

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 17 Février 2016
Par Mademoiselle DANEL Stéphanie**

**Place des inhibiteurs du cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2
(SGLT2) dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2**

Membres du jury :

Président : Dine Thierry, Professeur de pharmacie Clinique, Praticien Hospitalier,
Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Gressier Bernard, Professeur de Pharmacologie, Praticien Hospitalier,
Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Perlik-Monie Mariane, Docteur en pharmacie, Bruille Saint
Amand



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie

M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Bernard Gressier,

Je vous remercie d'avoir eu la gentillesse d'accepter d'être mon conseiller de thèse, du temps que vous m'avez accordé et des conseils fournis pour l'élaboration de ma thèse.

A Monsieur le Professeur Thierry Dine,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

A Madame Perlik-Monie Mariane,

Je vous remercie pour votre gentillesse, vos conseils et votre patience.

A Julien, ma famille, mes ami(e)s particulièrement Cyrielle et Florence,

Merci pour votre présence et votre soutien.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	15
I. LE DIABETE DE TYPE 2	17
A. DEFINITION DU DIABETE.....	17
B. EPIDEMIOLOGIE	17
C. PHYSIOPATHOLOGIE.....	18
1. Le pancréas	18
2. L'insuline	18
3. La classification des diabètes.....	22
4. La physiopathologie	23
D. COMPLICATIONS.....	24
1. Les signes cliniques du diabète de type 2.....	24
2. Les complications aiguës	24
3. Les complications chroniques	26
E. PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2.....	34
1. Les règles hygiéno-diététiques.....	34
2. La surveillance du diabète de type 2.....	36
3. Les traitements médicamenteux	38
4. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé	49
F. ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2	54
1. Introduction	54
2. Repérage des sujets à risque.....	54
3. Information et accompagnement du patient diabétique.....	54
II. LES INHIBITEURS DU COTRANSPORTEUR RENAL SODIUM-GLUCOSE DE TYPE 2	57
A. LES REINS.....	57
1. L'anatomie.....	57
2. Les principales fonctions rénales	58
3. Le rôle dans l'homéostasie du glucose	58
4. Les transporteurs rénaux du glucose	60

5.	Les particularités chez le diabétique de type 2.....	61
B.	LES INHIBITEURS DU COTRANSPORTEUR RENAL SODIUM-GLUCOSE ET LEUR MECANISME D'ACTION	62
1.	Pourquoi seuls les inhibiteurs de SGLT2 ont-ils été développés ?.....	62
2.	Le mécanisme d'action.....	63
C.	DE LA PHLORIZINE AUX GLIFLOZINES	64
1.	La phlorizine.....	64
2.	Les gliflozines.....	65
D.	LES INHIBITEURS DU COTRANSPORTEUR RENAL SODIUM-GLUCOSE ET LEURS EFFETS BENEFIQUES.....	66
1.	La glycosurie	66
2.	La diminution de la glycémie	68
3.	La perte de poids	76
4.	La diminution de la pression artérielle	80
5.	Les effets rénaux.....	88
E.	LES INHIBITEURS DU COTRANSPORTEUR RENAL SODIUM-GLUCOSE ET LEURS EFFETS SECONDAIRES.....	89
1.	Les principaux effets secondaires issus d'études contrôlées versus placebo.....	89
2.	L'hypoglycémie	90
3.	Les infections urinaires et génitales	92
4.	Les conséquences de l'effet diurétique des gliflozines : l'hypovolémie	94
5.	L'incidence des cancers	96
6.	Le risque de fracture osseuse	96
7.	Les modifications du profil lipidique.....	97
F.	LES INHIBITEURS DU COTRANSPORTEUR RENAL SODIUM-GLUCOSE, LES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ET LES INTERACTIONS.....	98
1.	La canagliflozine	99
2.	L'empagliflozine	100
3.	La dapagliflozine	100
G.	LA PLACE DES INHIBITEURS DU COTRANSPORTEUR RENAL SODIUM-GLUCOSE DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE.....	101
1.	Introduction	101
2.	Le tableau comparatif des traitements antidiabétiques disponibles pour le diabète de type 2.....	101
3.	La place des gliflozines dans le traitement du diabète de type 2	103

4. Les dernières actualités	104
CONCLUSION.....	107
BIBLIOGRAPHIE.....	108

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence du diabète traité pharmacologiquement standardisée sur la population française en 2012 par département

Figure 2 : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire

Figure 3 : Les deux phases de sécrétion de l'insuline

Figure 4 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose

Figure 5 : Principales étapes de sécrétion d'insuline

Figure 6 : Rétinopathie diabétique

Figure 7 : Neuropathie diabétique proximale des membres

Figure 8 : Physiopathologie du mal perforant évoluant vers une infection

Figure 9 : Mal perforant plantaire

Figure 10 : Pyramide alimentaire

Figure 11 : Mécanisme d'action des traitements du diabète de type 2

Figure 12 : Structure chimique de la metformine

Figure 13 : Mécanisme d'action de la metformine

Figure 14 : Structure chimique de l'acarbose et du miglitol

Figure 15 : Structure chimique du glimépiride

Figure 16 : Mécanisme d'action des sulfonylurées

Figure 17 : Structure du répaglinide

Figure 18 : Formule chimique du glucagon-like peptide-1

Figure 19 : Structure chimique de la sitagliptine

Figure 20 : Formule chimique du liraglutide

Figure 21 : Objectifs glycémiques selon le profil du patient

Figure 22 : Algorithme du diabète de type 2

Figure 23 : Anatomie et microanatomie rénale

Figure 24 : Excrétion urinaire du glucose chez le non diabétique

Figure 25 : Réabsorption rénale du glucose

Figure 26 : Excrétion urinaire chez le diabétique de type 2

Figure 27 : Mécanisme du transport de glucose SGLT2/GLUT2 dans le segment S1 du tubule proximal et SGLT1/GLUT1 dans le segment S3 du tubule proximal

Figure 28 : Structure chimique de la phlorizine

Figure 29 : Structure chimique de la dapagliflozine

Figure 30 : Excrétion urinaire de glucose chez le patient diabétique de type 2 traité par un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2

Figure 31: Flux de glucose au niveau du néphron

Figure 32 : Quelques couplages de la réabsorption du sodium dans le tubule

Figure 33 : Caractéristiques des sujets de l'étude

Figure 34 : Réduction du taux d'Hb1Ac

Figure 35 : Caractéristiques des sujets de l'étude

Figure 36 : Variation du taux d'Hb1Ac

Figure 37 : Caractéristiques des sujets de l'étude

Figure 38 : Change in Hb1Ac at week 26

Figure 39 : Variation de la glycémie à jeun

Figure 40 : Effet de la canagliflozine 300 mg chez des sujets non diabétiques sur la glycémie post-prandiale

Figure 41 : Diminution du poids après 24 semaines de traitement sous placebo ou sous empagliflozine 10 mg ou 25 mg

Figure 42 : Variation du poids pendant les 52 semaines de traitement

Figure 43 : Variation du poids au cours des 24 semaines de traitement

Figure 44 : Per cent change in body weight

Figure 45 : Caractéristiques des sujets de l'étude

Figure 46 : Blood pressure at week 12

Figure 47 : Caractéristiques des sujets de l'étude

Figure 48 : Caractéristiques des sujets de l'étude

Figure 49 : Evolution de la pression artérielle pendant les 52 semaines de l'étude

Figure 50 : Efficacité de la canagliflozine sur la pression artérielle après 52 semaines

Figure 51 : Summary of adverse events

Figure 52 : Summary of overall safety and selected Aes over 52 weeks

Figure 53 : Adverse and special interest events through week 104

Figure 54 : Change in LDL-C over time in subgroups classified by LDL-C

Figure 55 : Effet de la canagliflozine sur le profil lipidique

Figure 56 : Recommandations pour la prise en charge du diabète de type 2 par l'ADA

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différents signes cliniques de l'hypoglycémie

Tableau 2 : Les différents stades de l'insuffisance rénale diabétique

Tableau 3 : Les différentes insulines disponibles sur le marché

Tableau 4 : Réduction du taux d'Hb1Ac dans différentes études

Tableau 5 : Réduction du taux d'Hb1Ac dans différentes études

Tableau 6 : Réduction du taux d'Hb1Ac dans différentes études

Tableau 7 : Amélioration à jeun sous gliflozine

Tableau 8 : Perte de poids observée dans différentes études pour des patients traités par une gliflozine

Tableau 9 : Résultats de la méta-analyse sur la baisse de la pression artérielle

Tableau 10 : Les principaux effets indésirables des gliflozines

Tableau 11 : Quelques effets indésirables de la dapagliflozine

Tableau 12 : Synthèse d'études sur les infections génitales et urinaires

Tableau 13 : Pourcentage d'effets secondaires lié à la déplétion volémique

Tableau 14 : Tableau comparatif des traitements antidiabétiques disponibles pour le diabète de type 2

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie insidieuse avec une prévalence en constante augmentation. Il est responsable de complications aiguës et de complications chroniques microvasculaires et macrovasculaires pouvant entraîner la mort.

Le diagnostic et la prise en charge doivent être les plus précoces possibles pour réduire la morbi-mortalité par une prise globale avec notamment les mesures hygiéno-diététiques, le traitement médicamenteux et le contrôle glycémique.

L'objectif du traitement dans le diabète de type 2 est à court terme l'amélioration des symptômes liés à l'hyperglycémie de type soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et la prévention des complications aiguës. L'objectif à long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires et macrovasculaires et la réduction de la mortalité.

Durant des décennies, la prise en charge médicamenteuse orale du diabète de type 2 s'est limitée à la metformine et aux sulfamides hypoglycémifiants. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases et les glinides commercialisés respectivement dans les années 1980 et les années 1990 ont permis d'élargir le choix pour le traitement du diabète de type 2 mais de façon modérée, ces molécules étant peu utilisées.

Mais depuis une dizaine d'années, l'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi avec les gliptines et l'arrivée d'une nouvelle classe thérapeutique les inhibiteurs du cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2, SGLT2, ou gliflozines pour permettre une amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques.

Le médecin a maintenant un large éventail de médicament avec des modes d'action différents et pouvant exercer des effets complémentaires pour la prise en charge du patient diabétique. On peut dès lors se demander la place de cette nouvelle classe thérapeutique.

Par conséquent, nous verrons dans une première partie la physiopathologie du diabète de type 2, ses complications et sa prise en charge avec les règles hygiéno-diététiques et les traitements médicamenteux. Nous développerons dans une seconde partie les inhibiteurs du cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2 avec le mécanisme d'action, les effets bénéfiques et les effets néfastes. Pour terminer, nous concluons sur leur place dans l'arsenal thérapeutique.

**PREMIERE PARTIE : LE
DIABETE DE TYPE 2, SA
PHYSIOPATHOLOGIE ET SA
PRISE EN CHARGE**

I. LE DIABETE DE TYPE 2

A. DEFINITION DU DIABETE

La définition du diabète est fondée selon des seuils glycémiques, une glycémie à jeun supérieure à 1.26 g/l (7 mmol/l) après un jeûne de huit heures vérifiée à deux reprises. Il est également défini par la présence de symptômes de diabète de type polyurie (abondance des urines), polydipsie (soif excessive), amaigrissement associés à une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11.1 mmol/l). De plus, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) propose le critère d'une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11.1mmol/l) deux heures après une hyperglycémie provoquée par une ingestion de 75 grammes de glucose. (1)

B. EPIDEMIOLOGIE

En France, la prévalence du diabète était estimée à 4.6 % de la population en 2012 avec 90 % cas correspondant à un diabète de type 2. Cependant, en raison du caractère insidieux de la maladie, il y a environ 20 % de personnes diabétiques âgées de 18 à 74 ans non diagnostiquées. La prévalence est en constante augmentation avec une hausse de 5.4 % par an entre 2000 et 2011. Cette hausse est liée au vieillissement de la population, à l'augmentation de l'espérance de vie des diabétiques ou à une hygiène de vie plus délétère avec une augmentation de la population obèse.

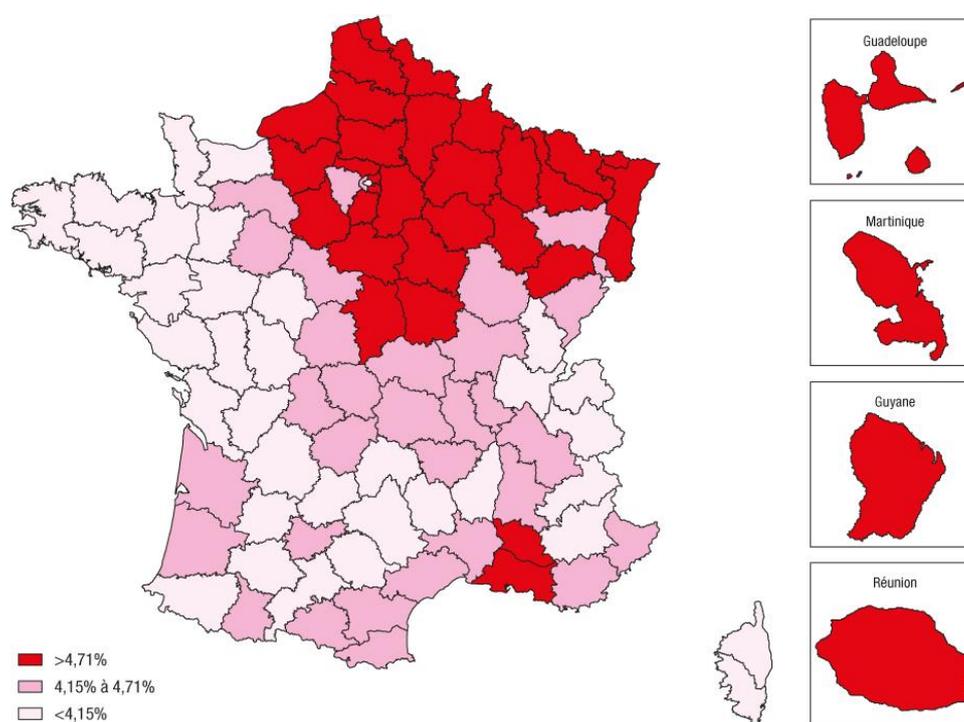


Figure 1 : Prévalence du diabète traité pharmacologiquement standardisée sur la population française en 2012 par département d'après le bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'institut de veille sanitaire n°30-31 de novembre 2014.

Une forte prévalence est retrouvée dans les départements d'outre-mer en raison du risque génétique élevé, des conditions socio-économiques défavorables et d'une prévalence élevée de l'obésité. En métropole, des disparités régionales sont observées avec une prévalence plus élevée pour les régions nord et nord-est.

En général, la maladie se manifeste le plus souvent après 40 ans et l'âge moyen de diagnostic est proche de 65 ans. La population la plus touchée est représentée par les sujets âgés entre 75 et 79 ans avec 20 % d'hommes et 14 % de femmes traités pour cette maladie. Il y a aussi des sujets plus jeunes touchés même des adolescents et des enfants. (2)

Le diabète de type 2 est une maladie chronique avec un retentissement sévère d'un point de vue économique. En effet, selon les estimations de l'OMS, la population diabétique de 177 millions de personnes en 2000 devrait passer à 300 millions de personnes en 2025 sachant que le coût moyen annuel de prise en charge d'un patient diabétique est d'environ 5000 euros selon INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques). Cette augmentation impactera une part encore plus importante du budget de la santé.

C. PHYSIOPATHOLOGIE

1. Le pancréas

Le pancréas est constitué de cellules exocrines, les acini sécrétant le suc pancréatique permettant la digestion et de cellules endocrines richement vascularisées regroupées en îlots, les îlots de Langerhans responsables de la régulation de la glycémie.

L'îlot comporte les cellules α sécrétant le glucagon, hormone hyperglycémisante, les cellules β sécrétant l'insuline, hormone hypoglycémisante, les cellules δ avec la somatostatine et les cellules PP avec le polypeptide pancréatique. (3)

2. L'insuline

a) La structure

Le gène de l'insuline humaine est situé sur le bras court du chromosome 11, proche du gène IGF-2 (insulin growth factor 2). Le contrôle par l'IGF-2 permet la production d'un précurseur de haut poids moléculaire : la pré-pro-insuline. Suite à la transcription du gène et le processus d'épissage (élimination des séquences codées par les introns), on obtient un ARNm traduit et exporté dans le réticulum endoplasmique où sont assemblés les acides aminés constituant la pré-pro-insuline. La transformation se poursuit dans l'appareil de Golgi pour obtenir la pro-insuline. Puis la pro-insuline est transportée dans des vésicules où celle-ci est clivée en insuline et peptide C. L'insuline obtenue est un hétérodimère, constitué de deux chaînes polypeptidiques la chaîne A (21 acides aminés) et la chaîne B (30 acides aminés). (4)

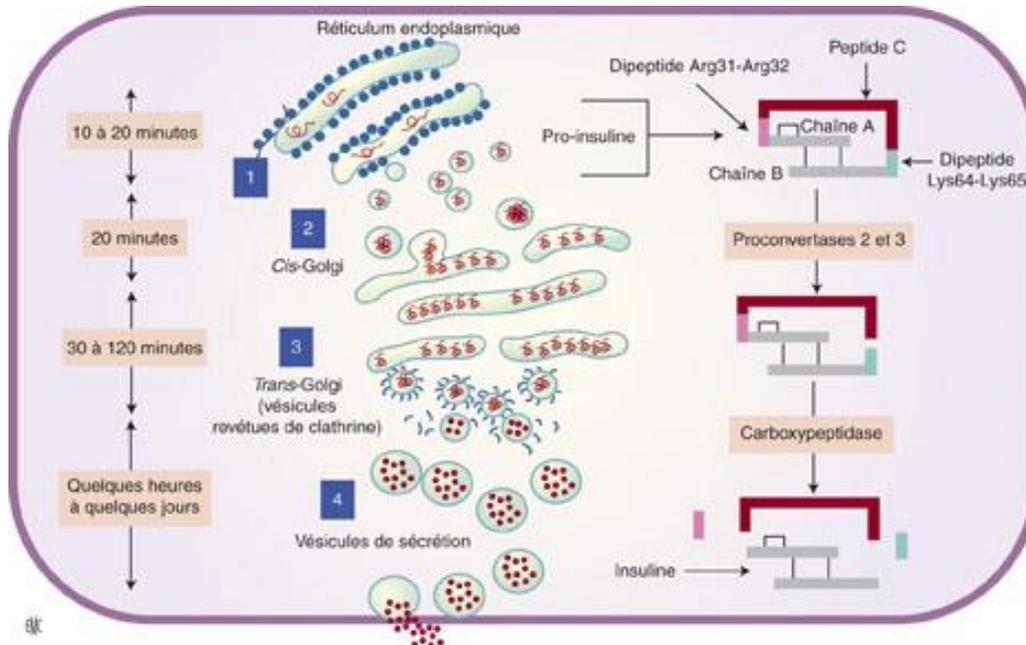


Figure 2 : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire (4)

b) Les tissus cibles

Elle a trois principaux tissus cibles : le foie, les muscles et le tissu adipeux permettant la glycogénogenèse (stockage du glucose sous forme de glycogène), la lipogenèse (stockage des acides gras) et la glycolyse (utilisation du glucose circulant pour produire de l'énergie). (4)

c) La sécrétion

Le glucose est l'agent stimulant le plus puissant. Il permet dans un premier temps la sécrétion de l'insuline déjà stockée dans les vésicules puis dans un deuxième temps (deux minutes après) la libération en plus de l'insuline nouvellement synthétisée par l'augmentation de la transcription du gène et la stabilisation des ARNm de l'hormone. Ces deux phases donnent d'abord un pic précoce transitoire et aigu puis un pic tardif correspond à une augmentation progressive. Cette sécrétion d'insuline dépend de la quantité de glucose. Le rôle de la phase précoce est considérable pour permettre d'inhiber la production de glucose par le foie évitant la production endogène et exogène de glucose et l'hyperglycémie qui pourrait en résulter. La sécrétion d'insuline est physiologiquement pulsatile avec des oscillations lentes (toutes les 2 heures) ou rapides (toutes les 5-15 minutes). (3)

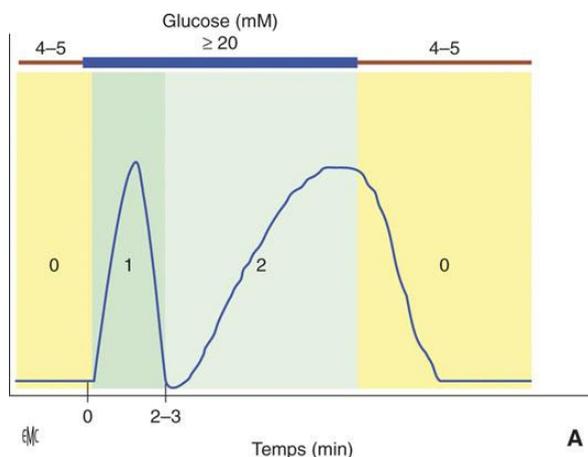


Figure 3 : Les deux phases de sécrétion de l'insuline (4)

Le glucose entre dans la cellule β par le transporteur GLUT-2 à haute affinité pour le glucose afin d'être phosphorylé par la glucokinase pour donner du glucose-6-phosphate. Il est alors utilisé principalement par la voie de la glycolyse et de la respiration oxydative. Le métabolisme du glucose est à l'origine d'une production accrue de protons (H^+), d'équivalents réduits (nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné NADH, nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné NADPH, glutathion réduit) et d'intermédiaires phosphorylés à haute énergie (ATP). L'augmentation de la disponibilité d'ATP conduit à la fermeture des canaux potassiques ATP- dépendant dépolarisant la membrane de la cellule permettant l'ouverture des canaux calciques voltage dépendant. L'entrée du calcium dans la cellule entraîne l'exocytose des vésicules contenant l'insuline. (3) (4)

De plus, le phosphoénulpyruvate et le pyruvate issus du métabolisme du glucose favorisent l'activité d'une adényl cyclase permettant la conversion d'ATP en AMPc (Adénosine Monophosphate cyclique). L'AMPc augmente l'effet insulinosécreteur du glucose en intervenant dans le processus d'exocytose par l'intermédiaire d'une PKA (Proteine-Kinase AMPc dépendante). (4)

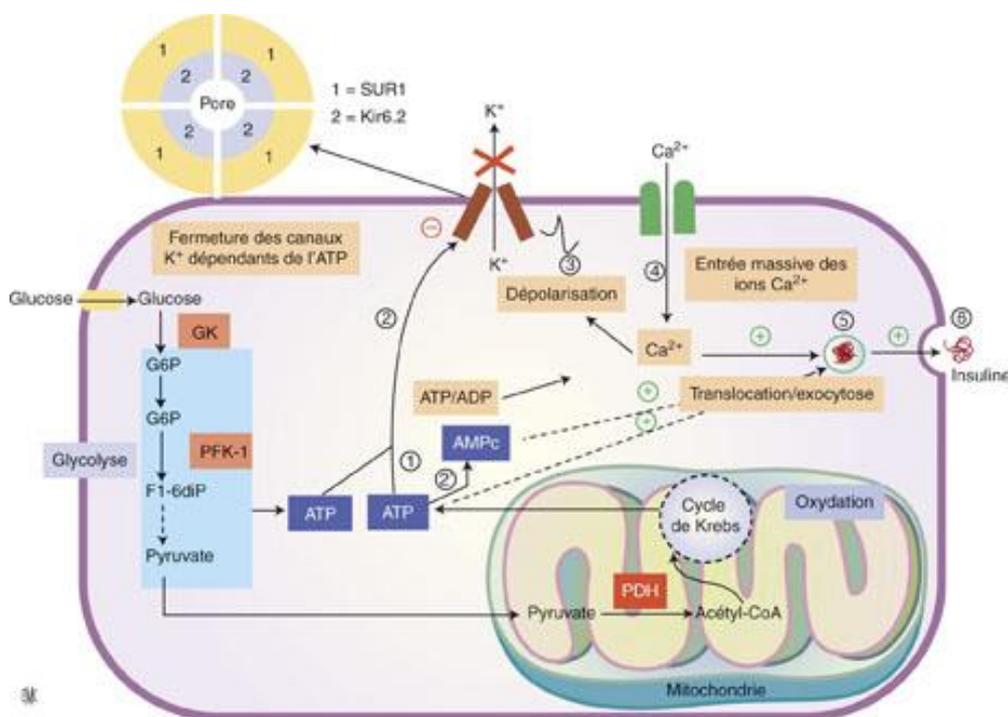


Figure 4 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose : voie dépendant des canaux K^+ sensibles à l'adénosine triphosphate (ATP). GK : glucokinase ; PFK-1 : phosphofructokinase 1 ; PDH : pyruvate déshydrogénase ; SUR1 : récepteur aux sulfonyles. (4)

Le glucose peut aussi stimuler la sécrétion d'insuline par l'activation d'une phospholipase C qui hydrolyse un phospho-inositide membranaire (PIP2) en diacylglycérol (DAG) et en inositol 1,4,5 triphosphate (IP3). Le DAG favorise l'exocytose et l'IP3 mobilise le calcium intracellulaire stocké dans le réticulum endoplasmique. (3)

Il existe d'autres sécrétagogues :

- Les acides gras à chaîne longue par activation en acyl-co A favorisent directement la fusion des vésicules d'exocytose avec la membrane plasmique et activent un récepteur GPR40 (G-protein-coupled receptor 40) induisant une augmentation intracellulaire du Ca^{2+} .

- Les acides aminés avec la leucine, l'arginine et la lysine sont les plus puissants. La leucine, captée par la cellule β grâce un transporteur dépendant du sodium, est métabolisée en acide α -caproïque puis en ATP. La lysine et l'arginine dépolarisent la membrane de la cellule β par leur charge positive.
- Les hormones intestinales, GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) et GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1) participent au contrôle de la sécrétion d'insuline lors du repas. Elles permettent une hausse AMPc intracellulaire après la liaison à des récepteurs spécifiques présents à la surface membranaire des cellules β activant la PKA ou un complexe transporteur AMPc, EPAC2 (Exchange Protein directly Activated by cAMP 2).
- La cholécystokinine (CCK) active la phospholipase C. (3)

d) Le contrôle de la sécrétion

Le glucose a un effet permissif permettant après une première exposition longue au glucose de l'ordre 20 à 60 minutes une potentialisation de la réponse insulinaire lors de la deuxième stimulation. De plus, il augmente l'effet de certains sécrétagogues lors de fortes concentrations. Enfin, la hausse de la glycémie augmente l'amplitude des oscillations spontanées de la sécrétion d'insuline.

Le glucagon augmente la sécrétion d'insuline par une augmentation de l'AMPc intracellulaire permettant l'activation de la PKA et donc l'exocytose des vésicules d'insuline. Le miniglucagon, issu du processus de maturation pancréatique du glucagon, est un puissant inhibiteur des effets du glucagon et de l'insuline par l'hyperpolarisation de la membrane.

L'insuline, en plus d'inhiber la synthèse et la sécrétion de glucagon, pourrait inhiber sa propre sécrétion.

La somatostatine inhibe la sécrétion d'insuline en bloquant l'adényl-cyclase réduisant la concentration AMPc.

Le système nerveux joue aussi un rôle dans la sécrétion d'insuline. Les îlots de Langerhans sont richement innervés par les fibres sympathiques et parasympathiques. Les terminaisons sympathiques (nerf splanchnique) issues de l'hypothalamus ventromédian libèrent de la noradrénaline, la galanine et le neuropeptide Y permettant une diminution de la sécrétion. Les terminaisons parasympathiques (nerf vague) issues de l'hypothalamus latéral libèrent l'acétylcholine, le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), le PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide) et le GRP (Gastrin-Related Peptide). Ces neuromédiateurs-ci entraînent une hausse de la sécrétion surtout lors de repas. La phase céphalique de la sécrétion d'insuline permet une sécrétion modeste d'insuline avant toute prise alimentaire. Elle est dépendante de l'activation de neurones sensoriels oropharyngés puis du système parasympathique. Elle génère un pic précoce et modeste de sécrétion d'insuline avant même que le glucose soit dans le tube digestif. (3) (4)

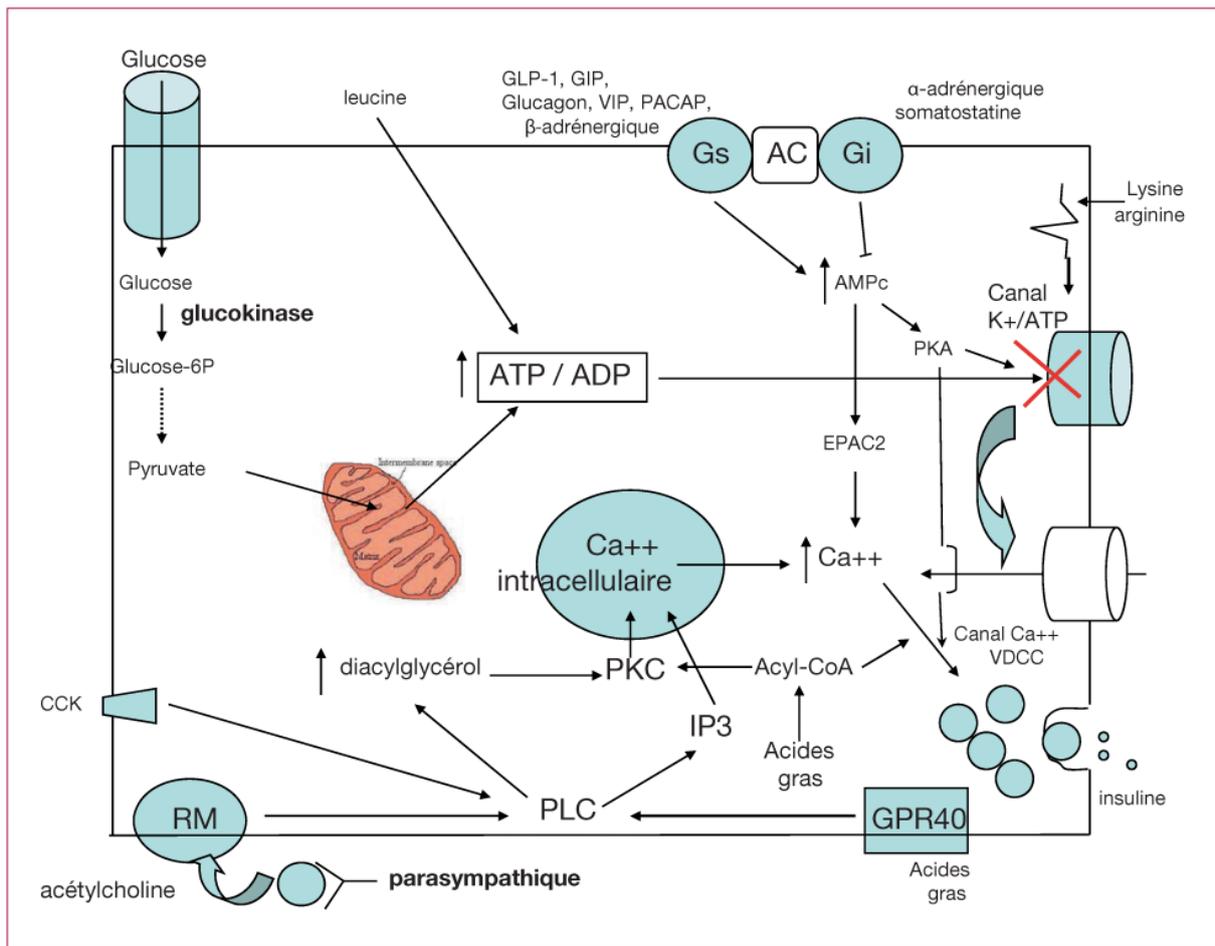


Figure 5 : Principales étapes de sécrétion d'insuline (3)

3. La classification des diabètes

Il y a deux formes principales de diabète de type 2 : les formes monogéniques et les formes « communes ».

a) Les formes monogéniques

Elles sont liées à un déficit isolé de l'insulinosécrétion et sont rares représentant 5 à 10% des cas de diabète de type 2. On y retrouve les diabètes de type MODY (Matury Onset Diabetes of the Young) et les diabètes mitochondriaux ou MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness).

- Le diabète MODY est un diabète secondaire à une mutation d'un facteur transcriptionnel. Il en existe différents types classés de 1 à 6, le plus fréquent est le MODY3 qui résulte d'une mutation au niveau du gène HNF1 α . Les patients atteints par ce diabète révèlent celui-ci un âge jeune et ont un indice de masse corporelle inférieur à 25.
- Le diabète mitochondrial est un diabète monogénétique secondaire à une mutation de l'ADN mitochondrial en position 32-43. Les hommes et les femmes peuvent être atteints mais la transmission est due aux femmes. Il touche les adultes jeunes avec un indice de masse corporelle normal ou faible. On retrouve dans 90 % cas une surdité neurosensorielle associée.

Le malade peut également présenter d'autres atteintes comme des dystrophies musculaires, une rétinopathie dégénérative ou des pseudos accidents vasculaires cérébraux. (5) (6)

b) Les formes « communes »

Elles sont les formes les plus fréquentes 90 à 95 % des cas. Selon la définition de l'OMS, elles associent deux anomalies métaboliques d'une importance relative variable d'une forme à l'autre :

- Un déficit de l'insulinosécrétion ou insulinopénie
- Une diminution de la sensibilité à l'insuline ou insulino-résistance dans les tissus cibles

Ce sont des formes multifactorielles associant des facteurs héréditaires et environnementaux. (5)

4. La physiopathologie

Le diabète de type 2 résulte de l'association d'un déficit de l'action de l'insuline et d'un déficit de sa sécrétion.

a) L'insulino-résistance

L'insulino-résistance est l'anomalie fondamentale à l'origine du diabète. Elle est responsable d'une hypersécrétion insulinique (hyperinsulinisme) précédant de 10 à 20 ans l'insulino-déficience.

Il existe de nombreux facteurs favorisant celle-ci :

- L'obésité avec un IMC (indice de masse corporel) supérieur à 30
- La sédentarité et le manque d'activité physique
- Le vieillissement
- Une prédisposition génétique
- Une répartition androïde des graisses : elle se localise à la partie supérieure du corps et se définit par un rapport taille sur hanche (périmètre de la ceinture au niveau de l'ombilic sur le périmètre des hanches) supérieur à 0.8 chez la femme et 1 chez l'homme. (7)

L'insulino-résistance se caractérise par une incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau de ses organes cibles. Cela aboutit à une augmentation de la production hépatique de glucose, une diminution de la mise en réserve du glucose et une augmentation de la quantité d'acides gras libres.

b) L'insulinopénie

Le déficit de l'insulinosécrétion est dû à des anomalies multiples :

- Une perte de la pulsativité sécrétoire de l'insuline aboutissant à une diminution voire une disparition de la sécrétion rapide de l'insuline (l'insuline à l'état basal est sécrétée selon un mode pulsatile avec des pics de périodicité compris entre 5 et 15 minutes et des oscillations plus amples et plus lentes de 60 à 120 minutes)

- Une disparition de la phase précoce de l'insulinosécrétion dès que la glycémie à jeun dépasse 1.15 g/l. L'absence de ce pic précoce empêche l'inhibition de la production de glucose hépatique et de sensibiliser les tissus cibles aux effets de l'hormone.
- Une sécrétion excessive de pro-insuline et de peptides immatures par les cellules β aboutissant à des anomalies quantitatives et qualitatives de la sécrétion de l'insuline.
- Une réduction progressive avec le temps et son tarissement programmé. (3) (4)

D. COMPLICATIONS

1. Les signes cliniques du diabète de type 2

Ils sont secondaires à l'hyperglycémie. La pathologie, longtemps asymptomatique, par décompensation sévère du diabète peut entraîner des signes tels que polyurie, polydipsie, amaigrissement, voire asthénie et infections récidivantes. Le développement graduel de la maladie entraîne le risque de voir apparaître des complications. (8)

2. Les complications aiguës

a) L'hypoglycémie

Elle est définie par une glycémie inférieure à 0.7 g/l chez le diabétique. Elle est le plus souvent iatrogène (insuline et médicaments insulinosécréteurs : répaglinide, sulfamides hypoglycémifiants) mais aussi peut être due à une diminution de l'absorption d'aliments, des vomissements ou de l'effort physique.

Les signes cliniques sont neurovégétatifs (adrénergiques) et neuroglycopéniques.

