

# Les innovations thérapeutiques en diabétologie

K. BOUDAUD,  
Service d'Endocrinologie, CHU Benbadis Constantine,  
Laboratoire de Génétique et Biologie Moléculaire,  
Faculté de médecine, Université 3 Salah Bounbider Constantine.

## Résumé

Les innovations dans le traitement du diabète ont été très fructueuses ces 10 dernières années. Elles portent sur des nouvelles classes d'antidiabétiques oraux et injectables, sur les insulines mais aussi sur le matériel d'administration des médicaments et de suivi du diabète. Les nouvelles générations d'analogues d'insulines ont été développées afin d'optimiser les performances de l'insuline en modifiant le temps et la durée d'action, en augmentant son absorption et sa biodisponibilité tout en réduisant les doses. Il y a un regain d'intérêt pour l'insuline humaine grâce à la technologie Biochaperone et la mise au point de dispositifs d'administration visant à améliorer sa biodisponibilité. Deux nouvelles cibles thérapeutiques ont vu le jour, la 1<sup>ère</sup> vise l'effet incrétine physiologique, grâce aux incretinomimétiques, et la 2<sup>ème</sup> est rénale avec les inhibiteurs du transporteur glucose-sodium. D'autres cibles thérapeutiques sont en cours de développement visant le tissu adipeux et le cerveau.

### >>> Mots-clés :

Diabète sucré, incretines, inhibiteurs SGLT2, analogues d'insuline, protection cardiovasculaire.

## Introduction

Les innovations thérapeutiques antérieures ont prouvé leurs limites, moins de 44% des patients avaient une HbA1c <7% [1], le risque d'hypoglycémie augmente dans les schémas intensifiés du traitement avec prise de poids ou perte de poids difficile.

Leur service médical rendu est important, particulièrement la Metformine, ils sont peu coûteux et leurs effets secondaires sont bien connus et maîtrisés. Les nouveaux médicaments sont mis au point sur des bases physiologiques et physiopathologiques du diabète. Les nouvelles insulines arrivent à mieux mimer l'insulinosécrétion physiologique permettant une réduction significative

## Abstract

Innovations in the treatment of diabetes have been very successful over the past 10 years. They relate to new classes of oral and injectable antidiabetics, insulins, but also equipment for administering drugs and monitoring diabetes. The new generations of insulin analogs have been developed to optimize insulin performance by modifying the time and duration of action, increasing absorption and bioavailability while reducing doses. There is a renewed interest in human insulin, thanks to Biochaperone technology and the development of delivery devices that improve its bioavailability. Two new therapeutic targets have emerged, the first aimed at the physiological incretin effect, thanks to incretinomimetics, and the second is renal with glucose-sodium transporter inhibitors. Other therapeutic targets are in development targeting adipose tissue and the brain.

### >>> Key-words :

Diabetes mellitus, incretin, SGLT2 inhibitors, insulin analogs, cardiovascular protection.

des hypoglycémies mais restent en injection sous-cutanée. La 2<sup>ème</sup> grande avancée dans la prise en charge des diabétiques surtout de type 1 (DT1) est le développement d'appareils de surveillance sans piqure (Exp. Life-Style), et de lecture continue de glycémie ainsi que des pompes à insuline de plus en plus performantes.

Le diabète de type 2 (DT2) bénéficie de deux autres classes thérapeutiques visant les hormones digestives à effet incrétine et le rein qui n'est plus considéré seulement comme un organe cible de complications, d'autres cibles thérapeutiques font l'objet de recherche comme le cerveau et le tissu adipeux [2].

Ces nouveaux traitements font la promesse de :

- Mimer la physiologie en assurant une sécrétion basale et des pics prandiaux d'insuline tout en améliorant la sensibilité à l'insuline,
- Contrôler la prise alimentaire et faire diminuer le poids,

- Avoir des effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire et améliorer le métabolisme lipidique,
- Préserver le capital des cellules  $\beta$  de Langerhans en luttant contre l'apoptose,
- Avoir peu d'effets indésirables et une grande sécurité d'utilisation.

