

# Perspectives dans le traitement pharmacologique du diabète de type 2 pour les 10 prochaines années

## *Prospects in the pharmacotherapy of type 2 diabetes for the next 10 years*

**A.-J. Scheen**

Université de Liège, Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et Unité de pharmacologie clinique, Département de médecine, CHU Liège, Belgique.

### Résumé

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie complexe faisant intervenir plusieurs processus physiopathologiques. Aucun des médicaments actuellement disponibles ne cible l'ensemble des anomalies sous-jacentes, de telle sorte que des combinaisons thérapeutiques sont le plus souvent nécessaires. Malgré tout, de nombreux patients présentent un DT2 mal contrôlé, ce qui les expose à diverses complications, notamment vasculaires. De nouveaux médicaments sont actuellement développés par l'industrie pharmaceutique, en phases préclinique ou déjà clinique. Certains appartiennent à des classes déjà connues et devraient être commercialisés dans un avenir plus ou moins proche. D'autres combinent plusieurs approches potentiellement complémentaires, en associations fixes, ou en recourant à des molécules originales dotées d'une activité double, voire triple. Si de nouveaux insulinosécrétagogues sont testés, un intérêt croissant est porté sur le glucagon. Cet article décrit les nouveautés à différents stades de développement : nouvelle formulation galénique de la metformine, agonistes des récepteurs PPAR (pour *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*), agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), co-agonistes des récepteurs GLP-1/GIP (pour *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*)/glucagon, inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 et de type 1 (SGLT2/SGLT1), nouveaux insulinosécrétagogues, antagonistes des récepteurs du glucagon, agents anti-obésité, médicaments anti-inflammatoires innovants. Si ces nouveaux médicaments antidiabétiques arrivent sur le marché dans les 10 prochaines années, ils devront montrer une plus-value par rapport aux médicaments déjà disponibles, s'insérer au mieux dans les algorithmes décisionnels, et avoir un prix acceptable pour un remboursement.

**Mots-clés :** Antidiabétiques oraux – combinaison thérapeutique – diabète de type 2 – futur – glucagon – insulinosécrétagogue – inhibiteur des SGLT – agoniste des récepteurs du GLP-1.

### Summary

*Type 2 diabetes (T2D) is a complex disease characterized by different pathophysiological mechanisms. None of the available antidiabetic agents is able to target all the underlying abnormalities so that combined therapies are often mandatory. Despite that, numerous patients remain with a poorly controlled T2D, which exposes them to an increased risk of vascular complications. New glucose-lowering compounds are currently in development by the pharmaceutical industry in preclinical or already clinical phases. Some belong to well-known pharmacological classes and should be commercialized in a rather near future. Other combine different approaches that are potentially complementary, either as fixed-dose combinations or with original molecules that exert double, or even triple, activities. While new insulin secretagogues are investigated, an increasing interest is focusing on glucagon. This review describes novel antidiabetic*

### Correspondance

**André Scheen**  
Département de médecine  
CHU Sart Tilman (B35)  
4000 Liège – Belgique  
andre.scheen@chu.ulg.ac.be

agents at different phases of development: delayed-release metformin, new PPAR agonists, GLP-1 receptor agonists, co-agonists of GLP-1/GIP/glucagon receptors, SGLT2/SGLT1 inhibitors, new insulin-secreting compounds, antagonists of glucagon receptors, anti-obesity agents, innovative anti-inflammatory compounds. If some of these new antidiabetic medications arrive on the market within the next 10 years, they should demonstrate an added value compared to already available glucose-lowering agents, be at best integrated within the therapeutic algorithms, and have a reasonable prize allowing reimbursement.

**Key-words:** Antidiabetic medication – combination therapy – GLP-1 receptor agonist – glucagon – insulin secretagogue – SGLT2 inhibitor – type 2 diabetes.

## Introduction

- Le traitement du diabète de type 2 (DT2) s'est considérablement diversifié au cours de la dernière décennie, ce qui offre de nombreuses solutions pharmacologiques capables d'améliorer le contrôle glycémique et de réduire le risque de survenue de complications. Les mécanismes physiopathologiques impliqués susceptibles d'être corrigés sont divers. Schématiquement, les médicaments peuvent être séparés en agents améliorant la sécrétion d'insuline, réduisant l'insulinorésistance, ou exerçant leur effet de façon indépendante de l'insuline [1-3]. Malgré ces différentes possibilités, force est de constater que de nombreux patients DT2 restent imparfaitement ou mal contrôlés, correspondant à ce que l'on peut appeler une pharmacorésistance [4, 5]. Celle-ci peut s'expliquer par une prescription inadéquate des médicaments disponibles et/ou par un défaut d'adhésion au traitement, mais aussi par des médicaments disponibles insuffisamment performantes.

- Face à ce constat, l'industrie pharmaceutique développe des efforts considérables pour rechercher de nouvelles approches thérapeutiques capables d'améliorer la prise en charge des patients DT2. L'objectif est de garantir un meilleur contrôle glycémique, sans augmenter le risque hypoglycémique et en toute sécurité, et d'offrir une meilleure protection contre les complications micro- et macro-angiopathiques [6-8].

