

# Traitement non insulinique du diabète de type 2

M. Belhadji<sup>(\*)</sup>  
Service de Médecine Interne,  
E.H.U. Oran

(\*) Correspondant :  
E-mail : belhadji.mohamed@gmail.com

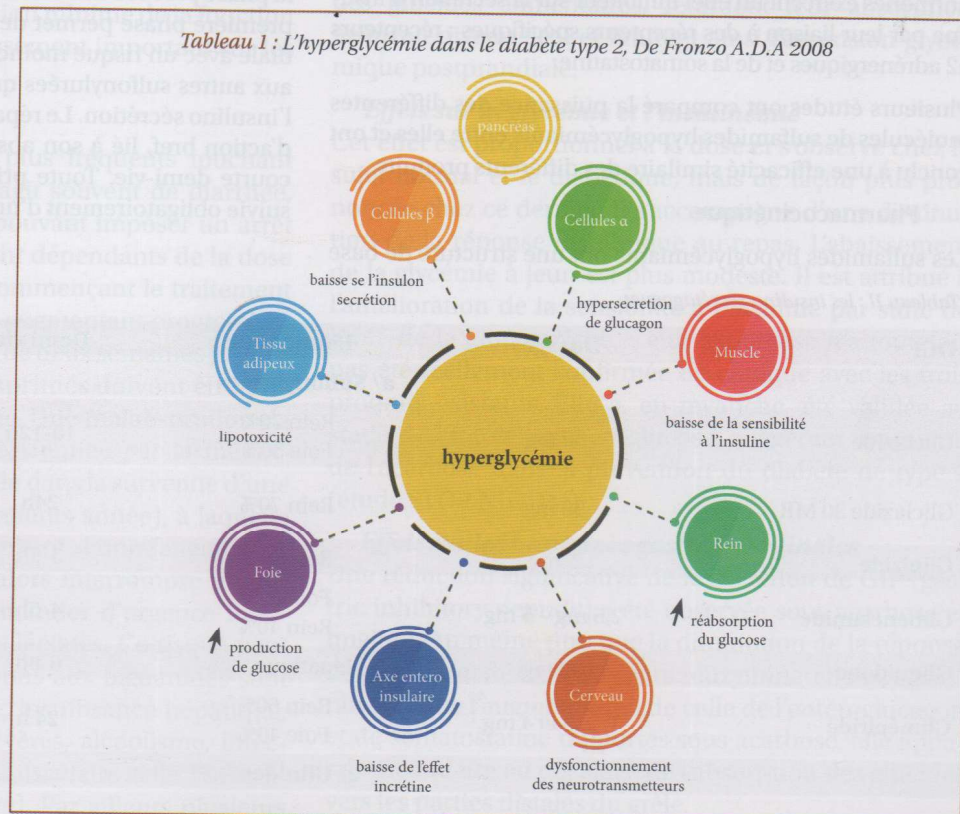
## Introduction :

Par sa progression rapide, le diabète de type 2 constitue l'une des plus grandes menaces pour la santé des populations mondiales. Sa prévalence en Algérie est supérieure à 10 voire à 12% chez les sujets âgés entre 30 et 65 ans <sup>(1)</sup>. Il s'agit d'une maladie complexe et évolutive caractérisée à la fois par une insulino-résistance et un déficit insulino-sécrétoire. L'autre facteur déterminant est la disponibilité accrue en acides gras, favorisée par le développement du tissu adipeux abdominal viscéral dont les adipocytes jouent le rôle de véritables glandes endocrines via la sécrétion d'adipocytokines. Plusieurs mécanismes participent, par ailleurs, à la genèse de l'hyperglycémie : une hypersécrétion

relative de glucagon, un défaut de sécrétion des incrétines et le système nerveux adrénergique (Tableau 1). Le traitement hypoglycémiant consiste d'une certaine façon à neutraliser les différents mécanismes de l'hyperglycémie.

L'étude STENO 2 <sup>(2)</sup> nous a appris que le traitement du diabète de type 2 ne se réduisait pas à la normo-glycémie mais était celui de tous les facteurs de risque que présentait le patient. Dans cet article qui se veut d'abord très pratique et à la portée de tout médecin qui s'occupe de la prise en charge du diabète, nous allons traiter les différents hypoglycémiants non insuliniques et les stratégies thérapeutiques actuelles.