Adrénurgiques	Neuroglycopéniques
palpitations	asthénie brusque
tremblements	ralentissement intellectuel
sueurs	troubles de la vue, de la parole, de l'équilibre
pâleur	troubles de la conscience
fringale	convulsions
mydriase	troubles de l'humeur

Tableau 1 : les signes cliniques de l'hypoglycémie (10)

Elle peut être à l'origine d'un coma hypoglycémique, de séquelles cognitives et d'une augmentation du risque infarctus du myocarde, de troubles du rythme et d'accident vasculaire cérébral.

Le traitement consiste à apporter 15 grammes de sucre comme trois morceaux de sucre, une briquette de jus de fruit... pour le sujet conscient ou par une intra veineuse de sérum glucosé chez le sujet inconscient. (10)

b) L'acidocétose diabétique

Elle est rare chez le patient diabétique de type 2 et résulte d'une carence profonde en insuline entraînant une accumulation de corps cétonique. Elle se définit par l'association d'une hyperglycémie (>2.5 g/l), d'une cétonémie positive ou d'une cétonurie et d'un pH sanguin veineux inférieur à 7,3. Elle apparaît lors d'une rupture intempestive de l'insulinothérapie ou d'une mauvaise adaptation thérapeutique lors d'une maladie intercurrente.

Les signes cliniques sont :

- des troubles de la conscience
- une polypnée avec son odeur acétonique (pomme verte) de l'haleine
- des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales
- une déshydratation intra- et extracellulaire
- des crampes musculaires
- une hypothermie (9) (10)

c) Le coma hyperosmolaire

Il apparaît chez des personnes âgées porteurs d'un diabète de type 2. Il résulte d'une carence en insuline associée à une déshydratation secondaire à l'hyperglycémie aggravée par l'absence de réhydratation. Cette hyperglycémie est sévère souvent supérieure à 6 g/l. Son apparition est favorisée par des troubles cognitifs, des traitements diurétiques ou corticoïdes et des épisodes infectieux.

Les signes cliniques sont :

- une intense déshydratation globale : intracellulaire avec une sécheresse de la muqueuse buccale, une hypotonie des globes oculaires, de la soif, une perte de poids et extracellulaire avec pli cutané, marbrure des téguments, hypotension artérielle
- des troubles de la conscience allant de l'obnubilation au coma
- des nausées, des douleurs abdominales (9) (10)

d) L'acidose lactique

Elle est une complication rare et grave liée à la prise de metformine avec un contexte favorisant comme l'insuffisance rénale. Elle est due à une accumulation de lactates avec un taux supérieur à 5 mmol/l.

Les signes cliniques sont :

- des crampes musculaires
- des douleurs abdominales et thoraciques
- des nausées, des vomissements, des diarrhées
- des troubles de la conscience variables
- des troubles du rythme, un collapsus
- l'oligo-anurie (9) (10)

3. Les complications chroniques

a) Les complications microangiopathiques

(1) L'hyperglycémie

L'hyperglycémie chronique est la responsable majeure des complications microangiopathiques. Celles-ci entraînent des lésions sur les petits vaisseaux au niveau de la rétine, du glomérule rénal et du nerf périphérique. Le degré d'atteinte dépend de la durée d'exposition à l'hyperglycémie.

Elle entraîne des modifications structurelles des composants protéiques des membranes et organites cellulaires notamment par la glycation, entraînant la rigidité et la porosité responsables de la perturbation des grandes fonctions. De plus, l'hyperglycémie est aussi responsable de modifications hémodynamiques se traduisant par un épaissement des membranes basales, une hyperviscosité, s'associant à un dysfonctionnement des cellules endothéliales.

Enfin, l'hyperglycémie génère des radicaux libres par l'activation d'autres voies, celle des hexosamines, des prostanoïdes, des polyols et de la protéine kinase C, qui endommagent les membranes et perturbent le métabolisme cellulaire. (11)

(2) La rétinopathie diabétique

Elle touche 60 % des diabétiques après 15 ans d'ancienneté. Elle est la quatrième cause de perte d'acuité visuelle chez les diabétiques de plus de 65 ans. L'évolution est silencieuse avec des signes fonctionnels tardifs caractérisés par une baisse acuité visuelle. La surveillance ophtalmologique annuelle associée un contrôle glycémique et tensionnel strict permet d'améliorer le pronostic de la rétinopathie en diminuant les symptômes et les complications.

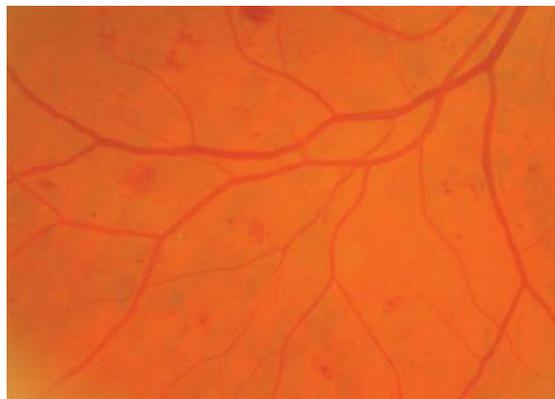


Figure 6 : Rétinopathie diabétique (13)

La rétinopathie diabétique, en raison de l'hyperglycémie chronique, entraîne donc l'épaississement de la membrane basale, la perte des péricytes puis la perte des cellules endothéliales des capillaires rétiens aboutissant à leur obstruction. A proximité des petits territoires de non-perfusion capillaire ainsi créés, des micros anévrismes se développent sur les capillaires de voisinage. La dilatation et l'occlusion des capillaires rétiens aboutissent à deux phénomènes intriqués : l'hyperperméabilité capillaire menant à l'œdème rétinien, et parallèlement l'occlusion capillaire menant à l'ischémie rétinienne. Au niveau de la macula, l'accumulation de liquide dans le compartiment extracellulaire de la rétine habituellement virtuel aboutit

à la constitution d'un œdème maculaire. Les exsudats secs sont secondaires à la précipitation de lipoprotéines plasmatiques dans l'épaisseur de la rétine.

L'occlusion étendue des capillaires rétiens crée une ischémie rétinienne. Lorsque celle-ci est étendue, une prolifération réactionnelle de néo vaisseaux par production de facteurs de croissance, dont le VEGF (Vascular endothelial growth factor), se produit à la surface de la rétine, puis dans le vitré.

Des complications peuvent alors survenir : une hémorragie intra-vitréenne par saignement des néo vaisseaux, un décollement de la rétine dû à une contraction du tissu fibreux de soutien des néo vaisseaux (prolifération fibro-vasculaire), voire une prolifération de néo vaisseaux sur l'iris (néo vascularisation irienne) et dans l'angle irido-cornéen (glaucome néo vasculaire).

La baisse visuelle liée à l'œdème maculaire est progressive, mais peut à la longue entraîner une cécité. Une hémorragie intra-vitréenne par saignement des néo vaisseaux, un décollement de rétine ou un glaucome néo vasculaire entraînent une perte brutale et quasi-complète de la vision. (12)

(3) La néphropathie diabétique

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale et le diabète de type 2 est la première cause de dialyse en Europe.

L'hyperglycémie chronique agit sur la morphologie et la fonction du glomérule or celui-ci est le lieu stratégique où s'effectue la filtration du sang. Le début de la néphropathie diabétique commence par l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine appelée la microalbuminurie correspondant à la mesure de la masse albumine excrétée par les reins au cours d'une journée. Cette élévation marque l'atteinte du glomérule et donc la glomérulopathie. Cela se traduit au départ par une hypertrophie glomérulaire puis un épaississement de la membrane basale glomérulaire et enfin une expansion mésangiale et l'accumulation de matrice extracellulaire dans le glomérule.

Il y a cinq stades dans la néphropathie diabétique définis par la valeur du débit de filtration glomérulaire et la valeur de l'albuminurie.

Stade	Type	Délai d'apparition	Albuminurie	Tension artérielle	Filtration glomérulaire
I	Néphropathie fonctionnelle avec une hypertrophie rénale	1 an	Normale	Normale	Elevation de 20%
II	Néphropathie silencieuse avec une hypertrophie rénale	2 à 6 ans	Normale	Normale	Elevée à normale
III	Néphropathie incipiens ou débutante	7 à 15 ans	µalbuminurie (30 à 300 mg/j)	Elévation légère	Normale ou légèrement diminuée diminution liée à la µalbuminurie
IV	Néphropathie clinique	15 à 20 ans	Macroalbuminurie (> 300mg/j)	Elevée	Diminution 10mL/min/an
V	Insuffisance rénale terminale	20 à 30 ans	Protéinurie massive à faible	Elevée	Effondrée

Tableau 2 : Les différents stades de l'insuffisance rénale diabétique (13)

Il est très important de faire un contrôle annuel de la microalbuminurie et de la créatininémie chez le patient diabétique pour pouvoir agir par un contrôle glycémique et tensionnel strict en cas de présence d'une microalbuminurie et permettre de stopper l'évolution vers l'insuffisance rénale. De plus, la présence d'une microalbuminurie est un marqueur de risque cardiovasculaire amplifiée par l'âge, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, l'hyperlipidémie, le tabac, la sédentarité, l'obésité. Il faut donc une prise en charge globale de tous ces facteurs de risque associés avec l'instauration d'un traitement visant à contrôler la glycémie, la pression artérielle, le bilan lipidique et la microalbuminurie associé à un régime hypoprotidique 0.8 g/kg/jour.(11) (13)

(4) La neuropathie diabétique

Le diabète est la première cause de neuropathie dans le monde. La durée et l'intensité du diabète sont les deux facteurs principaux influençant l'apparition de la neuropathie diabétique. En effet, la prévalence de la neuropathie augmente avec la durée du diabète mais la qualité du contrôle glycémique permet de diminuer la fréquence de cette complication. Elle touche aussi bien le système nerveux périphérique que le système nerveux autonome entraînant une expression clinique multiple.

On peut distinguer trois grands types de neuropathies :

- Les polyneuropathies distales symétriques dites « longueur-dépendantes » ou polynévrites
- Les neuropathies focales et multifocales
- La neuropathie végétative

Les polyneuropathies distales symétriques sont les complications neurologiques les plus courantes et le plus souvent asymptomatiques. La physiopathologie est multifactorielle avec l'hyperglycémie, la carence en insuline et leurs conséquences métaboliques ainsi que l'ischémie. Les troubles sont en premier lieu sensitifs et prédominant au niveau des pieds « en chaussettes » par dégénérescence des fibres myélinisées et non myélinisées puis se rapprochent de la racine des membres inférieurs. Ensuite, ils atteignent les membres supérieurs le bout des doigts, puis s'étendent aux mains, avant-bras et bras. Cette progression sensitive s'étend sur plusieurs années et peut même toucher le tronc, le sommet du crâne et la face. Elles associent souvent des troubles végétatifs plus ou moins sévères, l'atteinte motrice n'apparaît qu'à un stade très avancé.

Les manifestations douloureuses sont fréquentes, volontiers exacerbées la nuit, parfois intolérables avec une sensation d'écrasement ou de brûlure, continue ou fulgurante. On observe aussi des paresthésies et des dysesthésies (fourmillements, démangeaisons, sensation de froid ou de chaud...).

A l'examen neurologique, on retrouve :

- une abolition des réflexes achilléens
- une altération de la sensibilité profonde
- une perte de la sensibilité thermique et douloureuse
- une hypo puis une anesthésie tactile

L'évolution dans polyneuropathies diabétiques longueur-dépendantes ne tend jamais vers une amélioration. On peut avoir une certaine stabilité mais au fil des ans une dégradation lente se produit entraînant des complications sérieuses comme des douleurs neuropathiques ou des troubles trophiques touchant les pieds.

Le deuxième type de neuropathie correspond aux atteintes focales et multifocales qui sont plus rares que les polynévrites. On retrouve des lésions ischémiques et inflammatoires au niveau des nerfs affectés. Les formes les plus fréquentes sont les paralysies oculomotrices et la neuropathie proximale des membres inférieurs ou cruralgie.

L'atteinte des nerfs oculomoteurs a une prévalence d'environ 3 % chez les diabétiques de type 2. Les paralysies oculomotrices surviennent presque toujours après 50 ans et sont souvent révélatrices d'un diabète non insulino-dépendant. L'ophtalmoplégie peut être unilatérale ou bilatérale. La paralysie est souvent précédée pendant quelques jours de douleurs oculaires, périorbitaires. L'évolution est favorable en quelques semaines ou moins mais la récurrence est possible du même côté ou du côté opposé.

La cruralgie, quant à elle, est la plus courante des neuropathies diabétiques focales. Elle est marquée par l'apparition rapide de douleurs comparées à des brûlures de la face antérieure de la cuisse et parfois de la face antéro-interne de la jambe. Ces douleurs sont tenaces, à recrudescence nocturne, insomniantes et déprimantes. Il peut arriver que le déficit moteur important entraîne la nécessité d'une aide pour la marche. La récupération est progressive de trois mois à un an mais le plus souvent

incomplète avec des séquelles de type aréflexie rotulienne, perte de sensibilité et faiblesse proximale.

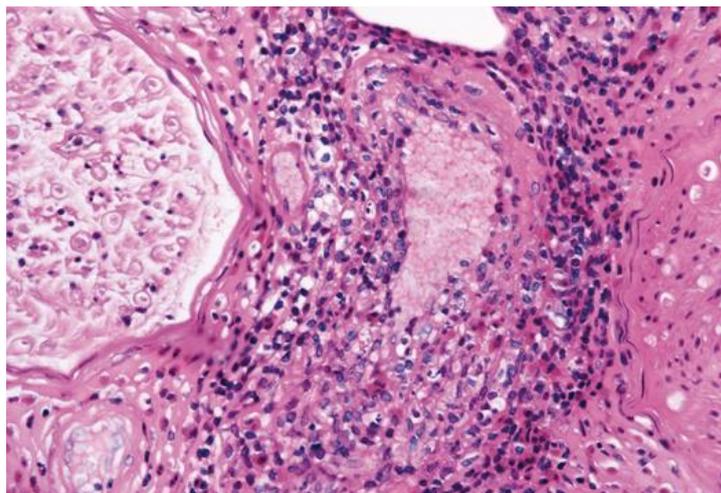


Figure 7 : Neuropathie diabétique proximale des membres inférieurs (« cruralgie »). Fragment biopsique du nerf cutané intermédiaire de la cuisse chez un diabétique non insulinodépendant souffrant depuis plusieurs semaines d'une cruralgie rebelle du membre inférieur gauche. Cette coupe illustre l'important infiltrat inflammatoire fréquemment observé dans les neuropathies focales du diabète. Hématoxyline-éosine. Grandissement original $\times 63$. (14)

Le dernier type de neuropathie est la neuropathie végétative ou dysautonomie diabétique. Elle touche de nombreux systèmes et organes. Sa gravité peut perturber le contrôle du diabète. La perte de sécrétion de noradrénaline au début de l'hypoglycémie supprime les symptômes annonciateurs de celle-ci pouvant aboutir à de graves conséquences.

On peut avoir différentes manifestations :

- une hypotension orthostatique avec des étourdissements, des vomissements, des « trous noirs » ou perturbations visuelles, une baisse de la pression artérielle de 30 à 40 mmHg
- des troubles mictionnels avec un espacement du besoin d'uriner pour arriver à deux ou trois mictions par jour, un affaiblissement du jet et l'impression d'avoir vidé incomplètement la vessie, une augmentation du risque infection sur les voies urinaires hautes
- des troubles sexuels chez l'homme
- des troubles de la motilité pupillaire avec un ralentissement des réactions pupillaires normales
- des troubles digestifs avec une gastroparésie, des diarrhées, des vomissements (14) (15) (16)

b) Les complications macroangiopathiques

Elles sont la première cause de décès chez les patients diabétiques de type 2. Elles sont dues à l'atteinte des gros vaisseaux que sont les artères de gros et moyen calibre. Elles touchent les artères coronaires, cérébrales et des membres inférieurs. Les facteurs de risque cardio-vasculaires tels que l'âge, le tabac, la sédentarité, l'obésité, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle favorisent leur apparition.

Elles résultent de mécanismes complexes associant :

- l'hyperglycémie
- l'insulinorésistance
- l'inflammation de bas grade résultant de l'obésité viscérale par production de cytokines responsables d'un état inflammatoire chronique altérant les parois vasculaires
- l'athérosclérose qui est accélérée chez les patients diabétiques aboutissant à l'obstruction par des plaques d'athérome du fait de la formation de dépôts lipidiques (cholestérol) au niveau de l'intima
- la médiocalcose ou calcification de la média aboutissant à une rigidité de la paroi vasculaire par dépôts calciques

Cela aboutit à une diminution de la circulation sanguine provoquant une ischémie voire une nécrose du territoire et augmente le risque d'apparition d'une insuffisance coronaire, d'accident vasculaire cérébral et d'artériopathie des membres inférieurs.

L'insuffisance coronaire se manifeste le plus souvent par une douleur angineuse mais peut être absente chez le diabétique et révélée par un infarctus du myocarde. Cet infarctus du myocarde est deux fois plus mortel chez le diabétique que chez le non diabétique. L'insuffisance cardiaque est deux fois plus fréquente chez les hommes et cinq fois plus chez les femmes diabétiques. Elle est la conséquence tardive de l'hypertension artérielle et de l'ischémie renforcée par les conditions métaboliques. La cardiomyopathie diabétique est une forme particulière d'insuffisance cardiaque non coronarienne caractérisée par une dysfonction diastolique mais une fonction systolique satisfaisante. (11) (17)

Le risque d'AVC ischémique est deux à cinq fois plus élevé pour les personnes diabétiques surtout chez la femme. Les AVC ont une mortalité plus élevée et un handicap résiduel plus important comme une hémiplégie, la perte de la parole.

L'artérite des membres inférieurs est le plus souvent asymptomatique (75 % des cas). L'association fréquente à une neuropathie explique l'absence de claudication intermittente et de douleurs de décubitus. Les troubles trophiques apparaissent d'emblée et sont révélateurs de la maladie.

Les principaux signes cliniques sont :

- des pieds froids
- une abolition des pouls distaux
- une dépilation des membres inférieurs
- un épaissement des ongles
- une coloration cyanique des orteils
- un blanchiment du membre en position surélevée

La gangrène, inaugurant dans 50 % des cas artériopathie, est provoquée par une agression extérieure du pied même minime qui provoque une tache violette. L'absence de bonne vascularisation en milieu ischémique entraîne la nécrose.

L'artérite des membres inférieurs est le facteur de risque majeur des amputations diabétiques. (18) (19) (20)

c) Le pied diabétique

Le pied diabétique regroupe l'ensemble des manifestations pathologiques atteignant le pied. Cette complication concerne 5 % des personnes diabétiques et est responsable des amputations des membres inférieurs chez 70 % des patients amputés.

La physiopathologie complexe regroupe :

- la neuropathie sensitive responsable d'une insensibilité du pied aux traumatismes et d'une perte d'alerte douloureuse
- la neuropathie végétative fragilisant les téguments (sécheresse cutanée)
- l'artériopathie et les troubles de la circulation capillaire réduisant l'oxygénation tissulaire, ralentissant la cicatrisation et exposant au risque de gangrène avec amputation
- l'augmentation du risque infectieux liée aux perturbations métaboliques et favorisée par la dissémination profonde osseuse et/ou générale. Le microbe le plus fréquent est le staphylocoque doré. L'infection peut s'étendre en profondeur et toucher les tissus sous-jacents. On parle de cellulite adjacente et d'extension vers les tendons, vers les os pouvant se généraliser par la suite.
- la déformation du pied comme un hallux valgus, des cors, des hypercallosités sur le talon, un avant pied large ou rond, un pied creux ou plat

Les complications neuropathiques sont le mal perforant plantaire et l'ostéoarthropathie ou pied de Charcot. Le mal perforant plantaire se développe suite à des hyperpressions associées à une hyperkératose entraînant la formation d'une poche de décollement.

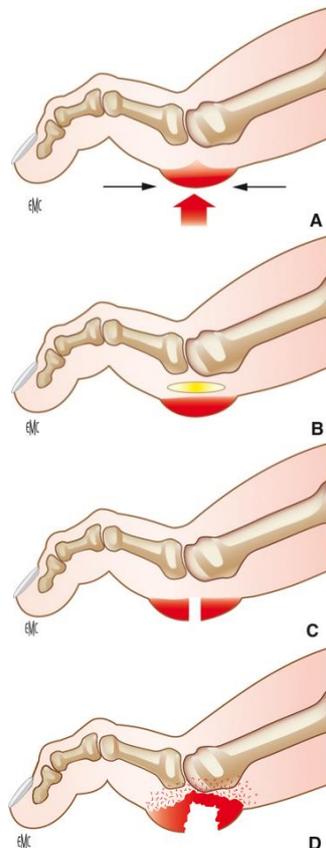


Figure 8 : Physiopathologie du mal perforant plantaire évoluant vers une infection (18)



Figure 9 : Mal perforant plantaire (18)

Le pied de Charcot est une déformation trapézoïdale ou cubique du pied avec inversion de la courbure plantaire.

Un suivi régulier, avec examen clinique et prise en charge podologique chez le patient diabétique peut contribuer à une amélioration et diminuer le risque d'amputation. L'éducation thérapeutique du patient est tout aussi importante. Il faut lui donner des conseils pour éviter les traumatismes responsables de plaies et porte d'entrée des infections :

- Arrêter le tabac
- Inspecter les pieds quotidiennement
- Se laver les pieds quotidiennement en séchant entre les orteils avec une serviette sèche pour éviter les mycoses
- Eviter les températures extrêmes
- Ne pas marcher pieds nus mais avec des chaussures confortables (en cuir souple, sans coutures agressives à vérifier avec la main)
- Ne pas utiliser de coricides mais consulter un pédicure (les patients diabétiques ont une prise en charge pour quatre à six soins de pédicurie par an pour permettre les soins des ongles, le traitement de l'hyperkératose...)
- Ne pas coller de sparadrap directement sur la peau
- Ne pas prendre de bains de pieds prolongés
- Appliquer une crème hydratante tous les jours sur les zones sèches et hyperkératosiques pour éviter la formation de fissures par pression d'appui sur la peau indurée et éviter le risque d'infection
- Porter des chaussettes sans coutures agressives
- Mettre la main dans la chaussure avant de se chauffer à la recherche d'un corps étranger
- Ne pas couper les ongles trop courts et garder les coins non arrondis légèrement limés à l'aide d'une lime en carton
- Consulter à la moindre lésion des pieds, l'absence de douleurs ne doit pas rassurer (18) (19)

d) Les complications infectieuses

Elles siègent surtout au niveau cutané, dentaire et urinaire. La prévalence des infections cutanées dans la population diabétique a été estimée à 20 %.

Elles sont dominées en grande partie par les infections mycosiques superficielles. Les infections cutanées semblent survenir d'autant plus que le diabète est déséquilibré et l'équilibre du diabète semble un paramètre déterminant du traitement.

Les candidoses oropharyngées seraient significativement associées au diabète en raison d'une colonisation plus fréquente par *Candida* de la bouche des sujets diabétiques : jusqu'à 80 % des patients seraient porteurs. Les autres

infections candidosiques fréquemment retrouvées sont les perlèches, les vulvovaginites, les balanites et les onychomycoses.

Les onychomycoses sont le plus souvent associées à un intertrigo inter-orteil mycosique et contribuent à la morbidité élevée du pied diabétique car elles sont la cause de plaies par abrasion ou par ulcération traumatique. Le traitement des mycoses chez les diabétiques est le même que chez les sujets non diabétiques.

En ce qui concerne les infections bactériennes, la furonculose et l'impétigo sont nettement plus fréquentes chez le diabétique. (21)

Les complications dentaires aboutissent à des parodontopathies : les parodontites et les gingivites. Leurs prévalences et leurs sévérités sont plus fréquentes chez les personnes diabétiques entraînant une augmentation du risque de la perte des dents et donc du risque de malnutrition liée à une mastication inefficace. L'hyperglycémie se reflète dans les fluides buccaux comme la salive et le fluide gingival. Cette augmentation du glucose favorise la croissance des bactéries de la plaque dentaire ainsi que l'inflammation et contribue à amplifier la résorption osseuse ainsi que la destruction du tissu gingival.

Les gingivites sont des atteintes inflammatoires réversibles de la gencive induites par la plaque bactérienne. Les symptômes cliniques associés à la gingivite sont des saignements spontanés et/ou provoqués (par le brossage ou le bol alimentaire), une rougeur, un œdème et/ou une hyperplasie, voire une ulcération.

La parodontite est une pathologie inflammatoire irréversible du parodonte correspondant à l'ensemble des tissus de soutien de la dent, induite par la plaque bactérienne et caractérisée cliniquement par une gencive inflammatoire, des saignements gingivaux spontanés ou provoqués, la destruction du collagène des tissus de soutien de la dent, en particulier de l'os alvéolaire.

La parodontite conduit à la perte des dents et peut causer des douleurs occasionnelles, un inconfort, voire une impossibilité de mastiquer.

Le traitement préventif consiste à avoir une bonne hygiène dentaire, une consultation régulière chez le dentiste et un contrôle de la glycémie. (22)

Les infections urinaires sont plus fréquentes chez les diabétiques. On retrouve les mêmes agents pathogènes que chez les non diabétiques. Les troubles de la microcirculation favorisent la dissémination infectieuse en limitant l'action des antibiotiques. Les complications sont plus fréquentes et plus graves. (11)

E. PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2

Le diabète de type 2 a une prise en charge globale qui associe les règles hygiéno-diététiques, le suivi biologique, la surveillance médicale et les traitements médicamenteux pour diminuer le risque de complications et la mortalité.

1. Les règles hygiéno-diététiques

A tous les stades de la maladie, il faut une alimentation moins riche voire un régime hypocalorique chez les patients obèses et une activité physique régulière pour améliorer le contrôle glycémique. Les règles hygiéno-diététiques associées à l'arrêt du tabac sont très importantes pour réduire l'insulinorésistance, contrôler la glycémie, diminuer les facteurs de risque cardiovasculaires et les complications du diabète.

En effet, la perte de poids même modérée chez un malade obèse est efficace dans la prévention et le ralentissement du diabète. Une étude chez des patients pré-

diabétiques a comparé un groupe sous metformine et un groupe ayant modifié son hygiène de vie par un régime hypocalorique permettant une perte pondérale d'environ 7 % et la pratique d'une activité physique de 150 minutes par semaine. Il a été mis en évidence une diminution de l'incidence du diabète qui était de l'ordre de 58 % chez le groupe ayant modifié son hygiène de vie par rapport au groupe placebo et de seulement 39 % dans le groupe traité par metformine par rapport au groupe placebo. (23) (24)

a) L'alimentation

L'apport calorique est adapté en fonction de l'âge, du poids, du sexe et de l'activité physique. Le but est d'avoir une alimentation équilibrée chez l'individu de poids normal ou de faire un régime hypocalorique chez le sujet en surpoids avec une diminution de 5 à 10 % de son poids. L'alimentation équilibrée doit permettre de diminuer l'hyperglycémie chronique et les fluctuations aiguës de la glycémie et de diminuer les risques cardiovasculaires en apportant des graisses mono-insaturés comme par exemple l'huile d'olive qui ont des propriétés anti-athérogènes, anti-thrombogènes et anti-stress oxydatif.

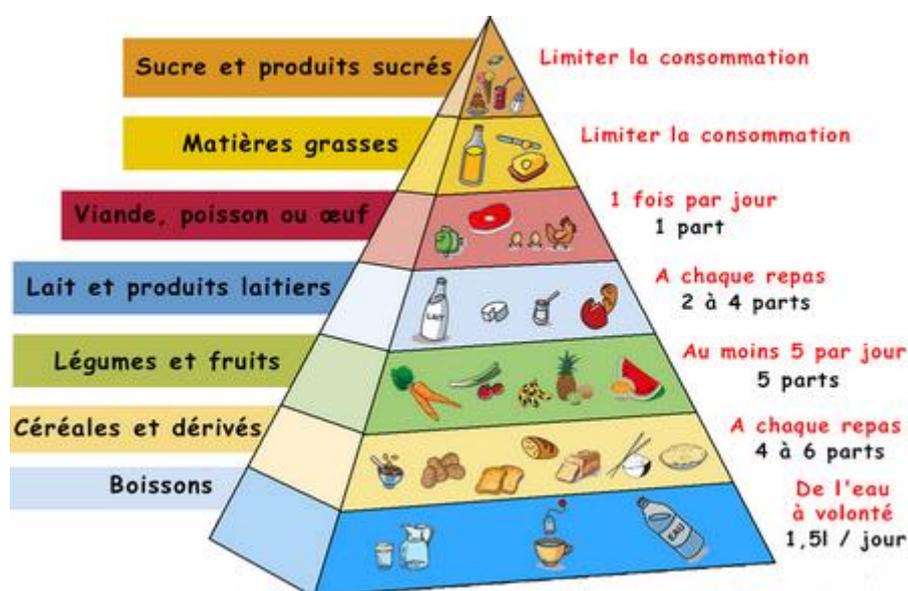


Figure 10 : La pyramide alimentaire (indication des proportions journalières pour chaque type d'aliments)

La répartition journalière est la suivante :

- Glucides : 50% = normoglycémique
- Lipides : 30%
- Protides : 20%

Elle est répartie en trois repas à heures régulières associant si besoin une ou deux collations pour fractionner la prise alimentaire et éviter les pics post-prandiaux ou limiter le risque hypoglycémique lié au traitement. Il est important de ne pas consommer seul un aliment riche en glucides mais de l'associer au cours d'un repas équilibré apportant également des protéines et des lipides pour diminuer la charge hyperglycémique de l'aliment. Il faut aussi une alimentation riche en fibres (légumineuses, céréales complètes) pour freiner le passage du glucose dans le sang. Pour les glucides, il faut privilégier les aliments à index glycémique bas qui vont être métabolisés avant d'être absorbés permettant une élévation lente du glucose dans le

sang tels que les féculents (les pâtes, le riz, les légumes secs), le lait, des fruits, des légumes. Pour les lipides, il faut éviter les graisses d'origine animale riche en graisse athérogène. Pour les protéines, il faut privilégier la viande maigre, le poisson. De plus, il est important de limiter la consommation d'alcool mais aussi de sel. (8) (9) (25) (26)

b) L'activité physique

La pratique d'une activité physique permet d'augmenter la sensibilité à l'insuline en favorisant la translocation d'un transporteur du glucose, GLUT 4, vers la surface cellulaire. Elle permet une diminution du poids et de la masse grasse mais aussi une amélioration de la pression artérielle et du bilan lipidique (diminution du mauvais cholestérol et augmentation du bon cholestérol). L'activité physique doit être régulière avec un minimum 30 minutes par jour. Elle est adaptée en fonction du patient après un bilan médical préalable. Aucune pratique sportive n'est en théorie interdite. Certaines activités seront à éviter ou à privilégier en fonction du profil du patient. D'une manière générale, les activités douces ou d'endurance sont recommandées dans lesquelles les muscles ont toujours assez d'oxygène pour brûler le glucose : natation, gymnastique, marche soutenue (30 minutes entre 4 et 6 km/h), footing, vélo, golf, ski de fond. La pratique d'un sport chez le diabétique doit entraîner quelques précautions comme par exemple de vérifier sa glycémie avant, pendant et après l'effort, d'avoir du sucre sur soi en permanence; d'adapter son alimentation et ses doses d'insuline en fonction de l'activité choisie. Et celles de tout exercice physique en général : bien s'échauffer, s'arrêter progressivement, s'hydrater, s'étirer... (27) (28)

2. La surveillance du diabète de type 2

Elle associe le suivi biologique, le suivi médical mais demande aussi la participation du patient par l'auto surveillance glycémique, l'examen journalier des pieds par exemple. Elle permet d'optimiser la prise en charge et de prévenir les complications.

a) L'auto surveillance

Le patient doit prendre une part active dans la prise en charge de sa pathologie :

- surveillance de son poids
- surveillance de sa tension artérielle à l'aide d'un tensiomètre
- surveillance des pieds
- auto surveillance glycémique

L'auto surveillance glycémique permet le dosage du taux de sucre dans le sang à l'aide d'un lecteur de glycémie. Elle est réservée à certains diabétiques de type 2, dans certaines situations :

- patients insulino-traités (au moins quatre fois par jour si plus d'une injection d'insuline par jour ou deux à quatre fois par jour si une seule injection par jour) pour adapter les doses d'insuline et prévenir les hypoglycémies
- patients traitées par insulinosécréteurs (de deux fois par semaine à deux fois par jour à des moments différents de la journée) en cas de suspicion d'hypoglycémie et ainsi permettre l'adaptation de posologie des médicaments
- patients chez qui une insulinothérapie est envisagée à court ou moyen terme
- patientes enceintes ou susceptibles de l'être

- patients chez qui l'objectif glycémique n'est pas atteint, notamment en raison d'une maladie ou d'un traitement intercurrent (de deux fois par semaine à deux fois par jour)

Les objectifs glycémiques sont de 0.70 à 1.20 g/l avant les repas et inférieur à 1.80 g/l en post-prandial (2 heures après le repas). Le dosage de la glycémie dans le plasma veineux peut être effectué tous les six mois pour contrôler la qualité de la mesure des glycémies capillaires. (29)

b) La surveillance biologique

Le suivi biologique a une place prépondérante dans la prise en charge du diabète de type 2. Il permet de s'assurer du bon équilibre glycémique et donc de l'efficacité du traitement mais aussi de surveiller l'apparition éventuelle de complications.

L'hémoglobine glyquée (Hb1Ac) est le marqueur de l'équilibre du diabète de type 2 et de l'efficacité du traitement. L'hémoglobine se trouve dans les globules rouges du sang. Elle a la particularité de capter une partie du sucre présent dans le sang. La part de l'hémoglobine qui capte le sucre est appelée "hémoglobine glyquée". Le dosage de HbA1c donne la proportion d'hémoglobine du sang qui a fixé du sucre. Elle s'exprime en pourcentage. La glycémie varie tout au long de la journée en fonction de l'apport alimentaire, de l'activité physique réalisée et de la prise de médicament. L'hémoglobine glyquée, en revanche, n'est pas influencée par ces facteurs. Elle est le reflet du taux moyen de sucre dans le sang (glycémie) sur une durée d'environ 3 mois, ce qui correspond à la durée de vie moyenne d'un globule rouge. Le dosage est effectué tous les trois mois au laboratoire et permet de contrôler et d'ajuster le traitement. Chez une personne non diabétique, elle est comprise entre 4 et 6 %. Pour la plupart des patients, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée mais l'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps.

L'examen de la fonction rénale est très important pour dépister une atteinte du rein. L'évaluation de la fonction rénale doit être effectuée une fois par an et consiste à doser la microalbuminurie, la créatininémie et à estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG) par la formule du MDRD (modification of diet in renal disease) ou préférentiellement la formule du CKD-epi (chronic kidney disease-epidemiology collaboration) si la créatinine est dosée par voie enzymatique. La valeur normale du DFG est comprise entre 90 et 120 ml/min/1.73m², la diminution de cette valeur est synonyme d'atteinte rénale plus ou moins sévère. A l'inverse, la formule de Cockcroft et Gault permet l'estimation de la clairance à la créatinine en ml/min et sert à l'adaptation des posologies des médicaments éliminés par voie rénale.

Un bilan lipidique est aussi réalisé une fois par an en raison des risques cardiovasculaires qui sont importants chez le patient diabétique de type 2.

c) Le suivi médical

Le suivi médical régulier est très important chez le patient diabétique pour évaluer l'efficacité du traitement et prévenir les complications. Le praticien doit surveiller la tension, le poids, les pieds et la glycémie par l'étude de l'HbA1c et des résultats de l'auto surveillance.

Il doit en outre :

- s'assurer de la tolérance et l'observance des traitements
- prescrire les bilans biologiques
- s'assurer du suivi du calendrier vaccinal avec la vaccination pour la grippe et le tétanos pour diminuer le risque infectieux
- orienter le patient pour les consultations chez les spécialistes

A moment du diagnostic du diabète, un premier examen ophtalmologique doit avoir lieu comprenant une mesure de l'acuité visuelle et un fond d'œil puis un suivi annuel est réalisé. Un examen annuel chez le chirurgien-dentiste doit être aussi effectué.

La surveillance des pieds doit être régulière associée à un test au monofilament (examen utilisé pour détecter les troubles de sensibilité) une fois par an et à une prise en charge régulière par un pédicure-podologue. Un ECG de repos doit être effectué une fois par an par le cardiologue ainsi qu'un bilan cardiologique pour le diagnostic des complications et un bilan à l'effort pour évaluer l'aptitude à l'activité physique. (29) (30) (31)

3. Les traitements médicamenteux

Il existe quatre voies possibles pour combattre l'hyperglycémie chronique dans le diabète de type 2 :

- la stimulation de la sécrétion d'insuline
- la réduction de l'insulinorésistance
- la réduction de l'absorption des sucres
- l'apport direct d'insuline

Les insulinosécréteurs agissent soit directement sur la cellule bêta-pancréatique : sulfamides hypoglycémisants et glinides soit en agissant sur la voie des incrétines : gliptines et analogues du glucagon like peptide-1. Les non insulinosécréteurs ont un mode d'action extra-pancréatique : biguanide et inhibiteurs de l'alpha-glucosidase.