- Cet article a pour objectif de rapporter les progrès attendus au cours des 10

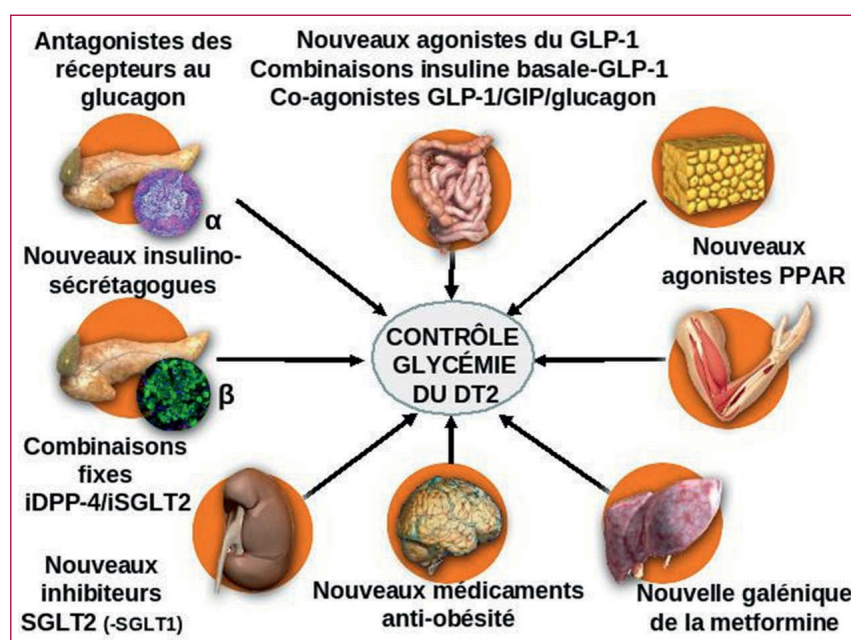
prochaines années dans le traitement pharmacologique du DT2 (figure 1). Nous décrivons brièvement les caractéristiques des molécules actuellement en recherche clinique plus ou moins avancée. Nous avons bien conscience que, certes, plusieurs d'entre elles seront commercialisées dans un avenir relativement proche, mais que d'autres n'iront sans doute pas jusqu'à la mise sur le marché. Les raisons peuvent être diverses, comme une efficacité insuffisante, une sécurité imparfaite, ou encore un coût excessif, dans un environnement

devenu, à vrai dire, de plus en plus compétitif. Par ailleurs, ces éventuels nouveaux médicaments antidiabétiques devront apporter la preuve de leur sécurité cardiovasculaire, comme ont dû le faire les médicaments mis sur le marché depuis 2008 [9].

## Nouvelle formulation galénique de la metformine

- La metformine est le premier choix pharmacologique dans le traitement du DT2, ainsi que confirmé dans la prise de position récente de la Société francophone du diabète (SFD) [10]. Elle présente cependant l'inconvénient d'une intolérance digestive chez 10-20 % des patients [11] et de ne pas pouvoir être utilisée en présence d'une insuffisance rénale [12], même si les critères ont été élargis récemment [13].

Une nouvelle formulation galénique a été développée. Elle permet une libération retardée de la metformine au niveau de l'iléon, ce qui entraîne une meilleure réponse du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) et une réduction des taux circulants systémiques de la molécule. Pour



GLP-1 : *glucagon-like peptide-1* ; GIP : *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* ; iDPP-4 : inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 ; iSGLT2 : inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 ; SGLT1 : cotransporteurs sodium-glucose de type 1 ; PPAR : *peroxisome proliferator-activated receptors*.

**Figure 1.** Illustration des différents sites d'action des nouveaux antidiabétiques en cours de développement pour le traitement du diabète de type 2 (DT2).

une même efficacité thérapeutique, la tolérance digestive devrait être meilleure, et le risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale réduit. Cette formulation galénique a été testée avec succès dans deux grandes études [14, 15]. Il reste à voir si elle arrivera sur le marché dans les prochaines années, et si les espoirs fondés en elle seront confirmés [16].

- Par ailleurs, des avancées significatives ont été enregistrées concernant la pharmacogénétique de la metformine, avec la mise en évidence de « variants » dans les transporteurs cellulaires de la molécule qui pourraient expliquer des différences interindividuelles, à la fois dans l'efficacité et la tolérance de ce médicament. Des progrès pourraient donc être enregistrés dans les prochaines années en ce qui concerne une meilleure personnalisation de la prescription de la metformine en pratique clinique [17].

### Nouvelles combinaisons pharmacologiques

- Une façon relativement aisée, en théorie, d'améliorer le contrôle glycémique est de combiner des approches médicamenteuses avec des actions

complémentaires. Cette stratégie a été largement utilisée en diabétologie, notamment avec la combinaison metformine-sulfamide hypoglycémiant, longtemps leader du marché, et encore assez populaire. Avec l'arrivée de nouveaux médicaments innovants au cours des dernières années, de nouvelles combinaisons plus performantes peuvent être envisagées. Ainsi, un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) peut être combiné avec un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) [18, 19]. Trois combinaisons de ce type devraient être disponibles prochainement : saxagliptine/dapagliflozine [20], linagliptine/empagliflozine [21], sitagliptine/ertugliflozine [22].

- Une autre combinaison potentiellement intéressante est d'associer une insuline basale et un agoniste des récepteurs du GLP-1 [23]. Deux combinaisons fixes de ce type ont été particulièrement bien étudiées récemment en recourant à des analogues de l'insuline de longue durée : insuline dégludec-liraglutide [24], et insuline glargine-lixisénatide [25]. Déjà disponibles dans certains pays, elles devraient sans doute l'être aussi dans les autres tout prochainement.

- Pour ces différentes combinaisons fixes, le frein actuel est essentiellement d'ordre budgétaire, puisqu'elles

comportent deux médicaments plus onéreux, qui n'ont pas encore prouvé leur capacité à réduire les complications diabétiques selon les exigences de la médecine factuelle.