Tableau 1 : L'hyperglycémie dans le diabète type 2, De Fronzo A.D.A 2008



## Le traitement hypoglycémiant du diabète de type 2

Il comporte des mesures hygiéno-diététiques et une activité physique qui constituent les piliers de toute stratégie thérapeutique mais qui ne seront pas traités dans cet article. Quant à l'arsenal médicamenteux, il est constitué de plusieurs classes thérapeutiques.

### 1. Les insulinosécrétagogues (Tableau II) <sup>(3,4,5,6)</sup>

- a. les sulfonylurés (sulfamides hypoglycémiantes)
- b. les glinides

#### a. Les sulfamides hypoglycémiantes

##### Pharmacologie

Les sulfamides hypoglycémiantes stimulent la sécrétion d'insuline sans influencer sa synthèse. Ils se lient à un récepteur spécifique (SUR1) présent sur la membrane des cellules bêta-pancréatiques (excepté le glimépiride qui se fixe sur un récepteur différent). Cette fixation des sulfamides hypoglycémiantes à leur récepteur spécifique entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendant de la cellule bêta-pancréatique, source d'une dépolarisation membranaire et de l'ouverture secondaire des canaux calciques. L'afflux de calcium dans le cytoplasme des cellules bêta-pancréatiques induit l'exocytose des vésicules contenant l'insuline d'une façon similaire à celle observée après stimulation par le glucose. D'autres mécanismes viennent moduler la libération d'insuline, en particulier l'activité des protéines kinases A et C et certaines substances activant des récepteurs membranaires agonistes : glucagon, GLP1, cholécystokinine, GIP, nucléotides puriques et acétylcholine. Inversement, d'autres hormones exercent un effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline par leur liaison à des récepteurs spécifiques : récepteurs  $\alpha 2$  adrénergiques et de la somatostatine.

Plusieurs études ont comparé la puissance des différentes molécules de sulfamides hypoglycémiantes entre elles et ont conclu à une efficacité similaire des différents produits.

##### Pharmacocinétique

Les sulfamides hypoglycémiantes ont une structure de base

de sulfonylurée et sont entièrement absorbés au niveau digestif. Il s'agit de médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques. Selon leur polarité et leur liposolubilité, on distingue les sulfamides de première génération de ceux de seconde génération, doués de propriétés hypoglycémiantes plus puissantes. Les sulfamides hypoglycémiantes sont métabolisés totalement ou partiellement dans le foie et excrétés principalement dans les urines. La demi-vie plasmatique ne reflète pas la durée de l'effet hypoglycémiant. Le tableau 2 résume leurs principales caractéristiques pharmacologiques. Les sulfamides hypoglycémiantes sont contre-indiqués durant la grossesse et l'allaitement.

#### Effets indésirables

L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus grave associé à l'utilisation des sulfamides hypoglycémiantes. Il s'agit souvent d'accidents mineurs survenant préférentiellement chez les sujets âgés. Les autres effets indésirables sont observés chez 3 à 4% : troubles gastro-duodénaux, réactions cutanées, complications hématologiques.

De nombreux médicaments interagissent avec les sulfamides hypoglycémiantes et sont capables de potentialiser ou d'antagoniser leur action.

#### b. Les glinides

Comme celui des sulfonylurées, le mécanisme d'action des dérivés du méglinide passe par la fermeture du canal potassique. Le site de liaison apparaît toutefois différent de celui du glibenclamide et d'autres groupements sont impliqués dans la liaison de chacune des molécules avec le récepteur. Comme le glipizide et le gliclazide, le répaglinide a un effet physiologique et stimule préférentiellement la phase précoce de l'insulinosécrétion. L'amélioration de la première phase permet de corriger la glycémie post prandiale avec un risque moindre d'hypoglycémies par rapport aux autres sulfonylurées qui stimulent la phase tardive de l'insulino sécrétion. Le répaglinide se distingue par un délai d'action bref, lié à son absorption digestive rapide et à sa courte demi-vie. Toute prise de ce médicament doit être suivie obligatoirement d'un repas.

