

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 3 Octobre 2017

Par Mme MECHELEN Agathe

APPORT DES GLIFLOZINES DANS LA
PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE
TYPE 2

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur : DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique,
Université Lille II, Praticien Hospitalier, Groupe Hospitalier Loos - Haubourdin

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Professeur : GRESSIER Bernard, Professeur de
Pharmacologie, Université Lille II, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières

Assesseur(s) : Madame CEYSSAC Virginie, Docteur en pharmacie, Grande pharmacie de Paris
Lille



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
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
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie

M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

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	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
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.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie

Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
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	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie

M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

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
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	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 accepté être mon conseiller de thèse, ainsi que pour le temps et l'aide que vous m'avez apporté pendant la rédaction de ma thèse.

A Monsieur le Professeur Thierry Dine,
Je vous remercie de présider ce jury de thèse.

A Madame Ceyssac Virginie,
Je te remercie d'avoir accepté de faire partie des membres du jury pour la soutenance de ma thèse. Merci pour l'expérience que tu m'as apporté pendant les premières années de mon cursus en pharmacie.

A Thomas, qui partage ma vie,
Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenu jusqu'au bout.

A mes parents pour leur soutien en toute circonstance,
Merci de m'avoir accompagné, de m'avoir aidé à grandir depuis toutes ces années.
J'en suis là aujourd'hui grâce à vous.

A ma famille,
Merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

A ma belle famille,
Merci pour votre soutien.

A Margaux, mon binôme depuis la première année,
Merci pour ton aide depuis le début de ce long cursus.

A mes amis,
Merci de m'avoir changé les idées quand j'en avais besoin.

A l'équipe de la Grande pharmacie de Paris ainsi que celle de la pharmacie Lievens,
Merci pour l'expérience que vous m'avez apporté.

Liste des abréviations

- ADO : antidiabétiques oraux
- AIT : Accident Ischémique Transitoire
- ALD : Affections de longue durée
- AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
- ARA2 : Antagonistes récepteurs angiotensine 2
- AVC : Accidents Vasculaires Cérébraux
- CHMP : Comité des médicaments à usage humain
- CI : Contre-indication
- CV : Cardiovasculaire
- DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
- DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé
- DFG : Débit de Filtration glomérulaire
- DMO : Densité Minérale Osseuse
- DT2 : Diabète de Type 2
- ETP : Education Thérapeutique du Patient
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HbA1c : Hémoglobine glyquée
- HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
- HTA : Hypertension Artérielle
- GAJ : Glycémie A Jeun
- GIP: Glucose-dependent insulintropic polypeptide
- GLP: Glucagon like peptide
- IAG : Inhibiteurs des alpha-glucosidases
- IDPP4 : Inhibiteurs du dipeptidyl peptidase -4
- IDM : Infarctus du myocarde
- IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
- IMC : Indice de Masse Corporel
- InVS : Institut de Veille Sanitaire
- IR : Insuffisance rénale
- MHD : Mesures hygiéno-diététiques
- OMS : Organisation Mondiale de la santé
- SGLT2 : Co transporteur Sodium Glucose de type 2

Index des figures

Figure 1 Taux standardisés de prévalence du diabète traité, par département en 2009 [4]	20
Figure 2 Schéma explicatif physiopathologie du DT2 [7]	22
Figure 3 : Fond d'œil : Rétinopathie diabétique [11]	24
Figure 4 Les stades de la néphropathie diabétique [12]	25
Figure 5 : Mal perforant plantaire [15]	26
Figure 6 : Pyramide alimentaire chez le patient DT2 [21]	30
Figure 7 Cible des thérapies du diabète de type 2 (HAS, 2014) [24].....	32
Figure 8 : Mécanisme d'action de la metformine [25].....	34
Figure 9 : Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiant [29].....	36
Figure 10 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'alphaglucosides [31]	37
Figure 11 : Mécanisme d'action des glinides [33]	39
Figure 12 : Schéma mécanisme d'action des analogues du GLP1 [38]	42
Figure 13 : Mécanisme d'action des inhibiteurs du DPP-4 [39]	44
Figure 14 : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire [44]	46
Figure 15 : Liste des différentes insulines disponibles en France [46].....	48
Figure 16 : Recommandations HAS du suivi biologique du patient DT2 [48].....	52
Figure 17 : Objectifs glycémiques selon le profil du patient (HAS Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2) [48]	53
Figure 18 Traitement du diabète de type 2 : approche par étape (Met : Metformine, a-GLP1 : agoniste du récepteur du glucagon like peptide 1) [49]	57
Figure 19 : Algorithme du traitement du diabète de type 2 [49].....	58
Figure 20 : Les recommandations HAS 2007 sur l'éducation thérapeutique du patient DT2. [51]	60
Figure 21 : Anatomie du rein [53]	64

Figure 22 : Mécanisme d'action gliflozine [47] [55]	67
Figure 23 : Les gliflozines : Molécules [57]	68
Figure 24 : Variation du taux d'HbA1C [59]	69
Figure 25 : Variation du taux d'HbA1c [60]	70
Figure 26 : Variation du taux d'HbA1c de l'association dapagliflozine + Insuline [62]	72
Figure 27 : Efficacité des gliflozines [9]	82
Figure 28 : Evolution du taux de DMO par rapport au temps [71]	84
Figure 29 : Evolution du taux de DMO au niveau de l'extrémité distale de l'avant bras [71]	85
Figure 30 : Evolution du taux de DMO au niveau de la tête fémorale [71]	85
Figure 31 : Effets indésirables des gliflozines [7]	95
Figure 32 : Spectre mondial des inhibiteurs du SGLT2 [82]	99

Index des tableaux

Tableau 1 : Biguanides disponibles	33
Tableau 2 : Les sulfamides hypoglycémiants	35
Tableau 3 : les inhibiteurs de l'alpha glucosidases.....	37
Tableau 4 : les glinides	38
Tableau 6 : Les analogues du GLP-1	41
Tableau 7 : Les inhibiteurs du DDP-4	43
Tableau 8 : Inhibiteurs de la DPP-4 en association avec la metformine	44
Tableau 9 : Caractéristiques des sujets de l'étude [59]	69
Tableau 10 : Evolution du taux d'hémoglobine glyquée et du poids corporel dans les différents essais cliniques réalisés avec la dapagliflozine chez le patient DT2 [62].....	72
Tableau 11 : Caractéristique des sujets de l'étude [63]	74
Tableau 12 : Résultats de l'étude clinique de l'efficacité de la canagliflozine [63].....	74
Tableau 13 : Caractéristique des patients à l'étude [65]	76
Tableau 14 : Caractéristiques des patients à l'inclusion [66].....	77
Tableau 15 : Résultat de l'étude metformine+empagliflozine versus empagliflozine+glimépiride [66]	78
Tableau 16 : Caractéristiques des patients à l'inclusion [67].....	79
Tableau 17 : Caractéristiques des patients à l'inclusion [68].....	80
Tableau 18 : Caractéristique des patients à l'inclusion (EMPAREG MDI) [69]	81
Tableau 19 : Résultat de l'étude EMPA REG MDI [69]	81
Tableau 20 : Profil de sécurité de la dapagliflozine, effets indésirables [59].....	83
Tableau 21 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (EMPAREG) [73]	86
Tableau 22 : Etude clinique de tolérance de l'empagliflozine [74]	88
Tableau 23 : indication des gliflozines [7]	91
Tableau 24 : indication des gliflozines en cas de nephropathie chronique [7].....	91

Table des matières

Introduction	17
1ère partie : Le diabète de type 2	19
A) Définition	19
B) Epidémiologie	19
1) Prévalence	20
2) Mortalité.....	21
C) Physiopathologie	21
D) Les complications	23
1) Les complications micro-vasculaires (Rétinopathie, néphropathie, neuropathie)	23
2) Les complications macro-vasculaires	27
E) Autres facteurs de risques associés au DT2	28
1) L'HTA (HyperTension Artérielle).....	28
2) Les dyslipidémies.....	28
3) L'obésité	28
F) Prise en charge thérapeutique du DT2.....	29
1) Les mesures hygiéno-diététiques.....	29
a) Les mesures diététiques.....	29
b) L'exercice physique	31
2) Les traitements médicamenteux.....	32
a) Les biguanides	33

b) Les sulfamides	35
c) Les inhibiteurs de l'alpha glucosidases.....	37
d) Les glinides	38
e) Les incrétines (analogues GLP1, inhibiteur du DDP4)	39
f) Insulinothérapies	45
3) Surveillance biologique	50
1) L'auto-surveillance	50
2) L'hémoglobine glyquée HbA1c :.....	50
3) Dépistage des complications rénales	51
4) Suivi des facteurs de risques cardio-vasculaires	51
5) Le suivi médical	52
4) Les recommandations de l'HAS.....	53
1) Les objectifs glycémiques	53
2) La stratégie médicamenteuse	54
G) Education thérapeutique du patient DT2	59
1) Définition et explication de l'ETP	59
2) Application de l'éducation thérapeutique au cas du patient diabétique	61
2 ^{ème} partie : Apport des gliflozines dans la prise en charge du DT2.....	64
A) Physiopathologie des reins.....	64

1) L'anatomie du rein	64
2) Les fonctions du rein	65
3) Le rôle dans l'homéostasie glucidique	65
B) Mécanisme d'action des gliflozines.....	66
C) Les études cliniques d'efficacité des gliflozines	68
a) La Dapagliflozine.....	68
b) La canagliflozine	73
c) L'empagliflozine.....	75
D) Les études cliniques de tolérance des gliflozines.....	82
a) La dapagliflozine	82
b) La canagliflozine	84
c) L'empagliflozine.....	86
E) Pharmacocinétique des gliflozines	88
F) Indications des gliflozines, plan de prise et posologie	89
G) Effets indésirables et contre indications des gliflozines.....	92
H) Les gliflozines en cours d'études	96
E) Les perspectives (molécules en essai).....	99
CONCLUSION	102
Bibliographie	103

Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie complexe, avec une composante génétique et environnementale. Il est fortement associé à l'obésité abdominale et sa prévalence est en constante augmentation dans toutes les régions du monde. Il est souvent intriqué avec d'autres facteurs de risque dont une hypertension artérielle et une dyslipidémie athérogène. On estime que 80% des patients DT2 présentent une obésité et/ou un syndrome métabolique.