### Nouveaux agonistes de PPAR

- Les thiazolidinediones (glitazones) sont des agents insulinosensibilisateurs qui agissent comme agonistes des récepteurs PPAR (pour *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) – gamma ( $\gamma$ ). Elles ont suscité de grands espoirs au début des années 2000, notamment pour réduire le risque cardiovasculaire lié à l'insulinorésistance. Les espoirs n'ont été que partiellement confirmés avec la pioglitazone, tandis que la sécurité coronarienne de la rosiglitazone a été mise en doute. Par ailleurs, les glitazones sont associées à diverses manifestations indésirables, dont une prise de poids, une rétention hydrosodée, un risque accru d'insuffisance cardiaque, de fracture et, possiblement, de cancers de la vessie [1]. Pour toutes ces raisons, les glitazones ont été retirées du marché dans certains pays, comme la France, ou elles ont vu leur prescription très restreinte dans les pays où elles sont encore disponibles, dont la Belgique et la Suisse. Par ailleurs, plusieurs agonistes mixtes des PPAR- $\gamma$  et PPAR- $\alpha$  (glitazars) qui avaient été étudiés ont vu leur développement interrompu suite à la mise en évidence de différents effets secondaires mettant en doute la sécurité de ce type d'approche.

- L'avenir des glitazones reste incertain, et d'aucuns pensent qu'elles pourraient revenir à l'avant-plan dans l'arsenal thérapeutique du DT2, notamment en combinaison avec un inhibiteur des SGLT2 [26]. Par ailleurs, les recherches continuent dans le domaine des PPAR- $\gamma$ , à la fois sur le plan de la signalisation moléculaire [27, 28] et sur le plan du développement pharmacologique [29, 30], dans le but de trouver des molécules dépourvues des effets indésirables classiquement rapportés avec la rosiglitazone et la pioglitazone, en particulier pour le traitement du DT2 [31]. Il n'y a,

### Les points essentiels

- Malgré de multiples possibilités pharmacologiques, de nombreux patients avec un diabète de type 2 (DT2) restent avec une hyperglycémie non contrôlée.
- Le DT2 est une maladie complexe qui requiert souvent des combinaisons thérapeutiques.
- De nouvelles combinaisons devraient bientôt être disponibles, offrant de nouvelles opportunités thérapeutiques.
- Les gammes des agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) et des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) devraient encore s'étoffer au cours des prochaines années.
- De nouveaux insulinosécrétagogues sont en cours de développement, mais ils doivent encore prouver leur plus-value par rapport aux médicaments de ce type déjà disponibles.
- Le glucagon représente une nouvelle cible thérapeutique, mais cette approche comporte, sans doute, pas mal d'aléas qu'il conviendra de surmonter.
- L'accès futur à des médicaments anti-obésité performants et sûrs reste un défi à relever chez les patients DT2 obèses.
- De grands espoirs sont placés à l'avenir dans la médecine de précision, indispensable compte tenu de la grande hétérogénéité du DT2.

en effet, guère de doute que les PPAR représentent une cible intéressante pour différents troubles métaboliques, comme le DT2 en relation avec l'obésité abdominale, certaines dyslipidémies, et la stéatose non alcoolique [32]. Il est également possible que l'avènement de la médecine de précision permette d'identifier un sous-groupe de patients DT2 qui seraient particulièrement bons répondeurs, tout en n'étant pas exposés aux manifestations indésirables des agonistes des récepteurs PPAR- $\gamma$  [33]. L'avenir dira si l'une ou l'autre molécules, actuellement encore à un stade initial de développement, parviendront à arriver à terme à une mise sur le marché malgré le poids négatif de l'historique lié aux glitazones [1].

## Nouveaux agonistes des récepteurs du GLP-1

- Il existe déjà plusieurs agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) sur le marché qui se distinguent par la structure chimique, la durée d'action, l'intervalle d'injection sous-cutanée (quotidienne *versus* hebdomadaire). Compte tenu de cette hétérogénéité, on peut légitimement se poser la question de savoir si l'on peut parler d'un effet de classe pour les agonistes des récepteurs du GLP-1, notamment en termes de prévention cardiovasculaire [34].
- De nouveaux agonistes des récepteurs du GLP-1 sont en développement, dont le plus avancé est le semaglutide. – Celui-ci, en injection sous-cutanée hebdomadaire, a été testé dans différents essais de phase 3 du programme SUSTAIN. Les résultats se sont révélés très prometteurs, avec des réductions du taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) et des pertes de poids plus importantes qu'avec différents comparateurs, en ce compris d'autres agonistes des récepteurs du GLP-1 [35, 36]. Dans l'essai SUSTAIN-6, le semaglutide a prouvé, non seulement une bonne sécurité cardiovasculaire, mais aussi une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs (en particulier les accidents vasculaires cérébraux ischémiques) et de la mortalité [37].

– De façon intéressante, une forme orale du semaglutide a également été développée et s'est montrée supérieure au placebo et, avec la dose maximale, quasi aussi efficace que la forme sous-cutanée [38]. Cette forme orale est actuellement testée dans le programme PIONEER, avec notamment une comparaison en double aveugle avec la sitagliptine, l'inhibiteur de la DPP-4 de référence.