Mécanisme d'action des traitements du diabète de type 2

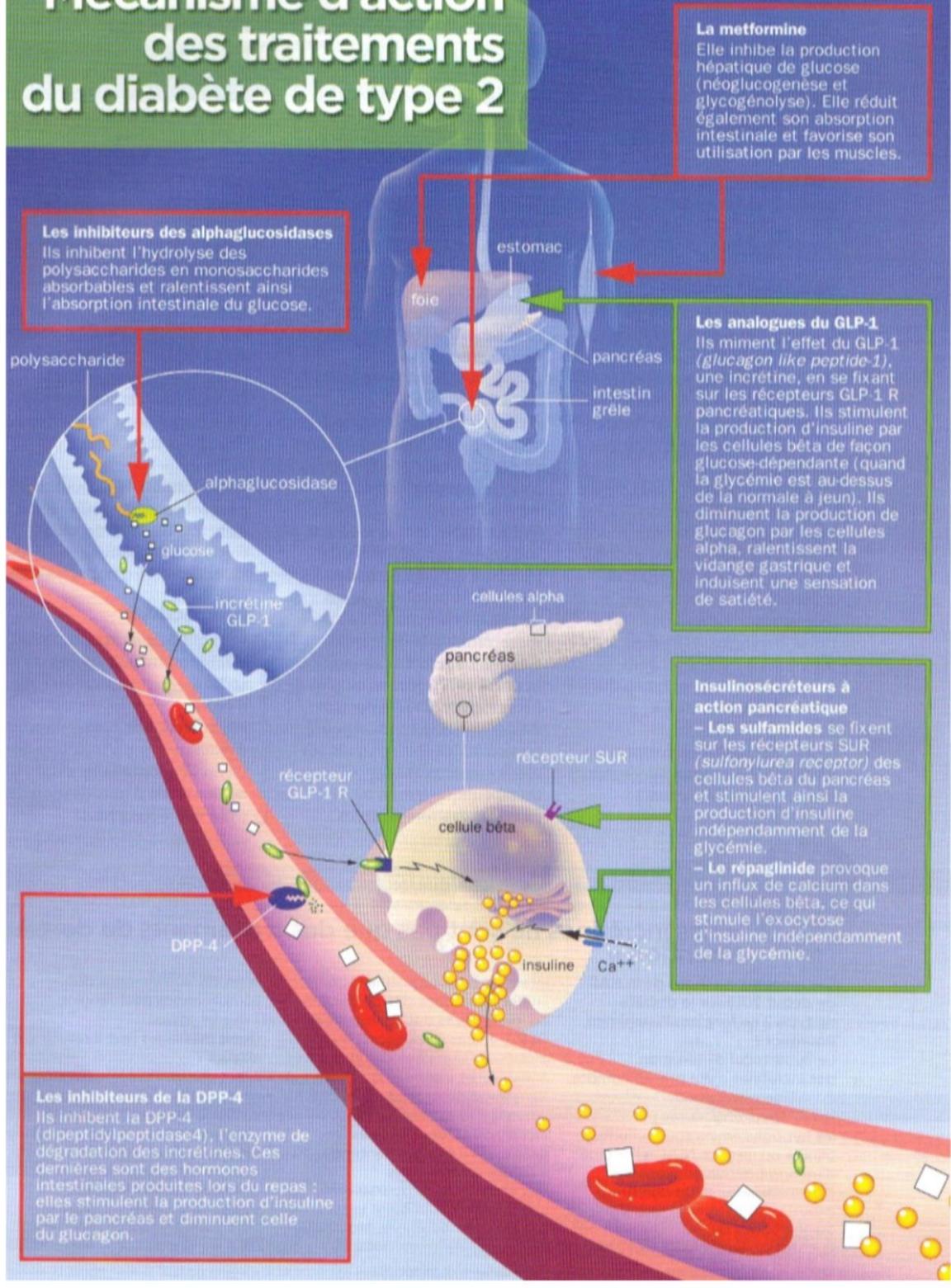


Figure 11 : Mécanisme d'action des traitements du diabète de type 2 (9)

a) Les médicaments non insulinosécréteurs

(1) Les médicaments réduisant l'insulinorésistance : Metformine

*Metformine Glucophage® comprimés ou sachets à 500, 850 mg et 1000 mg
Stagid® comprimés à 700 mg*

Le traitement est à prendre en deux ou trois prises par jour au cours ou en fin de de repas pour diminuer les troubles digestifs avec une augmentation progressive pour atteindre une posologie maximale de 3 grammes par jour.

La Metformine est le dernier biguanide encore disponible sur le marché. Il est le traitement de première intention du diabète de type 2 après l'échec des mesures hygiéno-diététiques. Ce biguanide réduit la survenue des complications vasculaires et assure une réduction de la mortalité chez le patient diabétique de type 2. Il s'agit d'une molécule ancienne synthétisée en 1922 et commercialisée depuis 1957.

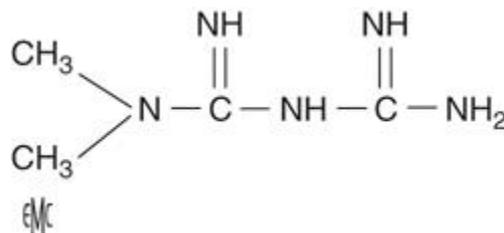


Figure 12 : Structure chimique de la metformine (36)

Sa biodisponibilité est de l'ordre de 50 à 60 %, l'absorption se fait au niveau du grêle. Elle est très peu métabolisée et est éliminée sous forme inchangée par voie rénale (90% de la dose administrée disparaît en 12 heures). De ce fait, une altération, même modérée, de la fonction rénale est susceptible d'avoir un retentissement important sur les concentrations plasmatiques du produit. Il faut donc évaluer la fonction rénale fréquemment.

La Metformine, par son action extra-pancréatique, réduit l'hyperglycémie sans augmenter les quantités d'insuline mais nécessite la présence d'une sécrétion résiduelle d'insuline. L'effet antihyperglycémiant résulte de :

- La réduction hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et de la glycolyse.
- L'amplification de l'effet de l'insuline sur la captation musculaire et adipocytaire du glucose notamment par la favorisation du stockage du glucose sous forme de glycogène dans le muscle.
- La diminution de l'absorption intestinale du glucose.

L'absence d'action sur l'insulinosécrétion et la diminution de l'insulinorésistance en agissant sur la production hépatique et sa captation périphérique permet de ne pas entraîner d'hypoglycémie.

Le mécanisme d'action à court terme se traduit par l'inhibition de la production de glucose hépatique par un mécanisme purement énergétique en modifiant le fonctionnement des mitochondries, un organelle cellulaire produisant de l'énergie sous forme ATP (adénosine triphosphate). La formation de glucose par le foie nécessite un apport important d'énergie sous forme d'ATP. L'administration de metformine entraîne une diminution modérée de la production d'ATP dans les cellules du foie mais suffisante pour réduire la production de glucose hépatique.

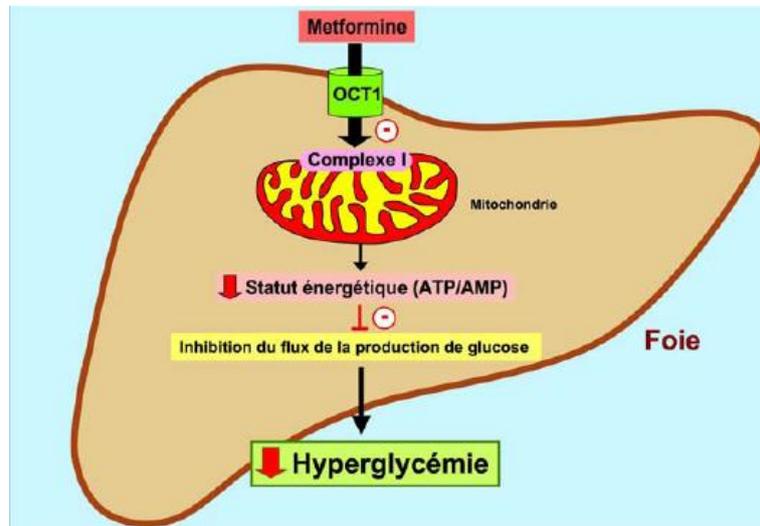


Figure 13 : Mécanisme d'action de la metformine (34)

Le mécanisme d'action sur le long terme, ferait, quant à lui intervenir l'activation de l'AMPK (AMP-activated protein kinase) qui joue un rôle crucial dans la régulation de la balance énergétique cellulaire. Elle déclenche le passage de la cellule d'un état anabolique à un état catabolique responsable d'une réduction de la synthèse de glucose, lipides et protéines et d'une augmentation de l'oxydation des acides gras et de la capture de glucose.

La metformine a d'autres effets comme sur le poids (stabilité pondérale voire une discrète perte) et les lipides plasmatiques (réduction des triglycérides et des acides gras libres circulants).

Les effets indésirables, les plus fréquents, sont les troubles digestifs de type nausées, diarrhées, ballonnement abdominal et dysgueusie avec sensation de goût métallique dans la bouche. Plus rarement, l'acidose lactique est la complication la plus grave du traitement par metformine. Elle est favorisée par la dénutrition, la consommation d'alcool, l'altération de la fonction rénale, une ischémie tissulaire (anesthésie générale, infarctus du myocarde, insuffisance cardiorespiratoire).

Les contre-indications sont l'insuffisance rénale sévère ou les affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale (déshydratation, infection grave), les pathologies à l'origine d'une hypoxie (insuffisance cardiorespiratoire...), grossesse. (9) (33) (34) (35) (36)

(2) Les médicaments réduisant l'absorption des sucres

Acarbose Glucor® comprimés à 50 mg et 100 mg

Miglitol Diastabol® comprimés à 50 mg et 100mg

Le traitement est à prendre en trois prises au début du repas pour limiter les problèmes digestifs avec une augmentation progressive des doses en commençant par un palier à 50 mg trois fois par jour pour arriver si nécessaire à 100 mg trois fois par jour après 6 à 8 semaines pour Acarbose et 4 à 12 semaines pour Miglitol.

Ces molécules, de structure saccharidique, sont des inhibiteurs des alpha-glucosidases.

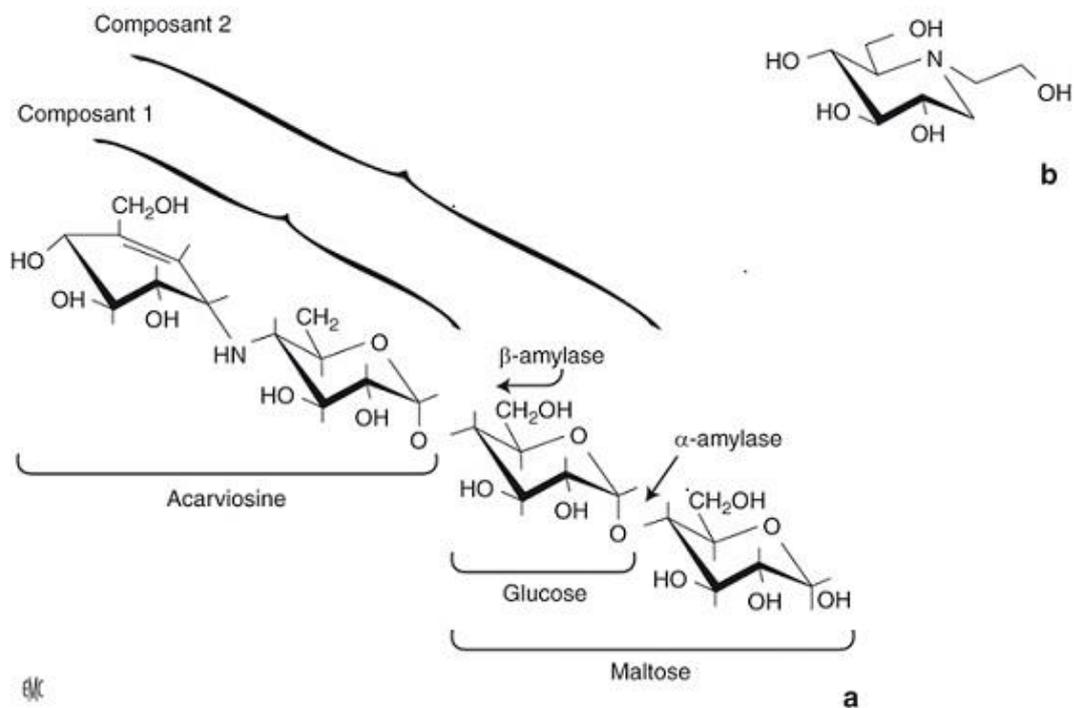


Figure 14 : Structure chimique de l'acarbose (a), un pseudotétrascaccharide, et du miglitol (b), un monosaccharide (36)

L'acarbose a une absorption digestive faible de l'ordre de 1%, sa dégradation a lieu dans la lumière intestinale par des amylases bactériennes de la muqueuse digestive avec une élimination dans l'urine et dans les selles. Le miglitol, quant à lui, est fortement absorbé au niveau digestif mais il ne subit pas de métabolisation entraînant son élimination rénale sous forme inchangé.

Ce sont des inhibiteurs compétitifs et réversibles des alpha-glucosidases intestinales, enzymes de la bordure en brosse des entérocytes hydrolysant les carbohydrates (di-oligo- et polysaccharides) en monosaccharides absorbables (glucose, fructose). Ils retardent donc l'hydrolyse des glucides complexes tels que l'amidon et le saccharose. Cela aboutit à un retard de l'absorption des glucides alimentaires permettant une réduction de l'hyperglycémie post-prandiale sans entrainer d'hyperinsulinémie.

Les principaux effets indésirables sont des troubles digestifs de type météorismes, flatulences ou diarrhées. Ils sont liés à la fermentation par les bactéries coliques des glucides non absorbés. Ces effets peuvent être diminués avec le temps mais peuvent nécessiter une réduction des doses ou être minimisés par une augmentation très progressive de la posologie. Avec l'acarbose, il est possible d'observer une élévation des transaminases. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase n'entraiment pas d'hypoglycémie sauf en association avec les sulfamides hypoglycémiantes, le répaglinide ou l'insuline. Le resucrage doit alors être effectué avec du glucose et non du saccharose du fait de son retard d'absorption par le miglitol ou l'acarbose.

Les contre-indications sont les affections du tube digestif, les antécédents d'occlusion, l'insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine inférieure à 25 ml/min), la grossesse et l'allaitement. (36) (37) (38) (39)

b) Les médicaments insulinosécréteurs

(1) Les insulinosécréteurs à action pancréatique

Sulfamides hypoglycémiantes ou Sulfonylurées:

- Durée d'action moyenne (6 à 12h) :
Glibénèse Glipizide® comprimés à 5 mg
La posologie est à augmenter de façon progressive de 2.5 mg à 20 mg en deux ou trois prises avant les repas.
- Durée d'action longue (12 à 24h) :
Glimépiride Amarel® comprimés à 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg
La posologie est de 1 mg avec une augmentation progressive jusque 6 mg par jour en une prise au petit déjeuner.
Glibenclamide Daonil® comprimés à 5 mg Héli-Daonil® comprimés à 2.5 mg
La posologie peut aller de 1.25 mg à 15 mg par jour en une à trois prises juste avant les repas.
Gliciazide Diamicron® comprimés à libération modifiée à 30 mg et 60 mg
La posologie est de 30 mg par jour à prendre au moment du petit déjeuner et peut être augmentée jusque 120 mg de façon progressive.

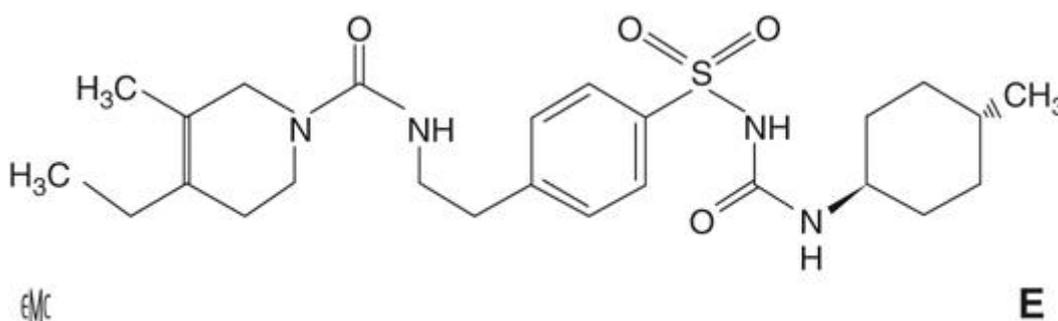


Figure 15 : Structure chimique du Glimépiride (36)

- Durée d'action très longue (supérieure à 24h) :
Glipizide Ozidia® comprimés à libération prolongée de 5 mg et 10 mg
La posologie est à augmenter de façon progressive de 5 mg à 20 mg en une prise unique au petit déjeuner

Les sulfamides hypoglycémiantes ont une structure chimique commune dérivée de la sulfonylurée. Leur absorption digestive est rapide et la métabolisation est faite par le foie. L'élimination est essentiellement rénale.

L'effet insulinosécréteur, correspondant à une libération d'insuline préformée, est potentialisé par l'hyperglycémie et continue même à glycémie basse ce qui explique les hypoglycémies qui peuvent être observées chez les patients traités par les sulfonylurées.

Le mécanisme d'action résulte de la diminution de la perméabilité membranaire des cellules β au potassium. En condition physiologique, la pénétration et le métabolisme du glucose dans les cellules β entraînent l'augmentation du rapport ATP/ADP aboutissant à la fermeture du canal potassique. La dépolarisation qui en suit permet l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. L'afflux de calcium intracellulaire provoque ainsi la migration et l'exocytose des vésicules d'insuline. Les

sulfamides hypoglycémiant bloquent le canal potassique par fixation à une protéine SUR (sulfonylurea receptor) qui est associée à chacune des quatre unités du canal potassique Kir (inwardly rectifying K channel).

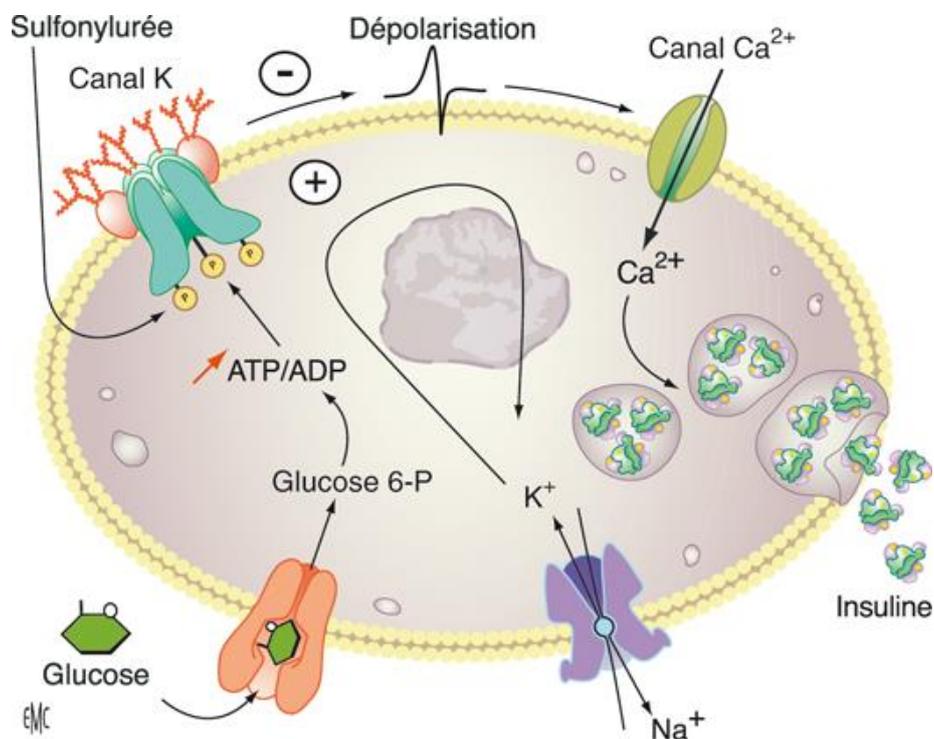


Figure 16: Mécanisme d'action des sulfonyles (36)

Un des effets indésirables majeurs est l'hypoglycémie favorisée par l'âge, l'insuffisance rénale ou hépatique, un repas insuffisant... Les hypoglycémies sévères nécessitent souvent une hospitalisation et des perfusions prolongées de soluté glucosé. Les autres effets sont la prise de poids, des atteintes cutanées (prurit) et des troubles hématologiques.

Les contre-indications sont l'insuffisance rénale sévère, l'hypersensibilité aux sulfamides, la grossesse, l'allaitement, les personnes de plus de 65 ans uniquement pour le glipizide et l'association au miconazole en raison du risque d'hypoglycémie sévère voire de coma par l'augmentation des concentrations du sulfamide.(9) (32) (36) (40)

Glinides :

Répaglinide Novonorm® comprimés à 0.5 mg, 1 mg et 2 mg

La posologie est à augmenter de façon très progressive pour atteindre si besoin une posologie maximale de 4 mg par prise et de 16 mg par jour. La prise doit avoir lieu 15 à 30 minutes avant le repas.

Cet hypoglycémiant est un dérivé de l'acide carbamoyleméthyl-benzoïque.

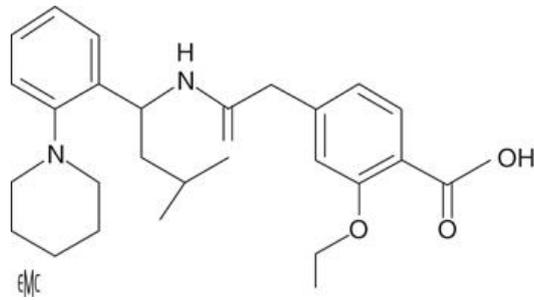


Figure 17 : Structure du répaglinide (36)

Son absorption digestive est rapide avec une concentration plasmatique maximale en une heure. Il est métabolisé par le foie par les cytochromes 3A4 et 2C8 et éliminé par voie biliaire principalement. Sa durée d'action est de l'ordre de 4 à 6 heures. L'administration d'une dose entraîne une augmentation de la sécrétion d'insuline dans un délai de 30 minutes. Du fait de son action rapide et courte, il faut un schéma de plusieurs prises quotidiennes et surtout ne pas prendre ce médicament si un repas est supprimé.

Son mécanisme d'action est voisin de celui des sulfamides hypoglycémiantes c'est-à-dire une stimulation de la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane de la cellule bêta-pancréatique. Cependant, il agit sur un site différent de liaison des sulfamides hypoglycémiantes.

Les principaux effets indésirables sont une prise de poids, des troubles digestifs, des réactions cutanées mais surtout des hypoglycémies qui sont plus courtes en raison de la pharmacocinétique du médicament. Elles sont traitées par un resucrage par voie orale ou par une administration de glucose par voie veineuse dans les cas graves.

Les contre-indications principales sont la grossesse, l'allaitement et l'association au gemfibrozil responsable d'une hypoglycémie sévère voire d'un coma par l'augmentation importante des concentrations de répaglinide. (36) (41) (42)

(2) Les insulinosécréteurs utilisant la voie des incrétines

Les incrétines, le GIP (glucose-dépendant insulino-tropique peptide) et le GLP-1 (glucagon-like peptide -1) sont des hormones intestinales sécrétées en réponse à l'ingestion de nourriture. Elles permettent la libération d'insuline par les cellules β du pancréas de manière glucodépendante.

Les propriétés du GLP-1 sont :

- la stimulation de l'insulinosécrétion proportionnellement à la glycémie ambiante avec absence de stimulation en cas d'hypoglycémie
- le ralentissement de la vidange gastrique
- la diminution de l'appétit par une action hypothalamique
- la réduction de la sécrétion de glucagon
- une demi-vie courte de deux minutes en raison d'une dégradation rapide par une enzyme spécifique la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)
- une sécrétion diminuée dans le diabète de type 2



Figure 18 : Formule chimique du glucagon-like peptide-1 (36)

En raison de ces propriétés, deux approches thérapeutiques ont été développées pour augmenter le taux de GLP-1 déficitaire chez les patients diabétiques de type 2. (36) (43) (44)

Inhibiteurs de la DPP-4 :

Sitagliptine Januvia® Xelevia® comprimés à 50 mg et 100 mg

Saxagliptine Onglyza® comprimés à 5 mg

Vildagliptine Galvus® comprimés à 50 mg

Alogliptine Vipidia® comprimés à 6.25 mg, 12.5 mg et 25 mg

Linagliptine Trajenta® comprimés à 5 mg

L'administration de ces médicaments est indifférente par rapport aux repas et en une prise par jour sauf pour le Galvus® en deux prises pour une dose de 100 mg/jour.

En association à la Metformine dosée à 1000 mg par comprimés :

Saxagliptine dosée à 2.5 mg par comprimé Komboglyze®

Sitagliptine dosée à 50 mg par comprimé Janumet® Velmétia®

Vildagliptine dosée à 50 mg par comprimé Eucreas®

Alogliptine dosée à 12.5 mg par comprimé Vipdomet®

Linagliptine dosée à 2.5 mg par comprimé Jentadueto®

La posologie est de deux comprimés par jour au cours d'un repas.

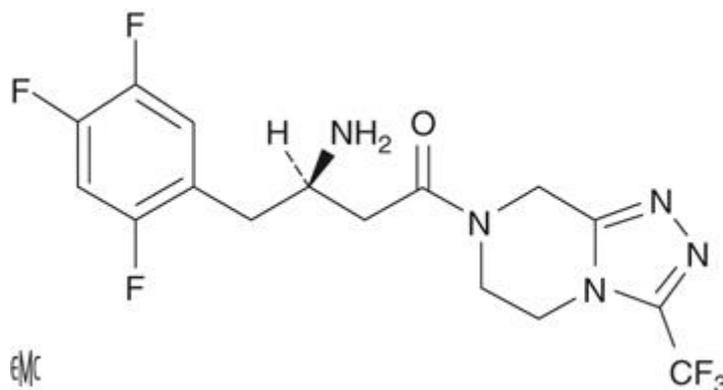


Figure 19 : Structure chimique de la Sitagliptine (36)

Ils agissent en empêchant le clivage des deux acides aminés N-terminaux du GLP-1 et donc l'inactivation par la DPP-4. Ce sont des inhibiteurs compétitifs et sélectifs de la DPP-4 permettant d'augmenter le taux de GLP-1 circulant. Le GLP-1 peut alors se fixer sur son récepteur membranaire (une protéine à sept domaines transmembranaires) couplé aux protéines G. Cette fixation permet l'activation de l'adénylate cyclase permettant la production d'AMP cyclique. L'augmentation d'AMPc

aboutit à l'activation de protéines sensibles PKA et Epac2 responsable d'une cascade de réaction permettant une sécrétion additive d'insuline.

Les principaux effets indésirables sont des troubles digestifs en début de traitement, des infections respiratoires hautes, des réactions d'hypersensibilité parfois sévères (choc anaphylactique, syndrome de Stevens-Johnson). Les contre-indications principales sont la grossesse et l'allaitement. (36)(45)(47)(48)

Les analogues du GLP-1:

*Exénatide Byetta® solution injectable SC en stylo prérempli de 5 µg ou 10 µg
La posologie est de 5 µg 2 fois par jour pendant un mois puis passage à 10 µg 2 fois par jour si besoin. L'injection sous cutanée doit être faite dans l'heure précédant le repas et l'intervalle entre les deux injections doit être au moins de six heures.*

*Liraglutide Victoza® solution injectable SC en stylo prérempli
La posologie est d'une injection sous cutanée d'une dose de 0.6 mg à 1.8 mg maximum par jour à n'importe quel moment de la journée. L'augmentation de la dose se fait par palier d'une semaine minimum.*

*Lixisénatide Lyxumia® solution injectable SC en stylo prérempli de 10 µg ou 20 µg
La posologie est de 10 µg par jour pendant 14 jours puis de 20 µg ensuite. L'injection doit être faite dans l'heure précédant le repas.
Ces analogues sont à conserver au réfrigérateur avant utilisation puis 30 jours à température ambiante.*

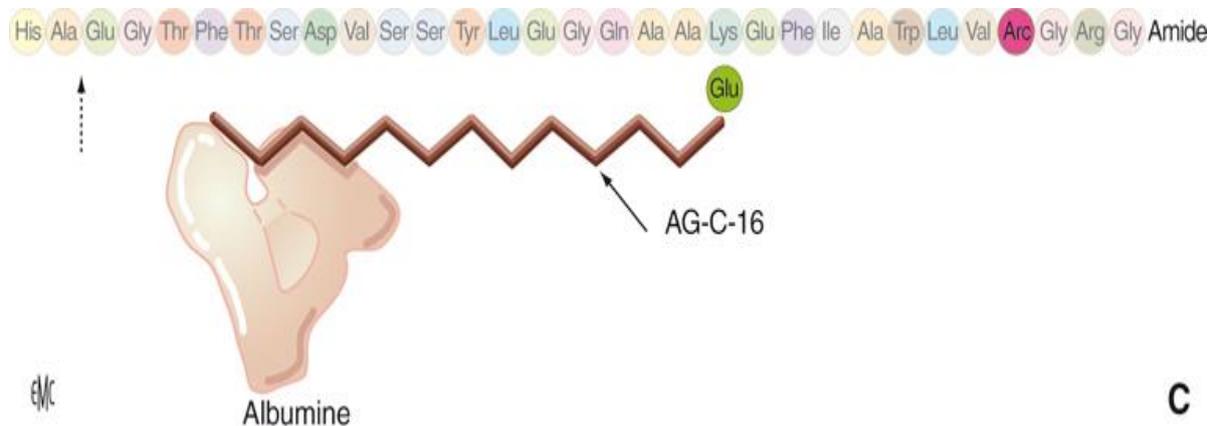


Figure 20 : Formule chimique du liraglutide (36)

L'Exénatide est la forme synthétique d'un peptide isolé de la salive d'un lézard venimeux d'Amérique présentant une homologie de structure de 52 % avec le GLP-1. Il est éliminé par voie rénale et sa demi-vie est en moyenne de 2,4 heures. Le Lixisénatide est aussi un dérivé synthétique proche de l'Exénatide avec une demi-vie moyenne de 3 heures. Le Liraglutide est un analogue vrai du GLP-1 substitué sur le résidu 34 et greffé d'un acide gras en C16 facilitant sa liaison à l'albumine. La demi-vie est ainsi de 13 heures permettant une injection par jour et l'élimination est rénale. Ils sont résistants à l'action de la DPP-4 et agissent par liaison au récepteur du GLP-1. Leur pouvoir agoniste permet l'activation de la cascade de réactions aboutissant à la sécrétion d'insuline.

Prescrits sans sulfamides, ils ne provoquent pas d'hypoglycémie et entraînent une perte de poids. Les nausées et les vomissements sont fréquents en début de

traitement mais s'atténuent après quelques semaines. En raison du risque de diminution de leur absorption, il est conseillé de prendre certains traitements (les antibiotiques, les médicaments à marge thérapeutique étroite, les formules gastrorésistantes) au moins une heure avant l'injection. De rares cas de pancréatite aiguë ont été rapportés imposant d'informer le patient de la nécessité de consulter rapidement en cas de douleur persistante et intense.

Les contre-indications sont la grossesse et l'allaitement. (9) (36) (46) (49)

Une forme *Exenatide à libération prolongée* vient d'être commercialisée. Il s'agit du *Bydureon 2 mg ® en stylo prérempli unidose*. Sa posologie est une injection par semaine le même jour à n'importe quel moment de la journée. Cette forme est intéressante pour faciliter l'observance du traitement en ôtant la contrainte des deux injections par jour.

Deux autres molécules à injection hebdomadaire devraient être bientôt disponibles : *Albiglutide Tanzeum® Eperzan® en stylo prérempli de 30 mg ou 50 mg et Dulaglutide Trulicity® en stylo prérempli de 0.75 mg ou 1.5 mg*. (53)

c) L'insulinothérapie

De nombreuses spécialités sont commercialisées et il y a cinq types d'insuline : les insulines rapides, les analogues rapides, les insulines d'action intermédiaire, les insulines pré mélangées et les analogues d'action lente.

Type	Spécialités	Délai d'action	Durée d'action	Remarques
Insuline rapide	Actrapid® Insuman rapid® Umuline rapide®	35 à 60 minutes	5 à 8 heures	A injecter 15 à 20 minutes avant le repas
Analogue rapide	Novorapid® (insuline asparte) Humalog® (insuline lispro) Apidra® (insuline glulisine)	10 à 20 minutes	3 à 5 heures	A injecter juste avant le repas
Insuline d'action intermédiaire	Insulatard NPH® Umuline NPH® (NPH= Neutral protamine Hagedorn)	1 heure 30 minutes	16 à 24 heures 18 à 20 heures	Bien agiter pour remettre en suspension le produit retard
Insulines pré mélangées	Mixtard 30® Umuline Profil 30® (insuline + insuline NPH)	30 minutes 30 minutes	14 à 24 heures 18 à 20 heures	Bien agiter pour remettre en suspension le produit retard

	Humalog mix 25 et 50 ® (insuline lispro + insuline lispro protamine en suspension)	10 à 20 minutes	Décroissance après 12 heures	Le nombre correspond à la proportion d'insuline rapide dans le mélange
	Novomix 30, 50 et 70 ® (insuline asparte+ insuline asparte protamine cristallisée)	10 à 20 minutes	Décroissance après 12 heures	
Insuline analogue d'action lente	Lantus ® (insuline glargine)	Equilibre en 2 à 4 jours	20 à 24 heures	Injection de préférence le soir au coucher
	Levemir® (insuline détermir)		14 à 20 heures	

Tableau 3 : Les différentes insulines disponibles sur le marché (50) (51) (52)

Les insulines sont produites par la technique de l'ADN recombinant sur *Saccharomyces cerevisiae* ou *E.coli*. Les insulines rapides et d'action intermédiaire sont des insulines humaines contrairement aux analogues rapides ou lents qui comportent des modifications. Ces changements sont des modifications de quelques acides aminés sur la chaîne peptidique de l'insuline ou l'ajout de protamine permettant des caractéristiques pharmacocinétiques différentes.

Les insulines sont commercialisées à un dosage de 100 UI/ ml sous forme de flacons, de cartouches ou de stylos jetables. Leur conservation doit se faire au réfrigérateur puis à température ambiante après ouverture.

L'hypoglycémie est l'effet indésirable majeur, si celle-ci est sévère, il faut injecter de Glucagen® (Glucagon injectable) lorsque le resucrage per os est impossible.

Les autres principaux effets indésirables sont la prise de poids et les lipodystrophies.

Pour ce dernier effet, il est important de varier les sites d'injection chaque jour.

Pour les contre-indications, on retrouve l'hypoglycémie et l'hypersensibilité. (50) (51) (52)

4. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé

Les recommandations de bonne pratique porte sur le contrôle glycémique pour établir la stratégie médicamenteuse. Elles définissent des objectifs glycémiques optimaux pour prévenir les risques liés à l'hypoglycémie et aux effets indésirables des traitements.

a) Les objectifs glycémiques

Ils se basent sur le taux Hb1Ac dosé quatre fois par an. Les buts à court terme sont la diminution de l'hyperglycémie, l'amélioration des symptômes, la prévention des complications aiguës (infectieuses, coma hyperosmolaire). Sur le long terme, ils ont

pour objet la prévention des complications macrovasculaires, des complications microvasculaires et la diminution de la mortalité. Ces objectifs sont adaptés pour chaque malade en fonction de la situation clinique, de l'état général, de l'âge, des antécédents et réévalués au cours de la vie.

Pour la plupart des patients diabétiques, l'Hb1Ac cible doit être inférieure à 7 % et même à 6.5 % chez les malades nouvellement diagnostiqués (absence de problème cardio-vasculaire, espérance de vie supérieure à 15 ans). Par contre, elle peut être augmentée à 8 % pour les personnes avec des complications, une espérance de vie limitée...

Pour les personnes âgées, le taux cible est de 7 à 9 % selon l'état de santé physique et psychologique. Le taux à 9 % pour les personnes en mauvais état de santé a pour but d'éviter les complications aiguës du diabète comme la déshydratation, le coma hyperosmolaire et les hypoglycémies.