Tableau 01 : Présentations et Caractéristiques des Analogues d'insuline rapides en comparaison avec l'insuline ordinaire en injection sous-cutanée (Source : Monographies)

Type d'insuline	Structure	Délai d'action (Minute)	Pic d'action (Heures)	Durée d'action (Heure)	Moment d'injection/ Repas
Insuline humaine ordinaire	Chaîne A : 21 AA Chaîne B : 30 AA	30-60	2-4	5-8	30 min avant
Apidra (Glulisine) Sanofi	Lysine en B29 substituée par un acide glutamique	12-30	1-1,5	3-5	0-15 min avant Ou juste après
Humalog 100 Lispro Lilly	Inversion de la proline en B28 par la lysine en B29	10-15	1-2	3-4	0-15 min avant Ou juste après
*Humalog 200 Lispro Lilly		10-15	1-2	3,5-4,75	0-15 min avant Ou juste après
NovoRapid Aspart Novo	Proline en B28 substituée par un acide aspartique	12-18	1-3	3-5	0-10 min avant Ou juste après
Fiasp Novo	Insuline Aspart + Nicotinamide + Arginine	5	0,5-1,5	3-5	2 min avant Jusqu'à 20 min après

\* Réservée au traitement à des doses > 20 UI/j en sc

### Nouvelles insulines

Les analogues d'insuline sont des insulines humaines qui ont subi des modifications de nature moléculaire, galénique et biopharmaceutique, mais toujours en administration sous-cutanée.

De nouvelles voies d'administration de l'insuline (nasale, pulmonaire et digestive) sont en cours d'étude, elles se heurtent actuellement à des limites pratiques et elles sont loin d'être commercialisées à court et à moyen terme. Les nouvelles insulines sont représentées par les :

- Analogues d'insuline ultra-rapides (Faster), ultra-lents, concentrés à 200 & 300 UI et combinés
- Analogues Biosimilaires
- Insulines Biochaperones
- Nouvelles formules et voies d'administration de l'insuline humaine : Insuline Viaject et Insuline plus Hyaluronidase recombinante (rHuPH20) en injection sous-cutanée, Insuline inhalée, InsuPatch.

### Analogues d'insulines ultra-rapides (Fasters)

Les insulines fasters sont des insulines prandiales mise sur le marché en 2017, il s'agit de la Fiasp® NovoNordisk (Faster-acting insulin aspart), c'est une insuline Aspart à laquelle on a ajouté deux excipients : le nicotinamide (Vitamine B3) pour une action plus rapide et l'arginine pour une plus grande stabilité [3]. Le tableau 01 présente une comparaison entre la Fiasp et les autres insulines rapides. L'insuline Faster a l'avantage de :

- Correspondre au mieux à la réponse naturelle de l'Insuline par rapport au non-diabétique, après un repas mais sans supériorité pour l'amélioration de l'HbA1c par rapport aux 1ers analogues rapides.
- Avoir plus de flexibilité pour le patient
- Améliorer la maîtrise glycémique sans risque hypoglycémique supplémentaire
- Être idéale pour les pompes à insuline tout en améliorant la performance du pancréas artificiel.

## Analogues d'insuline ultra-lents seuls et combinés

Le rôle des analogues lents est de mimer la sécrétion basale de l'insuline du pancréas. Contrairement aux insulines rapides dont la dissociation, après injection

sous-cutanée de polymères en monomères est rapide pour assurer le pic prandial, les insulines lentes ont une pharmacocinétique retardée grâce à des modifications structurales conférant à l'insuline un profil plus ou moins plat.