Tableau II : les insulino-sécrétagogues

| DCI                     | Dosages         | Élimination          | Demi vie | Dose / 24h                         |
|-------------------------|-----------------|----------------------|----------|------------------------------------|
| <b>a/ Sulfonylurées</b> |                 |                      |          |                                    |
| Gliclazide              | 80 mg           | Rein 70%<br>Foie 30% | 10-12h   | 40 à 320 mg                        |
| Gliclazide 30 MR        | 30 mg           | Rein 70%             | 24h      | 30 à 120 mg<br>Monoprise           |
| Glipizide               | 5 mg            | Rein 90%             | 3-5h     | 2,5 à 40 mg                        |
| Glibenclamide           | 2,5 mg - 5 mg   | Foie 60%<br>Rein 40% | 4-5h     | 1,25 à 15 mg                       |
| Gliquidone              | 30 mg           | Hépatique 95%        | 6-8h     | 60 à 90 mg                         |
| Glimépiride             | 1, 2, 3 et 4 mg | Rein 60%<br>Foie 40% | 24 h     | 1 à 6 mg<br>Monoprise              |
| <b>2/ Glinides</b>      |                 |                      |          |                                    |
| Répaglinide             | 0,5 - 1 - 2     | Rénale               | 6 h      | 0,5 à 4 mg/prise<br>Max 16 mg/jour |

## 2. Les biguanides : la metformine <sup>(7,8,9)</sup>

Utilisée depuis 1957, la metformine (diméthylbiguanide) fait l'objet d'un come-back retentissant portant à la fois sur la nouveauté des mécanismes d'actions proposés et sur l'efficacité clinique constatée avec un important recul.

### Mécanismes d'action

Elle a pour cible une protéine kinase activée, l'AMPK. L'activation de l'AMPK par la metformine serait secondaire à l'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale et à l'augmentation de l'AMP. Elle réduit jusqu'à 30% la production hépatique de glucose en agissant principalement sur la voie de la néoglucogenèse. Elle pourrait augmenter l'utilisation périphérique du glucose à l'état basal et sous stimulation insulinaire (translocation des transporteurs du glucose Glut-4). Parallèlement à ces effets sur le métabolisme des hydrates de carbone, d'autres effets ont été montrés sur les dyslipidémies, sur la stéatose hépatique non alcoolique (NASH), sur certaines pathologies ovariennes (ovaires polykystiques), sur le stress oxydant et sur la synthèse du PAI-1.

### Pharmacocinétique

Après prise orale, l'absorption de la metformine (70 à 80 % de la dose ingérée) s'effectue essentiellement au niveau du grêle. Elle se distribue rapidement et s'accumule dans le tube digestif, les glandes salivaires et le rein. La metformine ne se lie pas aux protéines plasmatiques et est éliminée par voie rénale sous forme inchangée, 90 % de la dose administrée disparaissant en 12 heures. On comprend donc qu'une altération minime de la fonction rénale puisse avoir un retentissement important sur les taux plasmatiques du produit.

### Effets indésirables

Les signes digestifs sont les plus fréquents touchant jusqu'à 50% des patients. Il s'agit souvent de diarrhée, flatulences, désordre digestif pouvant imposer un arrêt du traitement. Ces troubles sont dépendants de la dose et peuvent être prévenus en commençant le traitement à faible dose (500 mg) puis en augmentant progressivement les posologies par paliers de deux semaines jusqu'à un maximum de 2 g/j. Les comprimés doivent être pris au milieu ou à la fin des repas. Une malabsorption de la vitamine B12 peut être occasionnée par la metformine. Le principal danger réside dans la survenue d'une acidose lactique, (0,03/1000 patients année), à laquelle il faut penser si le malade se plaint d'une fatigue avec crampes musculaires. Il faut alors interrompre immédiatement le traitement et demander d'urgence ionogramme sanguin et dosage des lactates. Ce risque peut être évité si les contre-indications aux biguanides sont respectées (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, artériopathie périphériques sévères, alcoolisme, infections et toute cause d'hypoxie tissulaire telle l'insuffisance cardiaque ou respiratoire). Par ailleurs plusieurs

études récentes ont suggéré un bénéfice de la metformine vis-à-vis du risque d'insuffisance cardiaque. La créatinine doit être surveillée tous les 3 à 6 mois en fonction de l'âge des patients. L'arrêt s'impose si la clairance est inférieure à 30 ml/mn. Il est rappelé la nécessité d'un respect strict de l'arrêt de la metformine le jour d'un examen radiologique et 48 heures après, en cas d'administration de produits de contraste iodés. Une hydratation doit être entreprise la veille et le jour de l'examen. Un contrôle de la créatininémie à la recherche d'une altération de la fonction rénale est recommandé 24 heures et 48 heures après la réalisation de l'examen.

