35 kg/m² et une valeur basale d'HbA1c comprise entre 6.8 et 11 %. Après 24 semaines, le natéglinide et la metformine avaient réduit la glycémie à jeun de 0.7 et 1.6 mmol/L respectivement, cette baisse atteignant 2.4 mmol/L grâce à la bithérapie. Les valeurs d'HbA1c ont aussi révélé une additivité quasi-parfaite des effets des deux composés, les baisses enregistrées étant de 0.9 % sous natéglinide, 1.2 % sous metformine et 1.9 % sous bithérapie.

D'autres études confirment également les bénéfices thérapeutiques de cette association (40).

2.3.2.5 Effets indésirables (26,40,66)

Des symptômes d'hypoglycémie ont pu être observés après administration du natéglinide.

Toutefois, l'incidence des épisodes hypoglycémiques semble plus faible qu'avec le répaglinide, puisque les signes et symptômes caractéristiques de l'hypoglycémie ne se sont manifestés que chez 2 % des patients en essai clinique : ceci concorde avec la cinétique de liaison particulière du natéglinide à son récepteur sur la cellule β .

Au même titre que le répaglinide, la prise de natéglinide peut aussi être associée à des troubles digestifs mineurs (nausées, diarrhées, douleurs abdominales). Les troubles les plus fréquemment rencontrés en essais cliniques (chez plus de 2 % des patients) consistent en des infections respiratoires hautes, vertiges, asthénie, syndrome grippal ou arthropathie.

On a pu noter également une prise de poids modérée (0.9 kg en moyenne, sur une étude de 24 semaines). Par ailleurs, un seul cas d'élévation des enzymes hépatiques a été détecté lors des nombreuses études réalisées.

2.3.2.6 Indications (33,40)

Les indications du natéglinide sont les mêmes que celles du répaglinide, à savoir :

- *Monothérapie (aux USA uniquement)* : traitement du diabète de type II, chez des patients non traités auparavant, excepté par les mesures hygiéno-diététiques qui se sont avérées insuffisantes.
- *Bithérapie* : Diabète de type II insuffisamment contrôlé par la metformine orale seule.

2.3.2.7 Contre-indications (40,66)

- Diabète de type I
- Hypersensibilité connue au produit ou à l'un de ses composants
- Acidocétose diabétique
- Grossesse et allaitement (par précaution, en attente de confirmation)

2.3.2.8 Interactions médicamenteuses (26,40,66)

La métabolisation du natéglinide via les isoformes CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P 450 lui confère un certain nombre d'interactions potentielles (non confirmées *in-vivo*) :

- Diminution de l'effet hypoglycémiant, avec les médicaments inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, carbamazépine, phénobarbital...) et les inducteurs du CYP2C9 (rifampicine...), les diurétiques thiazidiques, les corticostéroïdes...
- Augmentation de l'effet du natéglinide, avec les inhibiteurs du CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, érythromycine, fluoxétine, fluconazole...) et du CYP2C9 (fluconazole, ticlopidine...), les AINS, les IMAO et les β bloquants non-sélectifs.

En outre, les études *in-vitro* n'ont pas mis en évidence d'interactions d'ordre pharmacocinétique entre le natéglinide et le diclofénac, la digoxine, la metformine ou la warfarine, ni de modification du temps de prothrombine.

De plus, malgré la forte fixation du natéglinide aux protéines plasmatiques, ces mêmes études n'ont pas décelé d'interactions notables entre ce dernier et le furosémide, le propranolol, l'avlocardyl, le captopril, le glyburide, le glybenclamide, la metformine, l'acide acétylsalicylique, ou encore la phénitoïne (64).

2.3.2.9 Mode d'administration, posologie et présentation (40,66)

La posologie recommandée en début de traitement puis en entretien est de 120 mg de natéglinide, trois fois par jour, de 1 à 30 minutes avant les repas (10 min. idéalement).

La posologie initiale peut être réduite à 60 mg par prise lorsque la valeur cible d'HbA1c est proche, que ce soit en monothérapie ou en association avec la metformine.

En outre, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale (modérée à sévère) et/ou insuffisance hépatique modérée, et *à fortiori* chez les patients âgés, bien qu'une sensibilité accrue au natéglinide ait été constatée chez certains d'entre eux (66).

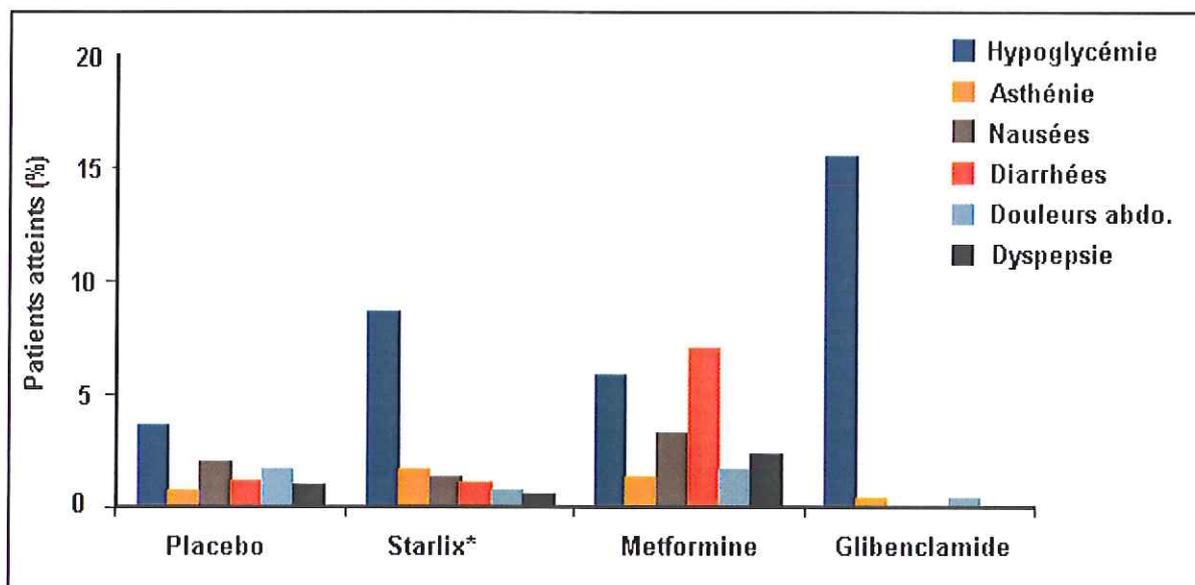
Afin de réduire le risque d'hypoglycémie, le patient devra omettre la prise du natéglinide s'il saute un repas (40) et ajouter une prise dans le cas contraire.

Le natéglinide se présente sous forme de comprimés filmés, dosés à 60 et 120 mg.

2.3.2.10 Place du natéglinide dans le traitement du diabète de type II (66)

Par rapport au répaglinide, les avantages et inconvénients du natéglinide sont globalement comparables. Toutefois, le fait que la stimulation de la sécrétion insulinaire soit plus brève avec le natéglinide lui confère une sécurité d'emploi supérieure: la sécrétion d'insuline en période post-prandiale est plus physiologique, et l'exposition globale à l'insuline inférieure : le risque d'hypoglycémie est ainsi minimisé.

Son profil de tolérance s'avère par ailleurs très bon (voir graphique ci-dessous) :



Effets indésirables répertoriés en essais cliniques (d'après réf.47)

2.3.3 Miglitinide (11,36)

Le miglitinide, développé par le laboratoire SERVIER, est actuellement en essais cliniques de phase III au Japon (11) et appartient également à la classe des glinides.

Il s'agit du [calcium(2S)-2-benzyl-3-(cis-hexahydro-2-isoinsolinyl-carbonyl)propionate dihydrate : $C_{19}H_{25}NO_3 \cdot 1/2 Ca \cdot 2H_2O$].

Comme le natéglinide et le répaglinide, le miglitinide stimule l'influx de calcium au sein des cellules β en se liant au récepteur aux SHG et en fermant les canaux K^+_{ATP} .

Les premières études réalisées contre placebo, sur 22 patients, ont montré une réduction importante de la glycémie post-prandiale (petit-déjeuner) : la moyenne glycémique était alors de 10 mmol/L pour les patients traités contre 14.4 mmol/L pour le groupe placebo : ce composé s'avère donc prometteur.

2.3.4 Comparaison des caractéristiques du répaglinide et du natéglinide

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont résumées dans le tableau qui suit (d'après références 2,11,40).

Paramètre	Natéglinide	Répaglinide
Demi-vie plasmatique	# 1,5 heure	# 1 heure
Cinétique d'action et réversibilité	Inhibition maximale de 50% des canaux K^+_{ATP} : 1 à 4 min. Retour à 50 % d'inhibition : 35 min.	Inhibition maximale de 50% des canaux K^+_{ATP} : 12 min. Retour à 50 % d'inhibition : 175 min.
Effet sur la sécrétion insulinique	Actif sur la phase précoce Retour à l'insulinémie basale 2 h. après la prise	Actif pendant toute la phase post-prandiale Retour à l'insulinémie basale 4 à 6 h. après la prise
Dépendance au glucose	Efficacité quasi-proportionnelle à la glycémie	Efficacité nulle en l'absence de glucose
Baisse du taux d'HbA1c en monothérapie	0.7 à 1.4 %	1.5 à 2%
Métabolisation (isoenzymes)	P 450 (CYP2C9 et CYP3A4)	P 450 (CYP3A4)
Ajustement posologique à l'initiation du traitement	Rarement	Toujours nécessaire

2.4 Les thiazolidinediones ou glitazones

2.4.1 Présentation (67)

Les thiazolidinediones (glitazones) représentent une nouvelle classe d'agents antidiabétiques oraux utilisables dans le traitement du diabète de type II. A l'origine, ces molécules avaient été développées au Japon dans les années 1980, comme antioxydants.

Le premier dérivé synthétisé, la ciglitazone, a rapidement démontré une aptitude à diminuer la glycémie, en particulier sur des modèles animaux insulino-résistants avec lesquels cet effet était particulièrement marqué. En outre, le fait que la glycémie soit abaissée en l'absence même d'une sécrétion accrue d'insuline, et l'inefficacité de la ciglitazone sur des animaux insulino-déficients ont permis d'aboutir à la conclusion suivante : les thiazolidinediones diminuent l'insulino-résistance, ce qui leur valut le surnom "d'agents insulino-sensibilisateurs", encore utilisé aujourd'hui.

Le développement de la ciglitazone avait été arrêté prématurément en raison de sa toxicité hépatique. La troglitazone, premier représentant commercialisé (en mars 1997 aux U.S.A), a d'ailleurs été retirée du marché par la FDA, en mars 2000, en raison de cas d'hépatite sévères et imprévisibles ayant entraîné 61 décès (49). Deux autres glitazones, déjà commercialisées aux U.S.A depuis deux ans, viennent d'être mises sur le marché en Europe et semblent dépourvues d'hépatotoxicité : la rosiglitazone et la pioglitazone.

2.4.2 Mécanisme d'action des thiazolidinediones

2.4.2.1 Etudes préalables sur la sensibilité à l'insuline (18,31)

L'activité hypoglycémiant des thiazolidinediones (TZD) repose essentiellement sur la réduction de l'insulino-résistance, qui provoque secondairement une diminution de

l'hyperinsulinémie réactionnelle. Il est désormais admis que l'effet antidiabétique des glitazones réside dans la sensibilisation accrue des tissus cibles (adipocytes, cellules musculaires squelettiques et hépatocytes) à l'action de l'insuline.

De nombreuses études ont montré que les TZD amélioraient l'utilisation du glucose, en particulier au niveau musculaire, où le gain était de l'ordre de 30 % environ (18). D'autre part, on a pu mettre en évidence que la surproduction hépatique de glucose, caractéristique du diabète de type II, était normalisée après traitement par la troglitazone, indiquant une efficacité accrue de l'insuline en tant que signal régulateur (67). On a par ailleurs montré que la troglitazone améliorait l'activité de la glycogène-synthase I dans les myocytes et inhibait la néoglucogénèse dans les hépatocytes HepG2 (31).

Aussi, il est apparu très tôt que les adipocytes pourraient être impliqués dans le mécanisme d'action des TZD : lors d'une étude menée sur des souris totalement dépourvues de tissu adipeux (souris A-ZIP/F-1), aucune baisse de la glycémie et de l'insulinémie n'avait été observée malgré le traitement par TZD (31).

Les travaux réalisés par la suite ont rapidement confirmé le rôle fondamental du tissu adipeux dans l'activité pharmacologique des glitazones. Ces composés se sont montrés capable de stimuler la différenciation adipocytaire, ce processus impliquant des récepteurs nucléaires, les Peroxysome Proliférateur-Activated Réceptors (PPARs), récepteurs à haute affinité pour les TZD.