Tableau 02 : Comparaison des différentes insulines basales (Source : Monographies)

Insuline	NPH	Glargine	Détémir	Toujéo	Déglutec
Structure	Suspension Cristalline de l'Ins HM protamine-zinc	Addition de 2 AA Substitution d'1 AA	Addition d'acide gras acétylé-chaine β	Glargine	Addition d'un espaceur d'acide glutamique + acide gras diacétylé B29
Mécanisme de la prolongation	↓ Solubilité milieu extracellulaire	Précipitation en PH acide	Liaison à l'albumine	↓ Surface de dépôt ↓ Contact vasculaire	Formation de multihexamère
Demi-vie	Variable	12,5 h	12,5 h	18h	25 h
Temps jusqu'à action max	4-12 h	Aucun	6-8 h	Aucun	Aucun
Durée d'action	13-20 h	24 h	18-23 h	24-36 h	42 h
Variabilité glycémique intra-patient	Élevé	Élevé	Faible	Faible	Plus faible
Dosage	1-2-3 x/j	1 x/j	1-2 x/j	1x/j	1 x/j

Les 1<sup>ers</sup> analogues lents sont la Glargine (Lantus® Sano-fi-Aventis) et la Détémir (Lévémir® NovoNordisk), leur service médical rendu reste important. Les nouvelles molécules sont ultra-lentes présentant plusieurs avantages cliniques pour les patients : un profil significativement plat dépassant les 24 heures grâce à une concentration sanguine d'insuline plus constante, une faible variabilité intra-individuelle, une meilleure flexibilité dans les injections et surtout un moindre risque d'hypoglycémie nocturne. Deux insulines sont sur le marché :

- Toujéo® 300 UI SoloStar et DoubleStar, une Glargine à libération prolongée. Lantus et Toujéo ne sont pas bioéquivalents et non directement interchangeables (nécessité d'ajustement des doses) [4].

- Degludec (Tresiba®) du laboratoire NovoNordisk. Des études ont retrouvé que Degludec était non inférieur à la Glargine (Lantus®) en termes d'événements cardiovasculaires (Étude DEVOTE), et supérieur dans la réduction du risque d'hypoglycémie, avec un taux plus faible d'hypoglycémie sévère particulièrement nocturne [5].

Dans l'étude Bright, Degludec et Toujéo ont globalement des effets similaires sur le contrôle glycémique avec un risque faible d'hypoglycémie [6].

Déglutec est désormais combinée à l'insuline Aspart, c'est la Ryzodeg® 70/30 UI FlexTouch, administrée en 1 ou 2 injections sous-cutanées/j au moment des repas

principaux ou le repas le plus copieux. Le tableau 02 compare les caractéristiques des différentes insulines lentes et ultra-lentes.

## Analogues Biosimilaires

Grâce à la biotechnologie, des Biosimilaires à l'insuline Glargine, dont le brevet est tombé dans le domaine public, ont vu le jour. Ces nouvelles insulines sont bioéquivalentes et interchangeables (après accord du patient) avec la Glargine, elles sont mises au point pour améliorer l'accès aux soins, l'approvisionnement et diminuer le coût de l'insuline. Trois médicaments sont sur le marché : Abasaglar® (Eli Lilly), Basalog One® (Biocon limited-Inde) et Lusduna® (Merck Sharp & Dohme)

## Insulines Biochaperones

La technologie Biochaperone relève de la biotechnologie qui consiste à mettre au point des systèmes de délivrance moléculaire de produits thérapeutiques en formant des complexes physiques avec les protéines. La société ADOCIA a réussi à combiner physiquement des protéines Biochaperones (BC) à l'insuline. C'est le cas de la BC Lispro (Adocia-Lilly), ce complexe physique est protégé des dégradations enzymatiques et offre une meilleure absorption, une meilleure solubilité et stabilité par rapport à l'analogue Lispro.