Le diabète de type 2 a une physiopathologie combinant un déficit partiel de l'insulino-sécrétion et une insulino-résistance. Il est classiquement traité par des médicaments qui augmentent la sécrétion et/ou l'action de l'insuline, en agissant sur le pancréas, le foie, le muscle et/ou le tissu adipeux.

Ces médicaments peuvent être à l'origine de certaines manifestations indésirables parmi lesquelles une augmentation du poids corporel et un risque d'hypoglycémie. Il existe beaucoup de médicaments pour traiter le diabète de type 2 mais beaucoup de patients ne sont pas équilibrés.

Le rein joue également un rôle dans l'homéostasie glycémique et pourrait constituer une nouvelle cible pour les traitements pharmacologiques destinés au traitement du DT2. Il s'agit des inhibiteurs de SGLT2 (co-transporteurs sodium-glucose de type 2)

Nous aborderons dans un premier temps des rappels généraux sur le diabète : épidémiologie, complications, facteurs de risques, traitements.

Dans une seconde partie, nous développerons l'apport des gliflozines dans la prise en charge des patients DT2. D'une part, il sera rappelé les mécanismes régulant la réabsorption tubulaire du glucose. Ensuite il sera décrit l'intérêt de développer des inhibiteurs sélectifs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Il sera détaillé ensuite les principaux résultats obtenus avec les gliflozines dans les grands essais cliniques contrôlés réalisés chez les patients DT2. Nous verrons que malgré ces études cliniques, il existe des effets indésirables particuliers tels que le risque d'amputations, l'acidocétose...

Pour finir, quelques perspectives seront apportées pour ces antidiabétiques oraux.

Première partie :

Le diabète de type 2

1ère partie : Le diabète de type 2

A) Définition

Le diabète de type 2 peut se définir par une hyperglycémie chronique liée à une insulino-résistance et à une diminution de l'insulino-sécrétion. Cette hyperglycémie chronique entraîne à terme des complications oculaires, rénales, nerveuses, vasculaires et cardiaques.

Le diagnostic de diabète est établi si un patient présente :

- Soit une glycémie à jeun ≥ 1.26 g/l (7.0 mmol /l) à deux reprises
- Soit une glycémie ≥ 2.0 g/l (11.1 mmol/l) 2h après une charge de 75g de glucose, c'est l'HGPO (HyperGlycémie Provoquée par voie Orale)
- Soit une glycémie ≥ 2.0 g/l quelle que soit l'heure, associée à des symptômes du diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement, asthénie, somnolence)

Le diabète de type 2 est une pathologie multifactorielle et repose sur plusieurs éléments clinique non spécifique :

- Age > 40 ans
- Antécédents familiaux de diabète
- Une obésité abdominale, un syndrome métabolique
- Une hypertension artérielle (HTA)
- Une dyslipidémie
- Autres : génétique, diététique, groupe ethnique

B) Epidémiologie

Le diabète est considéré comme une véritable épidémie mondiale. On estime actuellement qu'il touche 285 millions de personnes dans le monde, 30 millions en Europe et 3,5 million en France. Celui de type 2 est de loin le plus fréquent car il représente environ 90% des cas de diabète.

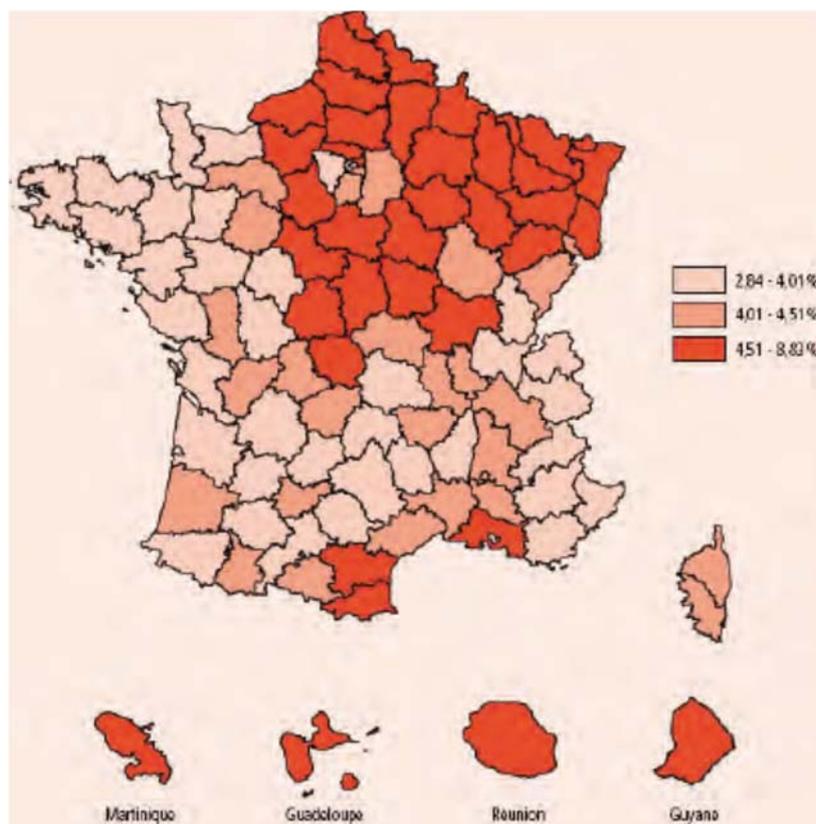
Selon l'OMS :

- En 2012, on estimait que le diabète avait été la cause directe de 1,5 million de décès. [1]
- En 2014, la prévalence mondiale du diabète était estimée à 9% chez les adultes âgés de 18 ans et plus. [2]
- Plus de 80% des décès par diabète se produisent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. [1]
- L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde. [3]
- D'après l'OMS, il est recommandé de prendre en compte le taux d'HbA1c qui doit être supérieur à 6,5% pour effectuer le diagnostic du diabète.

1) Prévalence

L'incidence du diabète de type 2 augmente de façon globale, et en particulier avec l'âge. La maladie se manifeste généralement après 40 ans et elle est diagnostiquée à un âge moyen proche de 65 ans. L'incidence est maximale entre 75 et 79 ans avec 20% des hommes et 14% des femmes traités pour cette maladie. Cependant, le diabète de type 2 touche aussi des sujets plus jeunes, y compris des adolescents, voire des enfants.

Figure 1 Taux standardisés de prévalence du diabète traité, par département en 2009 [4]



En France, en 2013, plus de 3 millions de personnes prenaient un traitement médicamenteux pour leur diabète (soit 4,7% de la population). A cela, s'ajoutent les personnes diabétiques qui s'ignorent. Cette prévalence ne cesse d'augmenter en France, particulièrement chez les hommes, les jeunes (<20 ans) et les plus âgés (>80 ans). Toutefois, cette progression enregistre un ralentissement depuis 2009 : le taux de croissance annuel moyen était de 5,4 % sur la période 2006-2009 et de 2,3 % sur la période 2009-2013. La majorité de ces personnes sont diabétiques de type 2 non insulino-dépendantes (76 %). Elles représentent 92 % des cas de diabète traité. Le diabète de type 1 représente 6% des cas de diabète traité. La tendance est plus marquée dans certaines populations, notamment dans les départements d'Outre-mer et les départements les moins favorisés d'un point de vue socio-économique. Cette augmentation est liée au vieillissement de la population, à l'augmentation de l'espérance de vie des diabétiques ou encore à une hygiène de vie plus délétère.

2) Mortalité

En France, les causes de décès d'une personne sont inscrites sur le certificat de décès. Tous les certificats sont ensuite centralisés et analysés au Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (CépiDc). Les causes médicales décrites dans ces certificats sont, par définition, les maladies qui ont entraîné directement le décès ou contribué au décès.

Chaque année, le diabète est mentionné environ 30 000 fois soit 6% des certificats de décès. Ce chiffre est très probablement sous évalué car le diabète n'est souvent responsable du décès qu'indirectement.

L'étude Entred [5] effectuée entre 2001 et 2006 suivait 9 101 patients diabétiques et s'intéressait au nombre de décès survenus dans cette cohorte. Pendant ces 5 années, il y a eu 1388 décès soit 15% de la cohorte.

L'analyse de ces décès montre que la mortalité est plus élevée chez les hommes que chez les femmes diabétiques. Une complication macro-vasculaire est présente dans 60% des certificats de décès. Le tabagisme constitue un facteur fréquemment associé au décès. Le traitement par insuline également, mais celui-ci est davantage le marqueur d'un diabète ancien ou grave. Parmi les décès précoces liés au diabète (avant 70 ans), la mortalité est plus importante chez les hommes, les personnes ayant un faible niveau d'études et les personnes vivant seules. Ces inégalités sociales face à la mort se retrouvent également dans la population générale.

C) Physiopathologie

Le diabète est une maladie chronique d'évolution lente. Sa physiopathologie débute plusieurs années avant que le diagnostic de diabète soit porté.

L'hyperglycémie est longtemps asymptomatique et la maladie est souvent découverte de façon fortuite à l'occasion d'une prise de sang, ou en cas de complication.

L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le diabète de type 2 est l'insulino-résistance qui entraîne en réponse un hyperinsulinisme. Par la suite, il apparaît une insulino-déficience responsable de l'hyperglycémie.

- L'insulino-résistance

Tout d'abord, une insulino-résistance qui siège au niveau des tissus périphériques et du foie. Cette insulino-résistance se traduit dans les tissus périphériques par une diminution de la sensibilité des récepteurs à l'insuline et une diminution de la réponse de ces récepteurs une fois que l'insuline s'y est fixée. Puisque l'insuline permet de faire rentrer le glucose dans les cellules, cette insulino-résistance entraîne une augmentation de la concentration sanguine en glucose soit une hyperglycémie.

Cette insulino-résistance n'est pas responsable du diabète si elle est isolée (pas de déficit d'insulino-sécrétions) comme c'est le cas chez de nombreux patients obèses qui présentent uniquement un hyperinsulinisme réactionnel témoignant de la compensation du pancréas. L'insulino-résistance serait due à priori à des causes essentiellement environnementales (alimentation et sédentarité) mais aussi génétiques.