- D'autres agonistes des récepteurs du GLP-1 sont en cours de développement, mais à un stade plus précoce. C'est le cas de l'espégénatide en injection sous-cutanée hebdomadaire (voire mensuelle), qui pourrait être commercialisé dans quelques années [39].
- Enfin, un nouveau mode d'administration de l'exénatide, avec une libération continue sous-cutanée grâce à un mini-pompe osmotique (ITCA 650), est en phase de développement clinique [40]. Il s'avère supérieur et mieux accepté par le patient que les injections sous-cutanées biquotidiennes d'exénatide [40]. La question qui se pose est de savoir si cette forme d'administration continue offrira des avantages substantiels par rapport aux nouveaux agonistes des récepteurs du GLP-1 en injection hebdomadaire. Sans doute, cette forme devra être réservée à des patients particuliers, par exemple, confrontés à des problèmes d'observance thérapeutique.

## Co-agonistes des récepteurs GLP-1/ glucagon/GIP

- Outre le GLP-1, il existe une autre hormone à effet incrétine, le GIP (pour *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). L'activation simultanée des récepteurs du GLP-1 et du GIP est susceptible d'améliorer davantage le contrôle glycémique et de favoriser une perte de poids plus importante. Ces propriétés offrent donc une opportunité pour le traitement du patient DT2 obèse [41]. Plusieurs agonistes « doubles » sont déjà actuellement en développement clinique chez des patients DT2, comme le NNC0090-2746 [42] et le RG7697 [43].
- Le glucagon est considéré comme une hormone de contre-régulation

hyperglycémiant et diverses interventions pharmacologiques visent, soit à réduire sa sécrétion (comme avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4), soit à bloquer l'action au niveau de ses récepteurs (voir plus loin) [44]. Cependant, cette action hyperglycémiant du glucagon peut être neutralisée si le glucagon est combiné à un agoniste des récepteurs du GLP-1 et/ou du GIP. Le glucagon offre, par contre, l'avantage d'augmenter les dépenses énergétiques, et donc de favoriser l'amaigrissement, renforçant donc, de ce point de vue, la perte pondérale déjà observée avec les agonistes du GLP-1. Ceci ouvre la voie à un nouveau paradigme dans le traitement du DT2 avec obésité [45]. Des triples agonistes ont démontré leur efficacité dans des modèles animaux de DT2 avec obésité, et pourraient être testés en clinique dans les prochaines années [46].

## Inhibiteurs des SGLT2 et inhibiteurs mixtes SGLT2/SGLT1

- Les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) offrent de nouvelles possibilités thérapeutiques et présentent différents avantages qui ont été résumés dans un article récent [47].
  - Trois sont commercialisés en Europe (mais pas encore en France) et aux États-Unis, l'empagliflozine, la canagliflozine, et la dapagliflozine. Les deux premiers ont été testés, chez des patients DT2 à haut risque, dans deux grands essais cardiovasculaires dont les résultats ont été publiés récemment : EMPA-REG OUTCOME et CANVAS [9, 48]. La dapagliflozine est actuellement évaluée dans DECLARE-TIMI 58, dont les résultats sont attendus en 2019. Cette étude sera particulièrement intéressante puisque deux tiers des patients recrutés sont en prévention primaire (pas d'antécédents cardiovasculaires), ce qui permettra d'étendre les conclusions d'EMPA-REG OUTCOME (tous les patients DT2 en prévention secondaire) et de CANVAS (deux tiers des patients en prévention secondaire) [48].
  - L'ertugliflozine, particulièrement bien évaluée dans le programme VERTIS, devrait être prochainement disponible,



en monothérapie ou en combinaison fixe avec la metformine inhibiteurs des SGLT2 (comme pour les trois premiers), mais aussi avec la sitagliptine [49, 50], ce qui représentera une combinaison originale inhibiteur de la DPP-4/inhibiteur des SGLT2 [18, 19].

– Plusieurs autres inhibiteurs des SGLT2 sont commercialisés au Japon : ipragliflozine, luséogliflozine, tofogliflozine [50]. Ces molécules ne semblent pas présenter d'avantages évidents par rapport aux trois premiers, et ne devraient sans doute pas être commercialisées en Europe dans les prochaines années.

- Une nouvelle molécule, qui devrait être commercialisée prochainement, est la sotagliflozine, un inhibiteur double des SGLT2 et des SGLT1 [51]. Les avantages de cette double inhibition par rapport à une inhibition spécifique des SGLT2 ne sont pas bien connus, en l'absence d'essais cliniques avec comparaison directe. De façon étonnante, et en opposition avec ce qui s'était passé avec les inhibiteurs des SGLT2, le développement de la sotagliflozine s'est focalisé initialement sur les patients diabétiques de type 1. Des premiers résultats très prometteurs ont été rapportés récemment dans cette population [52]. Les résultats des essais dans la population DT2 sont attendus avec intérêt dans les deux prochaines années.

## Nouveaux insulinosécrétagogues

- Les sulfamides hypoglycémiant ont été pendant longtemps les seuls médicaments insulinosécrétagogues [1]. Ils présentent l'inconvénient de stimuler la sécrétion d'insuline indépendamment de la valeur de la glycémie, ce qui expose les patients à un risque d'hypoglycémie, voire peut-être de complications cardiovasculaires [9]. Depuis une dizaine d'années, d'autres agents capables de stimuler la sécrétion d'insuline sont disponibles. Les médicaments dits « à effet incrétine » (inhibiteurs de la DPP-4, agonistes des récepteurs du GLP-1) augmentent l'insulinosécrétion de façon intelligente, uniquement en présence d'une

hyperglycémie, ce qui limite fortement le risque d'hypoglycémie. Par ailleurs, ces médicaments ont démontré leur sécurité cardiovasculaire [9]. Cependant, les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) ne sont pas toujours très puissants, avec un effet variable selon les patients, et moins hypoglycémiant que les sulfamides hypoglycémiant (en tout cas durant les premiers mois de traitement) et que les agonistes des récepteurs du GLP-1 [53]. Des inhibiteurs de la DPP-4 à prise orale hebdomadaire, comme l'omarigliptine, avaient été développés, mais ils ne seront finalement pas disponibles en Europe (seulement au Japon) en raison d'un avantage clinique discutable [54].