2.4.2.2 Les récepteurs PPARs, cible moléculaire des TZD (18,31,33)

Les PPARs, cible privilégiée des TZD, sont des protéines appartenant à la superfamille des récepteurs hormonaux nucléaires, parmi lesquels on retrouve les récepteurs aux stéroïdes, aux rétinoïdes et aux hormones thyroïdiennes. Il existe trois sous-types de PPAR dont la distribution tissulaire est très variable :

- Les PPAR α , retrouvés au niveau du foie, de l'intestin, du tissu adipeux, des muscles squelettiques et plus récemment dans les cellules vasculaires, et dont l'interaction avec les fibrates, notamment, intervient dans la régulation du métabolisme lipidique.
- Les PPAR β , dont la distribution tissulaire est ubiquitaire (leur fonction n'est pas encore élucidée).
- Les PPAR γ , exprimés principalement dans le tissu adipeux, mais aussi l'intestin et les macrophages. Les ligands endogènes du PPAR *gamma* incluent des AGL à longue chaîne insaturée, des prostanoïdes et la prostaglandine PG J2 (31,67). Ces PPAR γ constituent le site de liaison préférentiel des TZD.

Cependant, le muscle squelettique est relativement pauvre en PPAR γ , la quantité d'ARNm de ce PPAR étant 50 fois plus élevée dans le tissu adipeux que dans tissu musculaire (31).

Or, chez l'homme, les muscles striés représentent le site principal d'utilisation du glucose et sont responsables, à plus de 80 %, de la captation du glucose en réponse à l'insuline.

Dès lors, la relation entre PPAR γ et homéostasie glucidique peut paraître paradoxale, d'autant plus que le site d'action privilégié des TZD se situe au niveau des ^{adipocytes} hépatocytes. De même, il semble inconcevable qu'un agent qui stimule la lipogénèse (comme c'est la cas en clinique) puisse également lutter contre l'insulinorésistance (42,67).

Nous essaierons de clarifier la situation grâce à l'étude détaillée du mécanisme d'action des glitazones.

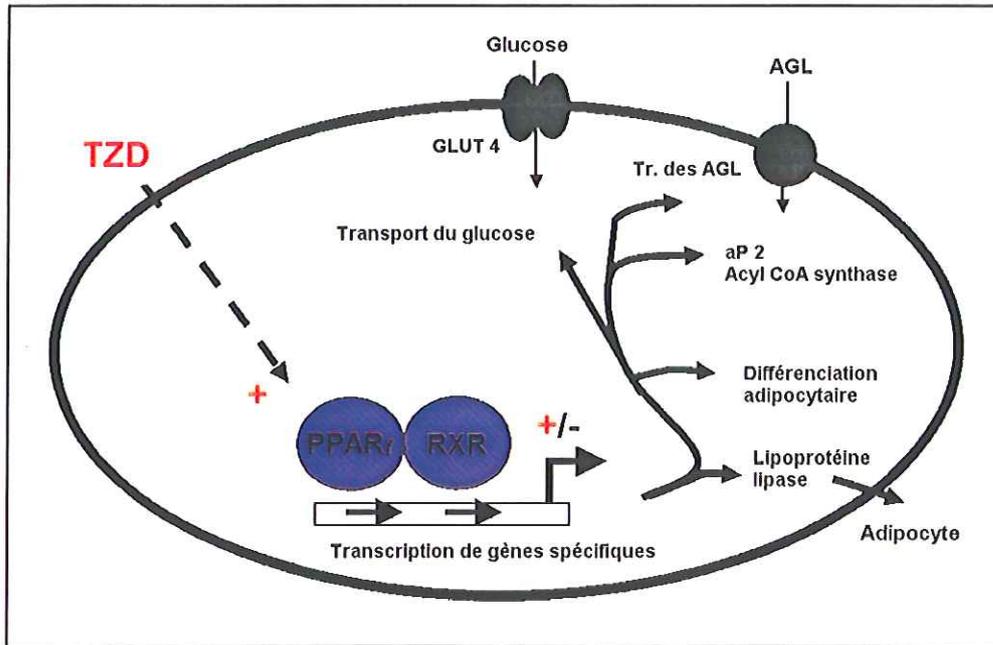
2.4.2.3 Mécanismes moléculaires de l'action des TZD

Le mécanisme d'action des TZD demeure mal compris, la séquence des mécanismes biochimiques en cause au niveau moléculaire étant par ailleurs discutée.

Dans une cellule à l'état normal, les récepteurs nucléaires PPAR γ et les récepteurs des rétinoïdes (RXR), appartenant à la même famille, se comportent comme des facteurs de transcription génétique.

En effet, ils s'associent entre eux pour donner naissance à un hétérodimère PPAR γ -RXR, ce complexe étant capable de contrôler la transcription de certains gènes. L'origine de ce complexe n'est pas clairement établie : certains pensent que c'est l'activation du récepteur PPAR γ par les glitazones qui est à l'origine de la formation de cet hétérodimère (53), alors que pour d'autres, les TZD induisent un changement conformationnel au sein de l'hétérodimère déjà formé (31), le rendant ainsi actif ; la phase d'hétérodimérisation étant nécessaire à leur action dans tous les cas (18).

Le complexe PPAR γ -RXR se lie ensuite à des régions spécifiques de l'ADN pour induire la transcription de séquences nucléotidiques dites PPRE (PPAR-Responsive-Element) (31,67). Enfin, ces PPRE stimulent l'expression de certains gènes spécifiques du métabolisme lipidique et de la balance énergétique, par l'intermédiaire d'un complexe protéique activateur (18,20,67).



Mécanisme d'action des TZD (d'après réf .44)

En définitive, les glitazones agissent comme des régulateurs de l'expression des PPAR gamma, qui a leur tour se comportent en éléments de régulation du métabolisme lipidique (surtout) et secondairement glucidique par diminution de l'insulinorésistance.

Par ailleurs, on sait que le tissu adipeux, viscéral en particulier, se comporte comme un organe endocrine à part entière (23,53), certaines des cytokines qu'il sécrète étant des promoteurs de l'insulinorésistance...ce qui pourrait expliquer les effets indirects des TZD sur le foie et le tissu adipeux, observés par ailleurs *in-vitro*.

2.4.2.4 Structure chimique et affinité réceptorielle (31,38)

En dépit d'un mécanisme d'action commun et de structures chimiques proches, les glitazones se distinguent par leur affinité respective vis à vis des récepteurs PPAR γ .

Des études *in-vitro* ont montré que la rosiglitazone possédait la plus forte affinité pour ces récepteurs, celle-ci étant dix fois supérieure à celle de la pioglitazone, elle-même dix fois

plus affine pour ces récepteurs que la troglitazone. En outre, ces taux d'affinité relatifs se sont avérés correspondre *in-vitro* à l'efficacité thérapeutique réelle de ces molécules. D'ailleurs, ces observations se reflètent dans les posologies usuelles des différentes molécules : à efficacité clinique comparable, il faut administrer quotidiennement 4 à 8 mg de rosiglitazone, contre 15 à 45 mg de pioglitazone, ou encore 400 à 600 mg de troglitazone.(31)

De plus, ces différences importantes pourraient expliquer la variabilité des profils de tolérance et de sécurité d'emploi constatée parmi ces composés.

2.4.2.5 Incidence au niveau du tissu adipeux

Les PPAR γ représentent un facteur clé de la différenciation adipocytaire et de la lipogénèse. L'activation et/ou l'hyperstimulation de ces récepteurs régule le métabolisme des adipocytes par l'expression accrue de gènes spécifiques impliqués dans la glucorégulation : GLUT4, glucokinase, lipoprotéine lipase, transporteur d'AGL, acylcoenzyme A synthétase(AcylCoA)... (31,42,67).

Les glitazones, ligands artificiels de ces PPAR γ , activent ce processus et favorisent ainsi la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes (53), ce qui peut sembler paradoxal en regard de l'amélioration du phénomène d'insulinorésistance entrevu avec les TZD (42).

Le concept du " vol d'AGL", récemment validé *in-vivo* chez l'homme, semble l'hypothèse la plus probable pour justifier les effets bénéfiques de ce remaniement adipocytaire (18,42,67). Selon cette hypothèse, la stimulation de la différenciation adipocytaire induit la formation préférentielle de nombreux adipocytes de petite taille, plus sensible à l'insuline que ceux de grande taille.

En conséquence, ces petits adipocytes capturent les AGL circulants plus facilement, d'où une baisse du taux plasmatique de ces derniers (42). Ceci favorise donc l'utilisation et le stockage du glucose, en particulier au niveau musculaire.

En effet, les AGL inhibent naturellement l'utilisation musculaire du glucose, puisqu'ils entrent en "compétition" avec eux dans le cycle de Randle réalisant l'oxydation de ces deux substrats (18,31).

Grâce à la réduction du taux d'AGL, les muscles squelettiques captent davantage de glucose, expliquant l'effet hypoglycémiant des glitazones.

Par ailleurs, les glitazones, en favorisant indirectement la lipogénèse, devraient accentuer l'insulinorésistance. Or il n'en est rien, puisque leurs effets ont lieu majoritairement au niveau de la graisse sous-cutanée et non viscérale (42). De plus, les TZD provoquent une redistribution de la masse grasse : chez les diabétiques obèses, suite à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, on note une diminution du volume du tissu adipeux viscéral, métaboliquement actif, et un accroissement du volume du tissu adipeux sous-cutané dont l'activité métabolique est beaucoup plus faible (53).

A l'évidence, la seule réduction du taux d'AGL ne suffit pas à expliquer l'ensemble des effets insulino-sensibilisateurs des glitazones.

Il a été montré que les TZD étaient capables de moduler la libération des adipocytokines (67), dont certaines participent activement au développement de l'insulinorésistance. Ainsi, la libération de la résistine, de la leptine et du TNF α (qui diminuent la sensibilité tissulaire à l'insuline) est inhibée par les TZD.

Au contraire, l'adiponectine, qui contribue à diminuer l'insulinorésistance (en diminuant semble-t-il les taux de triglycérides musculaire et hépatique), voit son expression - et donc sa sécrétion - augmentée *in-vitro* et *in-vivo* par les glitazones (23,42,67).

L'implication du TNF α , en particulier, dans la génèse de l'insulinorésistance se confirme au fil des études réalisées. Cette cytokine diminue en effet l'expression du PPAR γ , perturbe la synthèse du récepteur à l'insuline mais aussi la recapture du glucose (42). Les études *in-vitro* réalisées avec la pioglitazone montrent que cette TZD permet une phosphorylation accrue -et donc une activation- du récepteur à l'insuline et de son principal substrat, l'IRS-1 (31,53).

2.4.2.6 Incidence au niveau musculaire

Il est possible qu'une partie des effets des glitazones soit liée à une action directe sur les muscles squelettiques (18), via les récepteurs PPAR, ou indépendamment de ceux-ci.

En effet, l'expression des PPAR γ dans les muscles squelettiques est très faible, mais pourrait suffire promouvoir l'action des TZD (67) ; ces dernières semblent accroître l'expression du récepteur PPAR γ dans le muscle : Park et *coll.* ont montré que la troglitazone multipliait par trois la quantité d' ARNm de PPAR γ dans muscle en culture (31) .

La quantité de ces récepteurs nucléaires réellement disponible au sein du tissu musculaire n'est pas encore quantifiée avec précision, les données actuelles étant pour le moins contradictoires.

Une large majorité d'experts s'accorde à penser que ce taux reste faible, ce que confirme la mesure du niveau d'ARN messenger du PPAR γ . Toutefois, M. Loviscach et *coll.*(53) ont montré que la quantité de protéine du PPAR γ dans les cellules musculaires correspondait à deux-tiers de la quantité retrouvée dans le tissu adipeux. D'après cette même équipe, les taux de PPAR γ seraient significativement plus élevés chez les diabétiques de type II insulinor sistants, par rapport aux sujets non diabétiques, ce que d'autres contestent (31).

Les arguments en faveur d'une action directe des TZD sur le muscle squelettique sont supportées par au moins deux observations : les glitazones augmentent en effet le transport et le métabolisme du muscle incubé *in-vitro* (18) ; *in-vivo*, les TZD s'avèrent capables de réduire l'insulinorésistance sur des souris lipoatrophiques quasiment dépourvues de tissu adipeux (18,67), mais cette constatation s'oppose aux résultats obtenus lors d'autres études (31).

De plus, une étude de Jacob *et coll.*(53) a montré que les structures adipeuses au sein du muscle participent à la régulation métabolique en "communiquant" directement avec le muscle strié par le biais du TNF α , par exemple, afin d'améliorer la transduction des signaux insuliniques au niveau intracellulaire.

Au vu de ces résultats, il apparaît raisonnable de penser que les effets musculaires des glitazones sont dus surtout à la baisse du taux d'AGL et donc à un moindre *effet Randle*.

Les études en cours devraient contribuer à éclaircir les mécanismes en jeu à ce niveau.

2.4.2.7 Incidence au niveau hépatique

Les données concernant l'action des TZD au niveau hépatique sont actuellement très limitées. Outre les données recueillies avec la troglitazone (31), on sait que les glitazones activent la *6-phosphofructo-2-kinase*, qui est une enzyme clé de la glycolyse, et qu'elles inhibent en parallèle l'action de la *fructose-2,6-diphosphatase*. Il en résulte une activation de la glycolyse et une freination de la néoglucogénèse (53).