- L'insulino-sécrétion

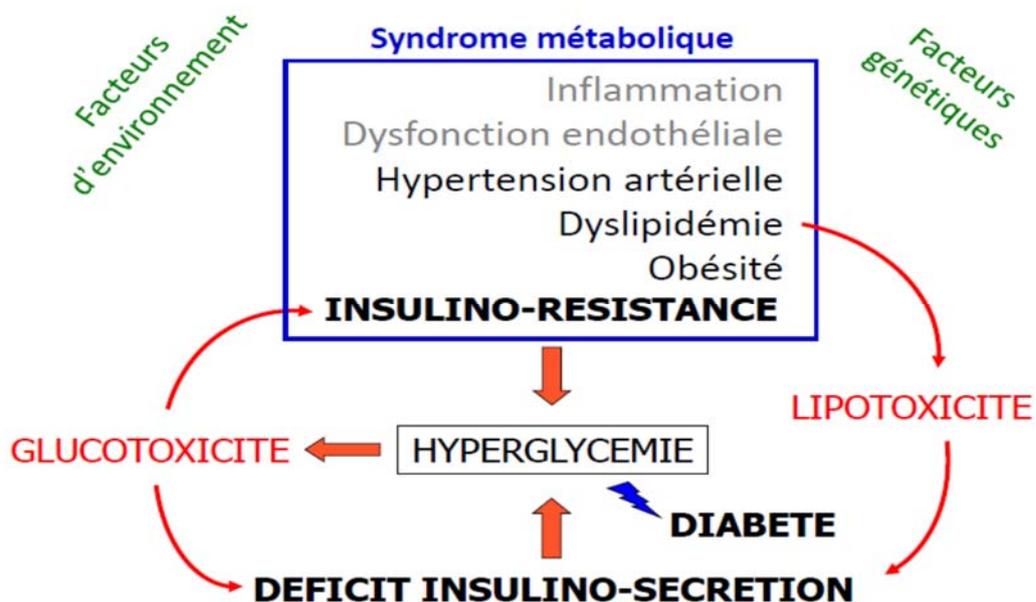
En parallèle, il existe un déficit de l'insulino-sécrétion lié à une atteinte des cellules β de Langerhans. Ces cellules, qui permettent la sécrétion d'insuline, ont perdu en moyenne 50% de leur masse au moment du diagnostic du diabète. Cette destruction des cellules β serait liée à des phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité.

Ainsi, l'hyperglycémie étant toxique pour les cellules β , il existe un cercle vicieux : l'hyperglycémie majore la destruction des cellules β , ce qui diminue l'insulinémie et majore encore l'hyperglycémie.

A ces deux premiers phénomènes se surajoute, après quelques années, une augmentation de la production hépatique de glucose. Cette dernière a aussi tendance à aggraver cette hyperglycémie.

Il existe un délai d'environ 10 à 12 ans entre le début de la destruction cellulaire β et le diagnostic de diabète. Ceci explique la possibilité de complications dégénératives existant déjà lors du diagnostic de diabète. [6]

Figure 2 Schéma explicatif physiopathologie du DT2 [7]



D) Les complications

Une hyperglycémie prolongée (concentration élevée de glucose dans le sang) entraîne des complications graves à long terme. Elle est d'autant plus insidieuse qu'elle est le plus souvent asymptomatique. Ces complications peuvent survenir après plusieurs années de déséquilibre glycémique (souvent après 10 à 20 ans).

L'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [8] est une étude multicentrique prospective, randomisée et comparative qui sert de référence pour la prise en charge du diabète de type 2. Cette étude a duré en moyenne 10 ans et a pris en charge plus de 4000 patients dont le diagnostic de diabète venait d'être établi. Elle a comparé l'apparition des complications micro et macro vasculaires en fonction d'un traitement hypoglycémiant intensif ou conventionnel. Les résultats ont très clairement démontré que l'obtention d'un contrôle glycémique strict est nécessaire pour prévenir les complications.

L'UKPDS a également montré que la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires associés au diabète (HTA, dyslipidémie, tabac) est, elle aussi, indispensable.

1) Les complications micro-vasculaires (Rétinopathie, néphropathie, neuropathie)

Elles sont spécifiques au diabète. L'hyperglycémie atteint essentiellement les micro-vaisseaux de la rétine, du rein et du système nerveux. L'apparition de ces complications est corrélée à la durée d'exposition à l'hyperglycémie chronique et à son taux. L'étude UKPDS [8] montre que l'incidence des complications micro-vasculaires est exponentielle selon le taux d'HbA1c avec une valeur seuil à 7%.

- La rétinopathie

La rétinopathie diabétique (atteinte des yeux : œil et rétine) est une grave complication du diabète qui touche 50% des patients diabétiques de type 2. Les yeux sont particulièrement sensibles à l'atteinte des petits vaisseaux. En France, la rétinopathie diabétique est la première cause de cécité avant 65 ans.

La rétinopathie diabétique est une des micro-angiopathies qui associe deux types de lésions:

- Les occlusions capillaires rétinienne, à l'origine de l'ischémie rétinienne, et de sa complication, la néovascularisation pré-rétinienne.
- La rupture de la barrière hémato-rétinienne interne, source de diffusion, conduisant à l'œdème maculaire qui peut désormais être l'objet d'une quantification par tomographie en cohérence optique (OCT).

L'apparition d'une rétinopathie est associée à un mauvais contrôle glycémique et à l'existence d'une hypertension artérielle.

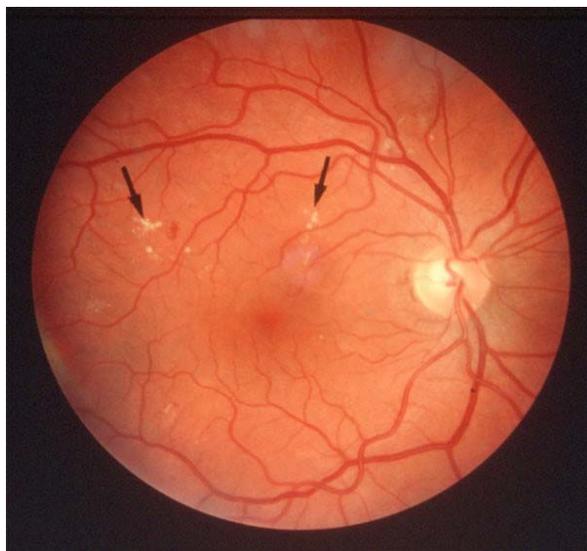
La rétinopathie reste silencieuse pendant de nombreuses années et les signes cliniques n'apparaissent qu'au stade de complications (néovascularisation rétinienne, œdème maculaire).

D'après l'HAS [9], un examen ophtalmologique avec un fond d'œil est nécessaire au moment du diagnostic, puis il faut le réitérer chaque année. L'étude Entred 2007 [10] montre que seulement 50% des patients ont bénéficié d'une consultation ophtalmologique dans l'année 2007. La fréquence de la rétinopathie diabétique est estimée à 7.9%.

Ce chiffre tiré également de l'étude Entred 2007 [10] est probablement sous estimé car il provient des déclarations des médecins traitants et ceux-ci soulignent qu'ils disposent rarement d'un compte rendu transmis par l'ophtalmologiste.

Cette étude estime que 3,9% des diabétiques ont perdu l'usage d'un œil (soit 86 000 personnes) et que 16,6% ont eu recours à un traitement par laser (soit 365 000 personnes).

Figure 3 : Fond d'œil : Rétinopathie diabétique [11]



- La néphropathie

L'atteinte rénale du patient diabétique est complexe car elle associe plusieurs phénomènes :

- l'hyperglycémie chronique provoque des lésions micro-vasculaires semblables à celles de la rétinopathie
- l'obésité fréquemment associée au diabète de type 2 entraîne une hyperfiltration
- l'HTA, la dyslipidémie et le tabac entraînent un athérome sur les artères rénales
- une atteinte interstitielle séquellaire d'infections urinaires hautes souvent passées inaperçues.

Toutes ces atteintes peuvent conduire à une insuffisance rénale chronique terminale qui imposera de greffer ou de dialyser le patient.

En 2007, 0,3% des patients diabétiques étaient greffés ou dialysés d'après l'étude Entred (soit environ 9000 diabétiques). Le débit de filtration glomérulaire, estimé à partir de la créatinémie selon l'équation du MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) n'était pas connu dans 15% des cas. Il était normal dans 23% des cas (clairance calculée > 90ml/min). 43% des patients présentaient une insuffisance rénale légère (clairance calculée comprise entre 60 et 90 ml/min) et 19% présentaient une insuffisance rénale avérée (clairance calculée < 60 ml/min).

L'HAS [9] recommande un dépistage du risque rénal tous les ans qui doit comprendre une créatinémie et une recherche de micro-albuminurie. Toujours d'après l'étude Entred de 2007[10], la créatinémie est dosée dans 83% des cas (+ 8 points par rapport à 2001) mais la recherche de micro-albuminurie est effectuée seulement dans 28% des cas. Cependant, elle est en progression de 7 points par rapport à 2001.

Toutefois ce chiffre ignore les médecins qui pratiquent une recherche de protéinurie par bandelettes réactives au sein de leur cabinet.

Dès l'apparition d'une micro-albuminurie (de 30 à 300 mg/24h), il est recommandé d'insister sur l'équilibre tensionnel et de prescrire un IEC (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou un ARA2 (Antagonistes du Récepteur de l'Angiotensine 2) pour réduire le débit urinaire d'albumine.

Figure 4 Les stades de la néphropathie diabétique [12]

<p>Stade I : néphropathie fonctionnelle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la taille des reins et du volume glomérulaire • Augmentation de la filtration glomérulaire de 20 à 40 % • Pression artérielle normale • Albuminurie normale
<p>Stade II : lésions rénales histologiques sans traduction clinique</p>
<p>Stade III : néphropathie incipiens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la filtration glomérulaire • Augmentation de l'albuminurie > 20mg /min (croissance annuelle de 20 à 50 %) • Augmentation annuelle de la pression artérielle de 3 à 4 mmHg
<p>Stade IV : néphropathie clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus • Hyalinose artériolaire (artéroles glomérulaires afférente et efférente) • Diminution de la filtration glomérulaire • Protéinurie croissante • Hypertension artérielle (> 140/90 mmHg)
<p>Stade V : Insuffisance rénale terminale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obstructions glomérulaires • Filtration glomérulaire < 10 mL/min • HTA (hypertension artérielle) volodépendante

- La neuropathie périphérique et les complications podologiques

La neuropathie diabétique est une complication très fréquente. Elle peut toucher le système nerveux périphérique et le système nerveux autonome.