Pour les patients avec des antécédents cardio-vasculaires considérés comme évolués (IDM, AVC récent...), le taux doit être inférieur à 8 % tout comme en cas d'insuffisance rénale chronique sévère ou terminale.

Pour les femmes envisageant d'être enceinte, l'objectif est d'être inférieur à 6.5 %. Il en est de même chez la femme enceinte avec une surveillance des glycémies plusieurs fois par jour. Les glycémies doivent être inférieures à 0.95 g/l à jeun et à 1.20 g/l deux heures après le repas. (31)

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> ■ avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ■ ou avec des complications macrovasculaires évoluées ■ ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères 	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> ■ infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque ■ atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) ■ atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ■ artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ■ accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) 	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A ² et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

¹ Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des alphaglucosidases)

² Stades 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m², 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m², stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m² et 5 : < 15 ml/min/1,73 m²

Figure 21: Objectifs glycémiques selon profil du patient (HAS Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2) (31)

b) La stratégie médicamenteuse

(1) Le principe

La stratégie médicamenteuse repose sur l'objectif glycémique, l'écart à l'objectif, le profil du patient, l'efficacité et la tolérance des médicaments. Elle est initiée après l'échec des mesures hygiéno-diététiques. Le traitement commence aux doses minimales efficaces avec une augmentation progressive si nécessaire aux doses maximales tolérées. La réévaluation du traitement se fait au bout de 3 à 6 mois ou plutôt en cas de signes cliniques d'hyperglycémie ou d'intolérance au traitement.

Un patient est jugé non répondeur au traitement si au bout de six mois à la dose maximale tolérée, sous réserve de bonne observance, l'objectif n'est pas atteint ou le taux d'Hb1Ac n'a pas diminué de 0.5 point. La stratégie repose sur l'instauration d'une monothérapie puis en cas d'échec une bithérapie voire une trithérapie avant le passage à l'insulinothérapie.

(2) La monothérapie

La metformine est le traitement de première intention. En cas d'intolérance ou de contre-indication, la recommandation est la prescription d'un sulfamide hypoglycémiant tout en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies. Le traitement de troisième intention en cas de contre-indication ou intolérance aussi aux sulfamides hypoglycémiants propose soit le répaglinide si la prise alimentaire est irrégulière du fait de son administration à chaque repas soit un inhibiteur des alphasglucosidases si le risque de survenue d'hypoglycémie est inquiétant chez la personne.

(3) La bithérapie

La bithérapie est instaurée en cas d'objectif glycémique non atteint. Des bithérapies différentes sont recommandées selon la tolérance, l'écart à l'objectif d' HbA1c.

Monothérapie par metformine :

L'association de la metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant est le traitement recommandé. En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides, des schémas thérapeutiques différents peuvent être proposés :

- Si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% : le traitement de seconde intention propose l'association au répaglinide ou aux inhibiteurs des alphasglucosidases ou encore aux inhibiteurs de la DPP-4 préférentiellement choisis si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes.
- Si l'écart à l'objectif est supérieur à 1% ou en cas d'échec de la bithérapie orale : la metformine peut être associée à l'insuline ou les analogues du GLP-1, si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont inquiétantes ou pour une personne avec un IMC supérieur à 30.

Monothérapie par un sulfamide hypoglycémiant :

- Si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% : les associations possibles sont soit avec un inhibiteur de la DPP-4 ou soit avec un inhibiteur des alphasglucosidases.
- Si l'écart à l'objectif est supérieur à 1% ou en cas d'échec de la bithérapie orale : les schémas thérapeutiques consistent en l'introduction de l'insuline ou d'un analogue de la GLP-1 avec le sulfamide hypoglycémiant.

Monothérapie par un autre antidiabétique :

Si la metformine et les sulfamides hypoglycémiantes sont contre-indiqués ou non tolérés, l'introduction de l'insulinothérapie est souhaitée.

(4) La trithérapie

Lorsque l'objectif glycémique n'est pas atteint par la bithérapie metformine et sulfamide hypoglycémiant, HAS recommande :

- Si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% : l'ajout d'un inhibiteur des alphas-glucosidases ou d'un inhibiteur de la DPP-4.
- Si l'écart à l'objectif est supérieur à 1% ou en cas d'échec de la trithérapie orale : l'ajout de l'insuline ou d'un analogue du GLP-1.

(5) L'insulinothérapie

L'insulinothérapie est le traitement de choix lorsque les traitements oraux et non insuliniques ne permettent pas d'atteindre les objectifs glycémiques.

Lors de l'instauration de l'insulinothérapie, HAS recommande d'évaluer l'intérêt de maintenir les médicaments non insuliniques. Les inhibiteurs de la DPP-4 et des alphas-glucosidases doivent être arrêtés et la posologie du répaglinide ou du sulfamide hypoglycémiant réduite. L'association de l'insuline avec un analogue du GLP-1 relève du spécialiste.

En ajout à une monothérapie ou une bithérapie, HAS recommande de débiter par une insuline intermédiaire au coucher ou par une insuline analogue lente pour les hypoglycémies nocturnes à une dose initiale faible de 6 à 10 UI par 24 heures avec une mise en place d'une auto surveillance glycémique. Cette surveillance glycémique a pour but la prévention des hypoglycémies et l'adaptation des doses d'insuline avec un minimum de deux mesures par jour au coucher (pour prévenir les hypoglycémies) et au réveil (pour suivre l'objectif de glycémie à jeun selon l'objectif d'Hb1Ac). L'adaptation de posologie se fait tous les 3 jours par l'augmentation ou la réduction de 1 à 2 UI. L'intensification de l'insulinothérapie est possible si l'objectif glycémique n'est pas atteint. Les schémas possibles sont soit le schéma basal-bolus correspondant l'association d'insuline ou analogue à action lente et d'insuline ou analogue d'action rapide 1 à 3 fois par jour avant les repas soit le schéma de 1 à 3 injections par jour d'insuline biphasique.

(6) Les cas particuliers

Patients de plus de 75 ans :

Pour les personnes avec une fonction rénale non altérée, l'utilisation de la metformine associée ou non à un sulfamide hypoglycémiant est permise. Si le sulfamide hypoglycémiant ne peut pas être utilisé, l'alternative pour la bithérapie sera les inhibiteurs de la DPP-4.

L'insulinothérapie sera recommandée lors de l'impossibilité d'utilisation des antidiabétiques oraux.

Patients avec une insuffisance rénale :

Pour les personnes en insuffisance rénale modérée, les molécules à élimination rénale sont à manier avec prudence en raison du risque accru d'effets secondaires comme l'hypoglycémie. Les posologies seront adaptées comme pour la metformine avec une dose maximale de 1500 mg/jour et un renforcement de la surveillance de la fonction

rénale tous les trois mois et en cas de survenue d'événements susceptible d'altérer celle-ci.

Pour les personnes en insuffisance rénale sévère, les seules classes autorisées sont l'insuline, le répaglinide, les inhibiteurs des alphaglucohydrolases jusqu'à 25 ml/min et les inhibiteurs de la DPP-4.

Patientes enceintes ou envisageant de l'être :

L'insulinothérapie est le traitement de référence. (31)

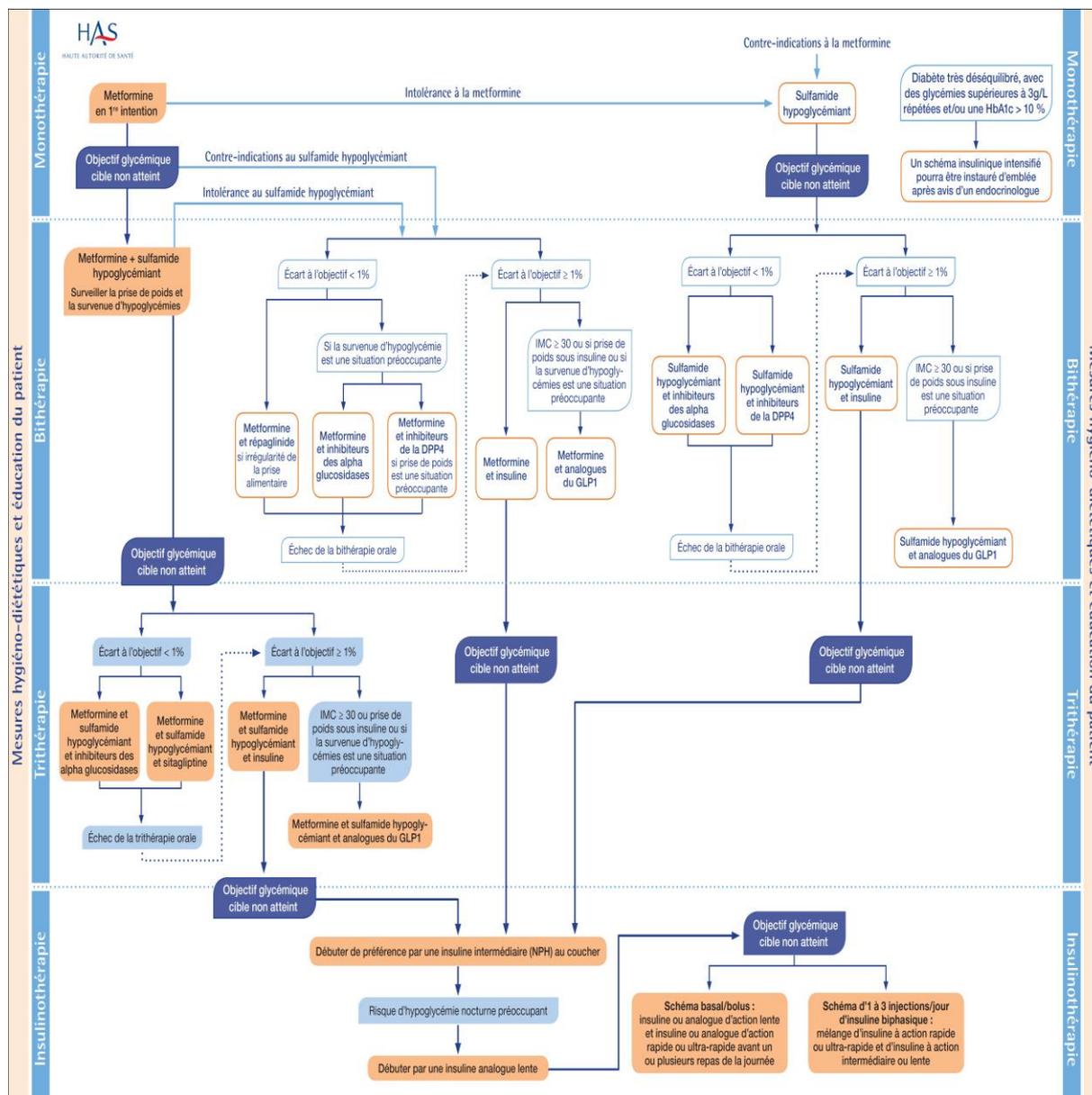


Figure 22 : Algorithme du traitement du diabète de type 2 (31)

F. ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2

1. Introduction

Le pharmacien d'officine occupe une place importante dans la prise en charge du patient diabétique de type 2. Il est un acteur majeur dans l'éducation thérapeutique du patient. En effet, il donne des conseils lors de la délivrance des médicaments, des recommandations hygiéno-diététiques, s'assure de l'observance....

2. Repérage des sujets à risque

Les pharmaciens peuvent repérer les personnes à risque et les orienter vers une consultation médicale. En effet, les pharmacies assurent un service de proximité, d'accessibilité et de disponibilité et les pharmaciens ont une connaissance globale du patient pouvant leur permettre de repérer des facteurs de risque comme un excès pondéral, une hypertension ou des antécédents familiaux de diabète....

3. Information et accompagnement du patient diabétique

Lors d'une initiation de traitement suite à la découverte d'un diabète de type 2, le pharmacien doit aider le patient à comprendre sa maladie, l'action de ses médicaments, l'importance des règles hygiéno-diététiques en donnant des conseils sur l'alimentation et l'activité physique, les bénéfices attendus et les effets indésirables potentiels en s'adaptant au niveau de compréhension du patient.

Il faut qu'il sache que le diabète est une maladie chronique asymptomatique résultant d'un excès de glucose dans le sang responsable de complications graves mais que la prise du traitement et les règles hygiéno-diététiques sont efficaces pour diminuer la glycémie et les risques de complications. Il faut lui donner des conseils de prise des médicaments et si besoin lui faire un tableau de posologie adapté à sa vie quotidienne. De plus, s'il y a de l'insuline ou des analogues du GLP-1, il faut bien expliquer le fonctionnement du stylo, donner des conseils pour l'injection sous cutanée et les sites d'injection. Il faut aussi lui fournir un conteneur adapté pour les déchets qu'il doit rapporter à la pharmacie quand il est plein (DASRI : Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux). En outre, il faut lui parler des possibles effets indésirables comme les troubles digestifs, l'hypoglycémie par exemple. Il doit savoir reconnaître les signes d'hypoglycémie : tremblements, sueurs, pâleur, asthénie brusque, fringale et la conduite à tenir qui consiste à apporter 15 grammes de sucre sous forme de morceaux de sucre ou une briquette de jus de fruit mais aussi les signes d'hyperglycémie : soif, bouche sèche, fatigue, abondance des urines, maux de tête...

Le pharmacien doit aussi l'aider dans son apprentissage de l'auto surveillance glycémique lors de la délivrance d'un lecteur de glycémie en lui expliquant le fonctionnement de l'appareil et en l'aidant à faire un test pour lui bien assimiler le fonctionnement. Il faut bien lui expliquer l'intérêt pour le suivi de la maladie et du traitement et en profiter pour revoir les valeurs normales de la glycémie (80 mg/dl à 110 mg/dl à jeun et 180 mg/dl après un repas) et l'inciter à noter ses résultats et le moment de mesure dans un cahier.

Lors d'un renouvellement de traitement, il faut s'assurer de la tolérance, de l'observance (avec l'aide de l'historique thérapeutique pour s'assurer de la régularité mensuelle) et insister sur la nécessité d'une prise régulière des traitements même si il ne ressent pas de symptômes de gêne. De plus, il faut aborder la surveillance biologique avec sa valeur cible d'Hb1Ac pour s'assurer du bon suivi du traitement.

Mais malgré un grand nombre de classes d'antidiabétiques disponibles, le contrôle glycémique d'une partie des patients touchés par un diabète de type 2 est insuffisant. Cela favorise le développement des complications chroniques. Les raisons sont nombreuses comme le diagnostic et la mise en œuvre du traitement tardif, une mauvaise adhérence au traitement du fait des effets indésirables ... Il est donc important de développer de nouveaux médicaments avec une meilleure efficacité sur l'hyperglycémie et des effets secondaires diminués.

**DEUXIEME PARTIE :
LES INHIBITEURS
DU COTRANSPORTEUR
RENAL-SODIUM DE TYPE 2**

II. LES INHIBITEURS DU COTRANSPORTEUR RENAL SODIUM-GLUCOSE DE TYPE 2

A. LES REINS

1. L'anatomie

Les reins sont des organes de l'appareil urinaire mesurant de 9 à 12 centimètres et pesant 120 à 140 grammes selon les individus. Ils sont situés dans les fosses lombaires de part et d'autre du rachis en amont du système urothélial (uretères, vessie, urètre). Ce sont les organes les plus vascularisés de l'organisme. La vascularisation principale est assurée par l'artère rénale implantée sur l'aorte abdominale et la veine rénale drainant vers la veine cave inférieure. Ils sont constitués par le parenchyme rénal composé de deux parties d'une médulla rénale, centrale, et d'un cortex rénal, périphérique. Les parties médullaires et corticales sont constituées d'environ un million de néphrons. Ce sont les unités fonctionnelles microscopiques des reins. Ces structures physiologiques de base sont responsables de la formation d'urine grâce à des mécanismes de filtration, réabsorption, sécrétion, concentration et dilution. Chaque néphron comprend deux parties : le corpuscule rénal et le tubule rénal. Le corpuscule rénal est constitué de deux parties la capsule glomérulaire (ou capsule de Bowman) et le glomérule. Le tubule rénal comprend trois segments : un tubule rénal contourné proximal au contact du corpuscule rénal puis des tubules rénaux droits descendant et ascendant appelés l'anse de Henlé et un tubule contourné distal qui se jette dans un tube collecteur. (54) (55)

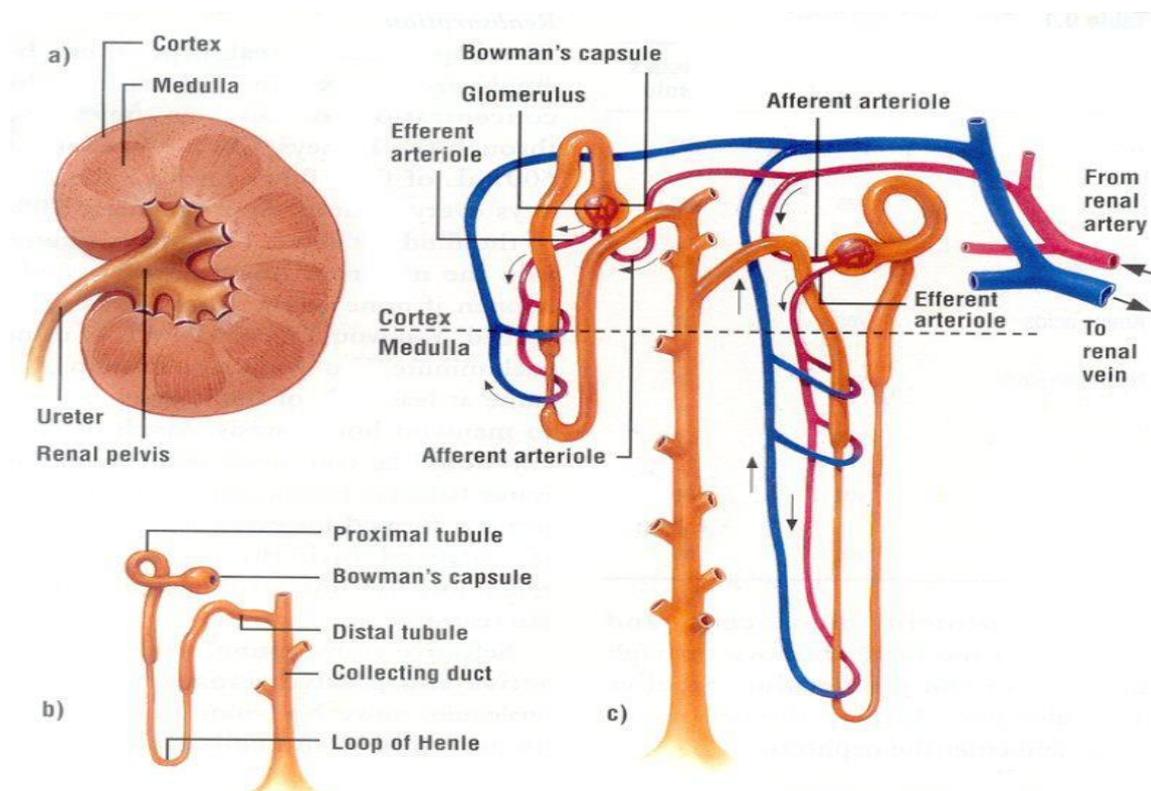


Figure 23 : Anatomie et microanatomie rénale (56)

2. Les principales fonctions rénales

La fonction principale du rein est la fonction d'épuration et de régulation du milieu intérieur permettant la production d'urine. En effet, le rein maintient l'équilibre intérieur de l'organisme en équilibrant les entrées et les sorties de l'eau, des électrolytes (potassium, sodium, chlore, bicarbonates...), de l'azote (apporté sous forme de protides par l'alimentation et éliminé sous forme d'urée, de créatinine et d'acide urique). Il élimine aussi des substances toxiques ou médicamenteuses.

L'urine primitive se forme dans le glomérule par un mécanisme de filtration du sang (appelé filtration glomérulaire) : l'eau, les électrolytes, les substances dissoutes de faible taille et de poids peu élevé passent à travers la paroi du capillaire glomérulaire, qui retient les substances de poids élevé (les protéines).

Cette urine, dite primitive, est ensuite transformée tout au long du tubule. Le rein ajoute certaines substances qu'il a sécrétées, cette étape se nomme la sécrétion tubulaire. Il reprend aussi certaines substances comme l'eau, le sodium ; c'est la réabsorption tubulaire. Elle s'effectue selon deux processus :

- Un processus passif, n'exigeant aucun travail cellulaire mais qui dépend des pressions et des concentrations.
- Un processus actif impliquant un travail cellulaire sous la dépendance de réactions enzymatiques avec un taux maximal de réabsorption.

Ces différents processus permettent le maintien de l'équilibre de l'organisme en eau, en minéraux et en électrolytes, c'est-à-dire en molécules de sodium, de potassium, de chlore, de bicarbonates, de phosphates... Il maintient aussi l'équilibre acido-basique.

Les autres fonctions sont :

- la sécrétion de rénine jouant un rôle dans la régulation de la pression artérielle
- la production d'érythropoïétine stimulant la production des globules rouges
- la transformation de la vitamine D sous sa forme active permettant l'absorption du calcium alimentaire au niveau intestinal
- un rôle dans l'homéostasie du glucose. (54) (56)

3. Le rôle dans l'homéostasie du glucose

Le rôle du rein dans l'homéostasie glucidique a été décrit pour la première fois dans les années 1930. En effet, le rein est un organe important de l'homéostasie glucidique. Trois mécanismes en sont responsables : la néoglucogenèse rénale, l'utilisation rénale du glucose et la réabsorption rénale du glucose.

a) La néoglucogenèse rénale

À l'état post-absorptif (après un jeûne de 14 à 16 heures), le glucose est produit dans la circulation à raison de 2 mg/min/kg. Le rein assure 25 % de la production, le reste provient de la glycogénolyse hépatique et de la néoglucogenèse hépatique. Le rein et le foie diffèrent dans leur utilisation des précurseurs de la néoglucogenèse et dans leur régulation par les hormones. Le rein utilise préférentiellement la glutamine contrairement à l'alanine pour le foie. L'insuline inhibe la production de glucose au niveau du rein et du foie en modifiant l'état de phosphorylation des enzymes glycolytiques et en réduisant l'apport de substrat. Les catécholamines stimulent la

production rénale du glucose alors que le glucagon, régulateur crucial de la néoglucogenèse hépatique, n'a pas d'effet au niveau rénal.

À l'état post-prandial, le contrôle de la glycémie est assuré par l'insuline et le glucagon. En effet, il y a une augmentation de l'insulinémie, une baisse de la glucagonémie et donc une diminution de 60 % de la production de glucose. La glycolyse hépatique est totalement supprimée et la néoglucogenèse hépatique est diminuée de 80 %. Par contre, la néoglucogenèse rénale est multipliée par deux permettant la production de 60 % du glucose de l'organisme.

b) L'utilisation rénale du glucose

À l'état post-absorptif, les reins utilisent 10 % du glucose total employé par l'organisme. La médulla rénale utilise la plus grande partie du glucose capté par les reins. En effet, elle n'est pas équipée pour métaboliser des substrats oxydatifs comme les acides gras (peu vascularisée, tension faible en oxygène, activité très faible des enzymes oxydatifs), elle utilise donc le glucose de façon quasi obligatoire (glycolyse anaérobie) pour couvrir ses besoins oxydatifs. En revanche, le cortex rénal est parfaitement équipé pour métaboliser les substrats oxydatifs (activité très élevée des enzymes oxydatifs) comme les acides gras, et donc n'utilise que très peu de glucose pour couvrir ses besoins oxydatifs. L'oxydation des acides gras fournit les co-facteurs (acétyl-CoA, ATP, NADH) nécessaires au fonctionnement de la néoglucogenèse.

À l'état post-prandial, l'utilisation du glucose par l'organisme augmente d'un facteur 5 et le rein augmente sa contribution au captage de glucose. Les reins utilisent 15 % du glucose. Chez un homme de 70 kg, l'utilisation rénale de glucose passe ainsi de 14 mg/min à 105 mg/min. (61) (63)

c) La réabsorption rénale du glucose

Les reins filtrent 180 grammes de glucose par jour qui est totalement réabsorbé au niveau du tubule proximal, puisqu'il n'y a pas de sécrétion tubulaire du glucose. L'excrétion urinaire du glucose est physiologiquement nulle si le glucose filtré n'excède pas le seuil de réabsorption tubulaire du glucose correspondant à la capacité maximale de réabsorption du glucose. Au-delà de ce seuil, l'excès de glucose filtré est éliminé dans les urines. La glycosurie, avec un débit de filtration glomérulaire normal, apparaît lorsque la glycémie dépasse 170 mg/dl. Ce seuil glycémique peut être diminué comme chez la femme enceinte en raison de l'hyperfiltration glomérulaire habituelle pendant cette période. Inversement, la glycosurie peut être absente malgré des glycémies élevées lorsque la filtration glomérulaire est réduite comme dans l'insuffisance rénale. Les reins sont donc des organes régulant la glycémie en permettant une glycosurie lorsque la glycémie est trop élevée. Parallèlement, le glucose réabsorbé atteint une quantité maximale qui est de 350 mg/minute correspondant à la capacité maximale de transport du glucose (T_m).

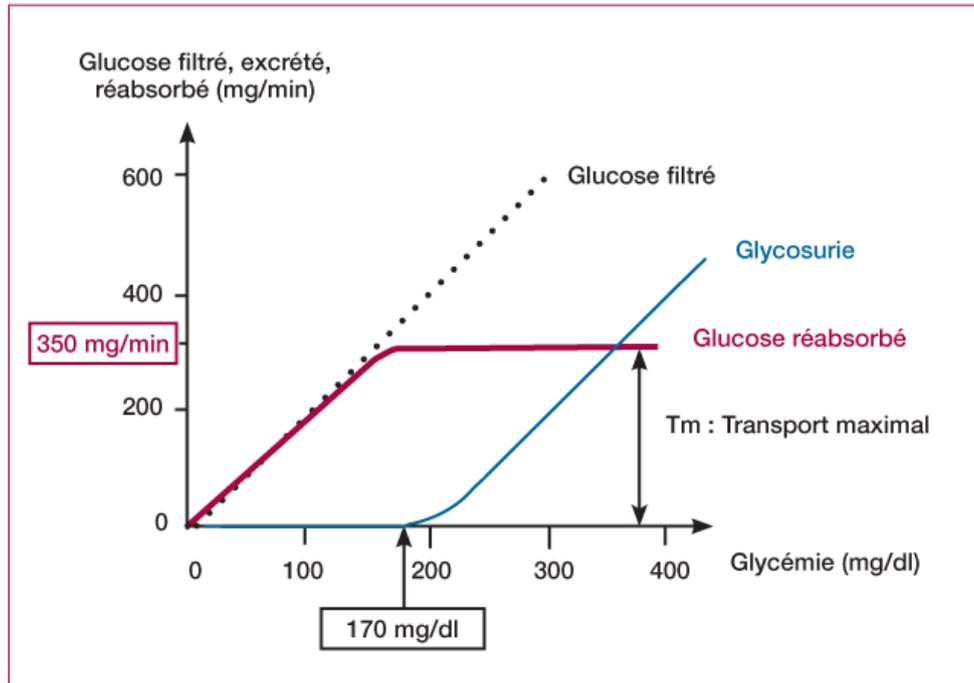


Figure 24 : Excrétion urinaire du glucose chez le non diabétique (58)

La réabsorption rénale du glucose est un processus saturable actif et a lieu exclusivement dans le tubule proximal grâce à différents transporteurs. (57) (58) (59)

4. Les transporteurs rénaux du glucose

Deux groupes de transporteurs sont responsables de la réabsorption tubulaire du glucose. En effet, le glucose est une molécule hautement polaire ne pouvant pas franchir seul la bicouche lipidique des membranes cellulaires.

Le passage est donc facilité par des protéines membranaires : les transporteurs GLUTs et SGLTs (Sodium-Glucose Linked Transporters). (70)

a) Les GLUTs

Ces transporteurs sont exprimés dans toutes les cellules de l'organisme. Les scientifiques ont identifiés 12 membres dans la famille. Ils transportent le glucose par diffusion facilitée c'est-à-dire dans le sens du gradient de concentration et sans consommation d'énergie. Ils permettent l'influx dans les cellules sauf au niveau de l'intestin et des reins. Au niveau tubulaire, ils sont localisés sur la membrane basolatérale de la bordure en brosse de l'épithélium et assurent l'efflux de glucose de la cellule vers le plasma.

Deux types sont exprimés dans le rein :

- GLUT2 ayant une faible affinité mais une forte capacité de transport, non saturable et exprimé dans le segment S1 du tubule proximal.
- GLUT1 ayant une forte affinité et exprimé dans le segment S3 du tubule proximal. (58) (61) (62)

b) Les SGLTs

Les SGLTs sont des cotransporteurs car ces protéines impliquent le déplacement de deux molécules différentes dans la même direction. Six membres dans la famille ont été identifiés. Ils transportent le glucose couplé au sodium par transport actif contre le gradient de concentration. Ils sont localisés sur la membrane apicale de la bordure en brosse de l'épithélium permettant l'influx de glucose dans la cellule. (62)

Deux types sont exprimés dans le rein :

- SGLT2 ayant une faible affinité mais une haute capacité de transport et exprimé exclusivement au niveau rénal dans le segment S1 et S2 du tubule proximal.
- SGLT1 ayant une forte affinité mais une faible capacité de transport, cotransporteur du glucose et du galactose, exprimé au niveau du segment S3 du tubule proximal, du cœur, du tube digestif et de la trachée. (58) (59) (61)

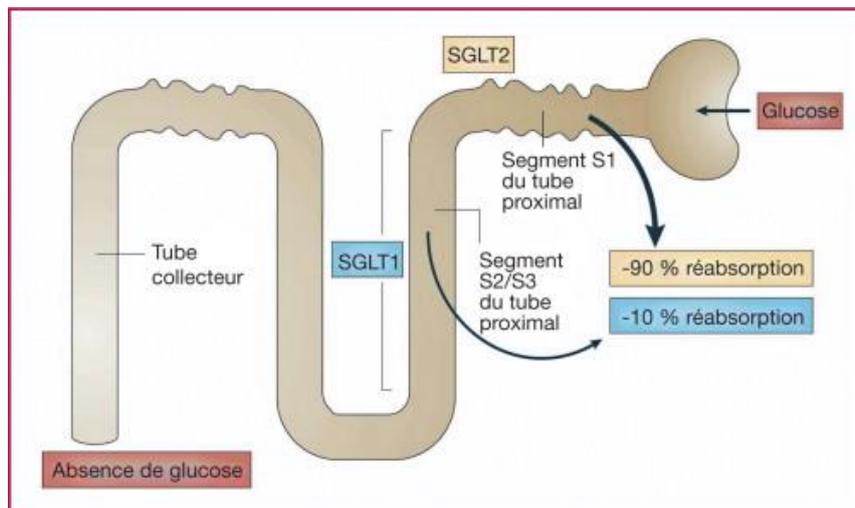


Figure 25 : Réabsorption rénale du glucose (59)

SGLT2 est responsable de 90 % de la réabsorption rénale du glucose et SGLT1 assure 10 % mais il joue son rôle majeur dans la réabsorption intestinale du glucose et du galactose. (57) (60)

5. Les particularités chez le diabétique de type 2

a) Au niveau du métabolisme rénal du glucose

Une hyperproduction de glucose est observée à l'état post absorptif à 3 mg/min/kg par rapport à 2 mg/min/kg chez le sujet non diabétique responsable d'une hyperglycémie. La néoglucogenèse hépatique est augmentée de 25 % tandis que la néoglucogenèse rénale est augmentée de 50 %.

La production de glucose reste aussi plus élevée chez le diabétique de type 2 à l'état post-prandial. De plus, le captage globale du glucose est augmenté chez le diabétique de type 2 aussi bien en période post absorptive qu'en période postprandiale.

b) Au niveau de la réabsorption rénale du glucose

On a une augmentation de la capacité du rein à absorber le glucose en raison d'une augmentation du seuil de réabsorption à 220 mg/dl et d'une surexpression de SGLT2 en réponse à l'hyperglycémie et à des cytokines et peut être également une

surexpression de SGLT1. Cette augmentation est néfaste car elle accentue l'hyperglycémie. (58) (60) (62)

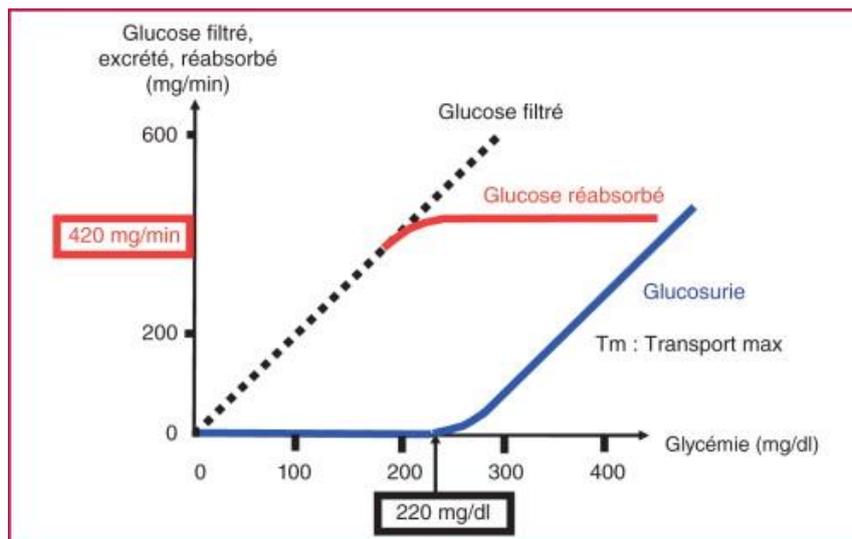


Figure 26 : Excrétion urinaire de glucose chez le DT2 (62)

Le rein joue un rôle central dans le métabolisme du glucose et la régulation de la glycémie. L'inhibition pharmacologique de la réabsorption rénale du glucose via ses transporteurs a donc été développée pour le traitement du diabète.

B. LES INHIBITEURS DU COTRANSPORTEUR RENAL SODIUM-GLUCOSE ET LEUR MECANISME D'ACTION

1. Pourquoi seuls les inhibiteurs de SGLT2 ont-ils été développés ?

La réabsorption rénale du glucose par le rein peut théoriquement être inhibée par l'utilisation de chacun des transporteurs ou des quatre transporteurs simultanément. Les observations chez des personnes touchées par des mutations de gène codant pour les transporteurs a permis de définir les SGLT2 comme cible pharmacologique de choix pour le traitement du diabète.

a) Les mutations des GLUTs

Le transporteur GLUT1 est exprimé dans de nombreux tissus notamment dans le cerveau permettant le passage du glucose dans le liquide céphalorachidien. Les mutations inactivatrices de GLUT1 sont responsables de hypoglycorachie provoquant des crises convulsives. Il y a différentes présentations cliniques associant une épilepsie précoce résistante aux médicaments et une ataxie, à une microcéphalie et à un retard de développement.

Le transporteur GLUT2 est exprimé aussi dans le foie, le pancréas et l'intestin. Les mutations au niveau du gène codant pour GLUT2 sont responsables du syndrome de Fanconi-Bickel entraînant une accumulation de glucose dans le foie et le rein, une insuffisance rénale tubulaire sévère et une anomalie du métabolisme du glucose et du galactose.

b) Les mutations de SGLT1

SGLT1 participe surtout à l'absorption digestive du glucose et du galactose et faiblement à la réabsorption rénale de glucose. Les mutations de SGLT1 sont responsables d'une malabsorption de galactose et de glucose induisant des diarrhées sévères avec déshydratation.

c) Les mutations de SGLT2

Elles sont à l'origine d'une glycosurie familiale bénigne de découverte fortuite lors d'un examen d'urine ou lors d'un dépistage en cas de personnes atteintes dans une famille. La transmission est autosomique dominante avec effet dose, pour une mutation donnée (des centaines ont été décrites), les glycosuries sont plus importantes chez les sujets homozygotes que hétérozygotes. La baisse de la capacité du rein à réabsorber le glucose se traduit par une baisse du seuil de réabsorption et l'apparition d'une glycosurie de quelques grammes à plus de 80 grammes malgré une glycémie normale. Elles n'entraînent aucune complication particulière.