Tableau III : les biguanides

| DCI                        | Dose / comprimé         | Posologie quotidienne |
|----------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Chlorhydrate de metformine | 500 mg, 850 mg, 1000 mg | 1 à 3 comp / j        |
| Embomate de metformine     | 700 mg                  | 1 à 3 comp / j        |

## 3. Les inhibiteurs des $\alpha$ glucosidases (IAG) <sup>(10,11,12)</sup>

Ils constituent une classe thérapeutique utilisée dans le traitement du diabète de type 2. Elle est représentée par l'acarbose, le miglitol et le voglibose (disponible uniquement au Japon). Ils entravent l'action des enzymes digestives ( $\alpha$  glucosidases) qui dégradent les polysaccharides en monosaccharides. Ils ralentissent ainsi la digestion des glucides alimentaires, retardent leur absorption jusqu'au niveau iléal et limitent ainsi l'ascension glycémique postprandiale.

### Effets sur la glycémie et l'insulinémie

Cet effet est proportionnel à la dose et s'observe chez le sujet normal et le diabétique, mais de façon plus prononcée chez ce dernier. Il s'accompagne d'une diminution de la réponse insulinaire au repas. L'abaissement de la glycémie à jeun est plus modeste. Il est attribué à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline par suite de levée de la glucotoxicité. Cette hypothèse n'a toutefois pas été réellement confirmée en clinique avec les trois produits existants. Elle a, en revanche, été validée au stade de l'intolérance au glucose, suggérant un intérêt de l'acarbose dans la prévention du diabète de type 2 (étude STOP NIDDM).

### Effets sur les hormones gastro-intestinales

Une réduction significative de la sécrétion de GIP (gastric inhibitory peptide) a été observée sous acarbose et miglitol. Au même titre que la diminution de la réponse de gastrine et de CCK-PZ (pancréozymine-cholecystokinine) et que l'augmentation de celle de l'entéroglucagon et de somatostatine rapportés sous acarbose, elle apparaît secondaire au décalage de l'absorption des glucides vers les parties distales du grêle.

**Effets indésirables**

Les principaux effets secondaires des IAG sont digestifs, liés à l'arrivée d'oligosaccharides dans le colon favorisant la croissance bactérienne et à la présence de substances osmotiquement actives dans la lumière intestinale. Ils sont représentés par des flatulences, un météorisme et de la diarrhée. La majoration progressive de la posologie limite ces effets secondaires.

Tableau IV : les inhibiteurs des  $\alpha$  glucosidases

| DCI      | Dosage          | Posologie/j  | Nb de prises |
|----------|-----------------|--------------|--------------|
| Acarbose | 50 mg et 100 mg | 150 à 300 mg | 3 / j        |
| Miglitol | 50 mg et 100 mg | 300 mg       | 3 / j        |

**4. Les thiazolidinediones (glitazones) (13, 14, 15, 16, 17, 18)**

Les glitazones sont des ligands exogènes sélectifs du facteur de transcription PPAR $\gamma$ . Son activation conduit à la modification de la transcription de nombreux gènes dont plusieurs impliqués dans le métabolisme glucidique et lipidique. Elles entraînent la différenciation de jeunes adipocytes, ce qui conduit à une baisse des acides gras libres circulants, à une diminution de l'insulino-résistance musculaire et de la production hépatique de glucose. Ils régulent aussi la libération de plusieurs adipocytokines, en diminuant la sécrétion de TNF $\alpha$  et d'Interleukine 6 qui aggrave l'insulino-résistance et en augmentant celle de l'adiponectine qui contribue fortement à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. Les glitazones protégeraient également à long terme les cellules  $\beta$  pancréatiques par le biais d'une diminution de la lipotoxicité.

**Pharmacocinétique**

Après une prise orale, le pic de concentration plasmatique du produit apparaît vers la deuxième heure. Le métabolisme est hépatique et la demi-vie se situe entre 5 et 6 heures.