Pour le système nerveux périphérique, l'atteinte la plus fréquente est la polyneuropathie sensitivomotrice des membres inférieurs. Elle est classiquement symétrique et ascendante d'où le nom dit « en chaussette ». Elle est le plus souvent asymptomatique et découverte lors d'un examen systématique. Son diagnostic se fait grâce au test du monofilament de Semmes-Weinstein de 10 g. Les troubles de la sensibilité qui accompagnent la neuropathie (associée aux troubles vasculaires) sont responsables d'une grande morbidité au niveau du pied.

Environ 50 % des diabétiques de type 2 présentent une neuropathie et leurs pieds sont plus à risque de s'ulcérer. La neuropathie entraîne une diminution voire une perte de la sensibilité du pied. Cela a pour conséquence une déformation de celui-ci avec des troubles de la marche et de la posture. Ces troubles entraînent une modification des points d'appui au sol et une hyperkératose réactionnelle physiologique apparaît alors. La peau s'ulcère (stade souvent précédé d'hémorragies sous-cutanées).

Le patient étant privé de sensibilité continue à marcher sur des pieds ulcérés nuisant à la cicatrisation. Ces ulcères sont également favorisés par des traumatismes mineurs liés au port de chaussures inadaptées, à la marche pieds nus ou encore à une blessure aiguë passée inaperçue.

En effet, les pieds des patients diabétiques sont fortement exposés au risque d'ulcérations ou au développement de plaies qui peuvent conduire à une amputation. En 2007, 1.5% des patients diabétiques ont subi une amputation et 9.9% ont présenté un mal perforant plantaire (encore actif ou cicatrisé). [13]

L'HAS [14] recommande un examen des pieds par le médecin généraliste à chaque consultation à la recherche d'une mycose, d'une plaie ou d'un trouble trophique. Le test au mono-filament est recommandé une fois par an.

Il existe 4 grades pour classer les pieds des patients diabétiques :

- Grade 0 (risque faible) : ni neuropathie, ni artérite. Un examen annuel des pieds est suffisant.
- Grade 1 (risque moyen) : neuropathie sensitive isolée, définie par la perte de sensation au mono-filament de 10 g. Un examen des pieds et des chaussures doit être effectué à chaque consultation par le médecin traitant ou le podologue, avec une éducation du patient et des conseils d'hygiène.
- Grade 2 (risque élevé) : neuropathie associée à une déformation du pied et/ou à une artérite. En plus des mesures nécessaires pour le Grade 1, il est conseillé :
 - de faire dresser un bilan par un podologue puis des soins de podologie réguliers.
 - de prescrire une paire d'orthèses plantaires réalisées sur mesure par un podologue, en présence de callosités ou troubles statiques.
 - de prescrire si nécessaire une paire de chaussures pour pieds sensibles ou de chaussures thérapeutiques de série.
- Grade 3 (risque très élevé) : antécédent d'amputation ou d'ulcération d'un pied ayant duré plus de 3 mois. En plus des mesures nécessaires pour le grade 1 et 2, il faut un bilan annuel réalisé par une équipe spécialisée.

Figure 5 : Mal perforant plantaire [15]



Depuis décembre 2007, la sécurité sociale rembourse les soins podologiques pour les patients diabétiques à raison de 4 séances par an pour les patients grade 2 et de 6 séances par an pour les patients en grade 3.

Pour le système nerveux autonome, les atteintes sont très variées. Elles peuvent toucher le système cardiovasculaire (hypotension orthostatique, tachycardie) le système digestif (gastroparésie), le système génito-urinaire (dysfonction érectile) ou encore entraîner des troubles sudoripares.

2) Les complications macro-vasculaires

L'hyperglycémie chronique entraîne une atteinte également des plus gros vaisseaux et favorise la survenue de complications cardiovasculaires comme des lésions coronariennes, l'AOMI (Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs), l'artériopathie des troncs supra-aortiques, les AIT (Accident Ischémique Transitoire) ou les AVC (Accidents Vasculaires Cérébraux).

Toujours d'après l'étude Entred [13], en 2007, un antécédent d'angor ou d'infarctus du myocarde était présent chez 16.7% des personnes diabétiques, 13.9% avaient subi une revascularisation coronarienne, 6.3% présentaient un antécédent d'insuffisance cardiaque et 5% un AVC.

En 2007, 28% des patients hospitalisés pour une pathologie coronarienne sont diabétiques. L'étude UKPDS [9] (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a suivi 4000 patients pour qui le diagnostic de diabète venait d'être posé. En résumé, cette étude compare la survenue de complications entre un groupe de patients traités par le schéma thérapeutique dit conventionnel (régime +/- metformine et objectif GAI < 15mmol/L et TA < 15/9) et un groupe de patients traités par un schéma thérapeutique intensif (utilisation de sulfamide et insuline et objectif GAI < 6 mmol/L et TA < 14/8). Le suivi s'est fait sur 12 ans au Royaume Uni. Les résultats de l'étude montrent qu'au moment du diagnostic, un patient sur 2 présentait déjà une complication liée au diabète.

Chez 30% des patients, au moins une autre complication survenait dans les 10 ans de suivi en plus de celles déjà présentes au moment de l'inclusion.

Quelque soit le groupe, après 12 ans de suivi :

- 22% des patients ont développé au moins une complication macro-angiopathique (IDM : 12.8%, AVC : 4.2% ou angor)
- 1,1% des patients ont subi une amputation.

En ce qui concerne les complications micro-vasculaires :

- 12% des patients ont eu besoin d'une photocoagulation rétinienne ou ont eu une hémorragie intra-vitréenne
- 0,7% des patients ont développé une insuffisance rénale

Ces lésions se forment conjointement avec les autres facteurs de risques cardio-vasculaires comme le HTA, la dyslipidémie, le tabac ...

E) Autres facteurs de risques associés au DT2

1) L'HTA (HyperTension Artérielle)

Selon les études, 60 à 80% des patients sont hypertendus.

D'après l'UKPDS [8], 39% des patients sont hypertendus au moment de la découverte du diabète. Cette étude montre également qu'il existe une corrélation importante entre le niveau de pression artériel et la survenue de complications micro-angiopathiques (rétinopathie et néphropathie) mais avec un effet cependant moins fort que pour le contrôle glycémique.

Le contrôle tensionnel (TA <14/8) permet de diminuer de 25% le risque de complications micro-angiopathiques, de 15% le risque d'infarctus et de 13% la mortalité toutes causes confondues. Le risque de complications macro-vasculaires augmente de manière linéaire et continue avec l'augmentation des chiffres tensionnels. La tension artérielle recommandée pour les patients diabétiques est inférieure à 130/80 mmHg. D'après l'étude Entred [13], seuls 14% des patients atteindraient cet objectif, 45% auraient entre 130-80 et 140-90 et environ 35% auraient des chiffres tensionnels supérieurs à 140-90.

2) Les dyslipidémies

Toujours d'après l'étude Entred [13], 40% des patients sont traités pour une dyslipidémie. Le taux moyen de LDL est estimé à 1.06 g/l, le HDL à 0.52g/l et les triglycérides à 1.52g/l. De nombreuses études ont montré l'intérêt de l'utilisation de statine pour abaisser le taux de LDL cholestérol pour réduire le risque de pathologies cardiovasculaires.

3) L'obésité

L'étude Entred [13] estime que seuls 20% des diabétiques sont de corpulence normale (IMC < 25kg/m²), que 39% sont en surpoids (25kg/m²<IMC<29kg/m²) et que 41% sont obèses (IMC >30kg/m²). L'IMC moyen des personnes diabétiques est de 29.5kg/m². Ces chiffres sont en augmentation entre l'étude de 2001 et celle de 2007. Ces chiffres sont conformes avec les résultats de l'étude OBEPI (réseau de surveillance de l'obésité en France) [14] qui estime en 2009 que 32% des français de plus de 18 ans sont en surpoids et que 14.5% sont obèses.

Cela représente une augmentation de l'obésité d'environ 6% tous les ans depuis 12 ans. La prévalence du diabète croît avec l'IMC. Le surpoids multiplie par trois la prévalence du diabète et l'obésité par 7. C'est essentiellement l'obésité androïde (augmentation du périmètre abdominal) qui est associée au diabète, souvent dans un contexte de syndrome métabolique.

Le diagnostic de syndrome métabolique est posé par la présence d'au moins trois des anomalies suivantes :

- Une obésité avec IMC > 30 kg/m²
- obésité abdominale (androïde) : tour de taille 102 cm chez l'homme, 88 cm chez la femme
- hypertriglycéridémie >1,45 g/l
- taux bas de HDL-cholestérol (<35 mg/dl chez l'homme et < 40 mg/dl chez la femme)
- une HTA
- glycémie à jeun >1,10 g/l

Le syndrome métabolique multiplie par 4 le risque de faire un accident cardiovasculaire. Le rôle de l'insulino-résistance est très important : elle induit une dysfonction de l'endothélium vasculaire et une lipotoxicité, en faveur de la progression de l'athérosclérose.

F) Prise en charge thérapeutique du DT2

1) Les mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques sont la pierre angulaire du traitement du diabète. Elles permettent à la fois de contrôler les perturbations de l'équilibre glycémique et de prévenir l'apparition des complications micro et macro-vasculaires.

a) Les mesures diététiques

Une grande majorité des patients diabétiques de type 2 sont en surcharge pondérale ou obèses.

Un régime hypocalorique modéré leur est alors conseillé. Une perte de poids d'environ 5 à 10% permet de mieux contrôler la glycémie et parfois de se passer de médicaments pendant plusieurs mois voir des années. L'objectif de perte pondérale se situe entre 2 à 4 kg / mois.

Cela permet une baisse glycémique progressive et soutenue dans le temps.

A l'inverse le patient diabétique de type 2 à poids normal ne relève pas d'une réduction des apports énergétiques globaux. Pour une observance correcte, les mesures diététiques doivent être simples, réalistes, adaptées à chaque patient en fonction de son âge, son poids, son mode de vie. Une enquête alimentaire est vivement conseillée pour repérer les habitudes alimentaires du patient, ses erreurs et voir comment les corriger.

La revue Prescrire [19] recommande, pour les patients diabétiques, une alimentation qui se rapproche du régime méditerranéen traditionnel. Le patient doit faire attention aux aliments qui contiennent beaucoup de calories et à ceux qui contiennent des graisses dites saturées (qui augmentent le risque d'accident cardio-vasculaire) comme le beurre, le saindoux, la graisse de canard ou d'oie, la crème fraîche, la margarine. Il faut préférer les huiles d'olive ou de colza.