En conclusion, parmi les transporteurs rénaux du glucose, seul SGLT2 représente une cible thérapeutique du fait que son inhibition se limite à une glycosurie. De plus, les sujets porteurs d'une mutation inactivatrice de SGLT2 ne développent ni d'insuffisance rénale ni de protéinurie significative donc la glycosurie seule n'a pas de toxicité rénale. Par conséquent l'inhibition de SGLT2 ne devrait donc pas aggraver le pronostic rénal des patients diabétiques. (60) (62)

2. Le mécanisme d'action

Le cotransporteur SGLT2 permet l'entrée de glucose depuis l'urine primitive dans la cellule. Cette protéine de 14 domaines transmembranaires transporte pour chaque molécule de glucose une molécule de sodium. L'ion sodium est transporté dans le sens du gradient électrochimique grâce à sa concentration intracellulaire basse créée et maintenue par la pompe Na^+/K^+ ATPase. Cette pompe est localisée sur la membrane basolatérale et utilise l'énergie libérée par l'hydrolyse de l'ATP pour assurer le transfert de trois molécules de sodium hors de la cellule et l'entrée de deux molécules de potassium. Le gradient électrochimique permet donc le transport du glucose contre son gradient de concentration, les concentrations lumineales étant basses. Le sodium se fixe donc sur un site spécifique du SGLT2 permettant la fixation du glucose et il y a alors un changement de conformation du cotransporteur autorisant le passage dans le compartiment intracellulaire. La libération des molécules permet le retour à la conformation initiale de SGLT2. Le glucose se concentre alors dans la cellule assurant sa sortie vers le plasma dans le sens du gradient de concentration grâce aux transporteurs de diffusion facilitée GLUT2.

En comparaison, le cotransporteur SGLT1, protéine de 11 domaines transmembranaires, transporte deux molécules de sodium pour une molécule de glucose par transport actif. La sortie de glucose se fait via GLUT1 par diffusion facilitée.

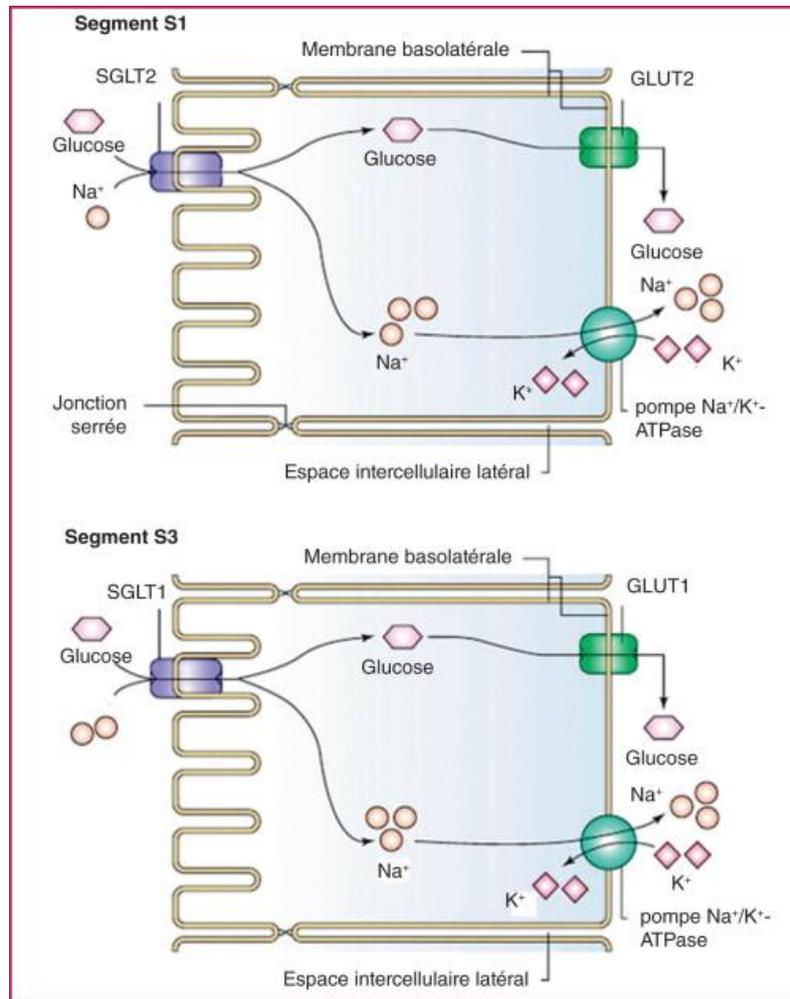


Figure 27 : Mécanisme du transport de glucose SGLT2/GLUT2 dans le segment S1 du tubule proximal et SGLT1/GLUT1 dans le segment S3 du tubule proximal (62)

Les inhibiteurs de SGLT2 ou gliflozines sont des molécules ayant une spécificité préférentielle pour le récepteur de SGLT2 empêchant la réabsorption rénale du glucose. (62) (63)

C. DE LA PHLORIZINE AUX GLIFLOZINES

1. La phlorizine

La phlorizine est l'ancêtre des inhibiteurs de SGLT2. Elle a été isolée en 1835 par deux chimistes belges Laurent-Guillaume De Koninck et Jean-Servais Stas. La substance est extraite de l'écorce des racines de pommier, poirier, prunier et cerisier sauvages. Elle avait été initialement considérée comme un antipyrétique et anti-infectieux. En 1886, le professeur Joseph von Mering a découvert son effet glycosurique et il est aussi à l'origine de la découverte trois ans plus tard avec Oskar Minkowski de l'origine pancréatique du diabète. Elle a été dès lors considérée comme une molécule induisant le diabète. Dans les années 1920, son rôle dans la perméabilité rénale du glucose a été admis mais il faudra attendre la fin des années 1990 avec la découverte des récepteurs SGLT pour que son mécanisme d'action soit clairement défini.

La phlorizine est un glycoside composé d'une unité de glucose associée par une liaison o-sidique à une dihydrochalcone polyphénolique, la phlorétine.

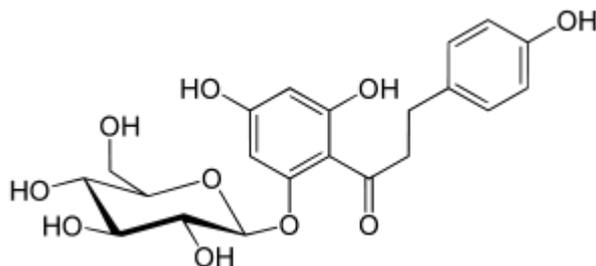


Figure 28 : Structure chimique de la phlorizine (68)

La phlorizine a démontré, dans plusieurs modèles animaux, un effet antidiabétique avec une augmentation de l'excrétion urinaire du glucose, une diminution de la glycémie à jeun et post-prandiale, sans stimulation de la sécrétion d'insuline, donc sans hypoglycémie et avec une amélioration de l'insulinorésistance. Cependant, la phlorizine n'a pas été développée comme médicament en raison d'une mauvaise absorption intestinale, d'un catabolisme trop rapide et de sa double inhibition des récepteurs SGLT1 et SGLT2 responsable d'effets secondaires digestifs importants.

A la fin des années 1990, un dérivé de la phlorizine a été développé au Japon sous le nom de T-1095. Il était le premier inhibiteur oral absorbable par voie digestive. Il avait montré des bons résultats pour le traitement du diabète dans les modèles animaux avec notamment une réduction de l'hémoglobine glyquée, un retard de l'apparition de la microalbuminurie... Mais cette molécule avait un effet non spécifique entraînant une inhibition des récepteurs SGLT1 et SGLT2 conduisant à l'arrêt de son développement.

Depuis, des inhibiteurs spécifiques de SGLT2 ont été développés qui sont des glycosides de structure dérivée de la phlorizine. (61) (67) (68) (69)

2. Les gliflozines

De nombreuses molécules ont été développées. Certaines ont leur autorisation de mise sur le marché (AMM) et sont déjà commercialisées par exemple en Belgique, en Suisse, au Japon et aux États-Unis...

a) Les molécules avec une AMM en Europe et aux États-Unis

Elles sont au nombre de trois :

Empagliflozine Jardiance® comprimés à 10 et 25 mg et son association à la metformine Synjardy® comprimés à 5/850 mg, 5/1000 mg, 12,5/850 mg et 12,5/1000 mg

Dapagliflozine Forxiga® comprimés à 5 et 10 mg et son association à la metformine Xigduo® comprimés à 5/850 mg et 5/1000 mg

Canagliflozine Invokana® comprimés à 100 et 300 mg et son association à la metformine Vokanamet® comprimés à 50/850mg, 50/1000mg, 150/850mg et 150/1000mg

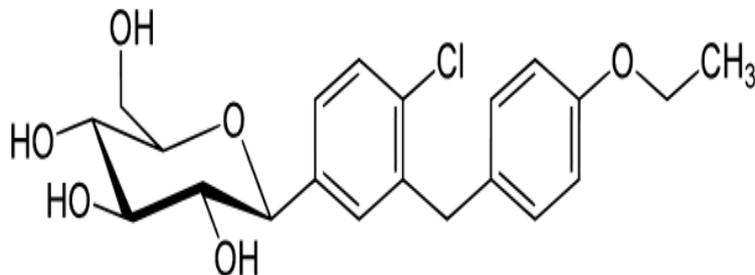


Figure 29 : Structure chimique de la Dapagliflozine

b) Les molécules avec une AMM au Japon

Il y a trois molécules commercialisées en plus de la dapagliflozine et de la canagliflozine :

Ipragliflozine Suglat® comprimés à 25 et 50 mg

Luseogliflozine Lusefi® comprimés à 2.5 et 5 mg

Topogliflozine Apleway® comprimés à 20 mg (66)

c) Les principales molécules en cours de développement

Les gliflozines en développement sont :

- Ertugliflozine en développement clinique de phase 3
- Remogliflozine en développement clinique de phase 2 qui a montré une particularité par rapport aux autres antidiabétiques de la même classe : la réduction du stress oxydatif à l'origine de la stéatose hépatique non alcoolique (au bout de 12 semaines, les taux d'alanine aminotransférase étaient réduits de 32 à 42 % comparés aux patients sous placebo).
- Sotagliflozine en développement clinique de phase 3 qui est un double inhibiteur des récepteurs SGLT1 et SGLT2 avec une sélectivité plus élevée pour SGLT2 avec pour effets : une forte réduction de la glycémie post prandiale, une élévation du GLP-1 et une glycosurie modeste. (66) (71) (72)

D. LES INHIBITEURS DU COTRANSPORTEUR RENAL SODIUM-GLUCOSE ET LEURS EFFETS BENEFIQUES

1. La glycosurie

Le mécanisme d'action de cette classe thérapeutique induit une diminution de la réabsorption tubulaire du glucose permettant une glycosurie. Celle-ci vise à corriger un trouble propre du diabète l'élévation du seuil de réabsorption rénal du glucose.

Les gliflozines abaissent le seuil de réabsorption de 220 mg/dl à environ 100 mg/dl voire 80 mg/dl. (62) (73)

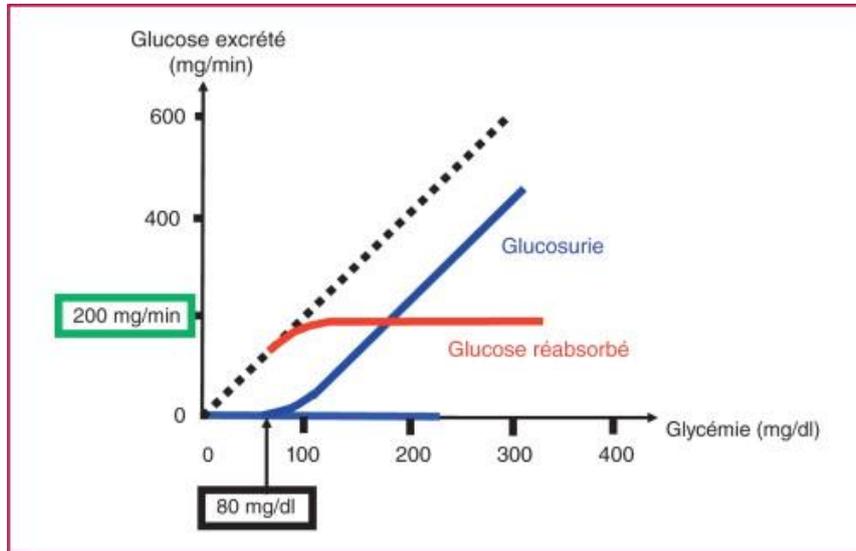


Figure 30 : Excrétion urinaire de glucose chez le patient diabétique de type 2 traité par un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (62)

Les gliflozines à dose maximale inhibent la réabsorption d'environ 30 % du glucose filtré. Le rein filtre chez un individu normal 180 grammes de glucose par jour. Les SGLT2 sont responsables de 90 % de la réabsorption soit 160 grammes par jour tandis que les SGLT1 sont responsables de 10 % de la réabsorption soit 20 grammes par jour. Théoriquement, en cas d'inhibition totale des SGLT2, on attend donc une excrétion urinaire de 160 grammes de glucose. En pratique, on observe seulement 60 grammes de glucose excrétés. L'explication provient des SGLT1 qui en fonctionnant à leurs capacités maximales du fait du blocage des SGLT2 réabsorbent 120 grammes du glucose filtré. (62)

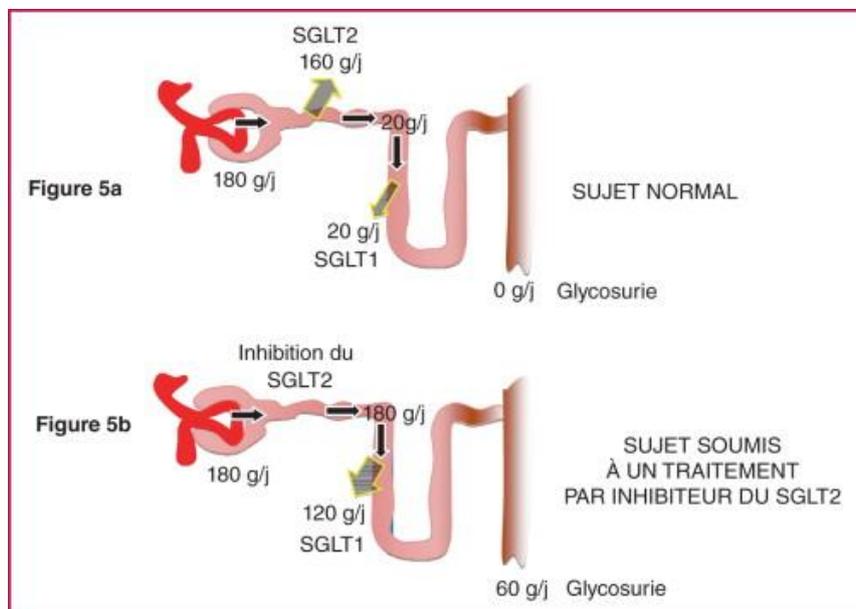


Figure 31: Flux de glucose au niveau du néphron (65)

Le degré de glycosurie dépend de la valeur du débit de filtration glomérulaire et du niveau de l'hyperglycémie. En effet, l'excrétion urinaire du glucose est plus élevée si le débit de filtration glomérulaire est élevé et plus faible si le débit de filtration glomérulaire est faible. Cela explique la raison pour laquelle les gliflozines ne sont pas

indiquées dès l'insuffisance rénale modérée. La dose de gliflozine joue aussi un rôle : une étude dose réponse de quatorze jours réalisée chez des diabétiques de type 2 concernant la dapagliflozine a montré une augmentation de la glycosurie journalière de 37 grammes pour une dose de 5 mg, de 62 grammes pour une dose de 25 mg et de 80 grammes pour une dose de 100 mg par 24 heures. (70) (74)

Il est à noter que la diminution de réabsorption de glucose au niveau du tubule proximal entraîne par conséquent la diminution de la réabsorption de sodium. Or la réabsorption du sodium est couplée à de nombreuses molécules comme des acides aminés, le chlore, le phosphate, l'eau, le magnésium, le calcium, l'urée... Par conséquent, la diminution de la réabsorption du sodium peut induire une diminution de la réabsorption de ceux-ci. (63) (70)

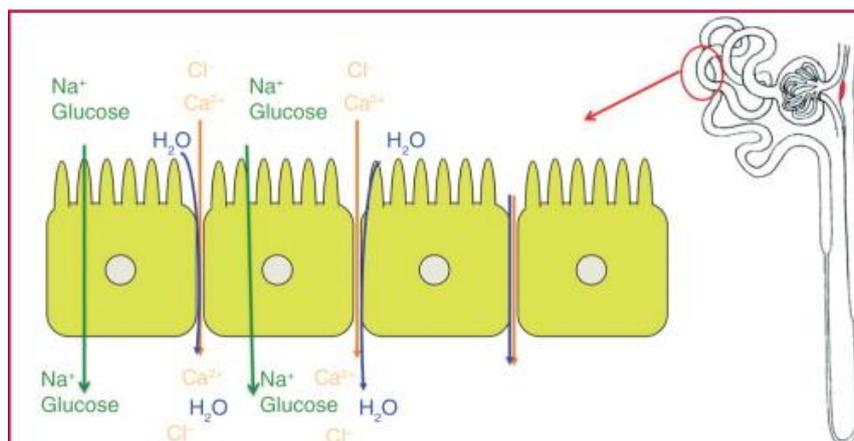


Figure 32 : Quelques couplages de la réabsorption du sodium dans le tubule (63)

Donc, les gliflozines ne corrigent pas la glycosurie qui est une anomalie physiologique présente chez la personne diabétique mais l'aggravent. Par conséquent, la glycosurie doit être interpréter comme un marqueur d'efficacité et non un signe de déséquilibre du diabète comme auparavant. L'organisme perçoit cette augmentation de la glycosurie et développe des mécanismes compensatoires comme l'augmentation des SGLT1, l'augmentation de la production hépatique de glucose, l'augmentation de la prise alimentaire, responsables d'une moindre efficacité du traitement. (76)

2. La diminution de la glycémie

La perte urinaire importante de glucose entraîne la baisse de la glycémie aussi bien la glycémie à jeun que la glycémie post-prandiale. L'appréciation de l'amélioration de la glycémie se fait grâce à l'étude de la baisse de l'hémoglobine glyquée.

La variation du taux d'HbA1c a été le critère de jugement principal de nombreuses études cliniques de phase 3. Les participants des études randomisées et en double aveugle avaient une Hb1Ac comprise entre 7 et 10 %.

a) Empagliflozine

(1) Etude 1245.23a, Haring et al. (83)

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée, de 24 semaines, comparative, en double aveugle, groupe parallèle et multicentrique. Elle a concerné 637 patients traités par de la metformine à une dose supérieure à 1500 mg depuis au moins 12 semaines en

monothérapie et insuffisamment contrôlés divisés en trois groupes : 207 personnes sous placebo, 217 sous empagliflozine 10 mg et 213 sous empagliflozine 25 mg.

Variables	Placebo (n = 207)	Empagliflozin 10 mg (n = 217)	Empagliflozin 25 mg (n = 213)	Total randomized (n = 637)	Open-label empagliflozin 25 mg (HbA _{1c} >10% [>86 mmol/mol]) (n = 69)
Sex*					
Male	116 (56)	125 (58)	120 (56)	361 (57)	41 (59)
Female	91 (44)	92 (42)	93 (44)	276 (43)	28 (41)
Age (years)†	56.0 (9.7)	55.5 (9.9)	55.6 (10.2)	55.7 (9.9)	49.8 (11.5)
Race*					
White	113 (55)	112 (52)	113 (53)	338 (53)	49 (71)
Asian	92 (44)	99 (46)	98 (46)	289 (45)	14 (20)
Black/African American	2 (1)	4 (2)	0	6 (1)	4 (6)
American-Indian/Alaska Native	0	2 (1)	2 (1)	4 (1)	2 (3)
Time since diagnosis of type 2 diabetes*					
≤1 year	19 (9)	20 (9)	19 (9)	58 (9)	5 (7)
>1–5 years	83 (40)	78 (36)	69 (32)	230 (36)	28 (41)
>5–10 years	65 (31)	68 (31)	74 (35)	207 (33)	19 (28)
>10 years	40 (19)	51 (24)	51 (24)	142 (22)	17 (25)
Body weight (kg)†	79.7 (18.6)	81.6 (18.5)	82.2 (19.3)	81.2 (18.8)	85.1 (22.0)
Waist circumference (cm)†	99.3 (12.8)	99.1 (13.8)	100.0 (14.5)	99.5 (13.7)	99.8 (13.3)
BMI (kg/m ²)†	28.7 (5.2)	29.1 (5.5)	29.7 (5.7)	29.2 (5.5)	30.4 (5.5)
HbA _{1c} % [mmol/mol]†	7.90 (0.88) [63 (9.6)]	7.94 (0.79) [63 (8.6)]	7.86 (0.87) [62 (9.5)]	7.90 (0.85) [63 (9.3)]	11.07 (1.29) [98 (14.1)]
FPG (mmol/L)†	8.66 (1.80)	8.58 (1.96)	8.29 (1.70)	8.51 (1.83)	11.30 (3.55)
MDG (mmol/L)†	9.41 (2.10)	9.33 (1.78)	9.32 (1.89)	9.35 (1.92)	12.56 (3.00)
SBP (mmHg)†	128.6 (14.7)	129.6 (14.1)	130.0 (15.1)	129.4 (14.6)	126.2 (11.4)
DBP (mmHg)†	78.1 (7.9)	79.6 (8.0)	78.4 (8.4)	78.7 (8.1)	79.3 (7.9)
eGFR (mL/min/1.73 m ² [MDRD equation])†	89.7 (21.4)	89.5 (19.6)	87.7 (19.3)	89.0 (20.1)	95.5 (20.7)

Data are from FAS and all patients who received one or more doses of study drug in the open-label group. *Data are n (%). †Data are mean (SD).

Figure 33 : Caractéristiques des sujets de l'étude (83)

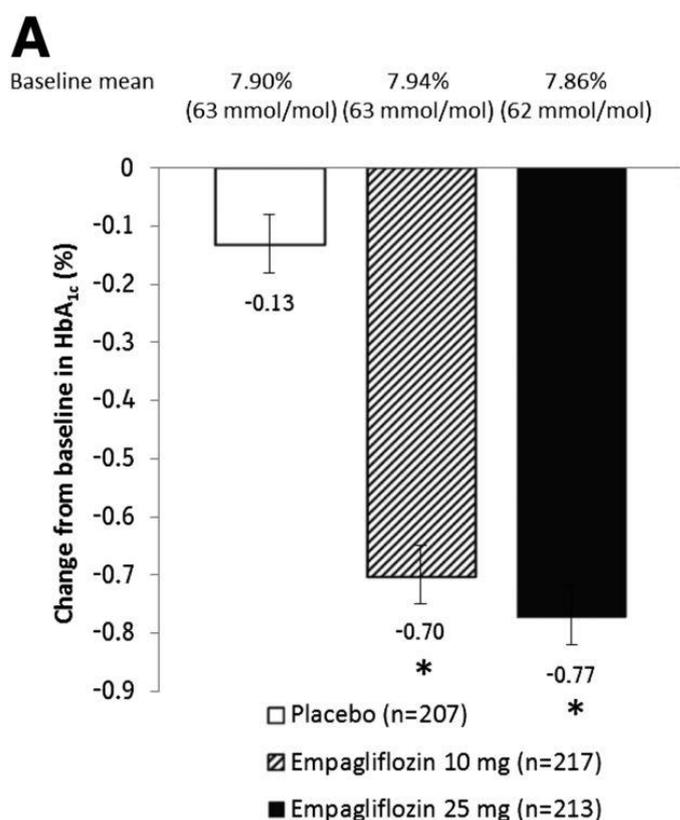


Figure 34 : Réduction du taux d'Hb1Ac

La bithérapie metformine+ canagliflozine a démontré son efficacité par rapport à la bithérapie metformine+ placebo. En effet, la réduction du taux d'Hb1Ac est plus importante avec l'empagliflozine -0.77% et -0.70% et seulement -0.13% avec le placebo.

(2) Synthèse d'études sur la variation de l'Hb1AC

Condition	Référence	Durée (semaines)	Molécule et/ou dose	Nombre de participants	Variation Hb1Ac
Monothérapie	Etude 1245.20 Roden et al. (81)	24	Placebo	228	+0.08%
			10 mg	224	-0.66%
			25 mg	224	-0.78%
			Sitagliptine 100 mg	223	-0.66%
Bithérapie avec metformine minimum à 1500 mg/jour	Etude 1245.28 Riderstraële et al. (82)	104	Glimépiride 1 à 4 mg	765	-0.55%
			25 mg	780	-0.66%
	Etude 1245.23a Häring et al. (83)	24	Placebo	207	-0.13%
			10 mg	217	-0.70%
			25 mg	213	-0.73%
Trithérapie avec metformine minimum à 1500 mg/jour et sulfamide hypoglycémiant	Etude 1245.23b Häring et al. (84)	24	Placebo	225	-0.17%
			10mg	225	-0.82%
			25mg	216	-0.77%
Insulinothérapie avec schéma basal/bolus (dose totale supérieure à 60 UI/jour) +/- metformine	Etude 1245.49 Rosenstock et al. (99)	18	Placebo	188	-0.50%
			10 mg	189	-0.94%
			25 mg	188	-1.02%
		52	Placebo	115	-0.81%
			10 mg	119	-1.18%
			25 mg	118	-1.27%

Tableau 4 : Réduction du taux Hb1Ac dans différentes études

b) Dapagliflozine

(1) Etude MB102013, Ferrannini et al. (86)

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle de phase III versus le placebo. L'étude a duré 24 semaines chez des patients naïfs de tout traitement nouvellement diagnostiqués diabétiques de type 2 inadéquatement contrôlés malgré les règles hygiéno-diététiques et l'activité physique. Elle a concerné 274 personnes traités par soit le placebo soit la dapagliflozine dosée à 2.5 mg ou 5 mg ou 10 mg à raison d'un comprimé le matin.

		Dapagliflozin morning dose		
		2.5 mg	5 mg	10 mg
<i>n</i>	75	65	64	70
Age (years)	52.7 ± 10.3	53.0 ± 11.7	52.6 ± 10.9	50.6 ± 9.97
Men	31 (41.3)	36 (55.4)	31 (48.4)	34 (48.6)
Women	44 (58.7)	29 (44.6)	33 (51.6)	36 (51.4)
A1C (%)	7.84 ± 0.87	7.92 ± 0.90	7.86 ± 0.94	8.01 ± 0.96
FPG (mg/dl)	159.9 ± 42.1	164.1 ± 48.0	162.2 ± 45.0	166.6 ± 41.5
Weight (kg)	88.8 ± 19.0	90.8 ± 22.8	87.6 ± 17.1	94.2 ± 18.7
BMI (kg/m ²)*	32.3 ± 5.5	32.6 ± 5.5	31.9 ± 4.8	33.6 ± 5.4
Diabetes duration (years)	0.50 (0.10, 3.40)	0.50 (0.1, 2.90)	0.25 (0.10, 1.40)	0.45 (0.10, 3.40)

Figure 35 : Caractéristiques des sujets de l'étude (86)

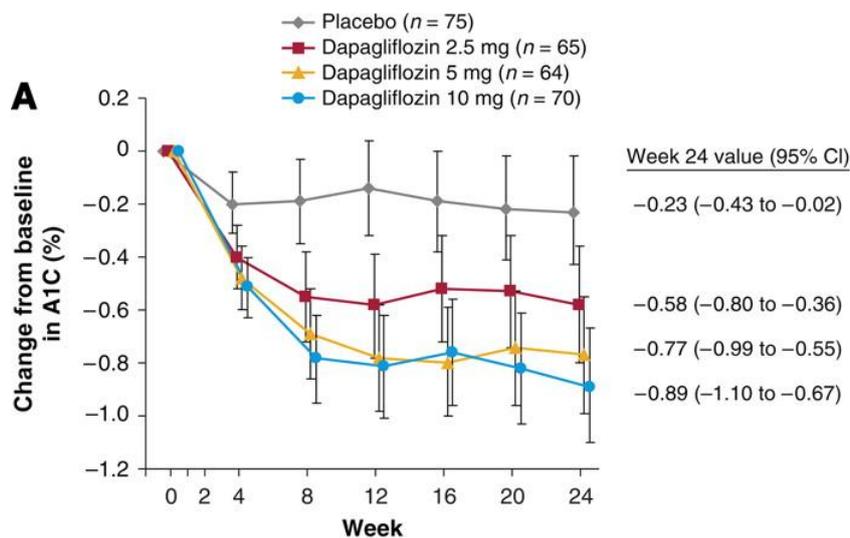


Figure 36 : Variation du taux Hb1Ac (86)

On observe une diminution significative de l'Hb1Ac de l'ordre de -0.89 % pour la dapagliflozine en 10 mg et de seulement 0.23 % pour le placebo.

(2) Synthèse d'études sur la variation de l'Hb1Ac

Condition	Référence	Durée (semaines)	Molécule et/ ou dose	Nombre de participants	Variation Hb1Ac
Monothérapie	Etude MB102013 Ferrannini et al. (86)	24	Placebo 10 mg	75	-0.23%
				70	-0.89%
Bithérapie avec metformine minimum à 1500 mg/jour	Etude MB102014 Bailey et al. (87)	24	Placebo 10 mg	137	-0.30%
				135	-0.84%
	Etude D1690C00004 avec glipizide le plus souvent dosé à 20 mg Nauck et al. (88)	102	Placebo 10mg	73	+0.02%
				95	-0.78%
		52	Glipizide 10 mg	408	-0.56%
				406	-0.55%
104	Glipizide 10 mg	204	-0.14%		
		228	-0.32%		
208	Glipizide 10 mg	141	+0.20%		
		161	-0.10%		
Insulinothérapie associant ou non un antidiabétique oral	Etude D1690C00006 Wilding et al. (89)	24	Placebo 10 mg	197	-0.30%
				196	-0.90%
		104	Placebo 10 mg	108	-0.06%
				142	-0.71%

Tableau 5 : Réduction du taux Hb1Ac dans différentes études

c) Canagliflozine

(1) Etude DIA3006, Lavalle-Gonzalez et al. (92)

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée, de 26 semaines, comparative, en double aveugle, groupe parallèle et multicentrique. Elle a concerné 1284 patients traités par de la metformine à une dose supérieure à 2000 mg depuis au moins 8 semaines en monothérapie et insuffisamment contrôlés. Ils ont été randomisés en quatre groupes : 368 patients sous canagliflozine 100 mg, 367 sous canagliflozine 300 mg, 367 sous sitagliptine 100mg et 183 sous placebo.

Characteristic	Pbo N= 183	Sita 100 Mg N= 366	Cana 100 Mg N= 368	Cana 300 Mg N= 367	Total N= 1,284
Sex, n (%)					
Male	94 (51.4)	172 (47.0)	174 (47.3)	165 (45.0)	605 (47.1)
Female	89 (48.6)	194 (53.0)	194 (52.7)	202 (55.0)	679 (52.9)
Age, years	55.3 ± 9.8	55.5 ± 9.6	55.5 ± 9.4	55.3 ± 9.2	55.4 ± 9.4
Race, n (%)					
White	129 (70.5)	264 (72.1)	252 (68.5)	256 (69.8)	901 (70.2)
Black or African-American	3 (1.6)	13 (3.6)	16 (4.3)	13 (3.5)	45 (3.5)
Asian	30 (16.4)	41 (11.2)	51 (13.9)	60 (16.3)	182 (14.2)
Other ^a	21 (11.5)	48 (13.1)	49 (13.3)	38 (10.4)	156 (12.1)
HbA _{1c} , % (mmol/mol)	8.0 ± 0.9 (64 ± 9.8)	7.9 ± 0.9 (63 ± 9.8)	7.9 ± 0.9 (63 ± 9.8)	7.9 ± 0.9 (63 ± 9.8)	7.9 ± 0.9 (63 ± 9.8)
FPG, mmol/l	9.1 ± 2.1	9.4 ± 2.3	9.3 ± 2.3	9.6 ± 2.5	9.4 ± 2.3
Body weight, kg	86.6 ± 22.4	87.7 ± 21.6	88.8 ± 22.2	85.4 ± 20.9	87.2 ± 21.7
BMI, kg/m ²	31.1 ± 6.1	32.0 ± 6.1	32.4 ± 6.4	31.4 ± 6.3	31.8 ± 6.2
Duration diabetes, years	6.8 ± 5.3	6.8 ± 5.2	6.7 ± 5.4	7.1 ± 5.4	6.9 ± 5.3

Data are mean ± SD unless otherwise indicated

^aIncludes American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, multiple and other

CANA, canagliflozin; PBO, placebo; SITA, sitagliptin
Figure 37 : Caractéristiques des sujets de l'étude (92)

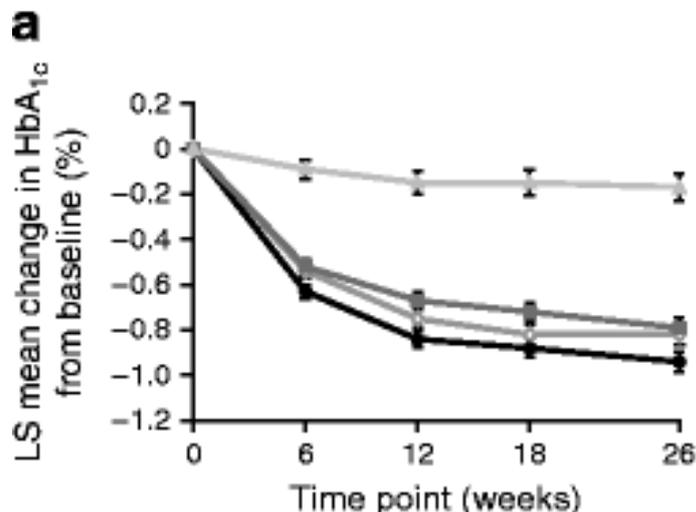


Figure 38 : Change in HbA_{1c} at week 26. Light-grey triangles, PBO; white diamonds, SITA 100 mg; dark-grey squares, CANA 100 mg; black circles, CANA 300 mg. (92)

Cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine, en association à la metformine, par rapport au placebo, en terme de variation du taux d'Hb1Ac. En effet, la canagliflozine 100 mg et 300 mg a réduit de -0.79% et de -0.94 % respectivement le taux d'Hb1Ac et le placebo de -0.17%.