**Effets indésirables**

Une rétention hydro-sodée est notée dans 5 à 10 % des cas, avec l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs. Les glitazones activent des récepteurs nucléaires de type PPAR $\gamma$  du tube collecteur rénal, ce qui stimule la transcription de la sous-unité EnaC $\gamma$  et l'absorption du sodium, contribuant ainsi à la rétention hydro-sodée. Le principal effet secondaire des glitazones est l'insuffisance cardiaque, responsable d'œdème pulmonaire. Une prise de poids de 2 à 3 kgs pour une baisse de 1% de l'HbA1c constitue un effet secondaire non négligeable. Cette prise de poids est attribuée à la rétention hydro-so-

dée et au développement du tissu adipeux sous-cutané. Des œdèmes maculaires rétiens ont été également signalés. Surtout chez les femmes, est noté un risque accru de fractures distales (avant-bras, main, poignet, pied, cheville, péroné, tibia) non ostéoporotiques.

**Contre-indications**

Les insuffisances cardiaques, mêmes modérées (stade 1 à 4 de la NYHA) du fait du risque d'œdème aigu du poumon, les insuffisances hépatocellulaires et les perturbations des transaminases (ALAT supérieurs ou égaux à 2.5 fois la limite supérieure de la normale) constituent des contre-indications absolues.

Tableau V : produit commercialisé aux USA et dans certains pays européens.

|              | Dosage    | Posologie | Nb de prises |
|--------------|-----------|-----------|--------------|
| Pioglitazone | 15, 30 mg | 45 mg/j   | 1 prise/j    |

**5. Les incrétino mimétiques. (19, 20, 21, 22)**

Dans le diabète de type 2, on rencontre des anomalies de sécrétion et d'activité des incrétines qui seraient la conséquence de la maladie.

Deux voies d'innovation thérapeutique sont exploitées pour pallier à ces dysfonctions :

- a/ les agonistes du GLP-1 résistant à la dégradation et de durée d'action plus longue
- b/ les inhibiteurs de la DPP-4 (enzyme qui dégrade le GLP1)

**a/ Les agonistes du GLP-1 (23)**

Les analogues du GLP1 permettent une amélioration rapide et maintenue du contrôle glycémique quel que soit le stade de la maladie : baisse moyenne de l'HbA1c de 1,5 %, diminution des glycémies pré- et postprandiales - sans hypoglycémies majeures (sauf en cas d'association avec des sulfamides hypoglycémiantes ou un risque de potentialisation existe, nécessitant une adaptation des doses de sulfamide). Ils procurent également une perte de poids significative (-3,5 kg) aux dépens de la masse grasse, en particulier viscérale - abdominale, avec amélioration de la satiété (-18 % ingestats) et une baisse significative de la pression artérielle systolique (entre 3 et 5 mm Hg). On note également une amélioration de la fonction  $\beta$ -cellulaire basée sur l'HOMA-B et le rapport pro-insuline/insuline. Leurs effets secondaires sont représentés surtout par des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) allant en s'estompant assez rapidement (0-3 mois). L'étude LEADER () a démontré des bénéfices significatifs du liraglutide dans la diminution des risques cardio-vasculaires chez les diabétiques de type 2.

Tableau VI : les analogues du GLP1

| DCI                           | Nom commercial | Dosage         | Posologie                              |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------------------------------|
| <b>Injection quotidienne</b>  |                |                |                                        |
| Exénatide                     | Byetta®        | 5 µg - 10 µg   | 2 x 5 µg (1 mois) puis 2 x 10 µg       |
| Liraglutide                   | Victoza®       | 6 mg/ml        | 0,6 - 1,2 à 1,8 mg                     |
| Lixiséna-tide                 | Lyxumia®       | 10 µg          | 10 µg (14 jours) puis 20 µg            |
| <b>Injection hebdomadaire</b> |                |                |                                        |
| Exénatide LDA                 | Trulicity®     | 0,75 mg        | 0,75 - 1,5 mg une fois par semaine     |
| Albiglutide                   | Eperzan®       | 30 mg / 0,5 ml | 30 mg (max 50 mg) une fois par semaine |