Activité des glitazones *ex-vivo* et *in-vitro* (d'après réf. 31 et 53) :

<i>Muscles striés</i>	<i>Tissu adipeux</i>	<i>Foie</i>
Captation du glucose ↑	Captation du glucose ↑	Gluconéogénèse ↓
Glycolyse ↑	Captation des AGL ↑	Glycogénolyse ↓
Glycogénolyse ↑	Lipogénèse ↑	Captation du glucose ↑
Oxydation du glucose ↑	Oxydation du glucose ↑	Lipogénèse ↑

2.4.3 Effets additionnels -établis et potentiels- des thiazolidinediones

2.4.3.1 Amélioration de la fonction endothéliale (38,42)

La dysfonction endothéliale est étroitement associée à tous les facteurs de risque cardiovasculaire et par conséquent au syndrome d'insulinorésistance qui caractérise le diabète de type II. Cliniquement, cette atteinte se manifeste par une diminution de la vasoréactivité des artères, avec une moindre vasodilatation en réponse, par exemple, à un stimulus ischémiant. Les TZD réduisent cet état d'“insulinorésistance vasculaire” par plusieurs mécanismes complémentaires : l'administration de troglitazone permet de réduire la formation des radicaux ROS (Reactive Oxygen Species) qui s'opposent à l'action vasodilatatrice du NO (monoxyde d'azote); la pioglitazone serait capable d'améliorer indirectement la vasodilatation artérielle, en facilitant la fixation de l'insuline à son récepteur endothélial, cette dernière activant la NO synthase endothéliale (eNOS), ce qui accroît finalement la libération de NO.

Les glitazones exercent également des effets directs sur les cellules musculaires lisses vasculaires *in-vitro*, mais les mécanismes impliqués restent obscurs.

2.4.3.2 Effets sur les paramètres lipidiques (39,42,49,67)

En clinique, la troglitazone et la pioglitazone diminuent les taux plasmatiques de triglycérides de 9 à 20 % en moyenne selon les études. Dans les mêmes conditions, la triglycéridémie augmente de 38.4 % avec la rosiglitazone (42), avec des résultats très variables selon les études.

Il semble cependant que l'effet des TZD sur les triglycérides dépende de la triglycéridémie basale : l'effet est plus marqué lorsque le taux de départ est élevé (49).

D'autre part, les TZD modifient également les taux de cholestérol LDL et HDL, dans des proportions variables. Des études récentes ont rapporté une baisse du LDLc sous pioglitazone parallèlement à l'augmentation du HDLc, alors que la rosiglitazone n'entraînerait aucun bénéfice à ce niveau, le ratio LDLc / HDLc n'étant pas revu à la baisse (42,67).

La troglitazone et la rosiglitazone auraient tendance à augmenter le LDLc, en induisant des particules de LDLc plus grosses et plus "actives" (39,42). Les bénéfices de la pioglitazone en terme d'amélioration du profil lipidique, supérieurs à ceux de la rosiglitazone (à l'efficacité hypoglycémiant semblable), pourrait s'expliquer par un effet agoniste de la pioglitazone sur les récepteurs PPAR α (activés par les fibrates...)(42).

2.4.3.3 Baisse de la pression artérielle (38,42)

La rosiglitazone diminue la pression artérielle (PA) d'environ 10 % chez les patients diabétiques normo- et hypertendus, mais aussi chez les patients obèses non diabétiques. Le traitement par la pioglitazone diminue PA de rats hypertendus et prévient le développement de l'hypertension.

Plusieurs études humaines et animales ont confirmé ces résultats, les mécanismes impliqués étant certainement complémentaires : effet direct par diminution de la recapture du calcium, régulation de l'activité du système rénine-angiotensine...parallèlement à l'amélioration du fonctionnement de l' endothélium vasculaire.

2.4.3.4 Modulation des processus inflammatoires

La présence de récepteurs PPARs dans les macrophages, les lymphocytes T et les polynucléaires neutrophiles suggère qu'ils pourraient moduler la fonction de certaines cellules impliquées dans l'inflammation.

In-vitro, les agonistes du PPAR γ bloquent la libération de cytokines pro-inflammatoires comme l'Interleukine 1 (IL-1), l'IL-6 et le TNF-alpha (42). De plus, il a récemment été montré que les PPAR γ étaient impliqués dans la différenciation des monocytes en macrophages (67), et qu'ils favorisaient aussi la recapture du LDLc oxydé (par ces mêmes cellules), ce LDLc oxydé participant au développement de l'athérome.

Cependant, la stimulation des PPAR γ devrait plutôt promouvoir l'athérogénèse d'après certaines études animales : elle induit en effet l'expression du gène CD36. La protéine CD 36 ainsi produite est un transporteur d'acides gras à longue chaîne qui constitue également un récepteur à haute affinité pour le LDL oxydé.

Or, l'absence du gène CD 36 diminuerait la fréquence de l'athérome chez des souris transgéniques. On vient de montrer que des hommes déficients en CD36 présentaient cependant plusieurs signes biologiques associés au syndrome d'insulinorésistance (42), et qu'ils étaient en conséquence exposés au risque d'athérome. En définitive, la plupart des études confirment les propriétés anti-inflammatoires et antiathérogènes des glitazones, mais il reste à en clarifier le ou les mécanismes en cause.

2.4.3.5 Effet protecteur potentiel des cellules β (18,37,65)

Le fait que les glitazones diminuent le taux d'AGL circulants pourrait leur conférer un effet protecteur indirect vis à vis des cellules pancréatiques β , et ce en raison d'une moindre influence négative du phénomène de *lipotoxicité* (18).

Conjointement, l'amélioration du phénomène de *glucotoxicité* a bien été documentée chez des patients intolérants au glucose recevant de la troglitazone, et confirme ces bénéfices potentiels : pour preuve, le rapport molaire proinsuline/insuline, représentatif de la souffrance des cellules β lorsqu'elles sont soumises à une stimulation chronique, est amélioré -il diminue- par les TZD. De plus, la constatation qui vient d'être faite que les cellules β possèdent également des récepteurs PPAR γ représente un argument supplémentaire en faveur du rôle protecteur direct des glitazones sur le pancréas de sujets diabétiques (65), bien qu'il existe une grande variabilité inter-individuelle sur le plan quantitatif. En outre, certaines études suggèrent également que la rosiglitazone protège voire améliore la fonction cellulaire β (5,59) : d'après les estimations basées sur des modèles mathématiques, la rosiglitazone (à raison de 4mg, deux fois par jour) serait capable d'améliorer la fonction cellulaire β de 60 %, et réduirait l'insulinorésistance de plus de 24 % (38). Des résultats comparables auraient été observés avec la pioglitazone.

Si cette dualité d'action se vérifie (insulinorésistance *et* souffrance cellulaire β diminuées), les indications thérapeutiques des thiazolidinediones, actuellement limitées pour des raisons économiques et réglementaires, pourraient vraisemblablement s'étendre à la prévention du diabète de type II chez les sujets à risque, ou à la préservation de la fonction cellulaire β des diabétiques avérés.

2.4.3.6 Utilisations thérapeutiques potentielles, hors diabétologie (53)

Au vu de plusieurs études animales récentes et d'expériences menées *in-vitro*, il est apparu que la stimulation des récepteurs PPAR γ par les glitazones améliorait la différenciation cellulaire et inhibait la prolifération de ces mêmes cellules, tout en augmentant leur taux d'apoptose. Ces propriétés ont motivé la mise en place d'études pilotes chez l'homme. Les résultats se sont avérés encourageants, en cancérologie principalement : la prolifération des lésions cancéreuses -et donc la masse tumorale- est diminuée dans la plupart des cas, qu'il s'agisse d'un cancer du sein, de la prostate, du pancréas ou d'une leucémie...(53)

Par ailleurs, les agonistes du PPAR γ stimulent la croissance des tumeurs coliques épithéliales chez la souris, alors que des cellules de colon cancéreuses (d'origine humaine) transplantées sur des souris ont vu leur croissance ralentie par les TZD (67).

Reste à présent à déterminer les raisons de cette variabilité d'action avant d'envisager d'éventuelles applications cliniques chez l'homme.

2.4.4 Pioglitazone

2.4.4.1 Structure chimique (53)

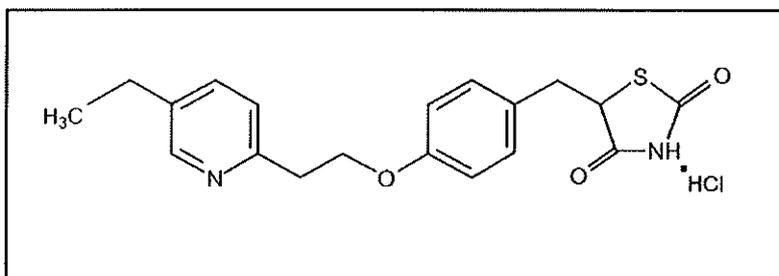
La **pioglitazone** (sous forme de monochlorhydrate) est l'une des deux thiazolidinediones actuellement disponibles aux U.S.A et dans certains pays européens.(pas encore en France)

Nom commercial : **Actos[®]** (commercialisé par la firme Takeda Pharma AG)

Nom chimique :

(+)-5-[p-[2-(5-éthyl-2-pyridyl)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione, monochlorhydrate)

Formule développée :



2.4.4.2 Pharmacocinétique (17,37,39)

Absorption digestive

La pioglitazone est rapidement absorbée après son administration, et sa biodisponibilité n'est pas affectée par l'alimentation. En moyenne, le pic de concentration plasmatique est obtenu en 3 heures (2,5 h. à 15 mg/j ; 3 h. à 30 mg/j) environ chez des

sujets jeunes (23 ans en moyenne), mais ce délai passe à environ 4 h. chez les sujets plus âgés (70,4 ans en moyenne).

La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination varie de 3,3 à 4,9 h. pour des doses respectives de 15 et 30 mg/j, et la concentration plasmatique de la pioglitazone reste élevée pendant au moins 24h. L'état d'équilibre est atteint en sept jours environ et la biodisponibilité absolue dépasse 80 %.

Distribution

Le volume de distribution de la pioglitazone est estimé à 0.25 L/ kg. Sa liaison aux protéines plasmatiques est voisine de 99 % (64).

Métabolisation

La pioglitazone est exclusivement métabolisée au niveau hépatique par plusieurs isoenzymes du cytochrome P 450 : principalement par le CYP 2C8 et secondairement par les isoenzymes CYP 3A4 et CYP 1A1/2, réalisant des réactions d'oxydation et d'hydroxylation des groupements méthylène.

Elimination

Les métabolites de la pioglitazone, dont certains demeurent actifs, sont éliminés presque exclusivement par voie fécale, une faible part passant dans les urines.

La pharmacocinétique de ce composé n'est pas ou peu affectée par l'insuffisance rénale, mais la clairance hépatique de la pioglitazone est augmentée si sa liaison aux protéines plasmatiques est réduite.

2.4.4.3 Efficacité clinique (17,37)

Efficacité lors d'essais cliniques contre placebo en monothérapie

Lors d'une étude randomisée réalisée en double aveugle, sur 260 patients et pendant 24 semaines (Buse, 2000), la valeur d'HbA1c avait baissé de 1.48 % relativement au groupe placebo chez les patients ayant reçu une dose unique de pioglitazone (30 mg/j), alors que la baisse atteignait 1.53 % avec une posologie portée à 45 mg/j. En outre, les taux de réponse au traitement étaient meilleurs chez les patients "naïfs" (n'ayant pas été traités auparavant) avec respectivement 62.2 et 65.3 % de bons répondeurs pour les posologies de 30 et 45 mg/j, contre seulement 49 et 53 % lorsqu'un autre antidiabétique oral avait déjà été utilisé.

N.B : les patients répondeurs sont ceux dont la valeur initiale d'HbA1c est abaissée d'au moins 0.6 %.

Ces résultats concordent avec ceux obtenus lors d'autres études, et notamment celle de Aronoff et coll (2000).

Efficacité en association aux sulfamides hypoglycémiants

L'addition de pioglitazone, à raison de 15 ou 30 mg par jour, à un traitement par sulfonylurées a montré une diminution des valeurs d'HbA1c de 0.9 et 1.3 % respectivement, les valeurs de glycémie à jeun étant réduites de 2.2 et 3.2 mmol/L, ceci par rapport à la thérapie initiale associant sulfonylurée et placebo. De plus, le taux de réponse était de 57 % chez les patients recevant une dose de 15 mg/j contre 74.2 % lorsque la posologie était portée à 30 mg/j.

N.B : Cette étude réalisée sur 560 patients mal contrôlés par le SHG seul (HbA1c > 8%), a été menée sur 16 semaines. Les dosages et les noms des sulfonyles utilisés n'ont pas été mentionnés, mais on sait que 72 % des patients étaient traités par une dose supérieure à 50 % de la dose maximale recommandée. (Hanefeld et Göke, 2000)

Efficacité en association avec la metformine

Une étude semblable a été menée sur seize semaines par Einhorn et coll. (2000). Les patients recevaient soit 30 mg de pioglitazone, soit un placebo, en combinaison avec de la metformine. La combinaison des deux molécules actives a mis en évidence une amélioration significative du contrôle glycémique : l'HbA1c a diminué de 0.83 % par rapport à la combinaison (metformine + placebo).