(2) Synthèse d'études sur la variation de l'Hb1Ac

Condition	Référence	Durée (semaines)	Molécule et/ ou dose	Nombre de participants	Variation Hb1Ac
Monothérapie	Etude DIA3005 Stenlöf et al. (91)	24	Placebo	192	+0.14%
			100 mg	195	-0.77%
			300 mg	197	-1.03%
Bithérapie avec metformine	Etude DIA3006 Lavalle-Gonzalez et al. (92)	26	Placebo	183	-0.17%
			100 mg	368	-0.79%
			300 mg	367	-0.94%
			Sitagliptine 100 mg	366	-0.82%
Trithérapie associant metformine et sulfamide hypoglycémiant	Etude DIA3002 Wilding et al. (93)	26	Placebo	156	-0.13%
			100 mg	157	-1.06%
			300 mg	156	-0.85%
Insulinothérapie avec une dose supérieure à 20 UI/ jour	Etude DIA3008 Neal et al. (94)	18	Placebo	690	-0.01%
			100 mg	692	-0.62%
			300 mg	690	-0.74%

Tableau 6 : Réduction du taux Hb1Ac dans différentes études

Au vu de ces études, la diminution de l'HbA1c est en moyenne de 0.60 % mais il est à noter qu'elle est un peu plus forte avec la canagliflozine. Une méta-analyse de 45 études concernant 11232 patients a comparé l'inhibiteur à un placebo. Par rapport au placebo, les inhibiteurs de SGLT2 réduisent l'HbA1c de -0.79 % en monothérapie et de -0.61 % en association.

d) Amélioration de la glycémie à jeun

Certaines études nous permettent d'apprécier aussi l'amélioration sur la glycémie à jeun qui a été définie comme un critère secondaire de jugement :

Molécule	Etude	Diminution de la glycémie à jeun par rapport à un placebo en mg/dl
Dapagliflozine 10 mg à 24 semaines	MB102014 Bailey et al. (87)	17.5
	D1690C00006 Wilding et al. (89)	18.4
Canagliflozine 100 mg à 26 semaines	DIA3006 Lavallo-Gonzalez et al. (92)	28.8
	DIA3002 Wilding et al. (93)	22.3
	DIA3008 Neal et al (94)	21.1
Canagliflozine 300 mg à 26 semaines	DIA3006 Lavallo- Gonzalez et al. (92)	39.7
	DIA3002 Wilding et al. (93)	34.6
	DIA3008 Neal et al (94)	28.5

Tableau 7 : amélioration de la glycémie à jeun sous gliflozine

L'étude MB102013, Ferrannini et al. (86) a mis en évidence une baisse de la glycémie à jeun qui apparait rapidement dès la première semaine et se poursuit jusqu'à la semaine 24 pour atteindre une diminution de 24.7 mg/dl par rapport au placebo avec la dapagliflozine 10 mg :

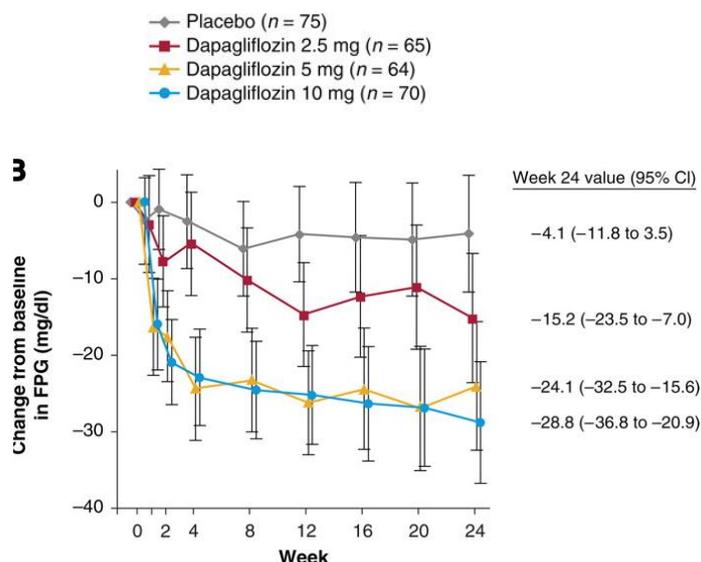


Figure 39 : Variation de la glycémie à jeun

e) Amélioration de la glycémie post-prandiale

Une réduction significative de la glycémie post-prandiale a été observée d'après les résumés des caractéristiques des produits. L'empagliflozine permet une diminution à 2 heures à 24 semaines lors de l'association à la metformine de 51.9 mg/dl pour l'empagliflozine 10 mg et de 50 mg/dl pour l'empagliflozine 25 mg par rapport au placebo. La diminution est également observée lors d'un traitement associant la metformine et un sulfamide hypoglycémiant avec une baisse de 33.4 mg/dl pour l'empagliflozine 10 mg et de 34.4 mg/dl pour l'empagliflozine 25 mg par rapport au placebo. (96) (97) (98)

Pour la canagliflozine en monothérapie ou en association avec un ou deux médicaments hypoglycémiants oraux, la diminution de la glycémie post prandiale est de respectivement de 27 mg/dl à 48.6 mg/dl pour la canagliflozine 100 mg et de 37.8 mg/dl à 63 mg/dl pour la canagliflozine 300 mg. De plus, une étude chez des sujets non diabétiques soumis à un repas test apportant 600 kcals avec 55% d'hydrates de carbone et recevant une dose de 300 mg de canagliflozine confirme l'effet sur la glycémie post-prandiale. (65)

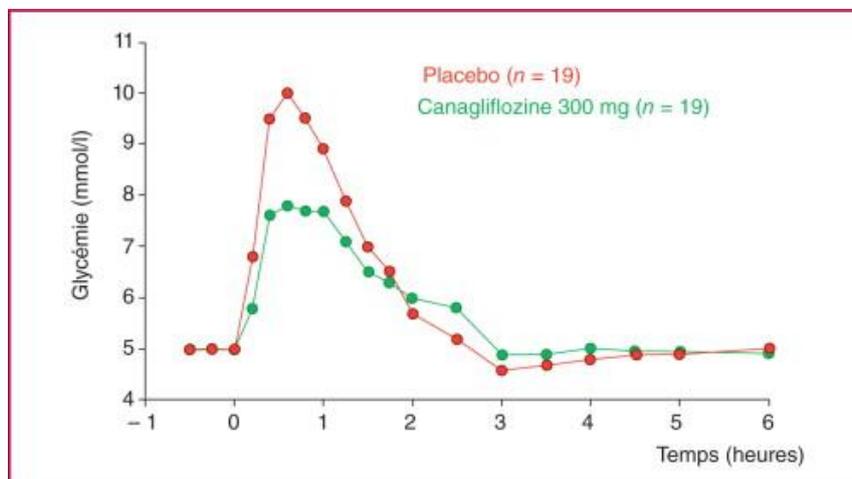


Figure 40 : Effet de la canagliflozine 300 mg chez des sujets non diabétiques sur la glycémie post prandiale (65)

La diminution de la glycémie induite par les gliflozines permet secondairement d'améliorer la fonction insulino-sécrétrice et l'insulinorésistance en réduisant le phénomène de glucotoxicité. (73) (74) (76) (80)

3. La perte de poids

La perte de poids initiale est liée à la perte hydrique en rapport avec l'effet diurétique. Après la première semaine, la diminution du poids est liée à la perte calorique sous forme de glycosurie de 200 à 300 kcals par jour et au bout de quelques semaines, elle se stabilise.

a) Empagliflozine

L'étude 1245.23a, Häring et al. (83), a mis en évidence une perte de poids en faveur de la bithérapie metformine + empagliflozine par rapport au groupe metformine +

placebo avec une réduction de -1.63 kg pour l'empagliflozine 10 mg et -2.01 kg pour l'empagliflozine 25 mg par rapport au placebo.

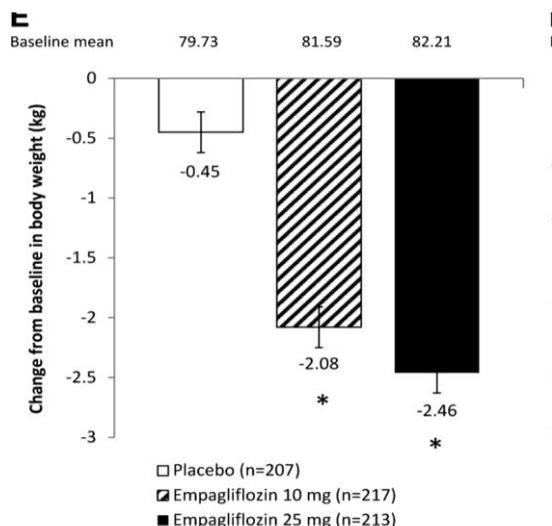


Figure 41 : Diminution du poids après 24 semaines de traitement sous placebo ou sous empagliflozine 10 mg ou 25 mg (83)

b) Dapagliflozine

L'étude D1680C00004, Nauck et al. (88), est une étude de non infériorité, randomisée, en double aveugle, comparant la dapagliflozine au glipizide de 52 semaines. Elle a concerné des diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine seule à une posologie supérieure à 1500 mg/j depuis au moins 8 semaines avant l'inclusion. Un total de 814 personnes a été randomisé avec 406 personnes dans le groupe dapagliflozine et 408 personnes dans le groupe glipizide. L'un des critères de jugement secondaire est la variation du poids depuis l'inclusion.

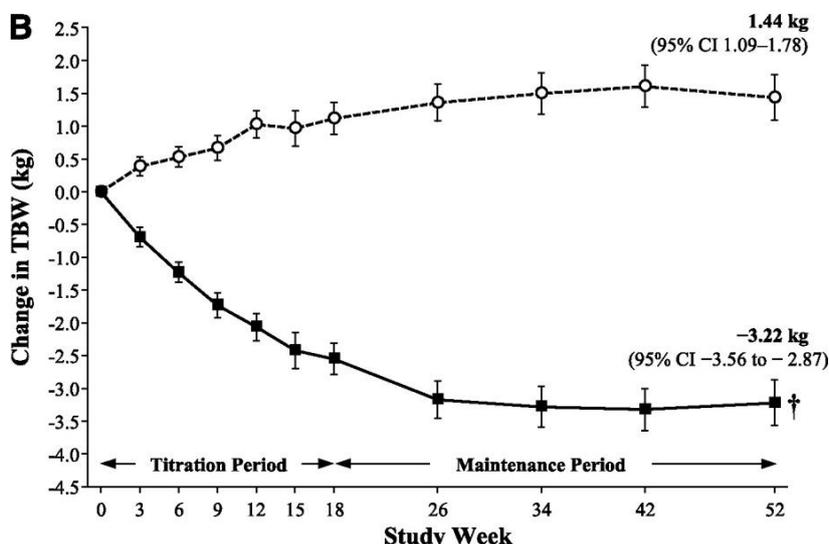


Figure 42 : Variation du poids pendant les 52 semaines de traitement (88)

On observe une différence statistiquement significative en faveur du groupe metformine + dapagliflozine avec une différence de - 4.65 kg entre les deux groupes.

L'étude MB102013, Ferrannini et al. (86), concernant une comparaison en monothérapie par rapport au placebo a montré une perte supplémentaire de 1 kg en faveur de la dapagliflozine 10mg :

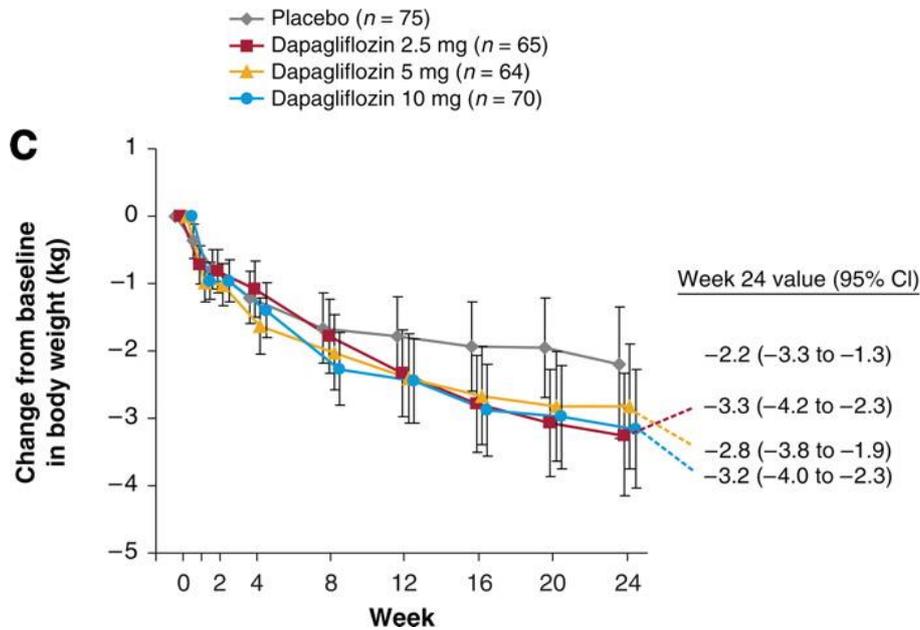


Figure 43 : Variation du poids au cours des 24 semaines de traitement. (86)

c) Canagliflozine

L'étude DIA3006, Laval-Gonzalez (92), a aussi démontré une perte de poids en faveur des groupes sous canagliflozine 100mg et 300mg par rapport au placebo de 2.5 kg et 2.9 kg respectivement à la semaine 26. L'étude s'est poursuivie jusqu'à la semaine 52 et a démontré une efficacité dans la perte de poids dans les groupes sous canagliflozine comparativement au groupe sous sitagliptine. La perte de poids est importante et rapide pendant les six premières semaines puis ralentit pour atteindre un plateau à partir de la semaine 34.

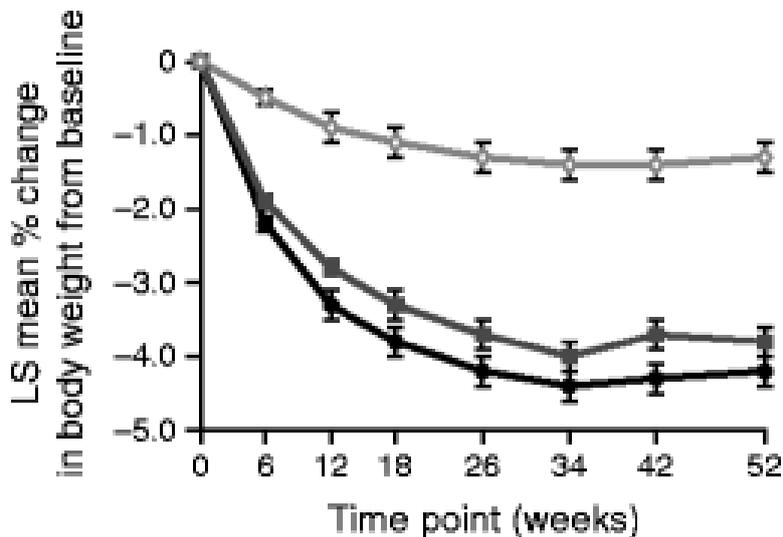


Figure 44 : Per cent change in body weight (LOCF). CANA, canagliflozin; SITA, sitagliptin. White diamonds, SITA 100 mg; dark-grey squares, CANA 100 mg; black circles, CANA 300 mg (92)

d) Synthèse de différentes études concernant la perte de poids

Molécule	Etude	Perte de poids par rapport au placebo
Dapagliflozine 10mg à 24 semaines	MB102014 (bithérapie avec metformine)	1.97 kg
Dapagliflozine 10 mg à 24 semaines	D1690C00006 (en association avec insuline +/- 1 ou 2 antidiabétique oral : metformine et sulfamide hypoglycémiant)	1.69 kg
Dapagliflozine 10 mg à 52 semaines	D1690C00004 (bithérapie avec metformine comparée à la bithérapie metformine+glipizide)	4.65 kg par rapport à l'association au glipizide (-3.22 kg versus +1.44kg)
Canagliflozine 100 mg à 26 semaines	DIA3006 (bithérapie avec metformine)	2.50 kg
Canagliflozine 100 mg à 26 semaines	DIA3002 (trithérapie avec metformine et sulfamide hypoglycémiant)	1.40 kg
Canagliflozine 100mg à 26 semaines	DIA3008 (bithérapie avec insuline ou trithérapie avec insuline et antidiabétique oral)	1.78 kg
Canagliflozine 300 mg à 26 semaines	DIA3006 (bithérapie avec metformine)	3.00 kg
Canagliflozine 300 mg à 26 semaines	DIA3002 (trithérapie avec metformine et sulfamide hypoglycémiant)	2.00 kg
Canagliflozine 300mg à 26 semaines	DIA3008 (bithérapie avec insuline ou trithérapie avec insuline et antidiabétique oral)	2.30kg
Empagliflozine 10mg à 24 semaines	1245.23a (bithérapie avec metformine)	1.63 kg
Empagliflozine 10 mg à 52 semaines	1245.49 (en association avec insuline +/- metformine)	2.39 kg
Empagliflozine 25 mg à 24 semaines	1245.23a (bithérapie avec metformine)	2.01 kg
Empagliflozine 25 mg A 104 semaines	1245.28 (bithérapie avec metformine comparée à la bithérapie metformine+ glimépiride)	4.46 kg par rapport à l'association au glimépiride (-3.12 kg versus +1.34 kg)
Empagliflozine 25 mg à 52 semaines	1245.49 (en association avec insuline +/- metformine)	2.48 kg

Tableau 8 : Perte de poids observée dans différentes études pour des patients traités par une gliflozine (82) (83) (85) (87) (88) (89) (92) (93) (94) (99)

La perte pondérale est en moyenne de 2 voire 3 kg et augmente avec la posologie de la molécule. Elle s'accompagne d'une diminution de la masse grasse en grande partie qui traduit probablement des changements métaboliques dus à la baisse de la glycémie. En effet, le traitement par gliflozine améliore la sensibilité des tissus à l'insuline, l'utilisation du glucose et diminue l'insulinémie post-prandiale.

Cependant, la perte calorique due aux gliflozines laissait présager une perte pondérale plus importante. En effet, une étude récente mécanistique réalisée chez 86 patients diabétiques de type 2 recevant de l'empagliflozine à 25 mg/j pendant 90 jours, a analysé la relation entre l'apport calorique et les modifications de poids estimées selon un modèle mathématique. La perte de poids a été de $-3,2 \pm 4,2$ kg, correspondant à un déficit calorique théorique de -78 ± 103 kcal/j, alors que la perte calorique observée a été de -217 ± 59 kcal/j, prédisant une perte pondérale théorique de $8,7 \pm 2,4$ kg.

En revanche, les patients ont augmenté leurs entrées énergétiques d'environ 138 ± 116 kcal/j. Cette étude démontre que le plateau d'efficacité sur l'évolution pondérale observée après quelques semaines serait la conséquence d'une adaptation à la hausse de la prise alimentaire des patients traités par ces molécules, sans pour autant qu'une explication à ce mécanisme de compensation ne soit avancée.

De plus, cet apport calorique supplémentaire est inversement corrélé à l'indice de masse corporelle (IMC) de base, et positivement à la filtration glomérulaire. Par conséquent, une glycosurie chronique sous gliflozine conduit à une adaptation métabolique, avec augmentation des entrées caloriques, en particulier chez les patients minces avec une fonction rénale normale. (63) (64) (66) (73)

4. La diminution de la pression artérielle

Les inhibiteurs de SGLT2 entraînent une réduction de la pression artérielle. Cette diminution est en fait favorisée par l'augmentation de la diurèse osmotique plus particulièrement la natriurèse et la réduction pondérale. Elle est toujours plus marquée pour la pression artérielle systolique.

a) Empagliflozine

Une étude de phase 3 (EMPA-REG BP), en double aveugle, a apprécié la réduction de la pression artérielle chez des patients diabétiques de type 2 présentant une hypertension avec une pression systolique comprise entre 130 et 159 mmHg et une pression diastolique entre 80 et 99 mmHg sur douze semaines. Elle a concerné 825 patients traités par une dose d'anti-hypertenseur stable depuis au moins 4 semaines, naïfs de tout traitement antidiabétique et insuffisamment contrôlés malgré les règles hygiéno-diététiques. Les sujets ont été randomisés en trois groupes empagliflozine 10 mg, empagliflozine 25 mg et placebo.

	Placebo	10 mg empagliflozin	25 mg empagliflozin	Total
<i>n</i>	271	276	276	823
Male sex, <i>n</i> (%)	168 (62.0)	171 (62.0)	156 (56.5)	495 (60.1)
Age, years	60.3 (8.8)	60.6 (8.5)	59.9 (9.7)	60.2 (9.0)
Race, <i>n</i> (%)				
White	256 (94.5)	258 (93.5)	257 (93.1)	771 (93.7)
Black/African American	13 (4.8)	14 (5.1)	14 (5.1)	41 (5.0)
Asian	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.4)	8 (1.0)
Other	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
BMI, kg/m ²	32.4 (4.9)	32.4 (5.3)	33.0 (5.0)	32.6 (5.1)
eGFR, mL/min/1.73 m ² (MDRD)	85.0 (17.0)	83.4 (16.7)	83.5 (17.8)	84.0 (17.2)
HbA _{1c} , % [mmol/mol]	7.90 (0.72) [63 (7.9)]	7.87 (0.77) [63 (8.4)]	7.92 (0.72) [63 (7.9)]	7.90 (0.74) [63 (8.1)]
FPG, mmol/L	8.9 (2.0)	8.7 (2.1)	9.0 (2.1)	8.9 (2.1)
Years since diagnosis of type 2 diabetes, <i>n</i> (%)				
≤1	7 (2.6)	9 (3.3)	12 (4.3)	28 (3.4)
>1 to 5	70 (25.8)	62 (22.5)	73 (26.4)	205 (24.9)
>5 to 10	83 (30.6)	92 (33.3)	90 (32.6)	265 (32.2)
>10	111 (41.0)	113 (40.9)	101 (36.6)	325 (39.5)
SBP (office measurement), mmHg	142.0 (12.4)	142.3 (12.1)	141.9 (12.5)	142.1 (12.3)
SBP (mean over 24 h), mmHg	131.7 (11.8)	131.3 (13.0)	131.2 (12.1)	131.4 (12.3)
DBP (office measurement), mmHg	83.7 (7.1)	84.1 (7.3)	83.8 (6.8)	83.9 (7.0)
DBP (mean over 24 h), mmHg	75.2 (7.5)	75.1 (8.3)	74.6 (7.5)	75.0 (7.8)
Pulse rate (mean 24 h), bpm*	77.62 (9.93)	75.48 (10.05)	76.10 (10.33)	
Number of antihypertensive medications, <i>n</i> (%)				
0	22 (8.1)	19 (6.9)	21 (7.6)	62 (7.5)
1	115 (42.4)	122 (44.2)	116 (42.0)	353 (42.9)
2	132 (48.7)	120 (43.5)	132 (47.8)	384 (46.7)
>2	2 (0.7)	15 (5.4)	7 (2.5)	24 (2.9)

Figure 45 : Caractéristiques des patients de l'étude (108)

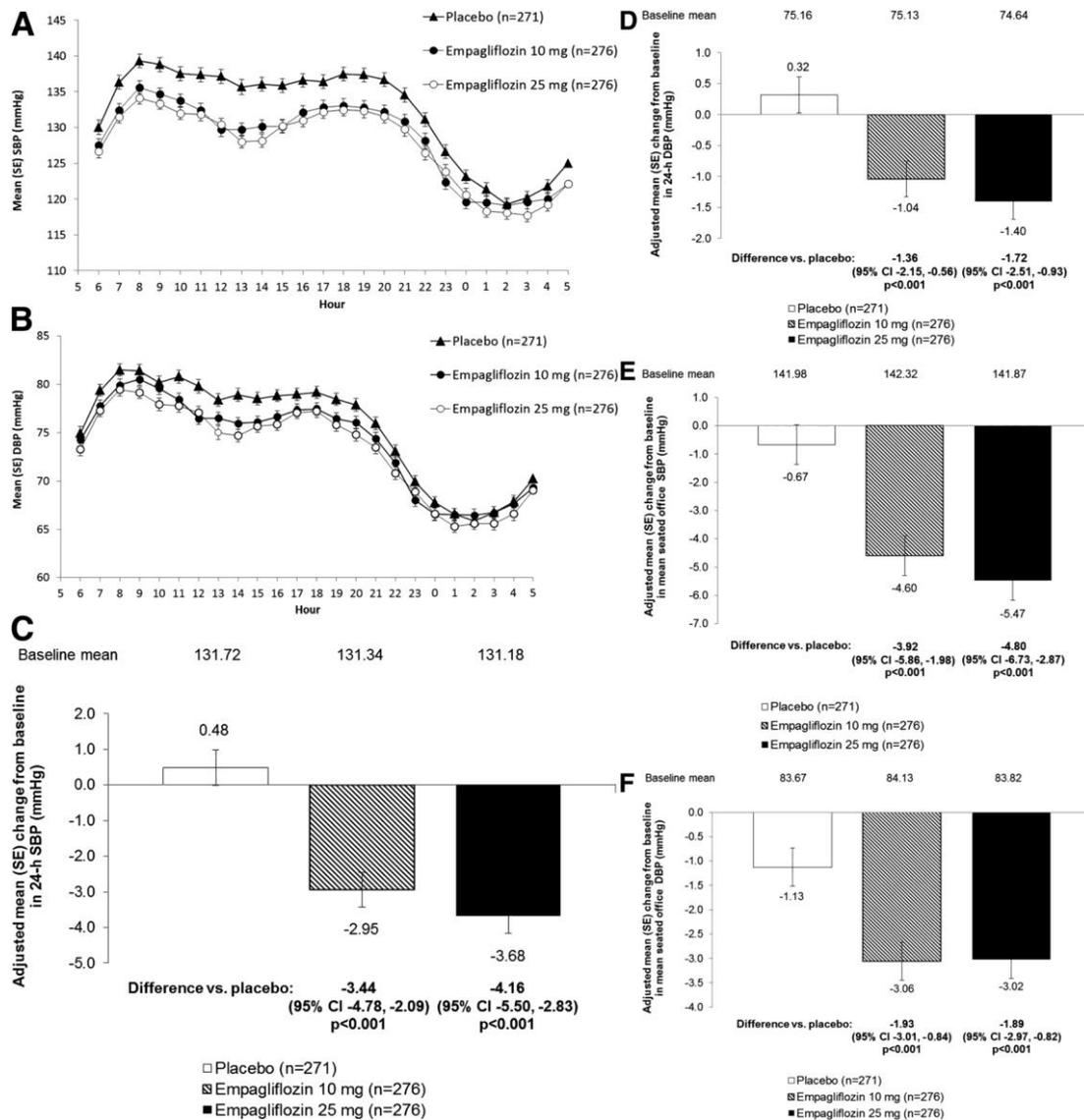


Figure 46 : Blood pressure at week 12. *A*: Hourly mean SBP (APBM : Ambulatory blood pressure monitoring). *B*: Hourly mean DBP (ABPM). *C*: Change from baseline in mean 24-h SBP (ABPM). *D*: Change from baseline in mean 24-h DBP (ABPM). *E*: Change from baseline in mean seated office SBP. *F*: Change from baseline in mean seated office DBP. (108)

Au vu des résultats, l'empagliflozine est associée à une réduction significative de la pression artérielle. En effet, la diminution est de 3.4 mmHg et de 4.16 mmHg respectivement pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg par rapport au placebo pour la pression systolique. La réduction pour la pression diastolique est de 1.36 mmHg et de 1.72 mmHg pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg par rapport au placebo. (108)

b) Dapagliflozine

La dapagliflozine, Kohan et al. (109), a fait l'objet d'une étude de phase III de 104 semaines en double aveugle versus le placebo. Les 252 personnes présentaient une insuffisance rénale modérée et un diabète de type 2 non contrôlé et ont reçu soit une dose de dapagliflozine 5 mg (n=83) ou 10 mg (n=85) soit le placebo (n=84).

	Placebo	Dapagliflozin 5 mg	Dapagliflozin 10 mg
<i>n</i>	84	83	85
Age (years)	67±8.6	66±8.9	68±7.7
Men	53 (63.1)	55 (66.3)	56 (65.9)
Women	31 (36.9)	28 (33.7)	29 (34.1)
<u><i>Geographic region</i></u>			
North America	41 (48.8)	51 (61.4)	48 (56.5)
Latin America	23 (27.4)	15 (18.1)	17 (20.0)
Europe	11 (13.1)	9 (10.8)	9 (10.6)
Asia/Pacific	9 (10.7)	8 (9.6)	11 (12.9)
<u><i>Race</i></u>			
White	69 (82.1)	65 (78.3)	77 (90.6)
African American	1 (1.2)	7 (8.4)	4 (4.7)
Asian	6 (7.1)	4 (4.8)	3 (3.5)
Other	8 (9.5)	7 (8.4)	1 (1.2)
HbA1c (%)	8.53±1.28	8.30±1.04	8.22±0.98
FPG (mg/dl)	149±48	161±56	164±66
Weight (kg)	89.6±20.0	95.2±20.9	93.2±17.3
BMI, ≥30 kg/m ²	50 (59.5)	59 (71.1)	54 (63.5)
Duration of diabetes (years)	15.7±9.5	16.9±9.0	18.2±10.1
<u><i>Pre-enrollment antihyperglycemic therapy</i></u>			
Insulin based	55 (65.5)	54 (65.1)	55 (64.7)
Sulfonylurea based	21 (25.0)	21 (25.3)	21 (24.7)
Thiazolidinedione based	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.4)
Other	7 (8.3)	7 (8.4)	7 (8.2)
<u><i>Chronic kidney disease stage: eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i></u>			
Stage 4: <30	4 (4.8)	4 (4.8)	2 (2.4)
Stage 3B: ≥30 and <45	34 (40.5)	41 (49.4)	47 (55.3)
Stage 3A: ≥45 and <60	41 (48.8)	35 (42.2)	33 (38.8)
Stage 2: ≥60	5 (6.0)	3 (3.6)	3 (3.5)
Urinary albumin:creatinine ratio ^a (mg/g)	67 (20, 367)	79 (13, 539)	73 (9, 352)
Urinary protein:creatinine ratio ^a (mg/mg)	0.75±1.77	0.72±1.22	0.63±1.12
Patients with diabetic nephropathy	60 (71.4)	61 (73.5)	58 (68.2)

Figure 47 : Caractéristiques des patients de l'étude (109)

A la semaine 1, il y a eu une réduction significative de l'ordre de 6.83 mmHg pour la systolique et de 2.53 mmHg diastolique pour la dapagliflozine 10 mg. Pendant la première période de 52 semaines, la réduction a été généralement stable (6.73 mmHg et 2.91 mmHg) mais elle s'est affaiblie lors de la deuxième période de 52 semaines avec -2.51 mmHg et -0.25 mmHg. (109)

c) Canagliflozine

Une analyse d'une étude de phase III, Inagaki et al. (110), dans la population japonaise chez 1299 diabétiques de type 2 non contrôlés malgré les règles hygiéno-diététiques et/ ou les traitements médicamenteux mise en place depuis au moins trois mois a évalué les effets sur la pression artérielle et le LDL-cholestérol de l'administration de la canagliflozine. Elle a été administrée pendant 52 semaines à la posologie de 100 mg et 200 mg par jour comme monothérapie ou en addition d'autres antidiabétiques oraux. Les sujets ont été divisés en groupe selon la valeur de la tension artérielle systolique (\geq à 130 mmHg et $<$ 130 mmHg) et de la tension diastolique (\geq ou $<$ à 80 mmHg et $<$ 80 mmHg).

Dose	Characteristics	Total	SBP		DBP	
			$<$ 130	\geq 130	$<$ 80	\geq 80
100mg	Number of patients	584	295	289	334	250
	Sex*					
	Male	421 (72.1)	206 (69.8)	215 (74.4)	220 (65.9)	201 (80.4)
	Female	163 (27.9)	89 (30.2)	74 (25.6)	114 (34.1)	49 (19.6)
	Monotherapy*	127 (21.7)	67 (22.7)	60 (20.8)	72 (21.6)	55 (22.0)
	Combination therapy*	457 (78.3)	228 (77.3)	229 (79.2)	262 (78.4)	195 (78.0)
	With diabetic complications**	176 (30.1)	82 (27.8)	94 (32.5)	103 (30.8)	73 (29.2)
	With hypertension*	315 (53.9)	105 (35.6)	210 (72.7)	144 (43.1)	171 (68.4)
	With antihypertensive agents*	202 (34.6)	77 (26.1)	125 (43.3)	105 (31.4)	97 (38.8)
	Concomitant antihypertensive					
	ACE*	22 (3.8)	8 (2.7)	14 (4.8)	11 (3.3)	11 (4.4)
	ARB*	167 (28.6)	64 (21.7)	103 (35.6)	86 (25.7)	81 (32.4)
	Diuretic*	16 (2.7)	4 (1.4)	12 (4.2)	4 (1.2)	12 (4.8)
	With dyslipidemia*	445 (76.2)	220 (74.6)	225 (77.9)	244 (73.1)	201 (80.4)
	Age (years)‡	57.5 [10.7]	56.6 [10.8]	58.5 [10.5]	59.1 [10.7]	55.4 [10.3]
	Duration (years)‡	6.45 [5.93]	6.48 [6.26]	6.43 [5.59]	7.16 [6.19]	5.50 [5.44]
	Body weight (kg)‡	70.44 [15.56]	68.80 [15.51]	72.12 [15.46]	66.70 [14.76]	75.45 [15.22]
	Body mass index (kg/m ²)‡	25.89 [4.65]	25.26 [4.58]	26.52 [4.65]	25.01 [4.43]	27.05 [4.69]
	HbA1c (%)‡	8.05 [0.88]	8.09 [0.91]	8.01 [0.85]	8.09 [0.93]	8.00 [0.81]

	FPG (mg/dL) [‡]	158.9 [35.3]	157.1 [35.3]	160.8 [35.3]	157.2 [35.9]	161.3 [34.5]
	eGFR (mL/min/1.73 m ²) [‡]	85.1 [18.5]	85.1 [18.2]	85.0 [18.8]	85.4 [18.0]	84.7 [19.2]
200mg	Number of patients	715	378	337	395	320
	Sex*					
	Male	503 (70.3)	263 (69.6)	240 (71.2)	248 (62.8)	255 (79.7)
	Female	212 (29.7)	115 (30.4)	97 (28.8)	147 (37.2)	65 (20.3)
	Monotherapy*	253 (35.4)	145 (38.4)	108 (32.0)	154 (39.0)	99 (30.9)
	Combination therapy*	462 (64.6)	233 (61.6)	229 (68.0)	241 (61.0)	221 (69.1)
	With diabetic complications* [†]	211 (29.5)	98 (25.9)	113 (33.5)	110 (27.8)	101 (31.6)
	With hypertension*	375 (52.4)	128 (33.9)	247 (73.3)	164 (41.5)	211 (65.9)
	With antihypertensive agents*	238 (33.3)	96 (25.4)	142 (42.1)	126 (31.9)	112 (35.0)
	Concomitant antihypertensive					
	ACE*	30 (4.2)	9 (2.4)	21 (6.2)	12 (3.0)	18 (5.6)
	ARB*	196 (27.4)	82 (21.7)	114 (33.8)	108 (27.3)	88 (27.5)
	Diuretic*	12 (1.7)	4 (1.1)	8 (2.4)	7 (1.8)	5 (1.6)
	With dyslipidemia*	538 (75.2)	282 (74.6)	256 (76.0)	298 (75.4)	240 (75.0)
	Age (years) [‡]	57.9 [11.1]	56.3 [11.3]	59.6 [10.6]	59.4 [11.3]	55.9 [10.5]
	Duration (years) [‡]	5.99 [5.67]	6.03 [5.85]	5.95 [5.47]	6.54 [6.14]	5.32 [4.96]
	Body weight (kg) [‡]	69.74 [14.64]	69.05 [15.01]	70.51 [14.20]	66.34 [13.65]	73.94 [14.76]
	Body mass index (kg/m ²) [‡]	25.74 [4.37]	25.33 [4.45]	26.19 [4.25]	24.87 [4.09]	26.81 [4.49]
	HbA1c (%) [‡]	8.09 [0.86]	8.08 [0.87]	8.10 [0.86]	8.04 [0.86]	8.15 [0.87]
	FPG (mg/dL) [‡]	159.0 [34.4]	161.1 [35.9]	156.7 [32.6]	157.3 [34.9]	161.1 [33.8]
	eGFR (mL/min/1.73 m ²) [‡]	85.6 [18.2]	86.7 [18.2]	84.4 [18.1]	84.3 [18.0]	87.2 [18.2]

ACE angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB angiotensin II receptor blocker, BP blood pressure, DBP diastolic blood pressure, eGFR estimated glomerular filtration rate, FPG fasting plasma glucose, HbA1c hemoglobin A1c, SBP systolic blood pressure

* Data are presented as the *n* (%) of patients

[†]Diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, and diabetic retinopathy

[‡]Data are presented as the mean [standard deviation]

Figure 48 : Caractéristiques des patients de l'étude (110)

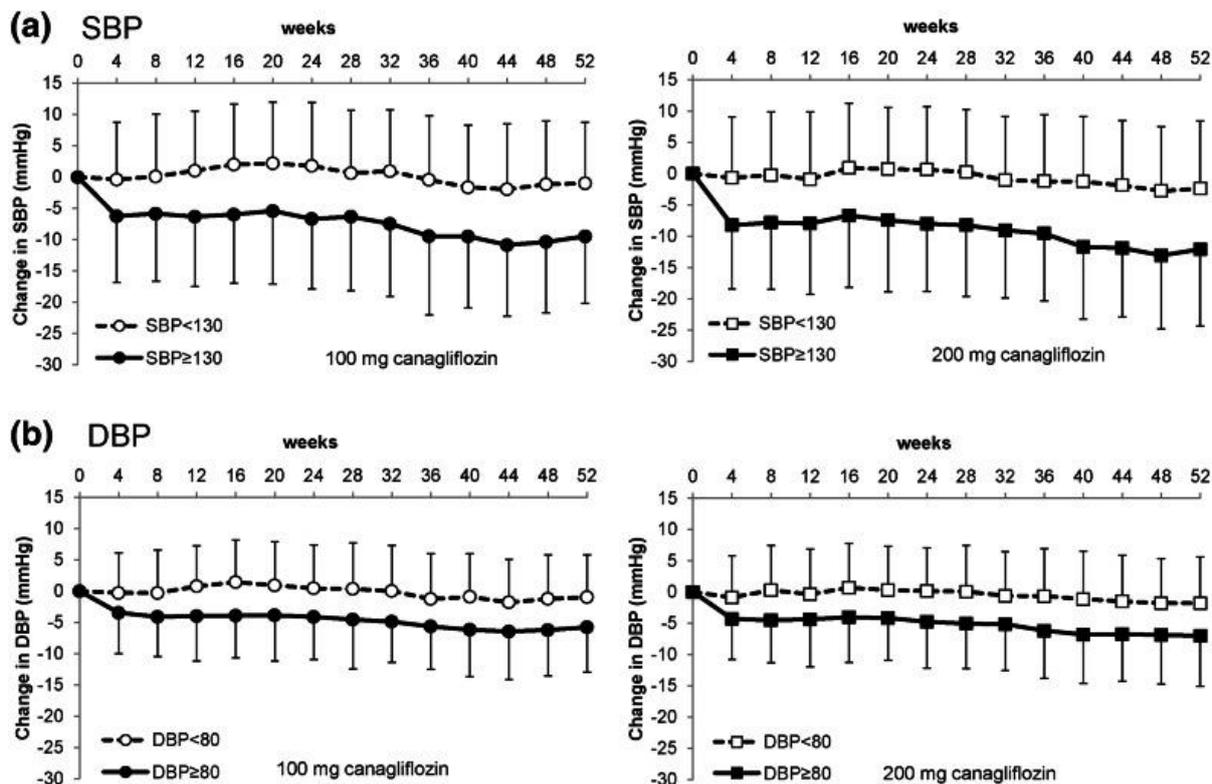


Figure 49 : Evolution de la pression artérielle pendant les 52 semaines de l'étude (110)

	Total	SBP		DBP	
		<130 mmHg	≥130 mmHg	<80 mmHg	≥80 mmHg
Canagliflozine 100 mg					
SBP (mmHg)					
Number of patients	584	295	289	334	250
Baseline	128.87 [13.10]	118.29 [8.11]	139.67 [6.94]	123.00 [12.27]	136.73 [9.58]
Week 52	124.11 [13.01]	117.51 [11.24]	130.84 [11.11]	119.80 [12.38]	129.86 [11.54]
Change from baseline at week 52	-4.76 [11.43]	-0.78 [10.25]	-8.83 [11.14]	-3.19 [11.10]	-6.86 [11.53]
Paired <i>t</i> test	<0.001	0.192	<0.001	<0.001	<0.001
DBP (mmHg)					
Number of patients	584	295	289	334	250
Baseline	77.76 [9.60]	73.07 [8.41]	82.54 [8.30]	71.18 [6.55]	86.54 [4.79]
Week 52	74.89 [9.87]	72.30 [9.36]	77.52 [9.69]	70.22 [8.44]	81.11 [8.04]
Change from baseline at week 52	-2.87 [7.49]	-0.77 [7.43]	-5.02 [6.92]	-0.96 [7.06]	-5.43 [7.30]
Paired <i>t</i> test	<0.001	0.077	<0.001	0.013	<0.001
Canagliflozine 200 mg					
SBP (mmHg)					
Number of patients	713	377	336	394	319

Baseline	128.48 [13.00]	118.59 [8.44]	139.58 [6.76]	122.43 [12.14]	135.95 [9.76]
Week 52	122.00 [13.37]	116.51 [11.94]	128.17 [12.15]	117.91 [13.04]	127.05 [11.98]
DBP (mmHg)					
Number of patients	713	377	336	394	319
Baseline	77.97 [9.92]	73.59 [8.83]	82.88 [8.70]	70.82 [6.65]	86.79 [4.90]
Week 52	74.05 [9.76]	71.68 [9.22]	76.72 [9.68]	69.24 [8.15]	80.01 [8.18]
Change from baseline at week 52	-3.91 [8.11]	-1.91 [7.26]	-6.16 [8.42]	-1.58 [7.26]	-6.79 [8.19]
Paired <i>t</i> test	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Figure 50 : Efficacité de la canagliflozine sur la pression artérielle après 52 semaines. *DBP* diastolic blood pressure, *FPG* fasting plasma glucose, *HbA1c* hemoglobin A1c, *SBP* systolic blood pressure (110)

La décroissance a été plus importante dans les groupes de pression plus élevée c'est-à-dire supérieur à 130 mmHg et à 80 mmHg. Par exemple, la canagliflozine 100 mg a permis une réduction de 8.83 mmHg pour la tension systolique et de 5.02 mmHg pour la tension diastolique dans le groupe une tension artérielle supérieure à 130 mmHg tandis que dans le groupe inférieur à 130 mmHg la diminution est de respectivement de 0.78 mmHg et de 0.77 mmHg. Il est à noter que la diminution se maintient de la semaine 4 à la semaine 52. Au bout des 52 semaines, 43.6% et 57.1% des patients avec une tension supérieure à 130 mmHg respectivement sous le dosage 100 mg et 200 mg ont une tension systolique inférieure à 130 mmHg. (110)

d) D'après les données des RCP

Empagliflozine :

D'après les données du RCP, l'analyse de 4 études contrôlées versus placebo, a démontré une réduction de la pression artérielle systolique de 3,4 mmHg pour l'empagliflozine 10 mg et de 3,8 mmHg pour l'empagliflozine 25 mg par rapport au placebo et une réduction de la pression artérielle diastolique de 1,3 mmHg pour l'empagliflozine 10 mg et de 1,5 mmHg pour l'empagliflozine 25 mg par rapport au placebo à la semaine 24 et son maintien jusqu'à la semaine 52.