Tableau 03 : Présentation commerciale des Analogues du GLP-1 en Injection sous cutanée

DCI (Année de commercialisation)		Nom commercial	Homologie avec le GLP-1	Dose en sous-cutanée
1 <sup>ers</sup> analogues	Exénatide (2006)	Bayetta (Lilly)	50%	5-10 µg x 2 2 mg/sem
	Liraglutide (2010)	Victoza (NovoNordisk)	70%	0,6- 1,2 mg/j max 1,8 mg /j
	Liraglutide + Deglu- dec (2014)	Xultophy (NovoNordisk)		
Analogues à action prolongée	Exénatide (2010-2017)	Exénatide LAR	50%	2 mg/sem
		Bydureon (Astra Zeneca)		
	Albiglutide (2014)	Eperzan ou Tanzeum (GlaxoSmithKline)	97%	30-50 mg/sem
	Dulaglutide (2014)	Trulucity (Lilly)	90%	0,75-1,5 mg/sem
	Semaglutide (2018)	Ozempic (NovoNordisk)	94%	0,25-1 mg/sem
AR-GLP-1 de synthèse	Lixisénatide (2013)	Lixumia (Sanofi Aventis)	50%	10 puis 20 µg/j

Une étude a démontré que Biochaperone Lispro, injectée au moment du repas, était associée à une réduction de 61% des excursions de glycémie postprandiale au cours des deux premières heures après injection, comparée à Humalog [7].

Une étude plus récente chez les patients DT1, a comparé BC lispro à la Fiasp et à l'insuline Aspart en administration par pompe, les résultats ont démontré une biodisponibilité meilleure que l'Aspart, similaire à la Fiasp mais une pharmacodynamie plus rapide que les 2 autres insulines [8].

## Traitements hors insuline

### Incrinomimétiques

L'effet incrétine relève de l'action des hormones digestives sur le pancréas et le cerveau. Les hormones incrétines sont sécrétées par l'intestin en réponse à l'administration du glucose par voie orale apporté par un repas, elles potentialisent par conséquent la sécrétion de l'insuline pancréatique, inhibent la sécrétion du glucagon et déclenchent la sensation de satiété au niveau cérébral. Les hormones impliquées sont le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) et le « Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide » (GIP), ces hormones sont rapidement dégradées par une enzyme endothéliale, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

Cet effet est diminué chez le DT2 [9]. Le principe du traitement par les incrétines consiste à augmenter le taux plasmatique du GLP-1 de deux manières :

- Administration de molécules apparentées au GLP-1 (Incrinomimétiques) sous forme d'analogues ou d'agonistes du récepteur du GLP-1 (tableau 03)
- Administration d'Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (Gliptines), par voie orale (tableau 04).

Au-delà de la régulation de l'homéostasie du glucose et sur la perte de poids, les hormones incrétines auraient une action directe sur l'endothélium vasculaire et le myocarde, leur conférant une protection cardiovasculaire très bénéfique pour les diabétiques [10].

Les nouveaux analogues du GLP-1 offrent une meilleure protection cardiovasculaire grâce à une durée d'action plus longue en injection sous cutanée hebdomadaire et une meilleure homologie avec le GLP-1 natif, et donc une plus faible immunogénicité. Ils sont supérieurs en termes d'efficacité sur l'équilibre glycémique par rapport aux inhibiteurs de DPP-4 [11], et présentent plus d'avantages concernant la perte pondérale et la protection vasculaire, ils occupent la 1<sup>ère</sup> place dans l'algorithme du traitement du DT2 à haut risque cardiovasculaire recommandé par l'ADA et l'AACE/ACE [12,13].

Vous trouverez à la fin de cet article une comparaison entre les différentes classes thérapeutiques.

Tableau 04 : Présentation commerciale des Inhibiteurs de la DPP-IV (Gliptines) par voie orale\*