Efficacité en association avec l'insuline

La pioglitazone combinée à l'insuline permet aussi d'accroître le contrôle glycémique, et/ou de réduire la dose d'insuline nécessaire. C'est ce qui ressort d'une étude réalisée par Buse, en 2000, sur plus de 500 patients et ce pendant 16 semaines. Parallèlement à une injection quotidienne d'au moins 30 U.I d'insuline, les sujets recevaient, 15 ou 30 mg de pioglitazone (ou un placebo) : l'HbA1c a baissé respectivement de 0.73 et 1 %, de même que la glycémie à jeun (- 1.9 et - 2.7 mmol/L). En outre, 16 % des patients ont pu ainsi réduire leur dose d'insuline de plus de 25 %.

Efficacité en combinaison avec l'acarbose

L'efficacité de l'association [acarbose + pioglitazone] a été évaluée chez 42 patients japonais mal contrôlés par le voglibose, associé ou non à une sulfonyles : à la 12^{ème} semaine, la moyenne des glycémies à jeun était abaissée de 19.2 % par rapport aux valeurs initiales, et les valeurs moyennes d'HbA1c avaient chuté de 9.7 à 8.2 %.

Validation des effets additionnels des TZD avec la pioglitazone (17)

L'ensemble des effets cardiovasculaires bénéfiques attendus avec les TZD se manifestent avec la pioglitazone. Chez l'homme, la triglycémie est réduite de manière significative, et le cholestérol HDL est augmenté : ceci a été démontré par de nombreuses études, et confère à la pioglitazone un potentiel supérieur à la rosiglitazone en terme de bénéfice cardiovasculaire (17,37,49).

De la même façon, les rats obèses insulino-résistants Wistar montrent, après 13 semaines de traitement par la pioglitazone (à raison de 3 mg/kg/j) une baisse notable de leur tension artérielle, ainsi qu'une protéinurie moindre, suite à l'amélioration de leurs lésions histologiques rénales.

2.4.4.4 Effets indésirables (17,37,39,67)

- Hépatotoxicité

A ce jour, aucun cas d'hépatotoxicité sévère *directement* attribuable à la pioglitazone n'a été constaté (37,42), notamment aux U.S.A où cette molécule a été utilisée chez plus d'un million de malades depuis sa commercialisation. En 2001, aucun cas de transplantation hépatique n'a été décrit en France sous pioglitazone (13).

Lors d'une étude américaine contre placebo, seuls 4 patients effectivement traités (sur 1526) ont vu leur taux d'enzymes hépatiques augmenter (soit une incidence de 0.26 %), alors que l'incidence était de 0.25 % dans le groupe placebo.(17,37)

De plus, contrairement à celle de la troglitazone, la structure de la pioglitazone ne comporte pas de résidu [α -tocophérol], ce dernier étant fortement suspecté d'être à l'origine du caractère hépatotoxique sévère de la troglitazone (49,67) suite à l'accumulation de métabolites spécifiques (dérivés quinoniques cytotoxiques) dans le foie (39).

En définitive, l'hépatotoxicité n'apparaît pas comme étant un effet indésirable systématique du traitement par les thiazolidinediones (15,42,49).

- Hypoglycémie (17,37,49)

Comme toutes les glitazones, la pioglitazone peut favoriser la survenue d'épisodes hypoglycémiques, avec une fréquence moindre par rapport aux autres agents (cf. mécanisme d'action).

Toutefois, aucune des molécules disponibles ne semble capable d'induire d'hypoglycémie en monothérapie (49), ce qui n'est vraisemblablement plus le cas en association avec d'autres agents antidiabétiques : en étude clinique, d'après la firme pharmaceutique Takeda, la fréquence des hypoglycémies était de 5 % sous insuline seule, et augmentait de 3 % en associant 15 mg/j de pioglitazone, mais atteignait 15 % à la posologie de 30 mg/j. Le risque semble moins marqué avec les sulfonylurées, puisqu'il n'augmente que de 1 % en cas d'association avec la pioglitazone, par rapport au placebo.

- Prise de poids

Toutes les études cliniques réalisées avec les glitazones mettent en évidence une prise poids modérée au cours du traitement. Celle-ci varie selon les sujets et les molécules utilisées, de 0.5 à 3.7 kg (49), et serait dose-dépendante : plus précisément, l'importance de la prise de poids est assez bien corrélée à la dose de pioglitazone reçue, mais elle apparaît surtout proportionnelle à l'amélioration de la valeur d'HbA1c (c'est à dire au niveau de contrôle glycémique atteint) (17,39). En outre, cette prise de poids est favorisée par les médicaments qui augmentent le taux plasmatique d'insuline.

- Altération des paramètres hématologiques (39,42)

Le traitement par les thiazolidinediones est également constamment associé à une légère augmentation du volume plasmatique, avec pour conséquence une baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite. La baisse du taux d'hémoglobine, avec la pioglitazone par exemple, est modérée : de - 2 à - 4 % selon les patients (39).

Ce phénomène n'a-t-il aucune incidence clinique significative et ne s'aggrave pas au fil du traitement, mais il n'en demeure pas moins paradoxal puisque les glitazones contribuent à abaisser la tension artérielle.

- Oedèmes et rétention hydrosodée (37,39,48)

L'apparition d'œdèmes a été récemment signalée sous pioglitazone et sous rosiglitazone : parmi les patients ayant reçu la pioglitazone en monothérapie, 4.8 % ont présenté cet effet indésirable, contre seulement 1.2 % des patients du groupe placebo (17). En association avec l'insuline, la fréquence des œdèmes s'élève à 15.3 %, ceux-ci étant majoritairement périphériques et nécessitant rarement l'arrêt du traitement. Leur origine reste incomprise et pourrait impliquer au moins trois mécanismes différents (7,48). Le "traitement" de ces œdèmes fait classiquement appel aux diurétiques, mais des phénomènes de résistance se produisent souvent.

- Myalgies (17,39)

Les essais cliniques réalisés aux U.S.A ont mis en évidence l'apparition possible de myalgies lors du traitement par la pioglitazone : en effet, 5.4 % des patients avaient présenté de tels troubles contre seulement 2.7 % d'entre-eux pour le groupe placebo. En outre, les valeurs de CPK (CréatinePhosphofructoKinase) ont dépassé de plus de dix fois

les valeurs normales chez 7 patients, mais ont rapidement diminué et se sont avérées sans conséquences graves pour les malades.

N.B : Cet effet indésirable n'a pas été observé avec les autres glitazones

2.4.4.5 Interactions médicamenteuses

Comme la troglitazone, la pioglitazone est métabolisée en partie par la voie du CYP 3A4, cette voie métabolique étant commune à plus de 150 médicaments (cf. chap. 2.3.1.6). Ceci lui confère de nombreuses interactions potentielles, mais aucune étude *in-vivo* n'a pour l'instant évalué le potentiel inhibiteur/inducteur enzymatique de la pioglitazone vis à vis du CYP 3A4 (39). Il convient donc de rester prudent lors de sa prescription, dans l'attente d'investigations plus poussées (42).

2.4.4.6 Contre-indications (7,13,37,49)

- Insuffisance cardiaque ou antécédents d'insuffisance cardiaque, classe I à IV

Le libellé de l'AMM européenne, concernant ce paramètre, est le même pour toutes les glitazones. En effet, l'insuffisance cardiaque est favorisée par la rétention hydrosodée.

Les TZD sont donc susceptibles d'en accélérer l'évolution ou de l'aggraver (7).

- Association à l'insuline (en Europe uniquement)

Risque d'œdèmes accru et donc de décompensation cardiaque.

- Insuffisance hépatique modérée à sévère

La pioglitazone est contre-indiquée chez les patients dont la valeur d'ALAT (Alanine Amino Transférase) est supérieure à 2.5 fois la valeur normale.

- Grossesse et allaitement (en raison de l'absence de données)
- Patients de moins de 18 ans
- Diabète de type 1 et /ou acidocétose diabétique

N.B : aucun changement de posologie n'est nécessaire chez les sujets âgés et/ou présentant une altération de la fonction rénale (sauf si clairance (créat.) < 4 ml/min.).

2.4.4.7 Précautions particulières d'emploi

Pendant la première année de traitement par pioglitazone, il convient de vérifier tous les deux mois (et périodiquement les années suivantes) les taux enzymatiques hépatiques : le traitement devra être interrompu si la valeur d'ALAT dépasse de plus de 3 fois la valeur normale (37).

Par ailleurs, le fabricant de la pioglitazone recommande l'usage d'un mode de contraception alternatif chez les femmes traitées, bien qu'aucune preuve formelle d'interaction avec les contraceptifs oraux n'ait été apportée. En outre, les TZD sont susceptibles de restaurer l'ovulation chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques, ce qui nécessite éventuellement un recours à une contraception adaptée (49).

Enfin, concernant l'insuffisance cardiaque, il apparaît souhaitable de pratiquer une surveillance clinique étroite notamment chez les patients à risque (7).

2.4.4.8 Indications, posologie et mode d'administration (13,17,37)

La pioglitazone - comme la rosiglitazone d'ailleurs - est indiquée dans le traitement du diabète de type II chez les patients dont le contrôle glycémique s'avère insuffisant malgré l'emploi de doses maximales de metformine ou d'une sulfonylurée en monothérapie.

La pioglitazone ne peut être utilisée qu'en association :

- avec la metformine, uniquement chez les patients obèses
- avec une sulfonylurée uniquement chez les patients intolérants à la metformine ou pour lesquels l'emploi de cette dernière est contre-indiqué.

Remarques : la monothérapie n'a pas été acceptée en Europe pour des raisons économiques, l'efficacité anti-hyperglycémiant des glitazones n'étant pas supérieure à celle de la metformine ou des sulfamides, contrairement à leur coût de traitement qui est lui bien plus élevé.

Par contre, aux U.S.A, la pioglitazone est utilisée aussi bien en monothérapie qu'en association avec l'insuline (chez 20 % des patients dans ce dernier cas).

Conduite du traitement : (37,49)

Le traitement par la pioglitazone doit débiter à la posologie journalière de 15 mg, à prendre *en une prise* (avec ou sans nourriture). Par la suite, la posologie pourra être portée à 30 mg par jour après 4 à 6 semaines de traitement, si l'effet s'avère insuffisant.

En outre, à la mise en route de la bithérapie, les posologies de la metformine ou du sulfamide peuvent être maintenues, bien qu'il faille souvent les revoir à la baisse à cause du risque accru d'hypoglycémie, en particulier avec les sulfamides.

Enfin, il faut tenir compte du fait que l'effet maximal des glitazones n'est atteint qu'après six à douze semaines de traitement (49), et qu'il est possible que certains patients ne répondent pas au traitement (37), même à la posologie maximale autorisée en Europe, soit 30 mg/j (contre 45 mg/j aux U.S.A).

N.B : en France, lorsque les thiazolidinediones seront disponibles, la prescription initiale sera codifiée : la prescription sera réservée aux médecins spécialistes (endocrinologues) ; les médecins généralistes pourront en assurer le renouvellement (1,13).

Une numération de formule sanguine (NFS) sera en outre recommandée périodiquement, en plus d'une mesure régulière des transaminases.

2.4.5 Rosiglitazone

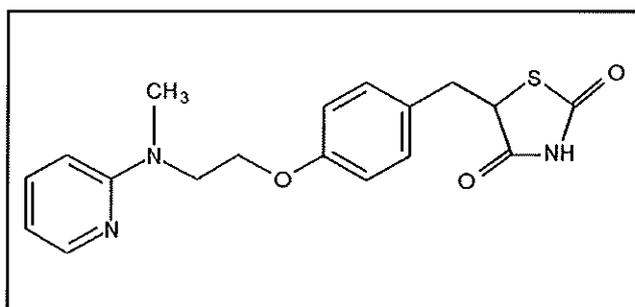
2.4.5.1 Structure chimique (58,68)

Nom commercial : Avandia® (commercialisée par la firme Glaxo-SmithKline)

Nom chimique :

(+/-)-5-[[4-[2-(méthyl-2-pyridinylamino)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione, (Z)-2-butènedioate (1 :1) (maléate de rosiglitazone)

Formule développée : voir ci dessous (formule brute : $C_{18}H_{19}N_3O_3S, C_4H_4O_4$)



2.4.5.2 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action, commun à toutes les glitazones, est décrit au chapitre 2.4.2, pages 76 à 85.