Il n'est pas nécessaires de se priver totalement de sucre ou d'aliments sucrés mais ils contiennent souvent beaucoup de calories et calment peu la faim. A l'inverse, il est conseillé de manger des féculents ou du pain à chaque repas en préférant les légumes secs et les céréales complètes. Les fruits et légumes sont conseillés ainsi que les produits laitiers et les viandes non grasses (comme les volailles) ou le poisson.

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 postprandiaux ou limiter le risque d'hypoglycémie lié au traitement.

Il faut faire attention à ne pas consommer seul un aliment riche en glucides mais l'associer au cours d'un repas équilibré apportant aussi des lipides et des protéines pour diminuer la charge hyperglycémique de l'aliment.

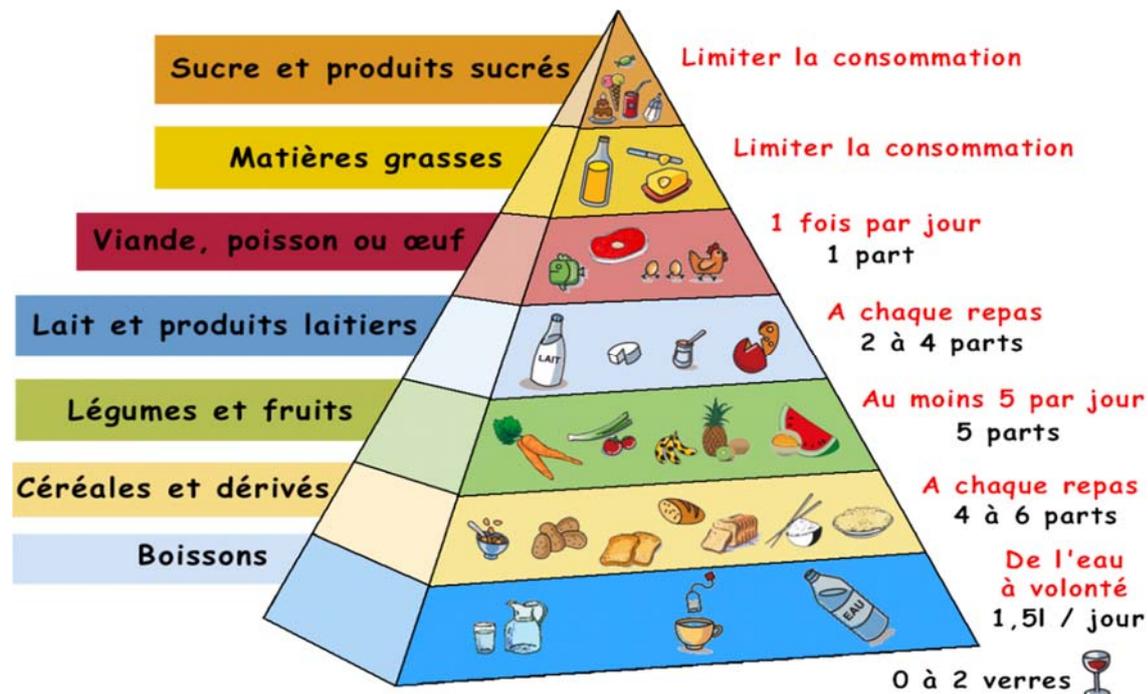
Pour les glucides, il faut privilégier les aliments à index glycémique bas qui vont être métabolisés avant d'être absorbés permettant une augmentation lente du glucose dans le sang tels que des féculents, le lait, les fruits et légumes.

Pour les protéines, il faut préconiser les viandes maigres et les poissons.

D'autre part, il faut faire attention à la consommation de sel afin d'éviter une hypertension ainsi que la consommation d'alcool.

Ce rééquilibrage alimentaire est instauré pendant une durée de six mois. Si les résultats ne sont pas satisfaisants, un traitement antidiabétique est initié. [20]

Figure 6 : Pyramide alimentaire chez le patient DT2 [21]



b) L'exercice physique

C'est une partie intégrante du traitement en complément des mesures diététiques et du traitement médicamenteux s'il a lieu. Les études [22] montrent que l'exercice physique permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques (permettant un meilleur contrôle glycémique) et contribue également à corriger les facteurs de risques associés (HTA, dyslipidémie).

Il doit être régulier, d'intensité modérée et de durée raisonnable pour permettre une observance correcte. Une activité physique comme la marche pied pendant 30 min 3 fois par semaine serait suffisante.

Il faut penser à dépister une rétinopathie, une atteinte coronarienne ou des pieds, avant toute recommandation d'activité physique.

Quelques conseils sont à donner au patient diabétique pour la réalisation d'une activité physique :

- Contrôler la glycémie avant et après l'effort ;
- Avoir trois sucres toujours sur soi (ou équivalent) ;
- Réaliser un échauffement (cinq à dix minutes) avant la pratique sportive ;
- Réaliser une hydratation suffisante avant et après l'exercice ;
- Pratiquer l'activité physique avec une tierce personne.

Certaines activités sont à éviter ou à privilégier en fonction du profil du patient.

Les activités douces ou d'endurance sont recommandées dans lesquelles les muscles ont toujours assez d'oxygène pour brûler le glucose telles que la natation, la gymnastique, la marche soutenue, le ski de fond, le footing, le golf.

L'activité physique ne se limite pas au sport, c'est aussi l'activité quotidienne (marche, jardinage, prendre les escaliers au lieu de l'ascenseur); pour être efficace, il faut qu'elle soit prolongée et quasi quotidienne.

Les arguments en faveur des bénéfices de l'exercice physique sont avant tout physiopathologiques, en effet l'exercice physique a un effet « insuline like » au niveau musculaire en augmentant le transport intracellulaire de glucose ainsi que son métabolisme pour fournir l'énergie nécessaire au travail musculaire, de plus au niveau musculaire il y a reconstitution des réserves en glycogène après l'effort.

Tout ceci va entraîner une réduction de l'hyperglycémie. De plus en fonction du type d'activité physique, on assiste à un développement de la masse musculaire ainsi qu'à une augmentation de la densité capillaire des muscles striés et une réduction du stockage des lipides intramusculaires.

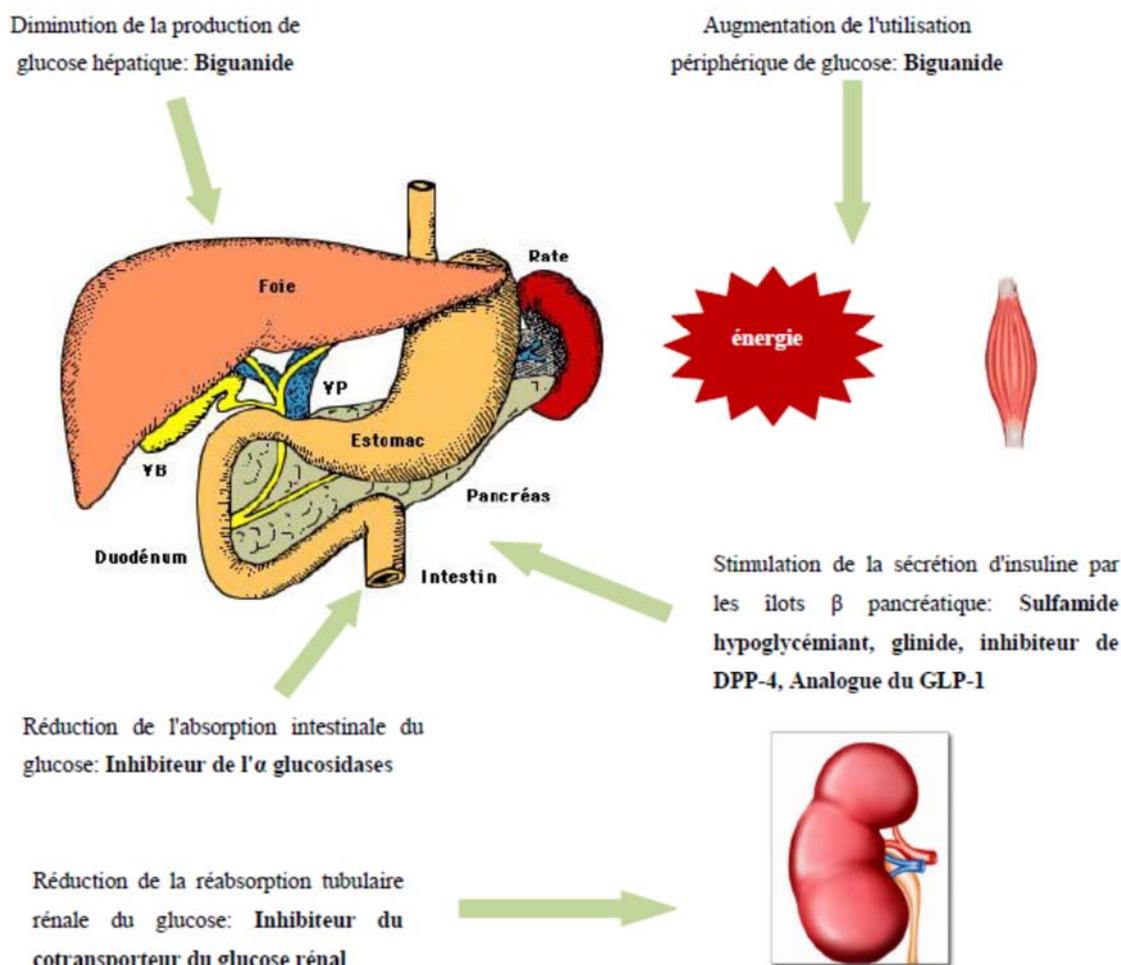
2) Les traitements médicamenteux

Il ne faut pas oublier que le traitement du diabète de type 2 ne repose pas seulement sur la diminution de la glycémie, mais qu'il s'agit d'une maladie chronique nécessitant une prise en charge globale avec le contrôle des différents facteurs de risque.

De nos jours, il existe un large éventail de médicaments utilisés dans le traitement du diabète de type 2. On distingue 8 familles d'hypoglycémiantes :

- Les biguanides ;
- Les sulfamides hypoglycémiantes ;
- Les inhibiteurs des alpha-glucosidases ;
- Les glinides ;
- Les analogues du GLP-1 (analogue du Glucagon-like peptide 1) ;
- Les inhibiteurs de la DPP-4: (inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4) ;
- Les nouveaux antidiabétiques oraux : Les inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose type 2 (SGLT2) ou GLIFLOZINES qu'on détaillera en deuxième partie
- L'insuline, dans les cas les plus évolués.