DCI (Année de commercialisation)	Nom commercial (Laboratoire)	Génériques	Dose/j (Adulte sans précaution d'emploi)
Sitagliptine (2006)	Januvia (MSD)	Dalvex (Physiopharm) Sitagliptine (Beker) Glysavia (Hikma)	100 mg
Vildagliptine (2008)	Galvus (Novartis)	Glavip (ElKendi)	50 mg x 2
Saxagliptine (2009)	Onglyza (Astra Zeneca)	Saxagliptine (Sandoz)	5 mg
Linagliptine (2011)	Trajenta (Boehringer Ingelheim)	—	5 mg
Gemigliptine (2012)	Zemiglo (SP. LG Chem. Limited/Sanofi)	—	50 mg
Teneligliptine (2012)	Teneria (Mitsubishi Tanabe Pharma/ Daiichi Sankyo Co)	—	20-40 mg
Alogliptine (2013)	Nesina (Takeda) Japon Vipidia (Takeda) France	—	25 mg
*Il existe des associations fixes Gliptine-Metformine :		> Eucreas = Vildagliptine 50 mg + Metformine 1000 et 850 mg	
> Janumet = Sitagliptine 50 mg + Metformine 1000 mg		> Kazano = Alogliptine 12,5 + Metformine 500, 850 et 1000 mg	
> Komboglyze = Saxagliptine 2,5 mg + Metformine 1000 mg			

Le 1er analogue du GLP-1 administré par voie orale (Semaglutide) est désormais disponible sur le marché à partir de 2019 ainsi qu'une forme combinant Deglutec 100 UI et Liraglutide 3,6 mg/ml commercialisée en 2014 sous le nom de Xultophy. Les diabétiques vont bénéficier dans un avenir proche d'un nouveau médicament, le MEDIO382 (Cotadutide®), un double agoniste des récepteurs GLP-1 et du glucagon, il diminue la glycémie, le poids, la graisse hépatique et a un effet satiétogène [14,15].

### Inhibiteurs du SGLT2 (Gliflozines)

Les inhibiteurs du Transporteur Sodium-Glucose de type 2 (SGLT2) sont une classe récente dans l'arsenal thérapeutique du DT2, le Dapagliflozine est le 1er représentant de cette classe ayant eu son AMM en 2012, le tableau 05 présente les différents gliflozines dont seuls les pays développés bénéficient actuellement.

Le co-transporteur SGLT2, situé au niveau du tube rénal proximal, est responsable de la réabsorption de 90% du glucose filtré. Les inhibiteurs du SGLT2 entraînent une glycosurie et donc une réduction de l'HbA1c, leur tolérance dépend donc de la performance de la fonction rénale. La perte calorique et sodique qui en résulte permettent une réduction du poids de -2,8 kg en moyenne [16]

et des chiffres de la pression artérielle (PA) avec une diminution jusqu'à -2,36 mmHg de PA systolique sous Empagliflozine [17]. D'autres effets favorables sont notés sur les marqueurs de la rigidité artérielle et de la résistance vasculaire [18], de l'adiposité viscérale, et de l'albuminurie [19]. Les inhibiteurs du SGLT2 offrent une protection cardiovasculaire en dépit d'une augmentation du LDLc [20,21], dans l'étude EMPA-REG les résultats ont démontré une diminution du risque relatif de mortalité cardiovasculaire, du nombre d'hospitalisations pour décompensation cardiaque et de mortalité toutes causes confondues [21].

La néphroprotection des Gliflozines serait en grande partie liée à la diminution de l'hyperfiltration glomérulaire qui se traduit par la réduction de la protéinurie délétère pour le rein [22].

L'association Gliflozines-Analogues du GLP-1 est actuellement recommandée par l'ADA, l'action des deux classes est synergique sur l'équilibre glycémique, la perte pondérale et la protection cardiovasculaire, les effets négatifs des Gliflozines sur le bilan lipidique et le glucagon sont contrebalancés par les analogues GLP-1.

Le tableau 06 compare les avantages et les inconvénients entre les différentes classes thérapeutiques du DT2.

## Les diabétiques algériens bénéficient-ils des traitements innovants ?

Tous les pays ne sont pas égaux devant les retombés de ces innovations pour la santé, pour de multiples raisons : coût cher des médicaments, problèmes de remboursement, scepticisme, résistance aux changements.