**b/ Les inhibiteurs de DPP4 (24)**

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) appelés gliptines constituent une nouvelle classe thérapeutique. En monothérapie, ils font baisser le taux d'HbA1c dans une fourchette comprise entre 0,5 et 0,9 %. La baisse du taux d'HbA1c est plus forte chez les diabétiques qui ont les taux d'HbA1c les plus élevés avant la mise en route du traitement. La baisse des glycémies est plus marquée sur l'hyperglycémie postprandiale que sur l'hyperglycémie basale. Leur effet insulino-trope étant gluco-dépendant, le risque d'hypoglycémie est faible ou nul. Les gliptines sont neutres sur le poids corporel et provoquent moins de troubles digestifs que la metformine. Leur tolérance est bonne - ils exposent à une légère augmentation des infections rhinopharyngées et urinaires non expliquées ainsi qu'à des céphalées. Les essais cliniques menés avec les différentes molécules d'inhibiteurs de DPP4 ont démontré la non infériorité (sans évidence de supériorité) par rapport à un placebo et donc apporté la preuve de la sécurité cardio vasculaire dans des populations particulièrement à risque.

Tableau VII : les inhibiteurs de DPP4 (gliptines)

| DCI           | Nom commercial | Posologie | Nombre de prises/ jour |
|---------------|----------------|-----------|------------------------|
| Sitagliptine  | Januvia®       | 100 mg    | 1x/jour                |
| Vildagliptine | Galvus®        | 50 mg     | 1 à 2x/jour            |
| Saxagliptine  | Onglyza®       | 5 mg      | 1x/jour                |
| Linagliptine  | Trajenta®      | 5 mg      | 1x/jour                |

**6) Les inhibiteurs des SGLT-2 (gliflozines) (25)**

Ces médicaments réduisent la glycémie en inhibant la réabsorption du glucose dans le néphron sans accroissement du risque hypoglycémique. L'importance de la glycosurie dépend de deux facteurs : le niveau de l'hyperglycémie et la valeur du débit de filtration glomérulaire (DFG). Le corollaire est que l'abaissement du taux d'HbA1c est d'autant plus marqué que le niveau de base est élevé tandis qu'il diminue progressivement avec la dégradation de la fonction rénale. Ces médicaments ne sont pas indiqués lorsque le DFG baisse en dessous de 45 ml/mn ou 60 ml/mn (selon la molécule considérée).

L'augmentation de la glycosurie, en réduisant la glucotoxicité, améliore indirectement la fonction insulino-sécrétoire de la cellule  $\beta$  et réduit l'insulinorésistance périphérique, deux mécanismes qui contribuent à mieux contrôler le diabète. Par ailleurs, ils offrent l'avantage de réduire le poids corporel, effet fort appréciable chez des patients souvent en surpoids ou obèses. Ils abaissent également la pression artérielle, notamment chez les sujets hypertendus.

L'étude EMPAREG a démontré que l'empagliflozine réduit les événements cardiovasculaires majeurs et la mortalité dans une population diabétique de type 2 avec des antécédents cardiovasculaires (prévention secondaire). Les résultats sont d'autant plus remarquables que la plupart de ces patients bénéficiaient déjà de médicaments classiquement prescrits pour assurer la meilleure protection cardiovasculaire possible. Cette étude prédit un grand avenir diabéto-cardiologique à cette classe thérapeutique.