- Outre les possibles avancées en ce qui concerne les traitements fondés sur les incrétines déjà mentionnées, d'autres insulinosécrétagogues sont actuellement en développement [55] : des activateurs de la glucokinase, des agonistes des récepteurs FFAR (pour *Free Fatty Acid Receptors*), et des agonistes de divers récepteurs couplés à la protéine G (GPR40, GPR119, GPR120).
  - L'iméglimine est une molécule qui diminue l'apoptose des cellules  $\beta$ , ce qui contribue à améliorer l'insulinosécrétion [56]. Elle exerce aussi des effets extra-pancréatiques, avec une amélioration de l'utilisation du glucose par le muscle et une réduction de la gluconéogenèse hépatique [57]. Dans des études comparatives directes chez des patients DT2, elle s'est montrée aussi efficace que la metformine et la sitagliptine sur la réduction des taux d'hémoglobine glyquée ( $HbA_{1c}$ ) et de la glycémie à jeun. Des études complémentaires doivent encore démontrer si l'iméglimine apportera une plus-value thérapeutique par rapport aux traitements antidiabétiques déjà disponibles [57]. Le fait qu'il n'y ait pas de nouvelles publications récentes chez le patient DT2 avec cette molécule pose cependant question.
  - Enfin, d'autres insulinosécrétagogues avec des mécanismes d'action intracellulaire de différents types sont à un stade encore plus précoce de développement (phase préclinique), et donc avec un avenir encore plus hypothétique [55].

- Pour percer en clinique, ces nouveaux insulinosécrétagogues devraient

offrir des avantages par rapport aux sulfamides hypoglycémiant et aux gliptines. Le défi est d'éviter une sécrétion d'insuline non contrôlée, de façon à minimiser le risque d'hypoglycémie, de protéger les cellules  $\beta$  contre une perte progressive de masse et de fonction, d'assurer une meilleure durabilité de l'effet anti-hyperglycémiant, et de garantir un bon profil de sécurité à court et à long terme, en particulier sur le plan cardiovasculaire. Parmi les nombreuses molécules à potentialité insulinosécrétagogue en développement, il est trop tôt pour décider quelle nouvelle classe est susceptible d'émerger comme nouveau traitement du DT2 dans les 10 prochaines années [55].

## Antagonistes des récepteurs du glucagon

- Le DT2 se caractérise, non seulement par un déficit relatif de l'insulinosécrétion face à une insulino-résistance, mais aussi par des taux circulants accrus de glucagon. Dès lors, diverses stratégies thérapeutiques ont pour but de réduire la sécrétion de glucagon par les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans du pancréas, ou de bloquer les effets de l'hormone au niveau de ses récepteurs [44].
  - Plusieurs firmes pharmaceutiques sont en train de développer des antagonistes spécifiques des récepteurs au glucagon, comme discuté dans une revue exhaustive récente [58]. Cependant, les premières molécules ont vu leur développement interrompu suite à l'objectivation de manifestations indésirables. Alors qu'un risque hypoglycémique était la limitation initiale principale, il ne s'est pas confirmé, mais des altérations des enzymes hépatiques ont été rapportées avec les premiers antagonistes. De nouvelles petites molécules sont cependant toujours en développement, avec un profil de sécurité hépatique à première vue plus favorable.
  - D'autres approches sont à un stade encore plus précoce de développement, faisant appel à des anticorps monoclonaux ou à des oligonucléotides *antisense* bloquant les récepteurs au glucagon [58]. Les premiers résultats apparaissent prometteurs.

- Cependant, il est loin d'être certain que cette stratégie thérapeutique innovante puisse arriver un jour sur le marché et concurrencer favorablement les traitements déjà disponibles en termes d'efficacité, de sécurité, et de coût.

### Médicaments anti-obésité

- La grande majorité des patients DT2 présentent un excès pondéral ou une obésité avérée. Un excès de masse adipeuse, notamment à prédisposition intra-abdominale, joue un rôle important dans la physiopathologie du DT2 [59]. De nombreuses études ont montré qu'une perte pondérale, qu'elle soit obtenue par les mesures hygiéno-diététiques, par la chirurgie bariatrique, ou encore par des médicaments, est capable de prévenir la survenue d'un DT2 ou, si celui-ci est déjà présent, de faciliter un meilleur contrôle, voire d'obtenir une rémission, tout au moins transitoire [59].