L'Algérie est face à un défi sanitaire majeur, la démographie du diabète a explosé en moins de 20 ans, passant de

8,8-12% [23,24] à 14,4% [25], le problème atteint des proportions alarmantes aussi bien sur le plan sanitaire que socio-économique. Si le diabétique algérien bénéficie des analogues d'insuline de 1<sup>ère</sup> génération depuis plus de 10 ans, l'Algérie prend du retard concernant les incretinomimétiques et les nouvelles insulines. Les inhibiteurs de la DPP-4 et le Liraglutide sont sur le marché depuis près de 06 ans mais non remboursés, limitant fortement leur utilisation à grande échelle.

Tableau 05 : Présentation commerciale des Inhibiteurs du SGLT2 (Gliflozines) per os\*

DCI	Nom commercial (Laboratoire)	Association à d'autres antidiabétiques	Dose/j
Dapagliflozine	Forxiga (Astra Zeneca)	Metformine (Xigduo®)	Forxiga 10 mg
		Saxagliptine (Qtern®)	Jardiance 10-25 mg
Empagliflozine	Jardiance (Boehringer Ingelheim/Lilly)		Jardiance 10-25 mg
		Metformine (Jardiance Met®)	Jardiance Met 5 ou 12,5/500 mg
		Linagliptine (Glyxambi®)	12,5/1000 mg Glyxambi 10/5 et 25/5 mg
Canagliflozine	Invokana (Janssen)	Metformine (Vokanamet®)	Invokana 100-300 mg
			Vokanamet 50 mg/850 ou 1000 mg 150 mg/850 ou 1000 mg
Ipragliflozine (Japon)	Suglat (Astellas Pharma et Kotobuki Pharmaceutical)	—	50-100 mg
Luseogliflozine (Japon)	Lusefi (Taisho Pharma)	—	2,5-5 mg

\*D'autres molécules sont en perspective, en phase 3 : Tofogliflozine (Chugai Pharma/Sanofi) et Sotagliflozine, double inhibiteur SGLT1 et SGLT2 (Lexicon Pharma/Sanofi)

## Conclusion

Le traitement du diabète est désormais individualisé et prend en considération le profil psychosocial et le risque cardiovasculaire du patient. Les nouveaux médicaments antidiabétiques sont efficaces sur la glycémie, offrent une protection cardiovasculaire. Avec leur avènement, le recours à l'insuline après échec des sulfamides et de la metformine n'est plus systématique. Au contraire, les

experts recommandent ces médicaments innovants en 1<sup>ère</sup> ligne, inversant ainsi l'algorithme thérapeutique du DT2.

Bien que ces nouveaux traitements constituent une grande avancée dans la prise en charge du diabète, leur sécurité et leur tolérance font l'objet de suivi avec une réévaluation régulière, leur prix est un frein à leur prescription dans les pays moins développés.

Tableau 06 : Avantages et inconvénients des différentes classes thérapeutiques du DT2

Action sur Insuline	Classes	Avantages	Inconvénients
Pas d'augmentation de la sécrétion d'insuline	Inhibiteurs SGLT2	Risque d'hypoglycémie nul Perte pondérale Diminution de la PA Diminution du risque CV Néphroprotection ↓ Triglycérides ↓ HDLc	Coût très élevé Infections uro-génitales Risque de déplétion volumique Risque rare d'acidocétose Risque rare d'amputation/orteils Risque rare de fractures osseuses ↓ Cholestérol total + LDLc ↓ Glucagon
	Biguanides	Efficaces Coût faible Pas d'hypoglycémie Pas de prise de poids Neutres sur la PA	Intolérance digestive Risque d'acidose lactique
	Glitazones	Efficaces Pas d'hypoglycémie	Prise de poids Fractures osseuses Risque d'IC Hépatotoxicité rare
Augmentation de la sécrétion d'insuline	Analogues GLP-1	Risque d'hypoglycémie nul Perte pondérale Diminution de la PA Diminution du risque CV Néphroprotection ? ↓ Triglycérides + Cholestérol total ↓ Glucagon	Coût très élevé Injection Sous-cutanée Intolérance digestive Risque de pancréatite ? Augmentation de la FC
	Inhibiteurs DPP-4	Risque d'hypoglycémie nul Bonne tolérance digestive Bonne tolérance rénale Pas de prise de poids	Coût ± élevé/Génériques Efficacité modérée Infections respiratoires ? Risque de pancréatite ?
	Sulfamides	Efficaces Neutres sur la PA Coût faible	Hypoglycémies ++ Prise de poids
	Glinides	Coût faible Meilleures tolérance rénale (Courte durée d'action)	Efficacité modérée Prise de poids Hypoglycémie +