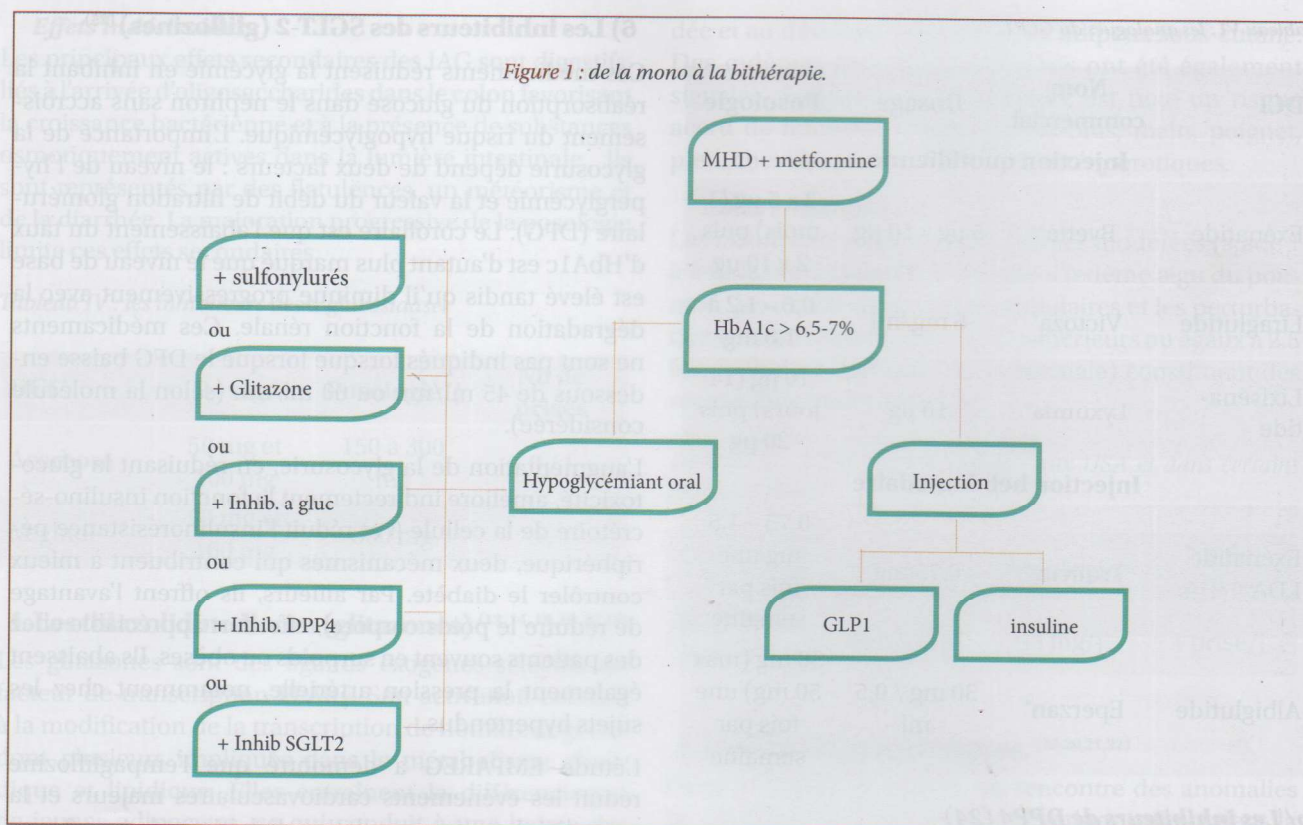
Tableau VIII : les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines)

| DCI            | Nom commercial | Comp             | Posologie                      |
|----------------|----------------|------------------|--------------------------------|
| Canagliflozine | Invokana®      | 100 mg<br>300 mg | 100 à 300 mg une fois par jour |
| Dapagliflozine | Forxiga®       | 5 mg<br>10 mg    | 5 à 10 mg une fois par jour    |
| Empagliflozine | Jardiance®     | 10 mg<br>25 mg   | 10 - 25 mg Une fois par jour   |

**Stratégie thérapeutique**

Les différentes recommandations internationales s'accordent pour privilégier la metformine comme première option à la monothérapie et pour intensifier le traitement tous les 3 mois si l'HbA1c n'atteint pas l'objectif fixé par le prescripteur. La deuxième étape se traduit par une bithérapie orale uniquement ou par l'association metformine plus analogue du GLP1 ou insuline.

Figure 1 : de la mono à la bithérapie.



L'échec de la bithérapie est une indication à la trithérapie ou à l'initiation d'une insulinothérapie basale tout en gardant la bithérapie initiale.

Le choix du médicament hypoglycémiant doit se décider en fonction du profil du patient. Le prescripteur doit tenir compte : de l'efficacité du médicament sur l'HbA1c,

de ses effets sur le poids, de ses effets indésirables, de son coût et surtout, du risque d'hypoglycémie.

À la suite des résultats des études LEADER et EMPAREG, les analogues du GLP1 et les gliflozines occupent des places privilégiées dans toute stratégie thérapeutique, quelle que soit l'origine des recommandations actuelles.