- De nombreuses approches pharmacologiques ont été tentées pour traiter le patient obèse avec un DT2, mais la plupart ont été retirées du marché, principalement pour des raisons de sécurité [59]. De nouvelles stratégies ont été développées au cours des dernières années et commercialisées, surtout aux États-Unis (lorcasérine, combinaison phentermine plus topiramate, combinaison naltrexone plus bupropion). Elles ont été résumées dans deux articles de revue très détaillés [60, 61]. Les agonistes du GLP-1 ont également potentiellement une place. Le liraglutide, à la dose de 3,0 mg, est déjà disponible, mais le semaglutide lui paraît encore supérieur [35]. L'avenir nous dira si ces nouvelles molécules, ou d'autres encore en développement, arriveront sur le marché européen au cours des 10 prochaines années [61]. Cependant, il ne fait plus guère de doute que pour être réellement efficace, le traitement pharmacologique de l'obésité devra combiner des approches complémentaires, comme c'est devenu la règle dans le DT2. De ce point de vue, la combinaison d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 (qui réduit l'appétit, en

particulier le semaglutide) et d'un inhibiteur des SGLT2 (qui favorise une fuite calorique urinaire) pourrait représenter une perspective intéressante dans un avenir relativement proche chez le patient obèse avec DT2 [62].

### Agents anti-inflammatoires

Le DT2 est une pathologie caractérisée par une inflammation silencieuse, et cette inflammation est encore plus prononcée en présence de complications cardiovasculaires. Ainsi, une approche innovante consisterait à freiner cette inflammation par des traitements anti-inflammatoires spécifiques [63, 64]. Les médicaments antidiabétiques utilisés actuellement n'ont que peu d'effets anti-inflammatoires, et ce sont les

glitazones qui exercent les effets les plus puissants dans ce domaine [65]. De nouvelles approches ciblent l'inhibition de l'interleukine-1 bêta (IL-1β), avec des résultats prometteurs [66]. Ainsi, dans l'étude CANTOS publiée récemment, un traitement par l'anticorps monoclonal canakinumab, inhibant la voie immunitaire innée passant par l'IL-1β, a réduit significativement la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs par rapport à un placebo, chez des patients (40 % avec un DT2) avec antécédents d'infarctus du myocarde et un taux de C-réactive protéine égal ou supérieur à 2 mg/L, mais déjà protégés par des traitements classiques, en particulier hypolipidémifiants [67]. Au vu de ces résultats, de nouvelles perspectives s'ouvrent chez les patients DT2 à haut risque cardiovasculaire, mais des essais

**Tableau 1. Récapitulatif des nouveautés pharmacologiques susceptibles d'être commercialisées au cours des 10 prochaines années pour le traitement du diabète de type 2 (DT2).**

Classes pharmacologiques	Molécules
Biguanide	Metformine à libération retardée
Agonistes PPAR-gamma	Nouvelles glitazones
Agonistes de récepteurs du GLP-1	Semaglutide Efpéglénatide Exénatide avec pompe osmotique (ITCA 650)
Co-agonistes	Double : GLP-1/GIP Triple : GLP-1/GIP/glucagon
Inhibiteurs des SGLT2 Inhibiteurs des SGLT2/SGLT1	Ertugliflozine Sotagliflozine
Insulinosécrétagogues	Activateurs de la glucokinase Agonistes des récepteurs FFAR Agonistes de récepteurs couplés à la protéine G Iméglimine
Antagonistes des récepteurs du glucagon	Petites molécules Anticorps monoclonaux Oligonucléotides <i>antisense</i>
À visée anti-obésité	Lorcasérine Semaglutide
À visée anti-inflammatoire	Anti-IL-1 : canakinumab
<b>Combinaisons fixes</b>	
Inhibiteur de la DPP-4 + inhibiteur des SGLT2	Saxagliptine + dapagliflozine Linagliptine + empagliflozine Sitagliptine + ertugliflozine
Insuline basale + agoniste des récepteurs du GLP-1	Dégludec + liraglutide Glargine + lixisénatide
Association de deux anorexigènes centraux	Phentermine + topiramate Naltrexone + bupropion

PPAR : *peroxisome proliferator-activated receptors* ; GLP-1 : *glucagon-like peptide-1* ; GIP : *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* ; DPP-4 : *dipeptidyl peptidase-4* ; SGLT2/SGLT1 : *cotransporteurs sodium-glucose de type 2/de type 1* ; FFAR : *free fatty acid receptors* ; IL-1 : *interleukine-1*.

## Conclusion

Diverses avancées sont attendues au cours des 10 prochaines années dans le traitement pharmacologique du DT2 (*tableau I*). Certaines nouveautés sont toutes proches de la commercialisation, et concernent généralement des variantes de médicaments déjà sur le marché, comme de nouveaux agonistes des récepteurs du GLP-1 ou des inhibiteurs mixtes des SGLT2/SGLT1. Il conviendra de voir quels avantages ces nouveautés apporteront réellement par rapport aux traitements existants. D'autres, plus innovantes, sont à un stade de développement plus précoce, et donc plus à risque de ne pas aboutir à une commercialisation en raison d'un ratio efficacité/sécurité/coût qui risque d'être jugé peu attractif. Actuellement, il est quasi-impossible de prédire lesquelles de ces nouveautés pharmacologiques seront disponibles pour le praticien à l'avenir, et plus encore lesquelles seront appelées à connaître un succès commercial en apportant une véritable plus-value, tant pour le patient DT2 que pour le médecin. Et alors, il conviendra encore de bien les positionner dans les algorithmes décisionnels, tels que ceux décrits récemment dans la prise de position de la Société francophone du diabète (SFD) [10].

cliniques spécifiquement centrés sur cette population doivent apporter les indispensables preuves d'efficacité et d'innocuité [68].