Dapagliflozine :

D'après les données du RCP, l'analyse de 12 études versus placebo a mis en évidence une diminution de la pression artérielle systolique de 3,5 mmHg et de la pression artérielle diastolique de 1,6 mmHg par rapport aux groupes placebo à la semaine 24.

Canagliflozine :

D'après les données du RCP, les études contrôlées versus placebo, ont montré des diminutions moyennes de la pression artérielle systolique de respectivement 3,8 mmHg avec la canagliflozine 100 mg et de 5,1 mmHg avec la canagliflozine 300 mg, comparativement au placebo et de la pression artérielle diastolique, avec des modifications moyennes sous canagliflozine 100 mg et 300 mg de respectivement 1,8 mmHg et 2,3 mmHg, comparativement au placebo. (96) (97) (98)

e) Résultat d'une méta-analyse

Une méta-analyse, présentée lors du 50ème congrès de l'European Association for the Study of Diabetes en septembre 2014, a confirmé l'impact des gliflozines sur la pression artérielle systolique (PAS). Cette méta-analyse porte sur des études longues d'au moins 12 semaines avec 55 études comparant une gliflozine à un placebo (environ 15 000 patients) et 15 études comparant une gliflozine à un traitement actif (environ 7000 patients).

Molécule comparée à une gliflozine	Différence de la PAS (en mmHg)
Placebo	-4,19
Metformine	-3,11
Sulfamide hypoglycémiant en complément de la metformine	-5,12
Sitagliptine en complément de la metformine	-3.98

Tableau 9 : Résultats de la méta-analyse sur la baisse de la PAS (100)

D'après les différentes études, la baisse de la pression artérielle est de l'ordre de 4 mmHg pour la systolique et de 2 mmHg pour la diastolique et l'effet semble perdurer dans le temps sans association à une élévation de la fréquence cardiaque. (100)

5. Les effets rénaux

Les inhibiteurs de SGLT2 peuvent diminuer modérément le débit de filtration glomérulaire en début de traitement en raison de la diminution de la volémie consécutive à la glycosurie et la polyurie initiale chez certains patients. (60)

Physiologiquement, le débit de filtration de chaque néphron est contrôlé par la quantité de sodium et chlore arrivant dans la partie du tubule distal au contact du glomérule appelée macula densa. Il fait intervenir un mécanisme de rétrocontrôle tubulo-glomérulaire permettant lors d'un afflux important de sodium et de chlore en cas d'hyperfiltration glomérulaire d'éviter les pertes. L'arrivée massive de sodium et de chlore induit une vasoconstriction de l'artériole afférente et une vasodilatation de l'artériole efférente abaissant ainsi le débit de filtration glomérulaire et donc la quantité de sodium et chlore filtré.

Or chez les diabétiques, en raison de la glucotoxicité, ce mécanisme est défaillant. On observe donc une augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium et de chlore du fait de l'augmentation d'expression de SGLT2 et GLUT2 induisant une augmentation du débit de filtration glomérulaire par la vasodilatation de l'artériole afférente et la vasoconstriction de l'artériole efférente. Les gliflozines réduisent l'absorption tubulaire de glucose et de sodium entraînant une glycosurie et une natriurèse. Le taux plus important de sodium est donc perçu au niveau de la macula densa et entraîne une vasoconstriction de l'artériole afférente entraînant une baisse du débit de filtration nécessitant une surveillance régulière de la fonction rénale. Cette

diminution du débit de filtration glomérulaire pourrait prévenir l'hyperfiltration observée lors du premier stade de la néphropathie diabétique et diminuer le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale. (63) (69)

En effet, une étude effectuée chez des patients diabétiques de type 1 en hyperfiltration glomérulaire ayant reçu une gliflozine a montré une normalisation du débit de filtration glomérulaire par rapport au groupe sans gliflozine. Cela peut suggérer un possible effet néphroprotecteur de cette classe médicamenteuse qui est à confirmer par d'autres études. (60)

De plus, des essais ont montré une réduction de la microalbuminurie et de la protéinurie conséquence possible de la réduction de l'hyperfiltration glomérulaire. Une étude de 24 semaines chez des diabétiques de type 2 avec une microalbuminurie préexistante nouvellement traités par de l'empagliflozine et une dose stable d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine a montré une réduction statistiquement significative de la microalbuminurie par rapport au placebo. (75)

Cependant, cette classe thérapeutique apporte de nombreux effets bénéfiques mais aussi des effets indésirables.

E. LES INHIBITEURS DU COTRANSPORTEUR RENAL SODIUM-GLUCOSE ET LEURS EFFETS SECONDAIRES

Le développement des inhibiteurs de SGLT2 a entraîné un recueil exhaustif de leurs effets indésirables. Le profil de tolérance est globalement satisfaisant mais leur mode d'action original est à l'origine d'effets indésirables spécifiques.

1. Les principaux effets secondaires issus d'études contrôlées versus placebo

D'après les données de tolérance des études cliniques principales de canagliflozine, de dapagliflozine et d'empagliflozine, la proportion de patients ayant développé un effet indésirable était de 60 à 70 % en moyenne. L'incidence était similaire par rapport au placebo. Les effets secondaires étaient en général d'intensité légère à modérée et sensiblement les mêmes pour les trois molécules. L'arrêt du traitement lié aux effets indésirables a été retrouvé en moyenne chez 5 % des patients.

	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 et <1/100)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie en association à l'insuline ou aux insulinosécréteurs		Déshydratation
Affections du système nerveux			Sensation vertigineuse, syncope
Affections vasculaires			Hypotension orthostatique, hypotension
Affections gastro-intestinales		Constipation, soif avec sécheresse buccale, nausées	
Affections de la peau et du tissu cutané		Prurit généralisé (empagliflozine)	Eruption cutanée, urticaire (canagliflozine) Hyperhidrose (dapagliflozine)
Affections musculo-squelettiques		Douleur dorsale (dapagliflozine)	Fractures osseuses (canagliflozine)
Affections du rein et des voies urinaires		Polyurie, pollakiurie, infections urinaires	
Affections des organes de reproductions et des seins	Candidose vulvo-vaginale +/- prurit (canagliflozine)	Balanite, Candidose vulvo-vaginale +/- prurit (dapagliflozine et empagliflozine)	
Autres		Dyslipidémies et augmentation de l'hématocrite (canagliflozine et dapagliflozine)	Augmentation de la créatininémie et de l'urémie (canagliflozine et dapagliflozine) Augmentation de la kaliémie et de la phosphatémie (canagliflozine)

Tableau 10 : les principaux effets indésirables des gliflozines (80) (85) (90) (96) (97) (98)

2. L'hypoglycémie

Le mécanisme d'action est indépendant de la fonction des cellules β et des voies d'action de l'insuline ce qui contribue au faible risque d'hypoglycémie. On a une faible

incidence des épisodes hypoglycémiques en monothérapie ou en association à la metformine ou à un inhibiteur DPP4. Cette incidence est identique à celle observée sous placebo, de l'ordre de 4 %. Par contre, on observe une augmentation des épisodes hypoglycémiques lors de l'ajout d'un inhibiteur de SGLT2 chez des sujets traités par un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline. Par exemple, le risque relatif (RR) d'hypoglycémie rapportée pour la canagliflozine 300 mg est de 1,13 par rapport à un placebo et de 1,49 chez des patients préalablement sous sulfamide hypoglycémiant ou insuline.

Etude 1245.28, Ridderstrale et al. (82) :

Cette étude de 104 semaines comparant l'empagliflozine à 25 mg/j à un comparateur actif, le glimépiride, a démontré une incidence très significativement inférieure des épisodes hypoglycémiques : 2 % pour le groupe sous gliflozine contre 24 % pour le groupe sous sulfamide.

Etude DIA3006, Laval-Gonzalez et al. (92) :

Cette étude de 26 semaines au départ a une phase d'extension de 26 semaines supplémentaires avec l'ajout dans le groupe placebo de la sitagliptine 100 mg. L'incidence des épisodes hypoglycémiques a été de 6.8% pour les deux doses de canagliflozine, de 4.1% sous sitagliptine et de 2.7% sous sitagliptine+placebo. Deux hypoglycémies sévères ont été relatées la première sous canagliflozine 100 mg et la seconde sous sitagliptine 100 mg.

Etude MB102013, Ferrannini et al. (86) :

	Placebo	Dapagliflozine 2.5 mg	Dapagliflozine 5 mg	Dapagliflozine 10 mg
N	75	65	64	70
Effets indésirables	45 (60%)	41 (63.1%)	37 (57.8%)	48 (68,6%)
Au moins un effet grave	3 (4%)	0	1 (1.6%)	1 (1.4%)
Arrêt traitement pour effet secondaire	1 (1.3%)	2 (3.1%)	3 (4.7%)	5 (7.1%)
Arrêt traitement pour effet grave	0	0	1 (1.6%)	0
Hypoglycémie	2 (2.7%)	1 (1.5%)	0	2
Infections urinaires	3 (3.4%)	3 (4.6%)	8 (12.5%)	4 (5.7%)
Infections génitales	1 (1.3%)	5 (7.7%)	5 (7.8%)	9 (12.9%)

Tableau 11 : Quelques effets indésirables de la dapagliflozine (86)

Dans cette étude, il n'y pas eu d'épisode d'hypoglycémie majeur et aucun patient n'a arrêté le traitement suite à une hypoglycémie.

L'hypoglycémie est un effet secondaire potentiellement dangereux surtout chez la personne âgée responsable de chutes avec fractures, de troubles cardiaques et des séquelles neurologiques en cas d'hypoglycémie sévère et prolongée. Il est donc

important de minimiser au maximum le risque en adaptant les posologies des médicaments de type insuline, glinides, sulfamides hypoglycémisants lors d'association à une gliflozine. (76) (79) (82)

3. Les infections urinaires et génitales

Les sujets diabétiques de type 2 ont une susceptibilité accrue à la survenue d'infections urinaires et génitales. En effet, une étude observationnelle anglaise chez 135920 patients diabétiques de type 2 et le même nombre de patients non diabétiques a montré une majoration du risque d'infection de l'appareil urinaire de 60 % chez les sujets diabétiques et un risque accru d'infections génitales de type vaginite (RR=1,81) ou de balanite (RR=2,85).

a) Empagliflozine

Etude Häring et al (83):

Variables	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Open-label empagliflozin 25 mg (HbA _{1c} >10% [>86 mmol/mol])
One or more AEs	121 (58.7)	124 (57.1)	106 (49.5)	38 (55.1)
One or more drug-related* AEs	25 (12.1)	35 (16.1)	27 (12.6)	11 (15.9)
AEs leading to discontinuation	7 (3.4)	2 (0.9)	5 (2.3)	1 (1.4)
One or more serious AEs	7 (3.4)	7 (3.2)	5 (2.3)	1 (1.4)
Deaths	0	0	0	0
AEs with frequency of ≥5% in any randomized group (by preferred term)				
Nasopharyngitis	16 (7.8)	12 (5.5)	15 (7.0)	5 (7.2)
Hyperglycemia	23 (11.2)	5 (2.3)	2 (0.9)	2 (2.9)
Special interest categories				
Hypoglycemia†	1 (0.5)	4 (1.8)	3 (1.4)	2 (2.9)
Events requiring assistance	0	0	0	0
Events consistent with UTI‡	10 (4.9)	11 (5.1)	12 (5.6)	5 (7.2)
Male	3 (2.6)	0	1 (0.8)	1 (2.4)
Female	7 (7.7)	11 (12.0)	11 (11.8)	4 (14.3)
Events consistent with genital infection§	0	8 (3.7)	10 (4.7)	1 (1.4)
Male	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Female	0	7 (7.6)	9 (9.7)	1 (3.6)

Data are n (%). Treated set and open-label set. *As assessed by the investigator. †Events consistent with hypoglycemia and with plasma glucose levels of ≤ 3.9 mmol/L and/or requiring assistance. ‡Reports of UTI were based on 67 preferred terms for UTI events. §Reports of genital infection were based on 87 preferred terms for genital infection events.

Figure 51 : Summary of adverse events (83)

Les infections urinaires ont eu une incidence comparable dans les groupes, elles étaient d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. Les infections génitales ont eu une incidence plus élevée dans les groupes d'empagliflozine. Elles ont été d'intensité légère à modérée touchant plus particulièrement les femmes. Il y a eu deux récurrences dans le groupe empagliflozine 10 mg et deux personnes ont arrêté le traitement suite à l'infection génitale une dans chaque groupe d'empagliflozine.

b) Dapagliflozine

Etude Kohan et al. chez l'insuffisant rénal modéré (109) :

L'étude de 104 semaines a montré une incidence plus importante des infections génitales pour la dapagliflozine 5 mg (9.6%) et la dapagliflozine 10 mg (8.2%) par

rapport au placebo (3.6%). Tandis que l'incidence était similaire pour les infections urinaires entre le groupe placebo et les groupes de dapagliflozine.

c) Canagliflozine

Etude DIA3006, Laval-Gonzalez et al. (92) :

AE	No. (%) of participants			
	PBO/SITA (n = 183)	SITA 100 mg (n = 366)	CANA 100 mg (n = 368)	CANA 300 mg (n = 367)
Any AE	122 (66.7)	236 (64.5)	266 (72.3)	230 (62.7)
AEs leading to discontinuation	8 (4.4)	16 (4.4)	19 (5.2)	12 (3.3)
AEs related to study drug ^a	23 (12.6)	72 (19.7)	97 (26.4)	73 (19.9)
Serious AEs	7 (3.8)	18 (4.9)	15 (4.1)	12 (3.3)
Deaths	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Selected AEs				
UTI	12 (6.6)	23 (6.3)	29 (7.9)	18 (4.9)
Genital mycotic infection				
Men ^{b,c}	1 (1.1)	2 (1.2)	9 (5.2)	4 (2.4)
Women ^{d,e}	1 (1.1)	5 (2.6)	22 (11.3)	20 (9.9)
Osmotic diuresis-related AEs				
Pollakiuria ^f	1 (0.5)	2 (0.5)	21 (5.7)	11 (3.0)
Polyuria ^g	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)
Volume-related AEs				
Postural dizziness	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)
Orthostatic hypotension	0	0	0	1 (0.3)

All AEs are reported, regardless of rescue medication

^aPossibly, probably or very likely related to study drug, as assessed by investigators

^bPBO/SITA, n = 94; SITA 100 mg, n = 172; CANA 100 mg, n = 174; CANA 300 mg, n = 165

^cIncluding balanitis, balanoposthitis and fungal genital infection

^dPBO/SITA, n = 89; SITA 100 mg, n = 194; CANA 100 mg, n = 194; CANA 300 mg, n = 202

^eIncluding vaginal infection, vaginal inflammation, vulvitis, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal mycotic infection and vulvovaginitis

^fIncreased urine frequency

^gIncreased urine volume

CANA, canagliflozin; PBO, placebo; SITA, sitagliptin

Figure 52 : Summary of overall safety and selected AEs over 52 weeks (92)

Les infections urinaires ont été similaires dans les différents groupes contrairement aux infections génitales qui étaient augmentées dans les groupes canagliflozine. Elles étaient d'intensité légère à modérée touchant surtout les femmes et ayant abouti à quelques arrêts de traitement. Il est à noter que 80 % des infections génitales se sont produites pendant les 26 premières semaines.

d) Synthèse d'études comparatives

Etudes comparatives	Infections urinaires	Infections génitales
Dapagliflozine 10 mg - Placebo	4,3 % - 3,7 %	4,8% - 0,9%
Empagliflozine 10 mg - Placebo	8,9 % - 8,1 %	4,4 % - 1,0 %
Empagliflozine 25 mg - Placebo	8,8 % - 8,1 %	4,7 % - 1,0 %
Canagliflozine 100 mg - Placebo	5,9 % - 4 %	Candidose vulvo-vaginale : 10,4 % - 3,2 % Balanite : 4,2 % - 0,6 %
Canagliflozine 300 mg - Placebo	4,3 % - 4 %	Candidose vulvo-vaginale : 11,4 % - 3,2 % Balanite : 3,7 % - 0,6 %

Tableau 12 : synthèse d'études sur les infections génitales et urinaires (79) (80) (85) (90)

Les données issues des études contrôlées indiquent que les gliflozines exposent à un surrisque d'infection urinaire modeste. Ces infections sont d'intensité légère à modérée et répondent à un traitement antibactérien standard. Elles touchent plus souvent les femmes, les personnes ayant des antécédents d'infection urinaire et surviennent précocement dans les six premiers de traitement avec un taux de récurrence bas. On a une absence d'effet dose qui n'est pas en faveur d'une relation directe avec l'ampleur de la glycosurie.

En ce qui concerne les infections génitales, les données issues des études contrôlées indiquent que les gliflozines exposent à un surrisque d'infection génitale important. Ces infections sont d'intensité légère à modérée et répondent à un traitement antifongique local. Elles touchent plus souvent les femmes, les personnes ayant des antécédents d'infection et surviennent précocement dans les six premiers de traitement avec un taux de récurrence bas. Les études montrent un possible effet dose en faveur d'une relation directe avec l'importance de la glycosurie. (79) (80) (85) (90)

4. Les conséquences de l'effet diurétique des gliflozines : l'hypovolémie

La glycosurie induite par les inhibiteurs de SGLT2 est responsable d'une diurèse osmotique modeste avec une augmentation du volume urinaire de l'ordre de 300 ml au maximum. Cette diurèse a pour effet une augmentation de la fréquence et du volume des mictions. L'autre effet est la déplétion volémique entraînant des effets indésirables de type hypotension orthostatique, vertiges, syncope et déshydratation particulièrement au cours des jours et des semaines suivant l'instauration du traitement.

Etude Kohan et al. (109) :

	Placebo	Dapagliflozin 5 mg	Dapagliflozin 10 mg
<i>n</i>	84	83	85
Adverse event	77 (91.7)	80 (96.4)	77 (90.6)
Related adverse event	39 (46.4)	39 (47.0)	41 (48.2)
Adverse event leading to discontinuation	22 (26.2)	16 (19.3)	11 (12.9)
At least one serious adverse event	26 (31.0)	21 (25.3)	26 (30.6)
Deaths	5 (6.0)	2 (2.4)	3 (3.5)
<i>Adverse events of special interest</i>			
Suggestive of urinary tract infection	12 (14.3)	11 (13.3)	12 (14.1)
Suggestive of genital tract infection	3 (3.6)	8 (9.6)	7 (8.2)
Renal impairment or failure (total)	6 (7.1)	2 (2.4)	8 (9.4)
Blood creatinine increased	3 (3.6)	0	5 (5.9)
Renal impairment	0	1 (1.2)	2 (2.4)
Renal failure chronic	1 (1.2)	0	1 (1.2)
Renal failure	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Renal failure acute	1 (1.2)	0	0
Hypotension/dehydration/hypovolemia	5 (6.0)	8 (9.6)	11 (12.9)
Fracture	0	5 (6.0)	8 (9.4)
Hypertension	6 (7.1)	3 (3.6)	5 (5.9)
Micturition urgency	0 (0)	5 (6.0)	2 (2.4)
Hyperkalemia	13 (15.5)	10 (12.0)	8 (9.4)
<i>Events of hypoglycemia</i>			
Total patients with hypoglycemia	43 (51.2)	38 (45.8)	33 (38.8)
Major episode of hypoglycemia ^a	4 (4.8)	0	2 (2.4)

Data are means±s.d. or *n* (%) and include data after rescue.

^aMajor episode defined as a symptomatic episode requiring third-party assistance owing to severe impairment in consciousness or behavior with a capillary or plasma glucose value <54 mg/dl and prompt recovery after glucose or glucagon administration.

Figure 53 : Adverse and special interest events through week 104 (109)

Cette étude montre une fréquence plus importante d'hypovolémie dans les groupes dapagliflozine que dans le groupe placebo.

Synthèse d'études comparatives :

Etudes comparatives	Pourcentage d'effets secondaires lié à la déplétion volémique
Dapagliflozine 10 mg - Placebo	0,8 % - 0,4 %
Empagliflozine 10 mg - Placebo	0,5 % - 0,3 %
Empagliflozine 25 mg - Placebo	0,3 % - 0,3 %
Canagliflozine 100 mg - Placebo	1,2 % - 1,1 %
Canagliflozine 300 mg - Placebo	1,3 % - 1,1 %

Tableau 13 : Pourcentage d'effets secondaires lié à la déplétion volémique (96) (97) (98)

La fréquence d'apparition des effets indésirables a été globalement similaire mais il y a une augmentation de la fréquence des événements chez le sujet âgé de plus de 75 ans, en cas d'altération de la fonction rénale ou lors de l'utilisation de diurétique de l'anse. Par exemple, l'utilisation de l'empagliflozine 25 mg chez le sujet âgé de plus de 75 ans a montré une fréquence des événements de l'ordre de 4,4 % et de 2,1 % pour le groupe placebo. Pour prévenir ces effets secondaires, des mesures préventives peuvent être mise en place comme la réduction initiale la posologie des antihypertenseurs surtout les diurétiques et d'augmenter en début de traitement les apports hydriques.

Sur le plan biologique, on observe une augmentation modeste de l'hématocrite de l'ordre de 1,5 à 2 % du fait de signes modestes d'hémoconcentration. (60) (76) (79)

5. L'incidence des cancers

Les événements néoplasiques ont été rares pendant les études de phase 2 et phase 3. Une vigilance accrue a été mise en place du fait de l'augmentation non significative des cancers de la vessie, du sein et de la prostate sous dapagliflozine. Cependant, le délai court entre l'exposition au médicament et le diagnostic des cancers (inférieur à 1 an) ne permet pas de mettre en évidence la causalité de la molécule. (79)

6. Le risque de fracture osseuse

Sur le plan biologique, il n'a pas été rapporté de modifications cliniquement significatives des taux plasmatiques ou urinaires de calcium ou des concentrations plasmatiques de vitamine D. En revanche, une élévation précoce et transitoire des taux plasmatiques de l'hormone parathyroïdienne est retrouvée au cours des premières semaines, sans modification significative à plus long terme. Cependant, une discrète réduction de la densité minérale osseuse associée à quelques cas supplémentaires de fractures des extrémités ont été rapportés chez les sujets les plus âgés traités par canagliflozine par comparaison à un placebo. La perte de poids induite par ce traitement peut expliquer en partie la perte de densité osseuse. (79)

7. Les modifications du profil lipidique

L'ensemble des études montre des modifications du profil lipidique avec une augmentation du cholestérol LDL et du cholestérol HDL et une diminution des triglycérides. Le mécanisme expliquant ce phénomène n'est pas encore connu. L'impact sur le profil lipidique est à nuancer selon les molécules et leurs dosages. Les effets semblent limités avec la dapagliflozine et l'empagliflozine mais l'augmentation du LDL est plus marquée sous canagliflozine. Une méta-analyse des études contrôlées versus placebo a indiqué une hausse du taux LDL de 4,5 % sous canagliflozine 100 mg et de 8 % sous canagliflozine 300 mg. (79)

Etude Inagaki et al (110) sur la canagliflozine :

Cette étude a analysé outre l'effet sur la pression artérielle, l'effet sur le LDL-cholestérol sur 52 semaines. En effet, les 1299 patients ont aussi été classés en fonction du taux de LDL-cholestérol soit <120 mg/dl soit >ou= à 120 mg/dl.

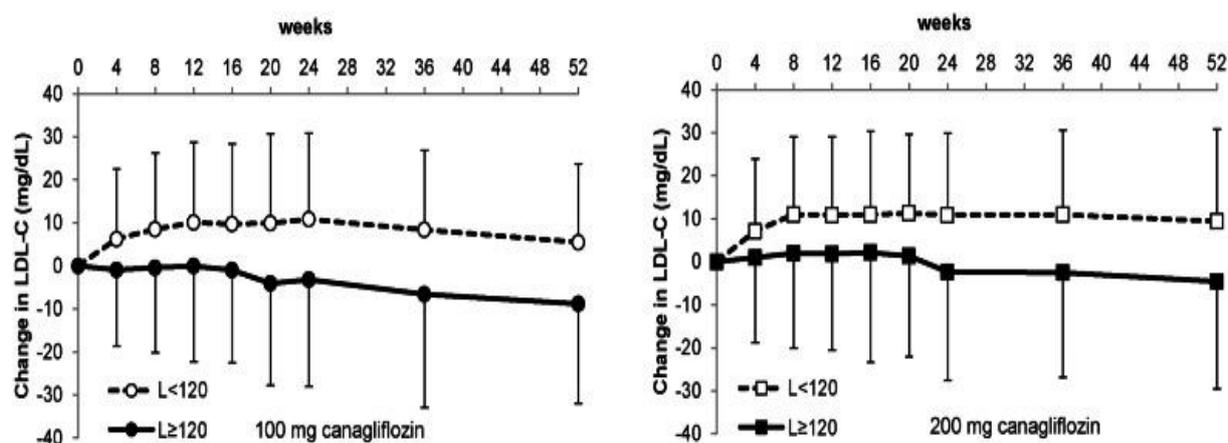


Figure 54 : Change in LDL-C over time in subgroups classified by LDL-C. Each *point* and *bar* represent mean and standard deviation, respectively. *LDL-C* low-density lipoprotein cholesterol (110)

Dose	Total	100 mg		200 mg		
		LDL-C <120 mg/dL	LDL-C ≥120 mg/dL	Total	LDL-C <120 mg/dL	LDL-C ≥120 mg/dL
LDL-C (mg/dL)						
Number of patients	584	296	288	713	345	368
Baseline	120.0 [28.8]	97.5 [15.0]	143.2 [19.6]	122.1 [28.7]	99.1 [15.1]	143.6 [20.6]
Week 52	118.9 [27.9]	103.2 [21.4]	134.9 [24.5]	124.1 [30.0]	107.8 [23.8]	139.4 [27.1]
Change from baseline at week 52	-1.2 [22.9]	5.8 [19.7]	-8.3 [23.8]	2.1 [24.0]	8.7 [21.0]	-4.2 [25.0]
Paired <i>t</i> test	0.220	<0.001	<0.001	0.022	<0.001	0.002
HDL-C (mg/dL)						
Number of patients	584	296	288	713	345	368

Baseline	53.7 [12.7]	53.8 [13.7]	53.7 [11.8]	53.8 [13.1]	53.9 [14.3]	53.6 [11.9]
Week 52	58.0 [14.4]	58.0 [15.3]	58.0 [13.3]	58.4 [14.6]	59.4 [15.8]	57.5 [13.3]
Change from baseline at week 52	4.3 [7.8]	4.2 [8.6]	4.3 [6.9]	4.7 [7.7]	5.4 [7.8]	3.9 [7.5]
Paired <i>t</i> test	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
LDL-C/HDL-C						
Number of patients	584	296	288	713	345	368
Baseline	2.356 [0.784]	1.926 [0.558]	2.797 [0.736]	2.400 [0.789]	1.965 [0.592]	2.808 [0.732]
Week 52	2.173 [0.779]	1.909 [0.747]	2.445 [0.716]	2.262 [0.794]	1.948 [0.685]	2.556 [0.777]
Change from baseline at week 52	-0.182 [0.567]	-0.017 [0.578]	-0.352 [0.502]	-0.138 [0.500]	-0.017 [0.408]	-0.252 [0.550]
Paired <i>t</i> test	<0.001	0.613	<0.001	<0.001	0.441	<0.001
Triglyceride (mg/dL)						
Number of patients	583	295	288	711	343	368
Baseline	143.6 [94.4]	144.2 [107.7]	142.9 [78.8]	152.4 [105.8]	153.0 [125.1]	151.9 [84.0]
Week 52	131.9 [106.3]	137.4 [126.0]	126.2 [81.1]	130.7 [95.0]	128.6 [96.2]	132.6 [93.9]
Change from baseline at week 52	-11.7 [103.7]	-6.9 [121.8]	-16.7 [81.0]	-21.7 [96.8]	-24.4 [105.8]	-19.3 [87.7]
Paired <i>t</i> test	0.007	0.335	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Missing data at week 52 were imputed using last observation carried forward method. Data were shown as mean [standard deviation]

FPG fasting plasma glucose, *HbA1c* hemoglobin A1c, *HDL-C* high-density lipoprotein cholesterol, *LDL-C* low-density lipoprotein cholesterol

Figure 55 : Effet de la canagliflozine sur le profil lipidique (110)

Dans le groupe avec un LDL < 120mg/dl, on note une augmentation de celui-ci après les 52 semaines sans pour autant atteindre les 120 mg/dl tandis que dans le second groupe, on observe une diminution du LDL-cholestérol. En ce qui concerne le HDL-cholestérol, on a une augmentation de celui-ci de 4.5 mg/dl en moyenne. Les triglycérides, quant à eux, sont diminués pour les deux dosages de canagliflozine. (110)

F. LES INHIBITEURS DU COTRANSPORTEUR RENAL SODIUM-GLUCOSE, LES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ET LES INTERACTIONS

Les gliflozines présentent une similarité structurelle mais diffèrent par leurs profils de sélectivité respectifs pour les récepteurs SGLT2 et SGLT1. La canagliflozine a le plus faible degré de sélectivité 250 fois supérieure, puis vient la dapagliflozine 1200 fois supérieure et enfin le plus haut degré de sélectivité est obtenu avec l'empagliflozine 2500 fois supérieure. (64)

1. La canagliflozine

a) La posologie

Elle est de 100 mg/jour de préférence avant le premier repas de la journée. Il est possible d'augmenter la posologie à 300 mg/ jour si le débit de filtration est ≥ 60 ml/min/1,73 m².

b) Les propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration d'une dose orale de 100 mg ou 300 mg, la canagliflozine est rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales apparaissant 1 heure à 2 heures après l'administration de la dose. L'équilibre est atteint après 4 jours à 5 jours de traitement par canagliflozine aux doses de 100 mg à 300 mg une fois par jour.

La biodisponibilité orale moyenne de la canagliflozine est d'environ 65 %. La canagliflozine est fortement liée aux protéines plasmatiques (99 %), principalement à l'albumine. La liaison aux protéines est indépendante des concentrations plasmatiques de la canagliflozine. La canagliflozine est transportée par la glycoprotéine P (P-gp) et la BCRP (Breast Cancer Resistance Protein).

La réaction d'O-glucuronidation est la voie d'élimination métabolique principale de la canagliflozine, qui est essentiellement transformée par des enzymes les UDP (uridine 5'-diphospho) glucuronosyltransferases 1A9 (UGT1A9) et 2B4 (UGT2B4) en deux métabolites O-glucuronides inactifs. Le métabolisme (oxydatif) de la canagliflozine médié par CYP3A4 est minime (environ 7 %) chez l'homme.

La voie d'élimination principale est les fèces sous forme inchangée principalement et en faible proportion sous forme de métabolites hydroxylés et de métabolites O-glucuronide. La seconde voie d'élimination est urinaire principalement sous forme de métabolites O-glucuronides.

c) Les interactions médicamenteuses

Les principales interactions médicamenteuses sont :

- les diurétiques en raison de la majoration de leur effet et donc de l'augmentation du risque d'hypotension et de déshydratation
- l'insuline et les insulinosécréteurs responsables d'hypoglycémie donc il est conseillé de réduire la posologie de ceux-ci lors de l'association à la canagliflozine pour diminuer le risque d'hypoglycémie
- les inducteurs enzymatiques (comme le millepertuis, la rifampicine, les barbituriques, la phénytoïne, la carbamazépine, le ritonavir, l'éfavirenz) par la baisse de l'efficacité de de la canagliflozine
- la cholestyramine en raison du risque de diminution de l'exposition à la canagliflozine donc il faut prendre la canagliflozine 1 heure avant ou 4 heures après la cholestyramine pour diminuer le risque

d) Les contre-indications

Elles sont la grossesse, l'allaitement et l'hypersensibilité à l'un des constituants. (97)

2. L'empagliflozine

a) La posologie

Elle est de 10 mg par jour à tout moment de la journée et peut être augmentée à 25 mg par jour à condition d'une bonne tolérance et d'un débit de filtration ≥ 60 ml/min/1,73 m.

b) Les propriétés pharmacocinétiques

L'empagliflozine est rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales 1 heure 30 après l'administration. Ensuite, les concentrations plasmatiques diminuent de manière biphasique avec une phase de distribution rapide et une phase terminale relativement lente. L'état d'équilibre est atteint en 5 jours. L'administration de l'empagliflozine 25 mg après la prise d'un repas à forte teneur en graisse et en calorie entraîne une exposition légèrement plus faible par rapport à une prise à jeun. Cependant l'effet observé des aliments sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine n'a pas été jugé cliniquement significatif et l'empagliflozine peut être administrée avec ou sans aliments. La liaison aux protéines plasmatiques est importante de l'ordre 86 %.