Tableau IX : caractéristiques des différentes classes thérapeutiques

|                       | Baisse HbA1c | Prise Poids | Perte poids | Donne Hypo-gly. | Agit gly. à jeun | Agit gly. post prand. |
|-----------------------|--------------|-------------|-------------|-----------------|------------------|-----------------------|
| Insuline lente        | Dépend dose  | +           | -           | +               | +                | -                     |
| Insuline rapide       | Dépend dose  | +           | -           | +               |                  | ++                    |
| Biguanides            | 1,5 %        | -           | -           | -               | +                | -                     |
| Sulfonylurées         | 1,5%         | +           | -           | +               | +                | +                     |
| Glinides              | 1,5%         | +           | -           | +               | -                | ++                    |
| Glitazones            | 1,5%         | +           | -           | -               | +                | +                     |
| Analogue GLP1         | 1,5%         | -           | +           | -               | +                | ++                    |
| Inhib. DPP4           | 0,8%         | -           | -           | -               | +                | ++                    |
| Inhib α gluco-sidases | 0,8%         | -           | -           | -               | -                | +                     |
| Inhib SGLT2           | 0,8%         | -           | +           | -               | +                | +                     |

## Conclusion

La metformine reste le premier choix incontesté. Après échec de la monothérapie, le second choix doit se baser sur les caractéristiques individuelles du patient et les particularités des effets des différents médicaments. L'intensification du traitement ne doit souffrir d'aucun retard lié à l'inertie médicale. Les nouvelles molécules font déjà entrevoir de nouveaux paradigmes dans les stratégies thérapeutiques du diabète de type 2.

## Bibliographie

- 1) M.Atek et al. Transition épidémiologique et système de santé : projet TAHINA. Institut National de Santé Publique, septembre 2010.
- 2) O.Pedersen, P.Gaede. intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes (STENO 2). Metabolism, 2003, Elsevier.
- 3) Melander A. Oral anti diabetic drugs : an overview. Diabetic medicine 1996 ; 13 : S143-147.
- 4) Eliasson L, Renstrom E, Ammala C et al. PKC dependent stimulation of exocytosis by sulfonylureas in pancreatic b cell. Sciences 1996, 271: 813-815.
- 5) Muller G, Geisen R. Extrapankreatic effects of sulfonylureas: a comparison between glimepiride and conventional sulfonylureas. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28 (suppl) : S115-S137
- 6) Cozma LS, Luzio SD, Dunseath GJ et al. Comparison of the effects of three insulinotropic drugs on plasma insulin levels after standard meal. Diabetes Care. 2002; 25 : 1271-6.
- 7) UKPDS: effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. Lancet 1998; 352; 1557.
- 8) Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen et al. Role of AMPa in mechanism of metformin action. J. Clin Invest 2001; 108: 1167-74.
- 9) Dunn C, Peters D. Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in non insulin-dependent diabetes mellitus. Drugs 1995; 49 : 721-749.
- 10) Chiasson JL, Nathan DM, Josse RG. The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes Care 1996; 19: 1190-1193.

- 11) Brendel E, Wingender W. Clinical pharmacology of glucosidase inhibitors. In Kuhlmann J, Puls W eds. Oral antidiabetics. Berlin : Springer Verlag, 1996:611-632.
- 12) Van De Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP et al. Alpha glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes Diabetes Care 2005; 28:166-175.
- 13) Girard J, Mécanismes d'action des thiazolidinediones. Diabète Metab. 2001 ; 27 : 71-8.
- 14) Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med. 2004; 351: 1106-18.
- 15) Charbonnel B, Scherthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2005; 48: 1093-104.
- 16) Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J et al. Preservation of pancreatic  $\beta$ -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. Diabetes. 2002; 51: 2796-803.
- 17) Hanefeld M, Brunetti P, Scherthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH, Quartet Study Group. One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004; 27: 141-7.
- 18) Hanefeld M, Belcher G. Safety profile of pioglitazone. Int J Clin Pract. 2001; 121: 27-31.
- 19) Reduced incretin effect in type 2 diabetes : cause or consequence of the diabetic state ? Filip K.Knop and al. Diabetes 56 : 1951-1959, 2007
- 20) F.Galtier, J.Bringer. Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs des DPP-IV : données de bases et en quoi cela diffère-t-il ? Médecine des maladies métaboliques, mars 2008, Suppl. 1
- 21) Nathan DM, Finding new treatments for diabetes - how many, how fast ...how good? N. Engl. J Med 2007; 356 : 437-40.
- 22) Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis . Jama 2007, 298: 194-206.
- 23) Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:311-322.
- 24) Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Deepak et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (SAVOR-TIMI). N Engl J Med 2013; 369:1317-1326.
- 25) Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D et al Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128.