Figure 7 Cible des thérapies du diabète de type 2 (HAS, 2014) [24]



a) Les biguanides

La metformine (1-1 diméthylbiguanide) (Glucophage®, Stagid®) est la seule molécule de cette classe.

Tableau 1 : Biguanides disponibles

DCI	Spécialité	Présentation	Durée d'action	Administration
Metformine (chlorydrate)	Glucophage®	500-850-1000mg	6h	Pendant ou en fin de repas
Metformine (embonate)	Stagid®	700mg	3h	Pendant ou en fin de repas

Mécanisme d'action :

La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiant, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hypoglycémie. En revanche pour agir la metformine a besoin d'une sécrétion résiduelle d'insuline.

Elle peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes :

- en réduisant la production hépatique de glucose, en inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse ;
- au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose ;
- enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

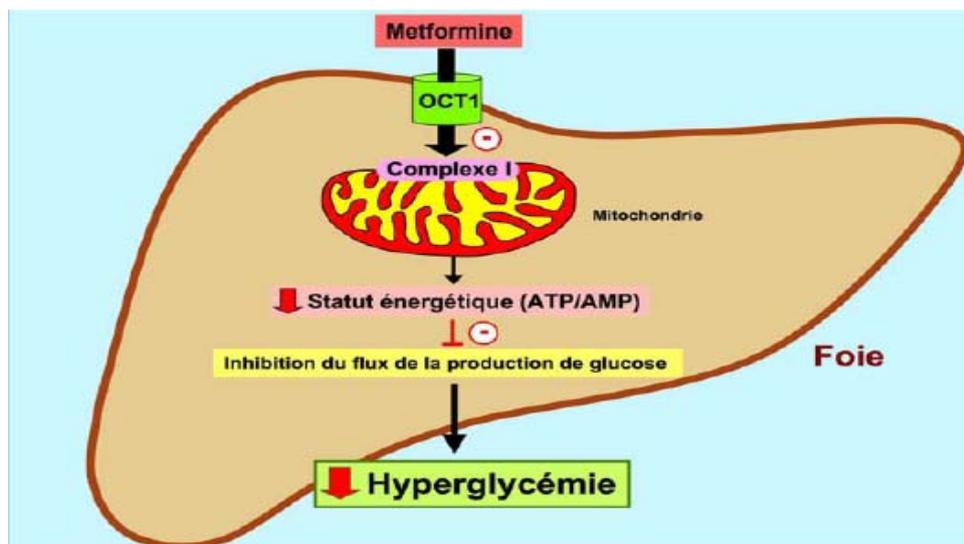
La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase.

La metformine agit en inhibant la production de glucose hépatique par un mécanisme énergétique en modifiant le fonctionnement des mitochondries. Les mitochondries sont des organites cellulaires produisant de l'énergie sous forme d'ATP (Adenosine TriPhosphate). Pour que la formation de glucose par le foie soit possible, il faut un apport important d'énergie sous forme d'ATP. La metformine entraîne une diminution modérée de la production d'ATP dans les cellules du foie. Ce qui entraîne une diminution de glucose hépatique.

Elle aurait également des effets favorables sur le métabolisme des lipoprotéines. Elle permet de faire baisser de 1,5% l'HbA1c en moyenne et est généralement bien tolérée.

Elle n'entraîne pas de prise pondérale au long cours, voire on observe même parfois une réduction du poids liée à un certain effet anorexigène de la metformine. Elle pourrait entraîner une baisse des triglycérides et un peu du cholestérol total.

Figure 8 : Mécanisme d'action de la metformine [25]



Effets secondaires :

La metformine donne peu d'hyperglycémie en monothérapie.

- L'acidose lactique est l'effet secondaire le plus grave mais reste exceptionnel (<1 pour 100 000 patients traités). En effet, les biguanides inhibent la néoglucogenèse hépatique et rénale et provoquent en même temps une surproduction de lactates par l'intestin. L'acidose lactique se produit lorsqu'il y a accumulation des biguanides dans l'organisme (en cas d'insuffisance rénale par exemple). Les facteurs qui favorisent cette accumulation sont : l'insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, les situations d'hypoxie, la consommation d'alcool.
- Les troubles digestifs sont nombreux : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales. Elle est la première cause de diarrhées chez le patient diabétique.

Contre-indication :

Elle est contre indiquée en cas de grossesse ou d'allaitement, d'insuffisance rénale sévère ($cl < 30 \text{ ml/min}$), d'insuffisance hépatique, d'intoxication alcoolique aiguë, de décompensation acido-cétosique, de pré-coma diabétique, de pathologie aiguë pouvant altérer la fonction rénale (déshydratation, fièvre, état infectieux) ou d'hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque ou respiratoire).

En cas d'insuffisance rénale modérée ($cl > 30 \text{ ml/min}$ et $cl < 60 \text{ ml/min}$), la posologie de la metformine est divisée en deux.

Les biguanides doivent être interrompus 48h avant toute anesthésie générale ou tout acte radiologique iodé et ne doit être repris que 48h après pour éviter l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë. Ce traitement est relativement peu coûteux.

Plan de prise :

La metformine est à prendre pendant ou en fin de repas.

Chez le sujet âgé, il est recommandé par l'HAS d'utiliser avec prudence la metformine et de respecter scrupuleusement les contre-indications, notamment l'insuffisance rénale.

[26][27]

b) Les sulfamides

On différencie les sulfamides de première génération et de seconde génération :

- **Les sulfamides de première génération** : Cette classe n'est plus commercialisée sur le marché français en raison d'un risque élevé d'hypoglycémie.
- **Les sulfamides de seconde génération** : glipizide, gliclazide, glibenclamide et glimépiride. [28]

Les sulfamides de deuxième génération se différencient par une demi-vie beaucoup plus courte et une plus grande puissance pharmacologique. Il existe également des sulfamides de deuxième génération à libération prolongée comme le glipizide LP (Ozidia®) et glimépiride (Amarel®).

Tableau 2 : Les sulfamides hypoglycémiants

DCI	Spécialité	Présentation	Durée d'action	Administration
Glipizide	Glibenese®	5mg	16h	Avant le début des repas
Gliclazide	Diamicron®LM	30 et 60mg	24h	Au petit déjeuner
Glibenclamide	Daonil® Hémi-daonil®	5mg 2,5mg	12-24h	Avant les principaux repas
Glimépiride	Amarel®	1-2-3-4mg	12-24h	Avant ou pendant le petit déjeuner
Glipizide LP	Ozidia®	5 et 10mg	24h	Avant le petit déjeuner
Glimépiride LP	Amarel®	1, 2, 3 et 4mg	24h	Avant le petit déjeuner ou avant le repas du midi

Mécanisme d'action :

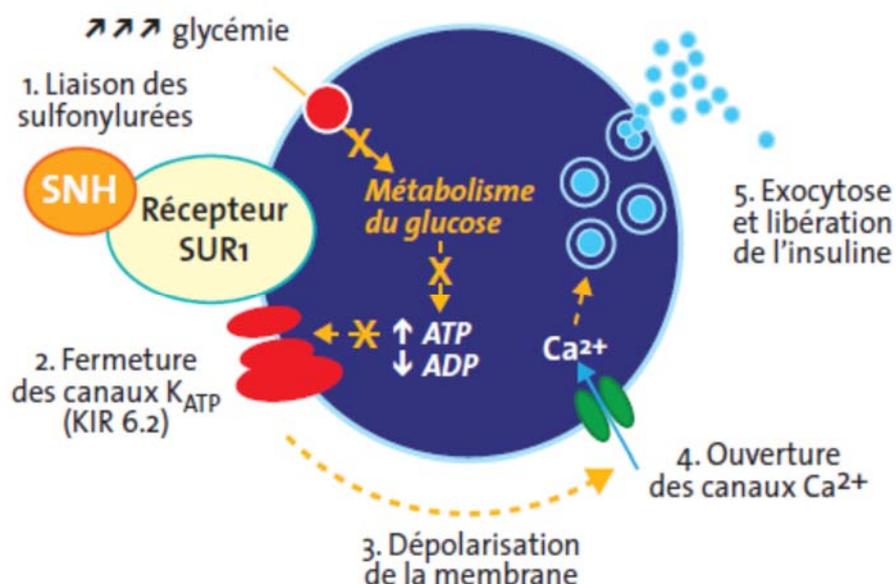
Les sulfamides ont tous en commun un radical sulfonyle (-SH).

Ils se fixent sur la protéine SUR (Sulfonyl urea Receptor) des canaux K/ATP des cellules β de Langerhans. Ils induisent la fermeture des canaux potassique ATP sensible, la dépolarisation de la membrane des cellules et la sécrétion d'insuline via l'entrée de calcium.

L'effet hypoglycémiant des sulfamides dépend donc de la capacité résiduelle du pancréas à sécréter de l'insuline.

Ils font diminuer en moyenne de 1,5% l'HbA1c. Ce sont des médicaments peu coûteux.

Figure 9 : Mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiant [29]



Effets secondaires :

L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus grave et peut parfois être mortel. Elle est favorisée par une alimentation insuffisante et irrégulière (personnes âgées), un exercice physique inapproprié ou une prise importante d'alcool. Elle peut être la conséquence également d'un surdosage chez des patients insuffisants rénaux et/ ou hépatiques.

Les autres effets secondaires sont plus rares : intolérance digestive, ictère cholestatique, leucopénie agranulocytose, réaction allergique cutanée.

Ils entraînent également une prise de poids d'environ 2 kilos.

Contre-indications :

Les contre-indications des sulfamides sont :

- l'hypersensibilité aux sulfamides,
- le diabète insulino-dépendant,
- l'insuffisance hépatique ou rénale sévère ($cl < 30 \text{ ml/min}$),
- l'association au miconazole (majore le risque d'hypoglycémie),
- la grossesse et l'allaitement.

Chez le sujet âgé, il est recommandé par l'HAS d'utiliser avec prudence les sulfamides et de respecter scrupuleusement les contre-indications, notamment l'insuffisance rénale et d'apprécier le risque d'hypoglycémie. [30]

c) Les inhibiteurs de l'alpha glucosidases

Il existe deux principes actifs : l'acarbose (Glucor®) et le miglitol (Diastabol®).