## Progrès dans la médecine de précision

La plupart des essais cliniques dans les programmes de développement de phase 3 sont réalisés dans de grands groupes de patients DT2. Même si les patients recrutés répondent à des critères d'inclusion et d'exclusion, la population finale est néanmoins relativement hétérogène, entre autres raisons compte tenu de la complexité de la maladie et de la diversité démographique des patients. Il en résulte que les réponses aux traitements peuvent être très variables d'un patient à l'autre. Jusqu'à présent, peu d'efforts sont faits pour prédire les bons répondeurs et les mauvais répondeurs, et seules des analyses *post-hoc* donnent certaines indications à titre purement exploratoire. Le défi de la diabétologie du futur sera de progresser dans la médecine de précision, comme cela a déjà été réalisé dans d'autres disciplines médicales, comme la cancérologie. Comme déjà mentionné en début d'article, certaines avancées ont été enregistrées récemment en ce qui concerne la metformine, le premier choix pharmacologique actuel dans le DT2 [17]. L'objectif est de prédire *a priori*, en fonction de caractéristiques

phénotypiques mais, surtout, des déterminants génotypiques, les chances de bonne réponse, de façon à pouvoir choisir le bon médicament pour le bon patient, sans passer par le long cheminement « essai-erreur » [69, 70].

### Déclaration d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

Il déclare avoir reçu des honoraires, à titre personnel ou institutionnel, comme orateur, conseiller scientifique et/ou investigateur clinicien de la part des firmes suivantes : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier.

### Signification des acronymes des études citées

CANTOS : *Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcome Study*

CANVAS : *CANagliflozin cardioVascular Assessment Study*

DECLARE-TIMI 58 : *Dapagliflozin Effect on the incidence of CardiovascuLAR Events-TIMI group 58*

EMPA-REG OUTCOME : *EMPAgliflozin cardiovascular OUTCOME events in type 2 diabetes mellitus patients*

SUSTAIN™ 6 : *Trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes*

VERTIS : *eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety*

### Références

[1] Scheen AJ. Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives

historique et médico-économique. *Médecine des maladies Métaboliques* 2015;9:186-97.

[2] Scheen AJ. Pharmacological management of type 2 diabetes: what's new in 2017? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:1383-94.

[3] Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:566-92.

[4] Scheen AJ. Pharmacotherapy of 'treatment resistant' type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:503-15.

[5] Scheen AJ. 'Treatment-resistant' type 2 diabetes: Which definition for clinical practice? *Diabetes Metab* 2017;43:295-7.

[6] Bailey CJ, Tahrani AA, Barnett AH. Future glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:350-9.

[7] Kumar A, Bharti SK, Kumar A. Therapeutic molecules against type 2 diabetes: What we have and what are we expecting? *Pharmacol Rep* 2017;69:959-70.

[8] Clemmensen C, Müller TD, Finan B, et al. Current and emerging treatment options in diabetes care. *Handb Exp Pharmacol* 2016;233:437-59.

[9] Scheen AJ. Historique des études cardiovasculaires : de l'UGDP ... aux dernières études. *Médecine des maladies Métaboliques* 2017;11(Suppl.2):S15-S26.

[10] Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al; Société Francophone du Diabète (SFD). Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques* 2017;11:577-93.

[11] Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:473-81.

[12] Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2013;39:179-90.

[13] Scheen AJ. Comment je traite ... par metformine un patient diabétique avec insuffisance rénale modérée. *Rev Med Liege* 2013;68:190-5.

[14] Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, et al. The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies. *Diabetes Care* 2016;39:198-205.

[15] DeFronzo RA, Buse JB, Kim T, et al. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials. *Diabetologia* 2016;59:1645-54.

[16] Scheen AJ. Will delayed release metformin provide better management of diabetes type 2? *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:627-30.

[17] Scheen AJ. Personalising metformin therapy: a clinician's perspective. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:442-4.

[18] Scheen AJ. DPP-4 inhibitor plus SGLT-2 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: from rationale to clinical aspects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:1407-17.