2.4.5.3 Pharmacocinétique (15,58,59)

Absorption

Suite à la prise orale, la rosiglitazone est rapidement et totalement absorbée : sa biodisponibilité absolue est proche de 99 %, et n'est pas ou peu influencée par

l'alimentation. Le pic de concentration plasmatique est atteint environ une heure après administration, mais peut être retardé suite à la prise d'aliments : lorsque la rosiglitazone est prise pendant le repas, le délai nécessaire à l'obtention de Cmax (Tmax) passe de 1.3 à 3.5 heures (moyenne sur 1047 patients étudiés), la Cmax étant diminuée d'environ 25 % (20 à 28 %) (59,68). Ces variations ne sont cependant pas cliniquement significatives, et Avandia® peut donc être administré indifféremment avec ou sans nourriture.

Distribution

Le volume de distribution moyen de la rosiglitazone est voisin de 17.9 litres (administration orale de 4 ou 8 mg/jour) et il augmente linéairement avec le poids des patients (68). Le taux de liaison de la rosiglitazone aux protéines plasmatiques est de plus de 99.8 % (59).

Métabolisme

La rosiglitazone est totalement métabolisée dans le foie, essentiellement par l'isoenzyme CYP 2C8 et accessoirement par le CYP 2C9 (données recueillies in-vitro).

La métabolisation a lieu par N-déméthylation et par hydroxylation, suivies de réactions de conjugaison avec des résidus sulfates et l'acide glucuronique. L'ensemble de ces transformations génère des métabolites considérablement moins actifs que la molécule mère, qui ne contribuent donc pas à l'effet insulino-sensibilisateur (58).

Plus de 15 métabolites ont été identifiés dans les urines, 4 détectés dans le plasma et 4 autres dans les fécès : l'ensemble de ces métabolites est environ 55 % moins actif, pharmacodynamiquement (activation des PPAR), que la rosiglitazone (68).

Elimination

La $\frac{1}{2}$ vie plasmatique d'élimination de la rosiglitazone varie de 3 à 4 h. selon les études et est indépendante de la dose administrée.

L'élimination des métabolites de la rosiglitazone a lieu majoritairement par voie urinaire (62 %), et par voie fécale (23 %).

Aucune trace de rosiglitazone sous forme inchangée n' a été retrouvée dans les urines ou les fécès.

En outre, les paramètres pharmacocinétiques d'Avandia® ne sont significativement influencés ni par l'insuffisance rénale (moyenne à modérée), ni par le sexe, l'âge, l'origine ethnique ou encore la prise de tabac ou d'alcool (49,58,59).

Par contre, l'insuffisance hépatique peut modifier sensiblement la pharmacocinétique de ce composé (variations importantes de l'ASC et de la $\frac{1}{2}$ vie)

2.4.5.4 Efficacité clinique

L'évaluation de la rosiglitazone en monothérapie a été réalisée au cours de 6 études cliniques menées en double-aveugle, incluant au total 2315 patients.

Evaluation de la rosiglitazone en monothérapie contre placebo (49,68)

Les études réalisées font apparaître une réduction dose-dépendante de la valeur d'HbA1c, les meilleurs résultats ayant été obtenus avec une posologie de 4mg deux fois par jour.

Ainsi, suite à plusieurs études, il ressort que la baisse d'HbA1c varie de - 0.6 à - 0.8 % par rapport au taux initial, et de -1.5 à - 1.8 % comparativement au placebo. Les glycémies à

jeun diminuent de 54 à 55 mg/dl et de 62 à 76 mg/dl par rapport respectivement aux valeurs initiales et à celles enregistrées sous placebo.

La baisse de la glycémie à jeun survenait généralement après deux à quatre semaines de traitement, alors qu'il fallait attendre au moins huit semaines pour voir l'HbA1c diminuer (68).

Evaluation en monothérapie contre le glyburide ou glibenclamide (16,49,59)

Suite à une étude de 52 semaines menée sur 586 patients [randomisés avec 2 ou 4 mg d'Avandia[®] 2 fois par jour ou bien avec des doses de glyburide variant de 2.5 à 15 mg/j. (7.5 mg/j en moyenne)], il ressort que l'efficacité de la rosiglitazone est légèrement inférieure à celle du sulfamide testé. En effet, les résultats finaux montrent une capacité moindre d' Avandia[®] à diminuer la valeur d'HbA1c : -0.53 % (à 8 mg/j) voire -0.27 % (à 2 mg/j), contre -0.72 % avec le glyburide.

En dépit de ces résultats, la rosiglitazone avait été présentée comme « supérieure au glyburide » lors de meetings de diabétologie américains et européens (16).

Par contre, la baisse des glycémies à jeun s'est révélée plus importante sous rosiglitazone, et plus stable dans le temps par rapport au glyburide, le risque hypoglycémie étant en outre réduit : 0.5 % (à 2 mg, 2 fois par jour) à 1.6 % (4 mg, 2 fois par jour) des patients sous rosiglitazone avaient présenté un épisode hypoglycémique, contre 12.1 % des patients traités par le glyburide.

Evaluation en association avec la metformine (58,68)

Deux études (en double-aveugle pendant 26 semaines) ont été menées sur un total de 670 patients mal contrôlés par des doses maximales de metformine, soit 2500 mg par jour.

Les valeurs de glycémie à jeun et celles d'HbA1c ont été réduites de façon significative, par rapport aux patients ayant reçu la metformine seule :

de -1.8 à -2.3 mmol/L avec l'addition de 4 mg de rosiglitazone par jour, et de -2.7 à -3.0 mmol/L avec une posologie de 8 mg/j de rosiglitazone , l'HbA1c étant abaissée de 0.6 à 0.7 % (à 4 mg par jour) et de 0.8 à 1 % (à 8 mg/j).

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec un schéma thérapeutique à deux prises quotidiennes (58) et l'efficacité résultant de la combinaison des deux molécules s'est avérée supérieure à celle de chaque agent pris séparément (49,58).

Cependant, une autre étude qui n 'a pas encore été publiée mais est accessible en partie via le site internet de la FDA a mis en évidence une détérioration brutale du contrôle glycémique (HbA1c et glycémies à jeun) lorsque le traitement par la metformine seule (2500 mg/j) était remplacé par l'Avandia® (4 mg, 2 fois par jour) (16,49,58)

Evaluation en association avec une sulfonylurée

La rosiglitazone, combinée à diverses sulfonylurées pendant 26 semaines (à raison de 4 mg/j. en 2 prises) a permis d'enregistrer une baisse moyenne d'HbA1c de 1 % par rapport à l'association [sulfonylurée + placebo] chez des patients mal contrôlés par des doses maximales de glyburide, soit 20 mg par jour.

Autres combinaisons thérapeutiques (68)

Deux études menées par Raskin et al., l'une associant rosiglitazone et insuline, l'autre évaluant la combinaison de la rosiglitazone et du répaglinide, ont permis d'enregistrer des gains significatifs en terme d'HbA1c.

L'efficacité globale était supérieure à celle atteinte en monothérapie avec chaque agent : par exemple, on a pu noter un gain de -0.4 % (HbA1c) avec la rosiglitazone seule et -0.3 % avec le répaglinide seul, contre -1.3 % lorsque les deux molécules étaient associées.

2.4.5.5 Effets sur le système cardiovasculaire (5,59,68)

Comme toutes les thiazolidinediones, la rosiglitazone améliore certains paramètres classiquement associés au syndrome d'insulinorésistance (59).

Par exemple, la rosiglitazone semble posséder un certain potentiel anti-inflammatoire au niveau cellulaire, objectivé par la baisse des taux de certains marqueurs associés : protéine C-réactive, métalloprotéinase MMP-9...(68).

De même, la microalbuminurie (marqueur de la dysfonction endothéliale) et l'activité de la NO-synthase sont souvent réduites chez les patients sous rosiglitazone, ce qui signe un meilleur état de l'endothélium vasculaire.

Des effets bénéfiques sur la coagulation et la pression artérielle ont également été observés. Les bénéfices éventuels en terme de morbi-mortalité cardiovasculaire ne sont pas encore connus, mais plusieurs études prospectives sont en cours (59).

Concernant l'effet de la rosiglitazone sur les paramètres lipidiques, les études réalisées apportent les conclusions suivantes (5) :

- Les effets sur le taux de triglycérides sont peu marqués et cliniquement négligeables
- La rosiglitazone augmente fortement la concentration de HDL-cholestérol, mais cet effet bénéfique est contrebalancé par une augmentation également importante du LDLc.

2.4.5.6 Effets sur la progression de la maladie

L'amélioration de la fonction cellulaire β (voire sa protection) a bien été confirmée par l'utilisation du modèle HOMA (HOMeostasis Model Assessment) notamment (5,59).

Afin de confirmer (ou non) l'effet préventif de la rosiglitazone vis à vis de la progression de la maladie, une étude spécifique est en cours : l'étude ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial), qui devrait s'étendre sur 4 ans, vise à mesurer le temps au bout duquel les monothérapies deviennent inefficaces (rosiglitazone, metformine et glibenclamide) (68).

2.4.5.7 Effets indésirables (5,59,64,68)

Les effets indésirables susceptibles de survenir au cours du traitement par le maléate de rosiglitazone - car communs à la classe des TZD - ont été décrits au chapitre 2.4.4.4.

Pour mémoire, il s'agit de :

- Hypoglycémie (risque très faible)

Il apparaît que l'association de la rosiglitazone à un sulfamide hypoglycémiant ne majore pas le risque hypoglycémique (5), mais d'autres données contradictoires ont été publiées : l'incidence des hypoglycémies serait de 0.6 % en monothérapie avec la rosiglitazone, contre 5.9 % en association avec une sulfonylurée (64).

- Oedèmes

Au cours des études réalisées, des oedèmes ont été rapportés chez 3 à 4 % des patients traités par la rosiglitazone en association avec un sulfamide ou la metformine (60), mais aucun lien de causalité entre œdème et insuffisance cardiaque n'a pu être établi en essais cliniques, selon J-F Blickle (5).

Plusieurs cas d'œdèmes pulmonaires et périphériques en rapport avec la rosiglitazone (à 8 mg/j) ont été répertoriés (48,68).

- Prise de poids

Cette prise pondérale survient surtout pendant les 6 à 12 premiers mois de traitement, puis se stabilise ensuite (5,59). Elle varie de 2 à 4 kg en moyenne et dépend en partie de la posologie de la rosiglitazone (58).

- Légère altération des paramètres hématologiques, suite à la rétention hydrique

Les anémies observées en essais cliniques résultent d'une hémodilution et non d'une hémolyse ou d'une altération de la production médullaire d'hématies (5).

- Autres effets indésirables

Divers effets indésirables ont été rapportés par les patients au cours des essais cliniques avec la rosiglitazone (en monothérapie) : asthénie, nausées, douleurs abdominales, hypo- et hyperglycémie...mais trois seulement ont dépassé l'incidence de 5 % : infections des voies respiratoires supérieures, céphalées et lésions diffuses.

- Hépatotoxicité

Concernant l'hépatotoxicité de la rosiglitazone, les données recueillies grâce à près de 4500 patients n'ont pas montré de différence significative relativement à l'élévation des transaminases - au-delà de 3 fois la valeur normale - par rapport au placebo (15,39).

Dès lors, la survenue récente d'une hépatotoxicité sévère chez un patient sous rosiglitazone, 21 jours seulement après le début du traitement, représente certainement une réaction idiosyncrasique de cette molécule. En outre, ce patient âgé de 69 ans était polymédicamenté et prenait entre autres produits du vérapamil et de l'atorvastatine, deux médicaments susceptibles de provoquer une hépatite. Dans ce cas précis, la rosiglitazone a sans doute

contribué à exacerber ce caractère hépatotoxique (15). Ceci ne remet donc pas en cause la sécurité de l' Avandia[®], dont la prescription impose par ailleurs un suivi hépatique régulier comme pour toute glitazone (cf. précautions d'emploi).

2.4.5.8 Interactions médicamenteuses (5,39,58,59)

Le fait que la rosiglitazone soit métabolisée principalement par le CYP 2C8 lui confère un très faible risque d'interactions médicamenteuses : peu de médicaments sont en effet métabolisés par cette voie. Par exemple, ni la digoxine, ni la warfarine ou encore la ranitidine n'interagissent significativement avec la rosiglitazone (5,39).

L'Avandia[®] ne montre aucune interaction significative avec les SHG ou la metformine. En particulier, l'association [rosiglitazone + metformine] ne majore ni le risque d'acidose lactique, ni les effets indésirables gastro-intestinaux (5).

2.4.5.9 Contre-indications

Celles-ci sont rigoureusement les mêmes que celles notifiées avec la pioglitazone

2.4.5.10 Mise en garde et précautions particulières d'emploi

Idem 2.4.4.7 : surveillance hépatique et cardiaque (oedèmes).

2.4.5.11 Indications, posologie et mode d'administration (5,58)

Les indications retenues pour la rosiglitazone sont identiques à celles de la pioglitazone, à ceci près que l' Avandia[®] ne peut être utilisé en association avec l'insuline, ce qui n'a aucune incidence en Europe...étant donné les modalités d'utilisations retenues pour l'instant.

La rosiglitazone est donc utilisable uniquement *en combinaison* avec la metformine ou avec une sulfonylurée, avec les mêmes restrictions que celles décrites au paragraphe 2.4.4.8.