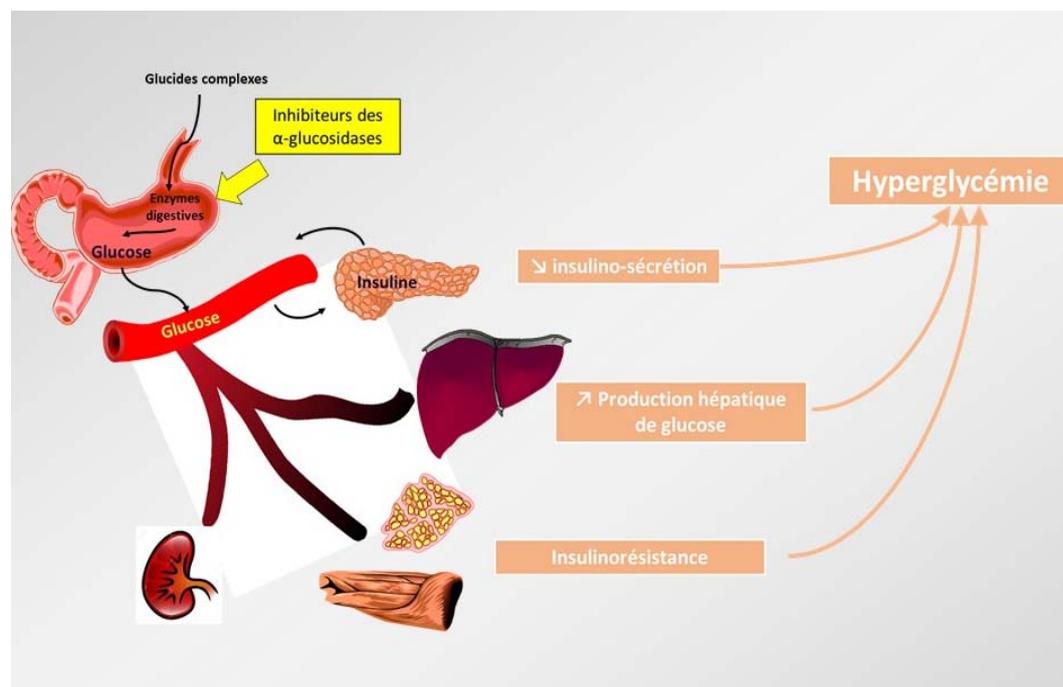
Tableau 3 : les inhibiteurs de l'alpha glucosidases

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Demi-vie (heure)
Acarbose	Glucor® +générique	Comprimé à 50mg ou sécable à 100mg	50 à 200mg trois fois par jour, avalés avec un peu d'eau au début des repas ou croqués avec les premières bouchées.	5 à 6
Miglitol	Diastabol®	Comprimé à 50mg et 100mg	50mg puis 100mg trois fois par jour croqués avec la première bouchée de nourriture ou avalés avec un peu de liquide au début des repas.	2 à 3

Mécanisme d'action :

Ils permettent de réduire le pic d'hyperglycémie post prandiale en inhibant les alpha-glucosidases (Enzymes permettant de dégrader les disaccharides en sucres simples) présents essentiellement dans la partie proximale de l'intestin grêle au niveau de la bordure en brosse. Ils agissent au niveau local dans l'intestin grêle et ne sont pratiquement pas absorbés. Leur effet est modéré puisque l'HbA1c baisse en moyenne de 0,5 à 0,8 %. Ces molécules ont un effet neutre sur le poids. Elles permettent essentiellement de diminuer la glycémie post prandiale et ont peu d'effet sur la glycémie à jeun.

Figure 10 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'alphaglucoSIDases [31]



Effets indésirables :

Par ailleurs, elles sont responsables d'effets secondaires sur le tractus digestif (flatulences, douleurs abdominales, selles molles). Ces effets sont généralement bénins mais handicapants dans la vie courante et touchent de 25 à 45% des patients traités. Ils s'améliorent généralement avec le temps et peuvent être prévenus par une augmentation progressive de la posologie et une limitation de l'apport glucidique. Avec l'ascarbose, il est possible d'observer une augmentation des transaminases.

Contre indication :

Les contre-indications des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase sont l'hypersensibilité à l'acarbose, certaines pathologies du tube digestif comme les maladies chroniques du tube digestif associant des troubles de la digestion ou de l'absorption, MICI (maladie inflammatoire chronique de l'intestin), les hernies intestinales majeures et les antécédents de syndromes subocclusifs, l'insuffisance rénale sévère ($cl < 30 \text{ml/min}$) l'allaitement. Ils ne peuvent être prescrits chez l'enfant de moins de quinze ans. [32]

d) Les glinides

La répaglinide (Novonorm®) est la seule molécule dans la famille des glinides.

Tableau 4 : les glinides

DCI	Spécialité	Présentation	Durée d'action	Administration
Répaglinide	Novonorm®	Comprimé à 0,5 , 1 et 2mg	<4h	Avant le début de repas

Mécanisme d'action :

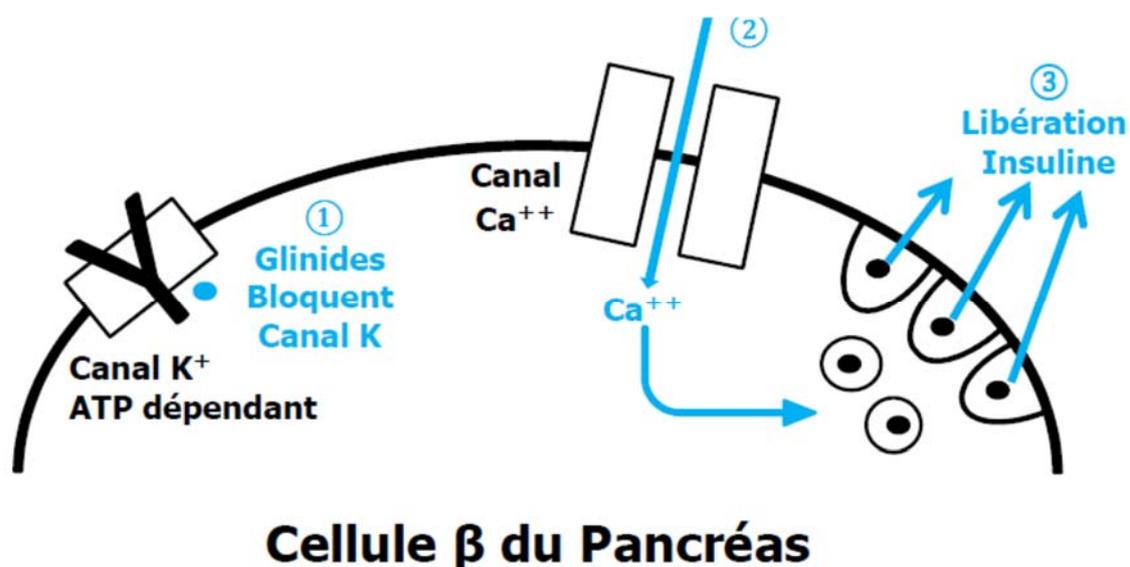
Comme les sulfamides, les glinides stimulent l'insulinosécrétion. Ils se fixent également sur la protéine SUR mais sur un site différent des sulfamides. Ils ferment les canaux ATP dépendant de la membrane des cellules β , dépolarisent ces membranes, et permet l'ouverture des canaux calciques. L'entrée du calcium dans la cellule est à l'origine de la sécrétion d'insuline ; action insulino-sécrétagogue.

Ils ont une durée d'action très courte (réponse insulinique maximale après 15 à 30 min) et agissent rapidement. Ils sont donc à prendre juste avant le repas (ne pas le prendre s'il n'y a pas de repas ensuite).

Ils peuvent permettre une diminution de 1 à 1,5% de l'HbA1c. Le risque d'hypoglycémie est moins important qu'avec les sulfamides grâce à leur demi-vie courte.

Leur prescription se fait en trois prises par jour. Les glinides ont les mêmes risques que les sulfamides concernant la prise de poids.

Figure 11 : Mécanisme d'action des glinides [33]



Effets indésirables :

Leurs effets indésirables outre l'hypoglycémie sont les troubles digestifs, les réactions d'hypersensibilité, et quelques rares cas d'augmentation des enzymes hépatiques.

Contre indication :

Leurs contre-indications sont le diabète insulino-dépendant, l'insuffisance hépatique, la grossesse et l'allaitement.

Les glinides ne sont pas recommandés après 75 ans devant le manque d'études spécifiques validées. Toutefois, les risques hypoglycémiques sont moindres qu'avec les sulfamides.

Leur utilisation est possible jusqu'à 25ml/min de clairance calculée.

[34][35]

e) Les incrétines (analogues GLP1, inhibiteur du DPP4)

Il en existe deux grandes classes différentes :

- les formes orales (inhibiteur du DPP4)
- les formes injectables (analogue du GLP1)

Des chercheurs avaient remarqué que l'administration par voie orale d'une dose de glucose stimulait davantage la libération d'insuline (environ 3 à 4 fois plus) que l'administration par voie intraveineuse.

Cette différence de sécrétion d'insuline a été nommée « effet incrétine ».

Cette observation suggère la présence d'un ou plusieurs facteurs intestinaux améliorant la sécrétion d'insuline. Ces facteurs sont appelés « incrétines ».

L'intestin produit deux sortes d'incrétines : le GIP (Glucose-dependent insulintropic polypeptide) et le GLP-1 et 2 (Glucagon like peptide-1 et 2) qui sont sécrétés en réaction à l'arrivée de nourriture dans le tractus digestif et stimulent la libération d'insuline par les cellules β de langerhans du pancréas.

Chez les patients diabétiques de type 2, la différence entre la réponse insulinique après ingestion de glucose par voie orale et veineuse n'est pas aussi marquée que chez le sujet non diabétique. L'effet incrétine est amoindri.

La sécrétion de GLP-1 est fortement diminuée en cas de diabète ou d'intolérance au glucose. La sécrétion de GIP, elle, est sécrétée de façon normale ou excessive mais la réponse insulinothèque à ce peptide est plus faible.

Le GIP est produit par les cellules K du duodénum, il stimule la libération de l'insuline des cellules β .

Il a un effet modéré sur la vidange gastrique, il n'inhibe pas de manière notable la sécrétion de glucagon. Il a peu d'effet sur la satiété ou le poids. Il permet la croissance et la survie des cellules β . Dans le diabète de type 2, la réponse insulinothèque est faible au GIP.