- [19] Scheen AJ, Paquot N. Combinaison gliptine-gliflozine dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2016;12:1384-8.
- [20] Scheen AJ. Pharmacokinetic drug evaluation of saxagliptin plus dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017;13:583-92.
- [21] Rizos CV, Filippatos TD, Elisaf MS. Pharmacokinetic drug evaluation of empagliflozin plus linagliptin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:117-25.
- [22] Cinti F, Moffa S, Impronta F, et al. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2905-19.
- [23] Scheen AJ, Paquot N. Intérêt d'une combinaison agoniste des récepteurs du GLP-1 et insuline basale dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2014;10:1549-54.
- [24] Østergaard L, Frandsen CS, Dejgaard TF, Madsbad S. Fixed-ratio combination therapy with GLP-1 receptor agonist liraglutide and insulin degludec in people with type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:621-32.
- [25] Scott LJ. Insulin glargine/lixisenatide: a review in type 2 diabetes. *Drugs* 2017;77:1353-62.
- [26] DeFronzo RA, Chilton R, Norton L, et al. Revitalization of pioglitazone: the optimal agent to be combined with a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:454-62.
- [27] Derosa G, Sahebkar A, Maffioli P. The role of various peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands in clinical practice. *J Cell Physiol* 2018;233:153-61.
- [28] Wang S, Dougherty EJ, Danner RL. PPAR $\gamma$  signaling and emerging opportunities for improved therapeutics. *Pharmacol Res* 2016;111:76-85.
- [29] Thangavel N, Al Bratty M, Akhtar Javed S, et al. Targeting peroxisome proliferator-activated receptors using thiazolidinediones: strategy for design of novel antidiabetic drugs. *Int J Med Chem* 2017;2017:1069718.
- [30] Tan CK, Zhuang Y, Wahli W. Synthetic and natural Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) agonists as candidates for the therapy of the metabolic syndrome. *Expert Opin Ther Targets* 2017;21:333-48.
- [31] Colca JR. The TZD insulin sensitizer clue provides a new route into diabetes drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 2015;10:1259-70.
- [32] Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:36-49.
- [33] Lu P, Zhao Z. Advances on PPAR $\gamma$  research in the emerging era of precision medicine. *Curr Drug Targets* 2017 Jun 21. doi: 10.2174/1389450118666170622091333 [Epub ahead of print].
- [34] Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular protection: A class effect or not? *Diabetes Metab* 2018 Jan 6. doi.org/10.1016/j.diabet.2017.12.009 [Epub ahead of print].
- [35] Scheen AJ. Semaglutide: a promising new glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:236-8.
- [36] Dhillon S. Semaglutide: first global approval. *Drugs* 2018;78:275-84.
- [37] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- [38] Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, et al. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1460-70.
- [39] Davies ML, Thiman ML, Kugler AJ. Efpeglenatide: a once-monthly GLP-1 RA in the pipeline. *Austin J Endocrinol Diabetes* 2016;3:1053.
- [40] Henry R, Rosenstock J, McCarthy JF, et al. Treatment satisfaction with ITCA 650, a novel drug-device delivering continuous exenatide, versus twice-daily injections of exenatide in type 2 diabetes using metformin. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:638-45.
- [41] Skow MA, Bergmann NC, Knop FK. Diabetes and obesity treatment based on dual incretin receptor activation: 'twincretins'. *Diabetes Obesity Metab* 2016;18:847-54.
- [42] Frias JP, Bastyr EJ 3rd, Vignati L, et al. The sustained effects of a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, NNC0090-2746, in patients with type 2 diabetes. *Cell Metab* 2017;26:343-52.e2.
- [43] Schmitt C, Portron A, Jadidi S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of multiple ascending doses of the novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 agonist RG7697 in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1436-45.
- [44] Lefebvre PJ, Paquot N, Scheen AJ. Inhibiting or antagonizing glucagon: making progress in diabetes care. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:720-5.
- [45] Scheen AJ, Paquot N. Obesity. A new paradigm for treating obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:196-8.
- [46] Finan B, Yang B, Ottaway N, et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med* 2015;21:27-36.
- [47] Scheen AJ. Place des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du patient diabétique de type 2. *Maladies des maladies Métaboliques* 2018;12:22-30.
- [48] Scheen AJ, Ernest P, Jandrain B. Protection cardio-rénale par les inhibiteurs des SGLT2 (gli-flozines) : d'EMPA-REG OUTCOME à CANVAS. *Rev Med Suisse* 2017;13:1421-6.
- [49] Pratley RE, Eldor R, Raji A, et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: the VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2017 Dec 21. doi: 10.1111/dom.13194 [Epub ahead of print].
- [50] Ito H, Shinozaki M, Nishio S, Abe M. SGLT2 inhibitors in the pipeline for the treatment of diabetes mellitus in Japan. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:2073-84.
- [51] Cariou B, Charbonnel B. Sotagliflozin as a potential treatment for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 2015;24:1647-56.
- [52] Garg SK, Henry RR, Banks P, et al. Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:2337-48.
- [53] Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: how to guide the clinician? *Ann Endocrinol (Paris)* 2013;74:515-22.
- [54] Scheen AJ. Once-weekly DPP-4 inhibitors: do they meet an unmet need? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:162-4.
- [55] Scheen AJ. Investigational insulin secretagogues for type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 2016;25:405-22.
- [56] Pacini G, Mari A, Fouqueray P, et al. Imeglimin increases glucose-dependent insulin secretion and improves  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:541-5.
- [57] Vuylsteke V, Chastain LM, Maggu GA, Brown C. Imeglimin: a potential new multi-target drug for type 2 diabetes. *Drugs R D* 2015;15:227-32.
- [58] Scheen AJ, Paquot N, Lefebvre PJ. Investigational glucagon receptor antagonists in Phase I and II clinical trials for diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 2017;26:1373-89.
- [59] Scheen AJ, Van Gaal LF. Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:911-22.
- [60] Van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care* 2015;38:1161-72.
- [61] Bessesen DH, Van Gaal LF. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Sep 14. pii: S2213-8587(17)30236-X. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30236-X [Epub ahead of print].
- [62] Busch RS, Kane MP. Combination SGLT2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist therapy: a complementary approach to the treatment of type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2017;129:686-97.
- [63] Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2015;24:283-307.
- [64] Pollack RM, Donath MY, LeRoith D, Leibowitz G. Anti-inflammatory agents in the treatment of diabetes and its vascular complications. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl.2):S244-52.
- [65] Scheen AJ, Esser N, Paquot N. Antidiabetic agents: Potential anti-inflammatory activity beyond glucose control. *Diabetes Metab* 2015;41:183-94.
- [66] Peiró C, Lorenzo Ó, Carraro R, Sánchez-Ferrer CF. IL-1 $\beta$  inhibition in cardiovascular complications associated to diabetes mellitus. *Front Pharmacol* 2017;8:363.
- [67] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
- [68] Tenenbaum A, Fisman EZ. Mirroring the CANTOS revolution: is anti-inflammatory therapy for diabetes just around the corner? *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:91.
- [69] Scheen AJ. Precision medicine: The future in diabetes care? *Diabetes Res Clin Pract* 2016;117:12-21.
- [70] Florez JC. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: precision medicine or discovery tool? *Diabetologia* 2017;60:800-7.