La dose initiale recommandée de rosiglitazone est de 4 mg par jour, administrée en une ou deux prises avec ou sans nourriture.

Les patients pour lesquels la réponse est insuffisante après 8 à 12 semaines de traitement peuvent envisager d'augmenter la posologie à 8 mg/j (avec la metformine uniquement) : pour l'instant, les données concernant des posologies supérieures à 4 mg/j en association avec les sulfamides sont inexistantes (64).

Par ailleurs, aucun bénéfice thérapeutique supplémentaire n'est perceptible au delà d'une posologie de 8mg/j, en monothérapie (5,58,59).

N.B : la rosiglitazone est plus efficace lorsqu'elle est administrée en deux prises par jour.

La posologie de la metformine ou du sulfamide hypoglycémiant sera ajustée en fonction de la survenue d'éventuels signes d'hypoglycémie.

Par ailleurs, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale et/ou chez les patients âgés (58,68). Toutefois, l'AMM européenne contre-indique la rosiglitazone chez l'insuffisant rénal sévère (5).

L'Avandia® (maléate de rosiglitazone) est commercialisé aux Etats-Unis, en Allemagne et au Royaume-Uni depuis août 2000. Plus récemment, ce médicament a reçu une AMM européenne mais n'est toujours pas disponible en France, alors que la Belgique, notamment, en bénéficie déjà.

2.4.6 Comparaison de la rosiglitazone et de la pioglitazone (d'après réf. 52)

Données recueillies (sur 66 patients) par un praticien, depuis la commercialisation de ces deux molécules (expérience clinique) :

Paramètre	rosiglitazone (n = 36)	pioglitazone (n = 30)
HbA1c (%)	-1.89	- 1.93
HDLc (mg/dL) (%)	+ 0.5 (1.1 %)	+ 6.5 (12.8 %)
LDLc (mg/dL) (%)	+ 11.5 (11.2 %)	-1.1 (-1.1 %)
Triglycérides (mg/dL) (%)	+ 47 (27.3 %)	-21 (-10.1 %)
Prise de poids (kg)	+ 0.5	+ 2.6

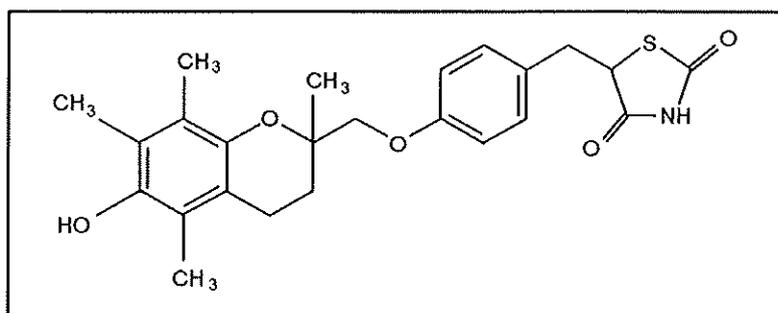
2.4.7 Troglitazone

2.4.7.1 Structure chimique (54,64)

La troglitazone fut la première glitazone commercialisée, mais a été retirée du marché trois ans plus tard pour les raisons que l'on sait...son efficacité n'ayant pas été remise en cause.

Nom commercial : **Rezulin**[®] (Warner-Lambert)

Formule développée :



2.4.7.2 Pharmacocinétique (39,54)

Absorption

Selon les études, la concentration maximale de troglitazone est atteinte 2 à 3 heures après l'administration d'une dose de 200 à 600 mg par jour. Les concentrations plasmatiques maximales sont comprises entre 0.9 et 2.8 mg/L. En outre, l'alimentation influence positivement l'absorption de la troglitazone puisqu'elle augmente le taux d'absorption, celui-ci passant de 30 à 85 %.

Distribution

La troglitazone se lie fortement aux protéines plasmatiques (à plus de 99 %), et son volume de distribution à l'état d'équilibre (atteint 3 à 5 jours après le début du traitement) est estimé à 2.5 L/kg.

Métabolisation

Comme la pioglitazone, la troglitazone est métabolisée en partie par l'isoenzyme CYP 3A4 au niveau hépatique. Cette métabolisation génère principalement trois métabolites :

- Un dérivé sulfoconjugué, dont la concentration plasmatique est 7 à 10 fois supérieure à celle de la troglitazone.
- Un dérivé quinonique (concentration similaire à la troglitazone)
- Un dérivé glycuronoconjugué, dont la concentration plasmatique est négligeable.

N.B : il semble que l'activité "hypoglycémiante" de ces composés soit négligeable, d'après les études animales réalisées (54).

Par ailleurs, la troglitazone et ses métabolites s'accumulent rapidement dans le foie, leurs concentrations atteignant 15 à 20 fois les valeurs plasmatiques (39) ; ce phénomène n'a pas été observé avec les autres glitazones.

De plus, seule la troglitazone et ses métabolites subissent une recirculation biliaire

Elimination

La demi-vie d'élimination plasmatique de la troglitazone est nettement plus longue que celle des autres TZD : elle varie de 9 à 34 h. selon les sujets, contre moins de 4 h. pour la rosiglitazone, par exemple.

L'élimination est avant tout fécale (85 % de la dose) mais aussi urinaire (3 %) ; cette dernière voie d'élimination ne concerne que les métabolites de la troglitazone.

2.4.7.3 Efficacité clinique

Efficacité en monothérapie

Qu'il s'agisse d'études américaines, européennes ou japonaises, menées contre placebo ou contre SHG (glibenclamide), toutes ont mis en évidence une efficacité globale satisfaisante de la troglitazone (54).

Cependant, un examen approfondi des résultats obtenus au cours de certaines de ces études aurait été à même de remettre en question l'usage de la troglitazone, selon Edwin A. M. Gale (référence 16).

En effet, la troglitazone s'était avérée quasi-inefficace en monothérapie, la réduction d'HbA1c n'étant pas significative par rapport au placebo, avec parfois même une augmentation de celle-ci malgré des doses maximales de troglitazone (16).

De plus, au cours d'une étude randomisée contre glibenclamide (48 semaines – 77 patients), 28 patients sous troglitazone avaient dû être écartés suite à la survenue d'effets indésirables -pour 11 d'entre-eux- mais surtout à cause de l'inefficacité de la troglitazone

pour les 17 autres...alors que seulement 6 patients sous glibenclamide avaient abandonné l'étude pour des raisons similaires.

En dépit de ces observations et de l'évidence croissante d'une toxicité hépatique, la troglitazone a été largement utilisée en monothérapie aux U.S.A alors que d'autres traitements, moins coûteux, plus sûrs et surtout plus efficaces étaient disponibles. Ce n'est qu'en 1999 que la FDA prit la décision de modifier les modalités de prescription de la troglitazone qui ne devait dès lors plus être utilisée en traitement de première intention (16).

Efficacité en association avec les SHG, la metformine ou l'insuline

Plusieurs études américaines et japonaises ont mis en évidence l'efficacité de la troglitazone lorsqu'elle est utilisée en bithérapie : avec le glibenclamide par exemple, les gains en terme d'HbA1c varient de 1.6 à 2.7 % en valeur absolue par rapport au glibenclamide en monothérapie (Claudi et al)(54).

La combinaison de la troglitazone (400 mg/j) et de la metformine (1000 mg/j) a montré une diminution moyenne de 18 % concernant les glycémies à jeun et une amélioration de l'HbA1c de 1.2 %, ceci sur 28 patients suivis pendant 6 mois (Inzucchi et al) (54).

Enfin, la troglitazone avait également montré un intérêt en association avec l'insuline, l'addition de 600 mg par jour de cette glitazone à une insulinothérapie permettait de réduire la dose journalière d'insuline de 29 % -et l'HbA1c de 1.4 % en 6 mois- avec toutefois un gain de poids de 4 kg environ (16).

2.4.7.4 Effets indésirables

La fréquence et la nature des effets indésirables "bénins" relevés avec la troglitazone étaient comparables à celles enregistrées avec les autres glitazones, mais pas le

caractère fortement hépatotoxique de la troglitazone, avec les conséquences que l'on sait (cf. paragraphes 2.4.1 et 2.4.4.4).

Le nombre de patients atteints d'hépatites mortelles, rapporté par le fabricant américain, était de 26 cas soit 0.0022 % des patients traités (plus de 1.4 million au 30 novembre 1998). La FDA n'a donc pris que tardivement la décision de retirer cette molécule du marché, l'incidence de ces hépatites gravissimes car mortelles n'ayant pas semblée exagérée à l'époque (54).

2.4.7.5 La troglitazone et l'étude TRIPOD (38)

L'un des objectifs de cette étude (TRoglitazone In the Prevention Of Diabetes) était de déterminer si les TZD étaient capables de prévenir, ou au moins retarder, l'apparition du diabète de type II chez les sujets à risque. Un groupe de femmes ayant présenté un diabète gestationnel (facteur de risque reconnu) a ainsi été suivi pendant les 30 mois suivant l'accouchement, au cours desquels elles ont reçu de la troglitazone ou un placebo, de façon aléatoire.

Il est apparu que la troglitazone avait réduit l'incidence du diabète de 56 %, par rapport au placebo.

Pour mémoire, la metformine (à la posologie de 850 mg, 2 fois par jour) avait permis d'enregistrer un gain de 31 % par rapport au placebo, lors de l'étude Diabetes Prevention Program (DPPS), menées sur 3 234 patients également "à risque" car intolérants au glucose.

2.4.7.6 Place des glitazones dans le traitement du diabète de type II (59,64)

D'une façon générale, les glitazones offrent plusieurs avantages pour le traitement du patient diabétique de type II, par comparaison aux sulfamides ou aux biguanides :

- L'absence d'élimination rénale, qui autorise l'utilisation de cette classe thérapeutique chez des sujets insuffisants rénaux âgés.
- Une bonne tolérance globale, sur le plan digestif notamment (contrairement à la metformine)
- Un risque d'hypoglycémie grave limité
- La possibilité d'établir un schéma thérapeutique à une seule prise par jour, ce qui augmente l'observance.

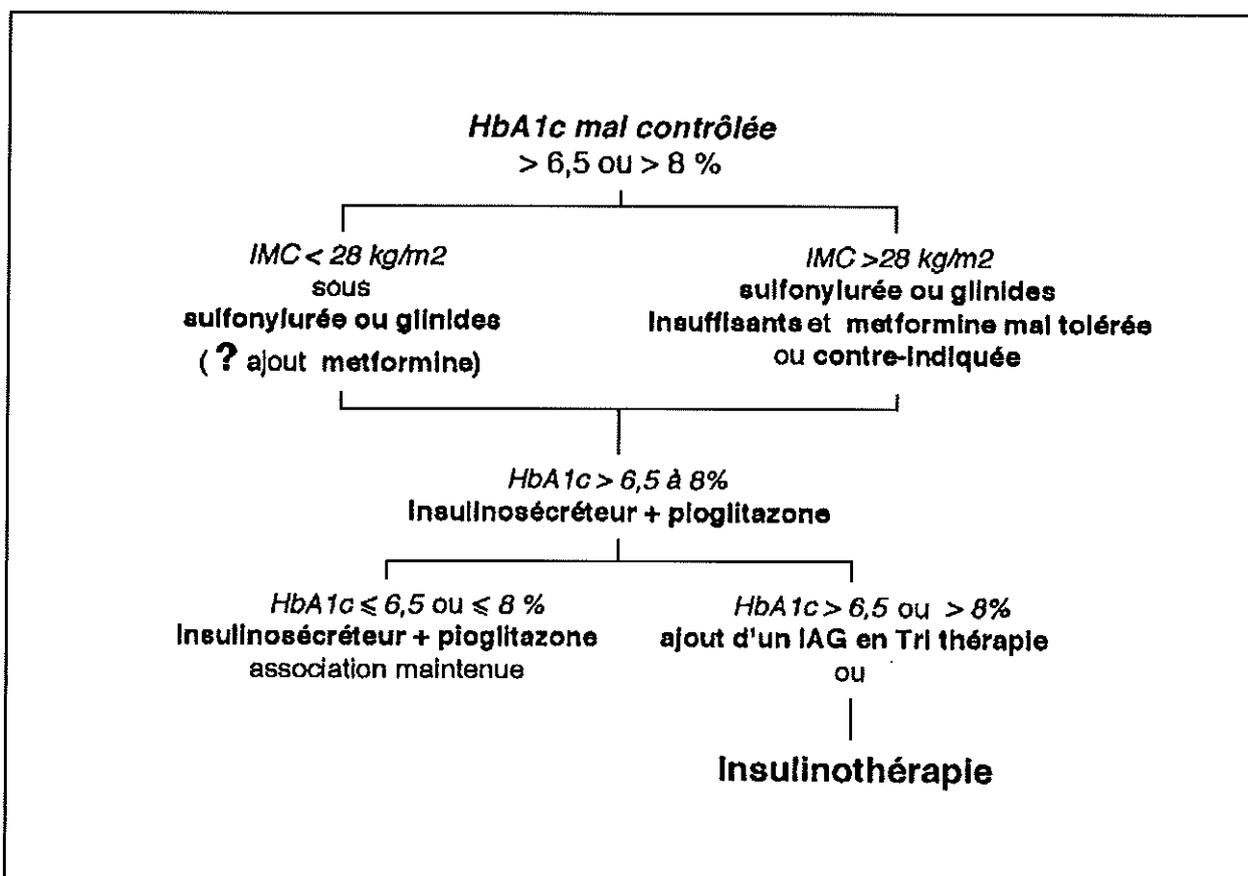
Cependant, bien que les effets métaboliques et vasculaires globalement favorables des thiazolidinediones fassent naître de grands espoirs en terme de prévention et/ou de progression de la morbi-mortalité cardiovasculaire (7), les indications demeurent restreintes pour l'instant...mais les modalités de prescription des TZD varient sensiblement d'un pays à l'autre, à cause des effets indésirables néfastes à la fonction cardiaque et du coût important de ces nouveaux composés.