La voie principale du métabolisme de l'empagliflozine est la glucuronidation par les uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 et UGT1A9 pour donner des métabolites dont les plus abondants sont trois glucuronides conjugués (les 2-, 3- et 6-O glucuronides). La demi-vie d'élimination de l'empagliflozine est estimée à 12,4 heures. Le médicament est éliminé dans les fèces ou l'urine sous forme inchangé principalement.

c) Les interactions médicamenteuses

Les principales interactions médicamenteuses sont :

- Les diurétiques
- L'insuline et les insulinosécréteurs

d) Les contre-indications

Elles sont la grossesse, l'allaitement et l'hypersensibilité à l'un des constituants. (96)

3. La dapagliflozine

a) La posologie

Elle est de 10 mg par jour à tout moment de la journée, pendant ou en dehors d'un repas.

b) Les propriétés pharmacocinétiques

La dapagliflozine est rapidement absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes dans les 2 heures suivant la prise à jeun.

La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après administration d'une dose de 10 mg atteint 78 %. La molécule est liée à environ 91 % aux protéines.

La dapagliflozine est largement métabolisée, principalement sous forme de 3-O-glucuronide, un métabolite inactif. La formation du 3-O-glucuronide de dapagliflozine est réalisée par l'uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférase UGT1A9, une enzyme présente dans le foie et les reins.

La demi-vie plasmatique moyenne de la dapagliflozine est de 12,9 heures après la prise par voie orale d'une seule dose de dapagliflozine 10 mg chez les sujets sains. La dapagliflozine et les métabolites associés sont principalement éliminés via l'excrétion urinaire, avec moins de 2 % de dapagliflozine sous sa forme inchangée et secondairement dans les selles principalement sous la forme de ses métabolites.

c) Les interactions médicamenteuses

Les principales interactions médicamenteuses sont :

- Les diurétiques
- L'insuline et les insulinosécréteurs

d) Les contre-indications

Elles sont là aussi la grossesse, l'allaitement et l'hypersensibilité à l'un des constituants. (98)

G. LA PLACE DES INHIBITEURS DU COTRANSPORTEUR RENAL SODIUM-GLUCOSE DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE

1. Introduction

Longtemps, la prise en charge médicamenteuse du patient diabétique de type 2 se limitait aux antidiabétiques oraux de première génération la metformine et les sulfamides hypoglycémisants commercialisés à la fin des années 1950. Deux autres classes ont été mises ensuite sur le marché les inhibiteurs des alpha-glucosidases dans les années 1980 et les glinides dans les années 1990 mais elles sont peu utilisées. Depuis l'arsenal thérapeutique s'est fortement développé au cours des dernières années avec la commercialisation des glitazones (*rosiglitazone Avandia® et pioglitazone Actos® retirées du marché respectivement en raison d'une augmentation du risque de complications cardiovasculaires en 2010 et d'une augmentation des cancers de la vessie en 2011*), les incrétinomimétiques, les gliptines et bientôt les gliflozines. Il se pose alors la question de la place des inhibiteurs du cotransporteur rénal sodium-glucose dans la stratégie médicamenteuse.

2. Le tableau comparatif des traitements antidiabétiques disponibles pour le diabète de type 2

(74) (76) (102) (103)

Classe	Cible	Effets	Efficacité sur HbA1c	Avantages	Inconvénients	Coût
Biguanides	AMP-kinase (foie)	Diminution production hépatique de glucose	Elevée	Recul important, pas hypoglycémie et de prise poids, baisse des événements C.V	Intolérance digestive, acidose lactique	Faible
Sulfamides hypoglycémifiants	Canaux potassiques (pancréas)	Augmentation insulinosécrétion	Elevée	Recul important, diminution du risque microvasculaire	Hypoglycémie, prise de poids, durabilité limitée?	Faible
Glinides	Canaux potassiques (pancréas)	Augmentation insulinosécrétion	Elevée	Action courte et rapide, baisse hyperglycémie post-prandiale	Hypoglycémie, prise de poids, prises multiples, durabilité limitée?	Moyen
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Alpha-glucosidases (intestin)	Ralentissement absorption intestinale de glucides	Faible	Absence hypoglycémie et de prise de poids, baisse hyperglycémie post-prandiale	Intolérance digestive, faible efficacité, prises multiples	Faible
Gliptines	Dipeptidyl/peptidase 4 (ubiquitaire)	Hausse du GLP-1 et augmentation insulinosécrétion	Intermédiaire	Absence hypoglycémie et de prise de poids	Réactions hypersensibilités sévères, sécurité pancréatique ?	Elevé
Gliflozines	Cotransporteur sodium-glucose 2 (rein)	Inhibition réabsorption du glucose	Intermédiaire	Absence hypoglycémie, perte de poids, baisse de la pression artérielle, efficace à tout stade	Infections uro-génitales, déplétion volémique	Elevé
Agonistes du récepteur GLP-1	Récepteur GLP-1	Augmentation insulinosécrétion	Elevée	Absence hypoglycémie, perte de poids	Nausées, vomissements, injectable, sécurité pancréatique ?	Elevé
Insuline	Récepteur insuline	Diminution glycémie	Elevée	Diminution du risque microvasculaire	Hypoglycémie, prise de poids, injectable	Variable

3. La place des gliflozines dans le traitement du diabète de type 2

Les gliflozines sont la première classe antidiabétique orale améliorant le contrôle glycémique sans hypoglycémie tout en favorisant une perte pondérale et une réduction de la pression artérielle grâce un mode d'action original indépendant de l'insuline. Ce mécanisme d'action est indépendant des mécanismes habituels agissant sur le déficit de l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance des autres antidiabétiques disponibles sur le marché. Les inhibiteurs SGLT2 ont donc des effets favorables à tous les stades du diabète et peuvent être associés à toutes les classes antidiabétiques. (59) (64) (70)

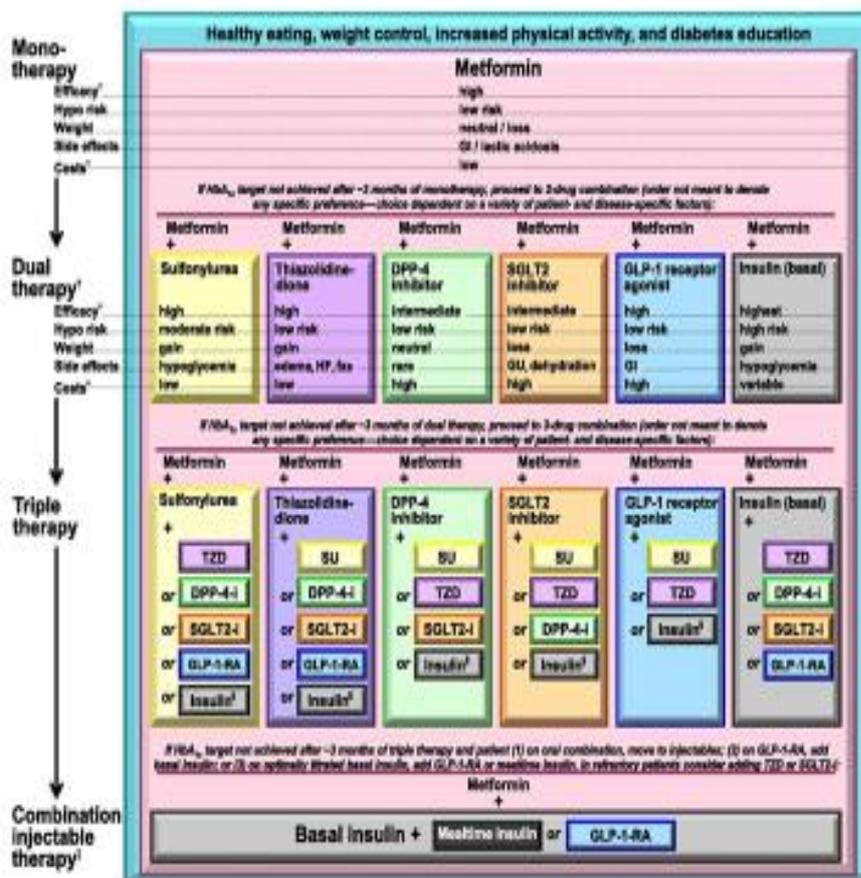
L'efficacité sur l'HbA1c est inférieure à certaines classes médicamenteuses comme la metformine, par conséquent les gliflozines ne sont pas la monothérapie idéale mais présente un intérêt en association. (69)

La limite à leur efficacité est une fonction rénale altérée. En effet, leur utilisation n'est pas recommandée quand le débit de filtration est inférieur à 60 ml/min/1,73 m² pour la dapagliflozine et à 45 ml/min/1,73 m² pour la canagliflozine et l'empagliflozine. Il faut donc surveiller la fonction rénale avant l'instauration du traitement puis régulièrement au moins une fois par an mais aussi lors de l'instauration d'un traitement concomitant pouvant altérer la fonction rénale.

Début 2015, une actualisation des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète au nom de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) a été publiée. Elle recommande un traitement centré sur le patient avec une individualisation de la cible glycémique associé à une approche globale ciblant tous les facteurs de risque pour limiter le risque cardiovasculaire en insistant sur les mesures hygiéno-diététiques. Le groupe d'experts considère la metformine comme le premier choix dans le traitement du diabète de type 2. En cas d'échec de celle-ci, il place comme second choix les inhibiteurs des SGLT2 au même niveau que les sulfamides hypoglycémifiants, les gliptines, les agonistes des récepteurs du GLP-1 ou les insulines basales pour une bithérapie avec la metformine. Le choix doit se faire en fonction de l'efficacité, du risque d'hypoglycémie, des effets sur le poids, du profil de sécurité et du coût des différents médicaments antidiabétiques. Si l'objectif principal est d'éviter les hypoglycémies ou une prise de poids, une gliptine, une gliflozine ou un agoniste du GLP-1 sera privilégié tandis que si c'est le coût du traitement, un sulfamide ou une insuline basale sera choisi. En trithérapie, une gliflozine peut être associée à un sulfamide, une gliptine ou à l'insuline.

Le choix entre une gliflozine et une gliptine se fera en fonction du profil du patient si le patient est obèse hypertendu la gliflozine sera privilégiée par contre si le malade est âgé ou a une fonction rénale altérée la gliptine sera un meilleur choix. (102) (103)

Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations.



Silvio E. Inzucchi et al. Dia Care 2015;38:140-149

©2015 by American Diabetes Association



Figure 26 : Recommendations pour la prise en charge du diabète de type 2 par l'ADA (102)

4. Les dernières actualités

a) La canagliflozine et le risque de fracture

La FDA, Food and Drug Administration américaine, a renforcé son avertissement sur la canagliflozine du fait de l'augmentation du risque de fractures osseuses. En raison de nouveaux résultats issus de plusieurs essais cliniques, la FDA a décidé d'ajouter une mise en garde spécifique sur la baisse de la densité minérale osseuse vertébrale lombaire et de la tête fémorale. Dans ces études, des fractures aux membres supérieurs sont survenues plus fréquemment dès la 12ème semaine de traitement et pour des traumatismes minimes, comme une chute de sa hauteur. Elle recommande donc aux médecins avant l'instauration du traitement d'évaluer le risque de fracture du malade et de l'informer sur le risque de fragilité osseuse pour éviter les situations à risque.

La surveillance post-marketing imposée au laboratoire par la FDA portant sur 714 diabétiques de type 2, âgés en moyenne de 64 ans (55 à 80 ans) a mis en évidence une baisse de la densité minérale osseuse significative. En effet, à deux ans, les

patients randomisés dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg ont présenté une baisse de la densité minérale osseuse comparativement aux patients du groupe placebo de -0,9 % et -1,2 % au niveau de la hanche et de -0,3 % et -0,7 % au niveau des lombaires respectivement pour les deux doses de canagliflozine. De plus, une baisse de 0,1 % au niveau de la tête fémorale avec les deux doses de canagliflozine et de 0,4 % au niveau de l'extrémité distale de l'avant-bras avec la dose de 300 mg (mais pas de différence avec la dose de 100 mg) par rapport au placebo a été démontrée. Par conséquent, la FDA évalue également le sur-risque de fractures osseuses lié à la prise des autres SGLT2 afin de juger de la nécessité d'études de sécurité supplémentaires ou d'un avertissement dans les RCP. (104)

b) Le risque acidocétose sous gliflozine

En juin 2015, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a entamé une réévaluation des gliflozines suite à la notification après commercialisation d'une centaine de cas d'acidocétose en Union européenne survenus chez des patients traités par une gliflozine. La FDA avait déjà formulé un avertissement un mois auparavant.

L'acidocétose est une complication grave du diabète de type 1, moins souvent du diabète de type 2, qui nécessite presque toujours une hospitalisation urgente. Une acidocétose survient en cas de carence en insuline et de production de corps cétoniques consécutive au métabolisme des graisses. Le risque d'acidocétose est accru en cas d'hypovolémie et de diminution de la fonction rénale. Les symptômes d'acidocétose consistent en des difficultés respiratoires, de la confusion, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une perte d'appétit et une fatigue inhabituelle. Bien que l'acidocétose diabétique s'accompagne habituellement d'une glycémie très élevée (supérieure à 2,5 g/l), un certain nombre de cas d'acidocétose rapportés avec les gliflozines sont survenus avec une glycémie seulement modérément élevée (inférieure à 2 g/l), ce qui peut en retarder le diagnostic et la prise en charge. Depuis, les praticiens ont reçu des laboratoires une information de ce risque et de la façon de prendre en charge l'acidocétose diabétique. (105) (106)

c) L'empagliflozine et la mortalité cardiovasculaire

L'empagliflozine réduit la mortalité la mortalité cardiovasculaire d'après les résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME présentés lors du congrès de l'European Association for the Study of Diabetes de septembre 2015 (EASD). Le traitement par l'empagliflozine de patients diabétiques de type 2 avec un antécédent cardiovasculaire a démontré une réduction de la mortalité générale et de la mortalité cardiovasculaire respectivement de 32 % et 38 %. Cependant, l'empagliflozine entraîne une réduction de la mortalité cardiovasculaire mais pas des événements ischémiques. On peut dès lors envisager dans le futur l'empagliflozine devenir le traitement de première intention pour les adultes diabétiques à haut risque cardiovasculaire. Ce bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire est probablement un effet classe qu'il faudra confirmer. (107)

d) Le risque d'infection urinaire grave

Début décembre 2015, l'analyse des données de pharmacovigilance de la FDA confirme l'existence d'infections urinaires graves associées aux inhibiteurs de SGLT2.

Entre mars 2013 et octobre 2014, 19 cas d'infections urinaires engageant le pronostic vital et de pyélonéphrites ont été rapportés. Les 19 patients ont été hospitalisés et certains ont nécessité une admission en soins intensifs ou une dialyse.

La FDA a donc pris la décision d'ajouter de nouveaux avertissements et de nouvelles précautions d'emplois à la notice de tous les inhibiteurs de SGLT2 pour rendre compte de cet effet secondaire sévère.

L'Agence a demandé également aux laboratoires fabricants de mener une nouvelle étude de surveillance post-marketing sur 5 ans. (111)

CONCLUSION

Les inhibiteurs du cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2 ont un mécanisme d'action original et différent des autres antidiabétiques disponibles sur le marché. En effet, ils induisent une diminution de la réabsorption tubulaire du glucose responsable d'une glycosurie en corrigeant un trouble propre du diabète, l'élévation du seuil de réabsorption rénal du glucose. Dès lors, la glycosurie chez les patients diabétiques traités par une gliflozine n'est plus un signe de déséquilibre du diabète mais un gage d'efficacité du traitement.

Cependant, l'efficacité du traitement est dépendante du débit de filtration glomérulaire limitant son utilisation chez les insuffisants rénaux. Une autre limite est la perception de la glycosurie par l'organisme qui met en place des mécanismes compensatoires comme la surexpression des cotransporteurs rénaux sodium-glucose de type 1, l'augmentation de la prise alimentaire et de la production hépatique de glucose.

Le mécanisme d'action permet des effets bénéfiques avec notamment une perte de poids et une diminution de pression artérielle non retrouvés dans les autres classes antidiabétiques oraux. En terme de tolérance, les hypoglycémies sont très rares sauf en présence d'insuline ou d'insulinosécréteurs tandis que les infections surtout génitales sont très fréquentes mais avec une bonne réponse au traitement et un taux de récurrence bas. Un autre effet néfaste est la déplétion volémique entraînant une hypotension orthostatique, des vertiges et une déshydratation pour lesquels une attention particulière doit être portée dans les premières semaines de traitement. On a aussi le risque de fracture osseuse avec la canagliflozine et le risque d'acidocétose.

La réduction en terme d'hémoglobine glyquée est modeste donc ils ne sont pas le traitement recommandé en monothérapie ; la metformine reste le traitement de référence. Par contre, ils ont leur place en bithérapie et en trithérapie. Le choix d'une gliflozine par rapport aux sulfamides hypoglycémifiants, au répaglinide, aux gliptines, aux agonistes du GLP-1 ou à l'insuline se fait en fonction du profil du patient, des effets souhaités, du risque d'hypoglycémie et du coût. Une gliflozine sera privilégiée par exemple chez le patient diabétique obèse et hypertendu.

Toutefois, leur place dans l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge du patient diabétique de type 2 s'affinera au fur et à mesure des années avec les informations provenant des données post commercialisation et les résultats des études concernant la sécurité rénale, hépatique, cardiovasculaire et sur les risques d'infections urinaires, génitales et de fractures osseuses. Il ne faut donc pas, pour le moment, banaliser cette nouvelle classe médicamenteuse et bien juger du rapport bénéfice-risque en raison des effets secondaires non anodins avant toute instauration de traitement.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) HAS. Actualisation du référentiel de pratiques de l'EPS-Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/> (consulté le 30/10/2014)
- (2) Boitard C. Diabète de type 2. Avril 2014 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-2-dnid> (consulté le 12/07/2014)
- (3) Mosbah H., Andreelli F. Physiologie de la sécrétion d'insuline. Médecine des Maladies Métaboliques.2012, 6, 3 : 215-219
- (4) Karaca M., Magnan C. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. Endocrinologie-Nutrition [58044]. 2013.
- (5) Diabetes& Metabolism. février 2007,33, 1-C2 :138
- (6) Guillevin L., 2011. Sémiologie médicale. Deuxième édition. Paris : Lavoisier, 347
- (7) Physiopathologie du diabète de type 2 [en ligne]. Disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.3.html> (consulté le 19/07/2014)
- (8) Item 233 b : Diabète sucré de type 2 [en ligne]. Disponible sur <http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item233b/site/html/cours.pdf> (consulté le 19/07/2014)
- (9) Le moniteur des pharmacies (formation). Le diabète de type 2. 2014 ; cahier II, 3016
- (10) Guillevin L., 2011. Sémiologie médicale. Deuxième édition. Paris : Lavoisier, 348-352
- (11) Schlienger J. Complications du diabète de type 2. La presse médicale.2013, 42, 5 : 839-848.
- (12) Rétinopathie diabétique [en ligne]. Disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/ophtalmo/POLY.Chp.16.html> (consulté le 19/07/2014)
- (13) Néphropathie diabétique [en ligne]. Disponible sur <http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item233c/site/html/cours.pdf> (consulté le 20/07/2014)
- (14) Saïd G., AKOS (Traité de Médecine). 2010. [5-0945]
- (15) Saïd G. Endocrinologie-Nutrition. 2009. [10-366-L-10].
- (16) Neuropathie diabétique [en ligne]. Disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.6.html> (consulté le 20/07/2014)

- (17) Anoaïlia Iulia. Place et impact des incrétines dans la prise en charge du diabète de type 2 dans un service de diabétologie du CHU de Brabois [en ligne].2013. Thèse d'exercice. Pharmacie. Metz. Université de Lorraine. Disponible sur : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2013_ANOAICA_IULIA.pdf
- (18) Ha Van G., Hartemann A., Gautier F. et al. Podologie [27-075-A-05]. 2011.
- (19) Kulenovic A. Le pied diabétique, mécanismes, complications et prise en charge. Soins Gériatrie.2009, 14, 76 : 28-32
- (20) Macroangiopathie diabétique [en ligne]. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.6.3.html> (consulté le 20/07/2014)
- (21) Senet P., Chosidow O. Manifestations cutanéomuqueuses du diabète. Dermatologie [98-866-A-10].2011
- (22) Soell M., Miliauskaite A. Diabète et santé buccodentaire. Médecine des Maladies Métaboliques.2007, 1, 4 :43-49
- (23) Vandemergel X. Bonnes pratiques et actualisation des antidiabétiques oraux. Revue Médicale Bruxelles. 2010,371-376
- (24) Diabetes Prevention Program Research Group : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002 ; 346 : 393-401
- (25) Monnier L., Colette C. Les fondamentaux de l'alimentation dans le diabète de type 2. 2007
- (26) Monnier L., Colette C. Diététique des états diabétiques. Endocrinologie-Nutrition [10-366-R-10]. 2010
- (27) Raguso A., Spada A. et al. L'activité physique dans la prévention et le contrôle du diabète. La revue médicale suisse. 2007,114
- (28) <http://www.afd.asso.fr/diabétique/activite-physique> (consulté le 21/11/2014)
- (29) HAS, 2014. Guide du parcours de soins du diabétique de type 2 [en ligne]. Disponible sur : www.HAS-sante.fr (consulté le 21/11/2014)
- (30) <https://www.ameli-sophia.fr/diabete/mieux-connaître-diabete/examens-de-suivi-recommandes/mesure-de-lhemoglobine-glyquee.html> (consulté le 21/11/2014)
- (31) HAS. 2013. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, Recommandation de bonne pratique [en ligne]. Disponible sur : www.HAS-sante.fr (consulté le 21/11/2014)
- (32) Le moniteur des pharmacies (formation). Iatrogénie : les antidiabétiques 13 cas pratiques. 2011. Cahier II. N°2885
- (33) Zitouni I. Antidiabétiques oraux : les biguanides. L'officiel. 2010, 81 : 34-36

- (34) Foretz M., Hébrard S. et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *Journal of Clinical Investigation*. 2010, 20(7): 2355-69
- (35) Blicklé J-F. Le parcours accidenté de la metformine de l'ombre à la lumière! *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2012, 6, 4 : 358-362
- (36) Blicklé J-F. Traitement du diabète en dehors de l'insuline. *Endocrinologie-Nutrition*. [10-366-R-20].
- (37) Dorosz, 2014. Guide pratique des médicaments, 33^{ème} édition. Paris : Maloine, 742-743
- (38) Vidal 2014 : le dictionnaire. 90^{ème} édition. Paris : Ed. du vidal, 2014,
- (39) Vidal 2014 : le dictionnaire. 90^{ème} édition. Paris : Ed. du vidal, 2014,
- (40) Dorosz, 2014. Guide pratique des médicaments, 33^{ème} édition. Paris : Maloine, pp 744-745
- (41) Dorosz, 2014. Guide pratique des médicaments, 33^{ème} édition. Paris : Maloine, pp 746-747
- (42) Diabetes & Metabolism. Les glinides : le répaglinide. 2007, 33, 1-C2 : 153
- (43) Scheen AJ., Radermecker P. et al. Les incrétinomimétiques et incrétinopotentiateurs dans le traitement du diabète de type 2. *La revue médicale suisse*. 2007, 122
- (44) Deshaies B., Dostie C. Les incrétines. *Le Médecin du Québec*. 2008, 43, 10 : 71-73
- (45) Dorosz, 2014. Guide pratique des médicaments, 33^{ème} édition. Paris : Maloine, 748-749
- (46) Dorosz, 2014. Guide pratique des médicaments, 33^{ème} édition. Paris : Maloine, 750-751
- (47) Choukem SP., Gauthier JF. GLP1 : de la physiologie à l'application thérapeutique. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2007, 42, 4 : 199-206
- (48) Burcelin R., Bertolini M. Caractéristiques physiologiques et pharmacologiques des agonistes des récepteurs au GLP-1 pour le traitement du diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2013, 7, 4 : 331-339
- (49) Bouvenot G., Caulin C. 2012. Guide du bon usage du médicament. 2^{ème} édition. Paris : Lavoisier. 380-381
- (50) Le moniteur des pharmacies (formation). Le diabète de type 1. 2014. Cahier II, N°3014
- (51) Molines L., Darmon P. et al. *Endocrinologie-Nutrition* [56365]. 2013

- (52) Bouvenot G., Caulin C. 2012. Guide du bon usage du médicament. 2^{ème} édition. Paris : Lavoisier. 364-373
- (53) www.vidal.fr/actualites/15647/bydureon-nouvelle-specialite-d-exenatide-a-liberation-prolongee/ (consulté le 26/07/2015)
- (54) Henry N., Sèbe P. Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. Néphrologie [18-001-C-10]. 2008
- (55) Guillevin L., 2011. Sémiologie médicale. Deuxième édition. Paris : Lavoisier, 153
- (56) Le rein et ses fonctions. www.fnair.asso.fr/rein.htm (consulté le 30/07/2015)
- (57) Sauvanet JP. La réabsorption rénale du glucose : une cible pour le traitement du diabète de type 2 ? Médecine des maladies Métaboliques. 2009, 3, 6 : 634-635.
- (58) Girard J. Le rôle du rein dans l'homéostasie du glucose. Médecine des Maladies Métaboliques. 2013, 7, 1 : 41-48
- (59) Charbonnel B. Le rein, un nouvel organe cible des hypoglycémiant. Médecine des Maladies Métaboliques. 2011, 5, S1 : 37-41
- (60) Halimi JM. Inhibiteurs du SGLT2 : mécanisme d'action, effets rénaux et effets sur la pression artérielle. Médecine des Maladies Métaboliques. 2015, 9, 1S1 : 26-29.
- (61) Bonnet F., Sauvanet JP. Inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose de type 2 : une nouvelle approche thérapeutique pour le diabète de type 2 ? Médecine des Maladies Métaboliques. 2009, 3, 4 : 422-429.
- (62) Girard J. Mécanisme d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2. Médecine des Maladies Métaboliques. 2015, 9, 1S1 : 10 -16
- (63) Prié D. Modifications d'activité des transporteurs rénaux du glucose : données moléculaires et pharmacologiques. Médecine des Maladies Métaboliques. 2015, 9, 1S1 : 3-9.
- (64) Guerci B. Les inhibiteurs de SGLT2 : pour quels patients ? Quelle place dans la stratégie thérapeutique ? Médecine des Maladies Métaboliques. 2015, 9, 1S1, 49-58.
- (65) Monnier L. Impact des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 sur la glycémie post-prandiale. Médecine des Maladies Métaboliques. 2015, 9, 1S1 : 17-25
- (66) Franc S. Inhibiteurs du SGLT2. Résultats des études cliniques de phase III : effets glycémiques, pondéraux et tensionnels. Médecine des maladies Métaboliques. 2015, 9, 1S1 : 30-40
- (67) Blicklé JF. La découverte des propriétés glycosuriques de la phloridzine. Médecine des Maladies Métaboliques. 2014, 8, 5 : 544-549

- (68) Blicklé JF. La phloridzine comme modèle expérimental. Médecine des Maladies Métaboliques. 2015, 9 : 100-104
- (69) Beaud F., Pruijm M. et al. Les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 du comme nouveau traitement du diabète : aspects rénaux. Revue Médicale Suisse. 11 : 488-492
- (70) Scheen AJ., Radermecker RP. Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 pour traiter le diabète de type 2. Revue Médicale Suisse. 2011, 7 : 1621-1629
- (71) http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2015/04/23/le-congres-de-leasl-fait-la-part-belle-aux-steatoses-hepatiques-non-alcooliques_752496 (consulté le 09/08/2015)
- (72) Lapuerta P., Zambrowicz B. et al. Development of sotagliflozin, a dual sodium-dependent glucose transporter ½ inhibitor. Diabetes and Vascular Disease Research. 2015, 12, 2 :101-110
- (73) Halimi M. Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) : une nouvelle classe pour le traitement du diabète de type 2. Médecine des maladies Métaboliques. 2015, 9, 1S1 : 1-2
- (74) Scheen AJ. Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique. Inhibiteurs du SGLT2. Médecine des Maladies Métaboliques. 2015, 9, 2 :186-197
- (75) Cherney D., Von Eynatten M. et al. L'inhibition de SGLT2 par l'empagliflozine réduit la microalbuminurie chez les patients atteints de diabète de type 2. Diabetes & amp; Metabolism. 2015, 41, S1 : A108
- (76) Féry F. Les nouveaux antidiabétiques oraux. Revue médicale Bruxelles. 2014,35 :347-355
- (77) Sepulchre E., Radermercker RP. LES inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal : une nouvelle classe thérapeutique dans le diabète de type 2. Journal de Cardiologie. 2013, 25, 7 :429-434
- (78) Gibelin B., Hach T. et al. L'empagliflozine améliore les paramètres glycémiques et les facteurs de risques cardio-vasculaires de patients diabétiques de type 2 : données groupées de quatre études pivots. Diabetes and amp ; Metabolism. 2014, 40, S1 : A97
- (79) Gourdy P. Effets indésirables et sécurité d'emploi des inhibiteurs des SGLT2. Médecine des Maladies Métaboliques. 2015, 9, 1S1 :41-48
- (80) HAS. 2014. Avis de la commission de transparence Jardiance [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/> (consulté le 15/03/2015)
- (81) Roden M., Weng J. et al. On behalf of the EMPA-REG MONO trial investigators Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 1: 208–19
- (82) Ridderstråle M., Svaerd R. et al. EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208 week) phase III trial of

- empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control. *Cardiovasc Diabeto*. 2013;12:129
- (83) Häring HU., Merker L.et al. For the EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as Add-On to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, PlaceboControlled Trial. *Diabetes Care* 2014;37:1650-9
- (84) Häring HU., Merker L.et al. EMPA-REG METSU Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:3396-404
- (85) HAS. 2014. Avis de la commission de transparence Forgixa [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/> (consulté le 15/03/2015)
- (86) Ferrannini et al. Dapagliflozin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients With Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise. *Diabetes Care*.2010,33:2217–2224
- (87) Bailey et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Medicine* Feb 2013
- (88) Nauck et al. Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic ControlWith Metformin. *Diabetes Care* August 4, 2011
- (89) Wilding et al. Long-Term Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving High Doses of Insulin. *Ann Intern Med*. 2012;156:405-415
- (90) HAS. 2014. Avis de la commission de transparence Invokana [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/> (consulté le 15/03/2015)
- (91) Stenlöf K. et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:372-82
- (92) Lavallo-González F. J. et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 2013 56:2582–2592
- (93) Wilding JP. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2013;67:1267-82
- (94) Neal B., Perkovic V. et al. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of JNJ-28431754 on Cardiovascular Outcomes in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am Heart J*. 2013 Aug;166(2):217-223
- (95) Vasilakou D., Karagiannis T. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes : A *Ann Intern Med* 2013 ; 159 : 262-74

- (96) Résumé des caractéristiques du produit Jardiance [en ligne]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf (consulté le 28/07/2015)
- (97) Résumé des caractéristiques du produit Invokana [en ligne]. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150408131591/anx_131591_fr.pdf (consulté le 28/07/2015)
- (98) Résumé des caractéristiques du produit Forgixa [en ligne]. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121112124487/anx_124487_fr.pdf (consulté le 28/07/2015)
- (99) Rosenstock J., Jelaska A. et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. EMPA-REG MDI Trial Investigators. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1815-23
- (100) Medscape France. 2014. Une méta-analyse confirme les promesses des gliflozines dans le diabète de type 2 [en ligne]. Disponible sur <http://www.medscape.fr/> (consulté le 15/07/2015)
- (101) Amouyal C. Inhibiteurs de SGLT-2 : un nouveau concept de thérapeutique des diabètes [en ligne]. Disponible sur : http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2012/01/Amouyal_inhibiteurs.pdf (consulté le 15/07/2015)
- (102) Silvio E., Inzucchi MD. Et al. *Diabetes Care* 2015 ; 38 :140-149
- (103) Scheen J., Paquot N. Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Revue médicale Liège* 2015 ; 70 :3 :122-128
- (104) Medscape France. 2015. Canagliflozine : la FDA renforce sa mise en garde sur le risque de fracture [en ligne]. Disponible sur <http://www.medscape.fr/> (consulté le 15/09/2015)
- (105) CBIP. 2015. Risque d'acidocétose diabétique avec les gliflozines [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cbip.be/Folia/2015/F42F09E.cfm> (consulté le 15/09/2015)
- (106) Medscape France. 2015. L'EMA lance une évaluation du risque d'acidocétose sous gliflozines [en ligne]. Disponible sur : <http://www.medscape.fr/voirarticle/3601492> (consulté le 15/09/2015)
- (107) Medscape France. 2015. Diabète : l'empagliflozine réduit la mortalité CV dans EMPA-REG [en ligne]. Disponible sur : <http://www.medscape.fr/voirarticle/3601783> (consulté le 20/09/2015)
- (108) Tikkanen I., Narko K. et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015 ; 38 :420-428
- (109) kohan E., Fioretto P. et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney International*. 2014,85 :962-971

(110) Inagaki N, Goda M et al. Effects of baseline blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol on safety and efficacy of canagliflozin in japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Adv Ther.2015. Nov ;32(11) :1085-103

(111) Medscape France.2015. Gliflozines : la FDA confirme le risque d'acidocétose et d'infections urinaires graves [en ligne]. Disponible sur : <http://français.medscape.com/voirarticle/3601993> (consulté le 09/12/2015)



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DANIEL STEPHANIE

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 17 | 10 | 2015 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Cune

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : GRESSIER Prénom : BERNARD

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 18 - 12 - 2015
Signature:

Professeur B. GRESSIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Avis du Président de Jury

Nom : DINE Prénom : Thierry

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 18 / 12 / 15
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : DANEL
Prénom : Stéphanie

Titre de la thèse : Place des inhibiteurs du cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2 (SGLT2) dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2

Mots-clés : Diabète de type 2, Complications dégénératives, Essais cliniques, Introgénie, Tolérance, Seuil de réabsorption rénal du glucose

Résumé : Le diabète de type 2 est une maladie insidieuse en constante augmentation. Le diabète de type 2 associe deux anomalies métaboliques : le déficit de l'insulinosécrétion et la diminution de la sensibilité à l'insuline dans les tissus cibles. La pathologie entraîne des complications aiguës et des complications chroniques microvasculaires et macrovasculaires qui sont la première cause de décès chez les patients diabétiques de type 2. La diminution du risque de complication passe par une prise en charge globale associant les règles hygiéno-diététiques, la surveillance biologique et clinique et les traitements médicamenteux. L'arsenal thérapeutique, longtemps limité aux antidiabétiques de première génération (metformine et sulfamides hypoglycémiant), s'est enrichi depuis une petite dizaine d'années avec les gliptines, les incrétinomimétiques et l'arrivée d'une nouvelle classe thérapeutique les inhibiteurs du cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2 ou gliflozines. En effet, le rein joue un rôle dans le métabolisme du glucose et la régulation de la glycémie ce qui en fait une cible pour le traitement du diabète. Les gliflozines par un mécanisme innovant entraînent une glycosurie permettant une baisse de la glycémie et une amélioration de l'hémoglobine glyquée. Ces médicaments apportent des effets bénéfiques comme une perte de poids et une baisse de la pression artérielle mais ce mécanisme original est aussi responsable d'effets secondaires importants comme des infections urinaires et génitales, une hypovolémie, un risque d'acidocétose par exemple. Il ne faut donc pas les banaliser et faire la balance bénéfice-risque avant toute instauration de traitement.

Membres du jury :

Président : Dine Thierry, Professeur de pharmacie clinique, Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Gressier Bernard, Professeur de pharmacologie, Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : Perlik-Monie Mariane, Docteur en pharmacie, Bruille Saint Amand