CV : Cardiovasculaire, FC : Fréquence Cardiaque, IC : Insuffisance Cardiaque, PA : Pression Artérielle

**Date de soumission**

03 Septembre 2020.

**Liens d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

**Références**

1. Ford ES, Li C, Little RR et Mokdad AH. Trends in A1C Concentrations Among U.S. Adults with Diagnosed Diabetes From 1999 to 2004. Diabetes Care. 2008;31(1):102-4.
2. Gourdy P, Cazals L, Thalamas C et al. Apelin administra-

- tion improves insulin sensitivity in overweight men during hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):157-164.
3. Haahr H and Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. *Clinical Pharmacokinetics.* 2020; 59:155-172.
  4. Shields A and Sankaranarayanan S. Basal insulin regime change from Lantus to Toujeo resulted in fewer hypoglycaemic episodes in a 28-year-old man with diabetes mellitus. *BMJ Case Rep.* 2016; 2016: bcr2016215831.
  5. Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes N *Engl J Med.* 2017; 24;377(8):723-732.
  6. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2147-2154.
  7. BioChaperone Lispro [En ligne]. Disponible : <https://www.adocia.com/fr/produits/insuline-analogue-ultra-rapide/>
  8. Heise T, Meiffren G, Alluis B et al. BioChaperone Lispro versus faster aspart and insulin aspart in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized euglycemic clamp study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):1066-1070.
  9. Mudaliar S, Henry RR. The incretin hormones: from scientific discovery to practical therapeutics. *Diabetologia.* 2012;55(7):1865-8.
  10. Cariou B. Harnessing the incretin system beyond glucose control: Potential cardiovascular benefits of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2012; 38(4):298-308
  11. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):341-354.
  12. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43(2):487-493.
  13. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm-2019 Executive Summary. *Endocr Pract.* 2019;25(1):69-100.
  14. Ambery P, Parker VE, Stumvoll M et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet.* 2018;391(10140):2607-2618.
  15. Ambery P, Robertson D, Wang T et al. Efficacy, Safety, and Mechanistic Insights of Cotadutide, a Dual Receptor Glucagon-Like Peptide-1 and Glucagon Agonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3): dgz047.
  16. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16:159-69.
  17. Mancia G, Cannon CP, Tikkanen I, et al. Impact of empagliflozin on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension by background antihypertensive medication. *Hypertension* 2016; 68:1355-64
  18. Chilton RC, Tikkanen I, Cannon CP et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1180-1193.
  19. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-2306.
  20. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37:1650-1659.
  21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28.
  22. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 Inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl.2): S165-71.
  23. Malek R. Épidémiologie du diabète en Algérie : revue des données, analyse et perspectives. *Médecine des maladies Métaboliques* 2008; 2:298-302.
  24. Institut National de Santé Publique. Projet TAHINA (Transition épidémiologique et impact sur la santé en Afrique du Nord), enquête nationale de santé 2005 (Contrat N° ICA3-CT-2002-1001)
  25. Enquête nationale sur la mesure du poids des facteurs de risque des Maladies Non Transmissibles selon l'approche STEPwise de l'OMS. Disponible : <https://www.afro.who.int/fr/publications/enquete-nationale-sur-la-mesure-du-poids-des-facteurs-de-risque-des-maladies-non-transmissibles>.