De plus, il est clair que le bon usage des TZD passe par une bonne compréhension de leur mécanisme d'action et des effets pléiotropiques qui en découlent. C'est pourquoi il est urgent de mener des études cliniques spécifiques - à long terme - afin de clarifier certains points obscurs au demeurant.

Dans cette optique, une étude est actuellement en cours pour évaluer la capacité de la rosiglitazone à retarder l'apparition du diabète.

2.4.7.7 Place des nouveaux antidiabétiques oraux dans les arbres décisionnels

Schéma adapté d'après réf. 64.



2.4.8 Tableau récapitulatif des différentes options thérapeutiques disponibles

d'après les réf. 2 et 33 : voir page suivante

N.B : aucune date de commercialisation des thiazolidinediones n'est annoncée via le site de l'AFSSAPS (1) pour l'instant...

2.5 Recherche et développement (44,46)

En dépit d'investigations toujours plus poussées et de progrès technologiques constants, la physiopathologie du diabète de type II demeure imparfaitement comprise. C'est sans doute l'une des raisons pour lesquelles l'efficacité des agents antidiabétiques oraux actuellement disponibles est limitée. En effet, à l'origine, la plupart d'entre-eux avaient été développés en l'absence de cible moléculaire réellement définie, même s'ils se sont avérés efficace par la suite (biguanides notamment) (44).

Jusqu'à présent, aucun de ces composés n'était capable de lutter contre l'insulinorésistance, ni de s'opposer au caractère dégénératif de la maladie, en protégeant notamment les cellules β , tous se signalant donc par leur inaptitude à maintenir l'euglycémie à long terme.

Ce n'est désormais plus le cas, les TZD ayant récemment obtenu une AMM européenne.

Ces molécules, par leurs propriétés insulino-sensibilisatrices et protectrices des cellules β , ont ouvert la voie à une recherche désormais axée sur ces deux cibles essentielles, à savoir : insulinorésistance et préservation des cellules β .

Ainsi, des agonistes de PPAR-gamma non-TZD et des agonistes mixtes PPAR γ / PPAR α sont en cours d'investigation, de même que plusieurs composés dont les cibles moléculaires sont aussi diverses qu' "originales".

2.5.1 Insulinorésistance et signaux insuliniques

2.5.1.1 Inhibiteurs des tyrosine-phosphatases

Il est difficile de cibler spécifiquement l'insulinorésistance parce qu'elle semble résulter de multiples anomalies perturbant la transduction du signal insuliniq.

Il existe notamment un défaut d'activation du récepteur à l'insuline, favorisé par des protéines spécifiques, les Tyrosine-phosphatases (PTPases), dont certaines déphosphorylent le récepteur à l'insuline et le rendent ainsi inactif. De nombreuses **PTPases** ont été identifiées et constituent des cibles thérapeutiques potentielles. Ces **PTPases** sont par ailleurs inhibées par le vanadium et ses dérivés :

les sels de vanadium (sulfates) diminuent la production hépatique de glucose et améliorent l'action de l'insuline au niveau musculaire, ce qui a été vérifié lors de plusieurs études cliniques chez des sujets diabétiques de type II.

Les études animales ont apporté confirmation, en particulier avec la **PTP-1B** .

Cette Tyrosine-phosphatase intracellulaire, largement exprimée dans de nombreux tissus insulinosensibles, est associée au réticulum endoplasmique via un domaine C-terminal *non catalytique*, mais se rencontre également dans le cytosol (22). Elle réalise spécifiquement la déphosphorylation du récepteur à l'insuline et l'inactive. Des souris (**PTP-1B**^{-/-}), artificiellement dépourvues du gène codant pour la PTP-1B, voient leur sensibilité insulinique et leur tolérance au glucose augmenter. De plus, ces souris s'avèrent étonnamment "résistantes" à l'obésité lorsqu'elles sont nourries avec une alimentation hautement calorique.

Des rats insulino-résistants traités par un oligonucléotide anti-sens du PTP-1B, le PTP-1B-ASO (à raison d'une à deux injections hebdomadaires) ont présenté des bénéfices similaires.

Cependant, chez l'homme, il a été observé une diminution paradoxale de l'activité des PTPases au niveau musculaire - par rapport aux sujets témoins - alors que les sujets en question étaient des diabétiques de type II avérés (22).

Par ailleurs, une autre Tyrosine phosphatase transmembranaire, **LAR**, semble aussi impliquée dans l'inactivation du récepteur à l'insuline, mais les résultats recueillis pour

l'instant (*in-vivo*) suggèrent un mécanisme d'action plus complexe que celui de la PTP-1B, impliquant notamment le système nerveux.

2.5.1.2 Autres inhibiteurs (46)

D'autres composés enzymatiques qui interfèrent avec la régulation des signaux insuliniques ont été identifiés et validés en tant que cibles potentielles lors d'études animales : par exemple, la Glycogène Synthase Kinase-3 (GSK-3), des Inositol Phosphatases spécifiques (SHIP2) ou encore une kinase I κ B (IKK) dont l'inhibition par de fortes doses de salicylés restaure la sensibilité à l'insuline de façon indirecte (*in-vivo*).

2.5.2 Insulinorésistance et muscles squelettiques (44)

Comme l'insuline, l'exercice physique est à même de stimuler la capture et l'utilisation musculaire du glucose, mais il fait intervenir des mécanismes biochimiques différents : ses effets impliquent l'activation d'une protéine kinase AMP-dépendante, l'**AMPK**.

Or, cette kinase peut être activée pharmacologiquement par un analogue de l'adénosine, le 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside (AICAR). Il en résulte alors plusieurs effets métaboliques positifs, comme l'inhibition de la libération de glucose hépatique et l'amélioration du transport du glucose au niveau musculaire. Ces données recueillies grâce à des cultures cellulaires et des modèles animaux suggèrent que tout activateur de l'AMPK est virtuellement capable de stimuler le transport du glucose, au même titre que l'insuline ou l'exercice physique.

Cette nouvelle approche thérapeutique, l'activation de l'AMPK, apparaît donc prometteuse.

2.5.3 Le Glucagon-like Peptide-1 (44,64)

Le Glucagon-Like Peptide-1 ou **GLP-1** est une hormone polypeptidique sécrétée par l'intestin, tout comme le GIP (Gastric Inhibitory Peptide). Il semblerait que le glucose, voire les autres nutriments, stimule la sécrétion de GLP-1 via la libération du GIP.

La liaison du GLP-1 à son récepteur, couplé à une protéine G et exprimé sur les cellules β , potentialise la libération d'insuline en réponse à l'élévation glycémique, mais pas seulement : le GLP-1 diminue fortement la glucagonémie, ralentit la vidange gastrique et induit donc la satiété. De plus, il possède un effet trophique sur les cellules β puisqu'il en stimule la croissance.

Ce polypeptide a prouvé sa capacité à rétablir un bon contrôle glycémique chez des patients mal équilibrés, et renforce même l'efficacité du glibenclamide de patients résistants à cette molécule.

Cependant, du fait de sa nature peptidique, sa demi-vie plasmatique est très courte (< 5 min.). Différents analogues du *GLP-1* résistants à l'action enzymatique par la DDP-IV (DiPeptil Peptidase 4) ont donc été synthétisés, dont le **LI307161** qui réduit efficacement les glycémies mais nécessite pour cela trois injections sous-cutanées quotidiennes.

Plus intéressante est l'**Exendin-4**, substance isolée du venin de lézard qui possède en plus la propriété d'accroître la masse des cellules β , et nécessite moins d'injections.

Enfin, les inhibiteurs de l'enzyme DPP-IV sont à l'étude et démontrent une efficacité certaine, avec l'avantage considérable d'une administration possible par voie orale.

2.5.4 L'amyline (4,34,64)

Cette hormone polypeptidique de 37 AA, l'amyline (ou IAPP), est le principal constituant des dépôts amyloïdes, fortement suspectés de participer à la dégradation des îlots cellulaires β puisque retrouvés chez plus de 90 % des patients diabétiques de type II (4).

Cependant, la présence de ces dépôts ne semble pas être corrélée exclusivement à une libération accrue d'amyline.

En fait, certaines études portant sur des patients intolérants au glucose ou diabétiques ont montré au contraire que la sécrétion de cette hormone était réduite chez ces patients (34).

De plus, l'amyline est détectable dès la 14^{ème} semaine de gestation (64) et constitue par la suite un produit de sécrétion normal de la cellule β (34).

En définitive, il a été envisagé qu'un manque d'amyline pourrait contribuer à la dégradation de l'homéostasie glucidique.

2.5.4.1 Actions de l'amyline (62,64)

L'amyline intervient principalement sur quatre axes :

- Elle supprime la sécrétion post-prandiale de glucagon
- Elle diminue la vitesse de la vidange gastrique (comme le GIP et le GLP-1)
- Elle diminue l'appétit et ralentit la prise de poids
- Elle inhibe la sécrétion de certaines enzymes digestives

2.5.4.2 Etudes cliniques (64)

Les études cliniques ont pu être réalisées grâce à la synthèse du pramlintide, un analogue de l'amyline qui est stable en solution, non-adhésif aux surfaces et ne s'agrège pas, contrairement à cette dernière.

Ces études à long terme, menées sur des diabétiques de type I et II, ont mis en évidence un potentiel thérapeutique intéressant pour cet analogue, les valeurs d'HbA1c ainsi que le poids des patients étant réduits suite à des injections sous-cutanées préprandiales de pramlintide, en complément de l'insulinothérapie.

2.5.5 Diabète de type II et thérapie génique (44)

Etant donné la perte irrémédiable de la capacité sécrétoire des cellules β au fil de l'évolution du diabète de type II, l'une des approches envisagées pour contrer ce phénomène consiste en la modification *ex-vivo* de cellules β (voire non- β): de telles cellules génétiquement modifiées pour produire de l'insuline pourraient ensuite être réimplantées chez un patient diabétique.

Un autre moyen pour accroître la sécrétion d'insuline pourrait résider dans l'apport direct de gènes au niveau tissulaire (gène de l'insuline ou du GLP-1) par l'intermédiaire de plasmides et autres vecteurs viraux.

Enfin, la possibilité de contrôler la production hépatique de glucose - l'une des causes majeures de l'hyperglycémie - en transférant le gène de la glucokinase dans le foie est actuellement à l'étude.

CONCLUSION

Le nombre de cas de diabète de type II diagnostiqué au cours de ces vingt dernières années s'est accru de façon inquiétante, à tel point que l'OMS a fait de la prévention de ce diabète un de ses objectifs prioritaires.

L'insulinorésistance, qui s'accompagne de troubles plurimétaboliques, est désormais reconnue comme le facteur déclenchant la maladie, et contribue grandement à la survenue des complications cardiovasculaires qui constituent la première cause de décès au sein de cette population.

La normalisation de la glycémie, bien qu'essentielle, ne suffit pas à améliorer le pronostic cardiovasculaire des patients. De plus, les traitements actuels s'avèrent relativement décevants dans bien des domaines.

C'est pourquoi les nouveaux antidiabétiques présentés ici sont promis à un bel avenir.

En effet, les *glinides* peuvent avantageusement remplacer les sulfonylurées chez les patients sujets à des hypoglycémies fréquentes, et s'en distinguent notamment par une quasi-absence de contre-indications.

Les *thiazolidinediones* ont ouvert la voie à une nouvelle approche thérapeutique du diabète de type II, ciblée prioritairement sur l'insulinorésistance, qui devrait s'avérer particulièrement intéressante à long terme : leurs effets vasculaires pléiotropiques (diminution du risque cardiovasculaire), mais surtout leur très probable préservation des cellules β et donc leur effet préventif de la maladie se confirment en effet au fil des études. Enfin, d'autres composés (analogues du GLP-1...) devraient voir le jour prochainement, aidés en cela par une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette maladie, condition essentielle au progrès thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. **AFSSAPS.**
Site internet. Adresse : <http://www.afssaps.sante.fr>
Site visité le 19 Novembre 2002
2. **Ahmann A. J., Riddle M. C.**
Current oral agents for type 2 diabetes. Many options but which to choose ?
Postgrad Med, 2002 May ; 111 (5) : 32-34, 37-40, 43-46.
3. **Association Française des Diabétiques**
L'essentiel sur le diabète non insulino-dépendant.
AFD Paris, 1998, Collectif des médecins ALFEDIAM-AFD : 137 pages.
4. **Bergman R. N., Finegood D. T., Kahn S. E.**
The evolution of β -cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes.
Eur J Clin Invest, 2002 ; vol 32 (suppl. 3) : 35-45.
5. **Blickle J.-F.**
Rosiglitazone : les éléments cliniques.
Ann Endocrinol, 2002 ; 63 (2), cahier 2 : 1S27-S33.
6. **Bouhanick B., Barbosa Soares S.**
Répaglinide : NovoNorm[®], une alternative chez le diabétique de type 2.
Presse Méd, 2000 Mai/Juin ; 29 (19) : 1059-1061.
7. **Cohen-Solal A.**
Précautions d'emploi et contre-indications des thiazolidinediones :
le point de vue du cardiologue.
Ann Endocrinol, 2002 ; 63 (2), cahier 2 : 1S51-1S55.
8. **Craime I., Bell & Kenneth, Polonsky S.**
Diabetes Mellitus and genetically programmed defects in β cell function.
Nature, 2001 Dec 13 ; vol 414 : 788-791.
9. **Crepaldi G., Fioretto P.**
Gliclazide modified release : its place in the therapeutic armamentarium.
Metabolism, 2000 Oct ; 49 (10 suppl 2) : 21-25.

10. **Davidson M. B., Peters A. L.**
An overview of metformine in the treatment of type 2 diabetes mellitus.
Am J Med, 1997 Jan ; 102 (1) : 99-110.
11. **Dornhorst A.**
Insulinotropic meglitinide analogues.
Lancet, 2001 Nov 17 ; vol. 358 : 1709-1716.
12. **Ducrey N.**
Les complications ophtalmologiques du diabète à l'exclusion de la rétinopathie diabétique.
J F. Ophthalmol, 1999 ; 22 (3) : 400-407.
13. **Duly-Bouhanick B.**
Comment choisir un antidiabétique oral ?
Revue du Praticien – Médecine générale, 29 Avr 2002 ; 573 (16) : 685-689.
14. **Finegood D. T., Topp B. G.**
B-cell deterioration- prospects for reversal or prevention.
Diabetes Obes Metab, 2001 ; vol. 3 (suppl 1) : S20-S27.
15. **Forman L. M., Simmons D. A., Diamond R. H.**
Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone.
Ann Intern Med, 2000 Jan 18 ; vol 132 (2) : 118-121.
16. **Gale E. A. M.**
Lessons from the glitazones : a story of drug development.
Lancet, 2001 June ; vol 357 : 1870-1875.
17. **Gillies P.S., Dunn C. J.**
Pioglitazone (Adis New Drug Profile).
Drugs, 2000 Aug ; 60 (2) : 333-343.
18. **Girard J.**
PPAR γ et insulino-résistance.
Ann Endocrinol, 2002 ; 63 (2), cahier 2 : 1S19-1S22.
19. **Girard J.**
Fondements physiopathologiques du diabète de type 2.
Rev Prat (Paris), 1999 ; 49 (1) : 22-29.
20. **Girard J.**
Mechanism of action of thiazolidinediones
Diabetes Metab, 2001 Apr, 27 (2 Pt 2): 271-278

21. **GNP : Guide National de Prescription**
Editions du VIDAL® 12^{ème} édition (papier).
Site internet : <http://www.vidalpro.net>

22. **Goldstein B. J.**
Protein-Tyrosine Phosphatases : emerging targets for therapeutic intervention.
in type 2 diabetes and related states of insulin resistance.
J Clin Endocrinol Metab, June 2002 ; 87 (6) : 2474-2480.

23. **Goldstein B. J.**
Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus.
Am J Cardiol, 2002 ; 90 (suppl) : 3G-10G.

24. **Grimaldi A.**
Complications du diabète de type II.
Impact Med Doss Prat, 2002, n° 565 : 4-16.

25. **Grimaldi A.**
Guide pratique du diabète. 2^{ème} Ed.
Editions MMI, Paris, 2001 : 368 pages.

26. **Halas C. J.**
Nateglinide (Formulary Reviews).
Am J Health-Syst Pharm, 2001 July 01 ; vol. 58 : 1200-1205.

27. **Hanefeld M.**
The role of Acarbose in the treatment of non-insulin-dependant diabetes mellitus.
J Diabetes Complications, 1998 ; 12 (4) : 228-237.

28. **Hanif W., Kurnar S.**
Nateglinide : a new rapid-acting insulinotropic agent.
Expert Opin Pharmacother, 2001 ; 2 (6) : 1027-1031.

29. **Harrower A. D. B.**
Comparative tolerability of sulphonylureas in diabetes mellitus.
Drug Saf., 2000 Apr ; 22 (4) : 313-320.

30. **Hatorp V.**
Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamic of repaglinide.
Clin Pharmacokinet, 2002 ; 41 (7) : 471-483.

31. **Hauner H.**
The mode of action of thiazolidinediones.
Diabetes Metab. Res. Rev., 2002 ; 18 : S10-S15.
32. **Hennen G.**
Endocrinologie.
Bruxelles : Editions De Boeck Université, 2001 : 519 pages.
33. **Inzucchi S. E.**
Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes : scientific review.
JAMA, 2002 Jan 16 ; 287 (3) : 360-372.
34. **Kahn S. E.**
The importance of the β -cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.
Am J Med, 2000 Apr 17 ; vol 108 (6A) : 2S-7S.
35. **Kirpichnikov D., McFarlane S. I., Sowers J. R.**
Metformin : an update.
Ann Intern Med, 2002 July ; vol. 137 : 25-33.
36. **Landgraf R.**
Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus.
Drugs & Aging, 2000 Nov ; 17 (5) : 411-425.
37. **Lawrence JM, Reckless JPD**
Actos[®] (pioglitazone) : a new treatment for type 2 diabetes.
Hosp Med, 2001 July ; 61 (7) : 411-416.
38. **Lebovitz H. E.**
Rationale for and role of thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus.
Am J Cardiol, 2002 ; 90 (suppl) : 34G-41G.
39. **Lebovitz H. E.**
Differentiating members of the thiazolidinedione class : a focus on safety.
Diabetes Metab Res Rev, 2002 ; 18 : S23-S29.
40. **Levien T. L., Baker D. E., Campbell R. K., J. R. White**
Nateglinide therapy for type 2 diabetes mellitus.
Ann Pharmacother, 2001 Nov ; vol. 35 : 1426-1434.
41. **Marsot S., Berthezène F.**
Surveillance du diabète de type 2 non compliqué
Rev Prat, 1999 ; vol 49 : 30

42. **Martens F. M.A.C, Visseren F., Lemay J. et al**
Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones.
Drugs, 2002 ; 62 (10) : 1463-1480.
43. **Mathis D., Vence L., Benoist C.**
B-cell death during progression to diabetes.
Nature, 2001 Dec 13 ; vol. 414 : 792-797.
44. **Mauvais-Jarvis F., Andreelli F., Hanaire-BROUTIN H. et al**
Therapeutic perspectives for type 2 diabetes mellitus : molecular and clinical insights.
Diabetes Metab (Paris), 2001 Sept ; 27 (4 Pt 1) : 415-423.
45. **Michelet S., Bara M., Bourny E. et al**
Le diabète non- insulino-dépendant et son traitement.
Actualités Pharmaceutiques, Mai 1999 ; n° 375 : 31-47.
46. **Moller D. E.**
New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrom.
Nature, 2001 Dec 13 ; vol. 414 : 821-827.
47. **Natéglinide (STARLIX®)**
Site internet : <http://www.starlix.com>
Documents au format PDF consultés le 20/10/2002.
48. **Niemeyer N. V., Janney L. M.**
Thiazolidinedione-induced edema (Case Reports).
Pharmacotherapy, 2002 ; 22 (7) : 924-929.
49. **O'Moore-Sullivan T. M., Prins J. B.**
Thiazolidinediones and type 2 diabetes : new drugs for an old disease.
Med. J. Aust, 2002 Apr 15 ; vol 176 (8) : 381-386.
50. **Östenson C. G.**
The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus : an overview.
Acta Physiol Scand, 2001 ; 171 : 241-247.
51. **Passa P.**
Diabète de type 2 : le dépister est simple.
Rev Prat (Médecine générale), 18 Fev 2002 ; tome 16, n° 564 : 247-249.
52. **Peters A. L.**
Using thiazolidinediones in clinical practice.
Am J Manag Care, 2001 Apr ; 7 (suppl 3) : S87-S95.

53. **Pioglitazone (Actos®)**
Site internet : <http://www.takeda.ch>
Documents au format PDF consultés le 20/10/2002.
54. **Plosker G. L., Faulds D.**
Troglitazone : a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus.
Drugs, 1999 March ; 57 (3) : 409-438.
55. **Rageau J. P.**
Controverse autour de la polythérapie préventive du diabète.
Impact Médecin Hebdo, 11 Mai 2001 ; n° 534 : 46-47.
56. **Riddle M.**
Combining sulfonylureas and other oral agents.
Am J Med, 2000 Apr ; vol. 108 : 15S-22S.
57. **Rosak C.**
The pathophysiologic basis of efficacy and clinical experience with the new oral antidiabetic agents.
J Diabetes Complications, 2002 ; vol. 16 : 123-132.
58. **Rosiglitazone (Avandia®)**
Site internet : <http://www.gsk.com>
Documents au format PDF consultés le 23/10/2002.
59. **Scheen A. J.**
Le médicament du mois. La rosiglitazone (Avandia®).
Rev Med Liege, 2002 ; 57 (4) : 236-239.
60. **Scheen A. J.**
Pharma-clinics. Le médicament du mois. Le repaglinide (NovoNorm®).
Rev Med Liege, 2001 ; 95 (6) : 456-459.
61. **Scheen A. J., Paquot N., Jandrain B., Lefèbvre P. J.**
Hyperglycémie post-prandiale- Physiopathologie, conséquences cliniques et approche diététique.
Rev Med Liege, 2002 ; 57 (3) : 138-141.
62. **Scheen A. J., Paquot N., Jandrain B.**
Comment j'explore...le risque d'un patient d'évoluer vers un diabète de type 2.
Rev Med Liege, 2002 ; 57 (2) : 113-115.

63. **Scott L. J., Spencer C. M.**
Miglitol. A review of its therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus.
Drugs, 2000 March ; 59 (3) : 521-549.
64. **Simon Aude**
Acquisitions thérapeutiques récentes dans le traitement du diabète de type 2.
119 pages ; *Thèse d'exercice* : Pharmacie ; Rennes, 2002.
65. **Slama G.**
Les évènements de l'année en diabétologie.
1^{ère} édition ; *Ed. ESKA 2002 – Paris* ; 268 pages : 233-234 et 239-240.
66. **Srividya K.**
Nateglinide, a new agent for postprandial glucose control in type 2 diabetes.
Conn Med, 2002 May ; 66 (5) : 269-272.
67. **Stumvoll M., Häring H-U.**
Glitazones : clinical effects and molecular mechanisms.
Ann Med, 2002 ; 34 (3) : 217-224.
68. **Wagstaff A. J.**
Rosiglitazone : a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus.
Drugs, 2002 ; 62 (12) : 1805-1837.
69. **Zimmet P., Alberti K. G. M. M., Shaw J.**
Global and societal implications of the diabetes epidemic.
Nature, 2001 Dec 13 ; vol 414 : 782-786.

LEBON Guillaume

Titre de la thèse : Le diabète de type II : prise en charge actuelle de la maladie et nouvelles perspectives thérapeutiques

Résumé de la thèse :

Le diabète de type II est une pathologie multifactorielle qui demeure imparfaitement comprise. C'est probablement pour cette raison que les antidiabétiques oraux actuels ont une efficacité relativement limitée, leur emploi étant par ailleurs assorti de nombreuses contre indications et restrictions d'utilisation qui limitent d'autant l'arsenal thérapeutique disponible.

Aussi, les nouveaux composés disponibles prochainement en France, glinides et thiazolidinediones, augurent d'une prise en charge optimisée de la maladie, et bénéficient en outre d'un meilleur profil de tolérance. Cette étude a donc pour principal objet d'étudier en détail l'ensemble des molécules disponibles, dès aujourd'hui et dans un futur proche, et s'attache également à présenter les acquisitions les plus récentes concernant le diabète de type II, en matière de physiopathologie notamment.

Mots clés : diabète de type II - antidiabétiques oraux- glinides – thiazolidinediones

Président du jury : Madame GRIMAUD Nicole, Maître de conférences de Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Nantes.

Directeur de thèse : Monsieur PETIT Jean-Yves, Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Nantes.

Assesseur : Madame VIGNEAU Caroline, Pharmacien.

Adresse de l'auteur : Guillaume LEBON, 12 rue Grammont, 17138 PUILBOREAU