Actuellement, son utilisation en clinique n'est pas possible.

Le GLP-1 est produit par les cellules entéro-endocriniennes de l'iléon et du colon. Après sa sécrétion, le GLP-1 est rapidement dégradé dans la circulation par une enzyme la DPP-4 (dipeptidyl peptidase -4) qui clive les deux premiers acides aminés N-terminal du GLP-1 le rendant inactif. Administré par voie IV, sa demi-vie est d'environ deux minutes. Il stimule la sécrétion d'insuline par les cellules β . Il inhibe la vidange gastrique ainsi que la sécrétion de glucagon. La prise de nourriture est réduite en favorisant la sensation de satiété et permet ainsi une perte de poids corporelle.

Il stimule la croissance et augmente la survie des cellules β en inhibant l'apoptose (chez l'animal et dans les cultures de cellules β de langerhans humaines).

Son action insulinothèque est conservée dans le diabète de type 2.

Le GLP-2 sera décrit dans la seconde partie avec les gliflozines.

Il existe donc deux stratégies thérapeutiques pour utiliser les incrétiens comme médicaments antidiabétiques. La première consiste à augmenter la durée d'action des agents exogènes qui simulent l'activité du GLP-1 et la deuxième consiste à inhiber l'activité de la DPP-4 pour augmenter les taux plasmatiques du GLP-1.

- Les analogues du GLP-1

Tableau 5 : Les analogues du GLP-1

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Demi-vie (heures)
Exénatide	BYETTA®	Cartouche en stylo injecteur pré-rempli jetable délivrant des doses de 5µg/20µL et 10µg/40µL	Deux injections par jour à 5µg pendant au moins 1 mois, puis augmentation possible à 10µg deux fois par jour à n'importe quel moment de la journée précédant le petit déjeuner ou diner (ou précédant les deux principaux repas de la journée espacés d'au moins 6 heures).	2,4
Liraglutide	VICTOZA®	Stylo pré-rempli multidosé à 6mg/MI	Une injection par jour à 0,6mg, puis au bout d'une semaine minimum augmentation possible à 1,2mg quelque soit le moment de la journée indépendamment des repas. Selon les résultats biologiques la posologie pourra atteindre 1,8mg par jour.	13
Lixisénatide	LYXUMIA®	Stylo pré-rempli de 10µg ou 20µg	Une injection de 10µg par jour pendant 14 jours puis 20µg. L'injection doit être faite dans l'heure précédant le repas	3
Dulaglutide	TRULICITY®	Stylo pré-rempli de 0,75mg/0,5ml et 1,5mg/0,5ml	Une injection hebdomadaire, le même jour, par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Pendant ou en dehors des repas.	4,5-4,7 jours

Les analogues du GLP-1 sont des incrétines injectables. Ce sont des composés qui ont la même activité mais qui sont plus résistants à la dégradation par le DDP-4.

L'exénatide (Byetta®) est le premier de cette classe. Il est disponible depuis novembre 2006. La posologie est de deux injections par jour. La dose posologie initiale est de 5µg deux fois par jour. Elle peut être doublée à 10µg deux fois par jour pour améliorer l'équilibre glycémique. Il faut respecter un intervalle d'au moins six heures entre deux injections. Plus récemment, la liraglutide (Victoza®) est maintenant disponible en 1 injection/jour.

Il existe 3 posologies : 0,6 mg, 1,2 mg et 1,8 mg. Cette injection se fait par voie sous cutanée dans le bras, la cuisse ou l'abdomen.

L'injection doit être effectuée dans l'heure précédent le petit déjeuner ou le dîner (ou les deux principaux repas de la journée) mais jamais après le repas. Il n'y a pas d'adaptation de dose en fonction de la glycémie capillaire. Son utilisation est recommandée en association avec de la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant. L'exénatide ne donne pas d'hypoglycémie s'il est associé à la metformine. Il peut toutefois en donner s'il est associé à un sulfamide. Il est recommandé de baisser la posologie du sulfamide afin de diminuer le risque d'hypoglycémie.

L'exénatide doit être utilisé avec prudence chez les personnes de plus de 75ans. Chez les insuffisants rénaux modérés (clairance entre 30 et 50 ml/min) l'augmentation de posologie de 5µg à 10µg doit être prudente. Pour les insuffisants rénaux sévères (clairance < à 30ml/min), son utilisation n'est pas recommandée.

Les effets secondaires sont :

- Hypoglycémie si il est associé à un sulfamide
- Nausées très fréquentes mais l'intensité et la fréquence diminuent si le traitement est poursuivi.
- Quelques cas de pancréatites ont été rapportés (incidence 0,34 événement par 1000 patients-années)

Les analogues du GLP1 permettent de baisser l'HbA1c d'environ 1%. Ils permettent également une perte de poids significative indépendamment de la présence de nausées. La perte pondérale est liée à une augmentation de la vitesse de satiété avec une réduction de l'appétit et un ralentissement de la vidange gastrique. Une étude en 2005 dans Annals of internal Medicine [36] a comparé l'exénatide à une injection vespérale d'insuline glargine.

Les deux traitements sont associés à une bithérapie par metformine et sulfamide.

Après 26 semaines de traitement, la diminution de l'HbA1c est comparable dans les 2 groupes (-1.1%).

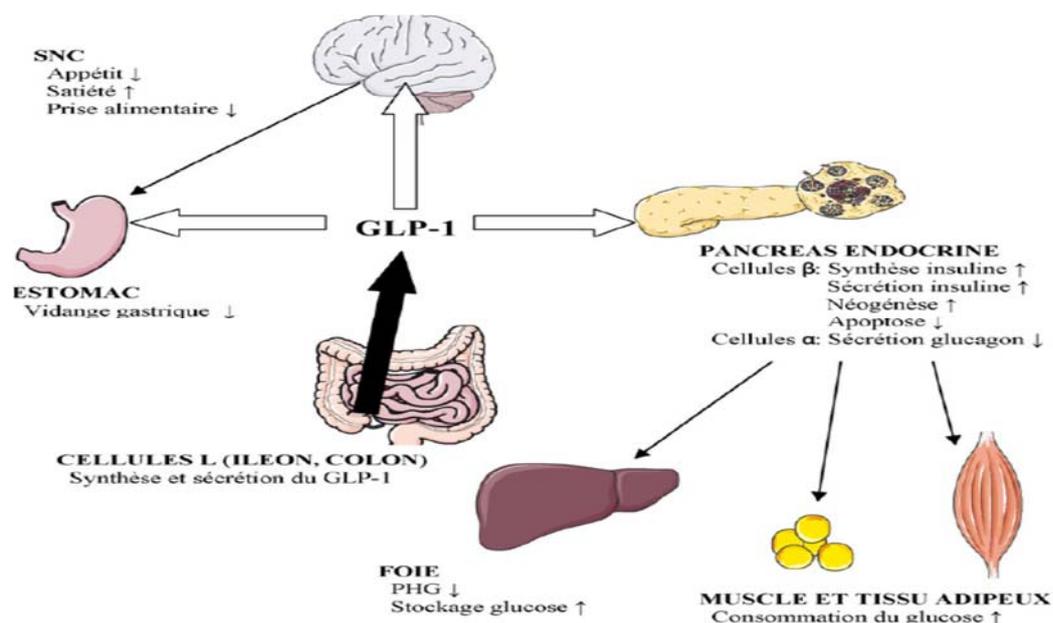
Par rapport à l'insuline, l'exénatide diminue de manière plus importante la glycémie à jeun mais majore le risque d'hypoglycémie diurne. A l'inverse, elle diminue le risque d'hypoglycémie nocturne. Sous exenatide il existe une diminution du poids (en moyenne - 2.3kg) alors qu'il augmente sous Glargine (+1.8kg) Il permet également un meilleur contrôle des glycémies post prandiales que l'insuline.

Une étude publiée en 2009 dans Diabetes Care [37] montrerait également que l'exénatide permettrait une amélioration significative de la sensibilité et de la sécrétion d'insuline après 1 an de traitement.

D'après l'HAS, le service médical rendu par l'exénatide et le liraglutide est important mais l'amélioration du service rendu est mineur (ASMR IV).

Son AMM concerne les patients diabétiques de type 2 traités par metformine ou sulfamide hypoglycémiant n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique satisfaisant à dose maximale tolérée.

Figure 12 : Schéma mécanisme d'action des analogues du GLP1 [38]



TRULICITY est un nouvel antidiabétique de type 2 injectable dont le principe actif, le dulaglutide, est un agoniste du récepteur du GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) d'action prolongée, permettant une seule administration hebdomadaire par voie sous-cutanée (SC). Il est présenté en stylo pré-rempli de solution injectable SC, TRULICITY est disponible en 2 dosages à 0,75 mg et 1,5 mg de dulaglutide par stylo.

TRULICITY est indiqué :

- en monothérapie, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine du fait d'une intolérance ou de contre-indications. Dans ce cas, la posologie recommandée est de 0,75 mg de dulaglutide par semaine ;
- en association avec d'autres hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. Dans ce cas, la posologie recommandée est de 1,5 mg de dulaglutide par semaine, sauf cas particuliers.

L'injection de TRULICITY est hebdomadaire, le même jour, par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas.

Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant.

- Les inhibiteurs du DDP4

Tableau 6 : Les inhibiteurs du DDP-4

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Demi-vie (heure)
Sitagliptine	Januvia® Xelevia®	Comprimé pelliculé à 100mg	100mg le matin au cours ou en dehors des repas	12
Saxagliptine	Onglyza®	Comprimé pelliculé à 5mg	5mg par jour au cours ou en dehors des repas à n'importe quel moment de la journée	2,5
Vildagliptine	Galvus®	Comprimé à 50mg	50mg matin et soir ou seulement 50mg le matin en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant pendant ou en dehors des repas.	3
Alogliptine	Vipidia®	Comprimé à 6,25mg, 12,5mg et 25mg	La dose recommandée est de 25mg pendant ou en dehors des repas	21
Linagliptine	Trajenta®	Comprimé à 5mg	5mg par jour au cours ou en dehors des repas	12

Tableau 7 : Inhibiteurs de la DPP-4 en association avec la metformine

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie
Metformine+ Saxagliptine	Kombolyse [®]	Comprimé dosé à 1000mg de metformine+ 2,5mg de saxagliptine	Deux par jour au cours du repas
Metformine+ Sitagliptine	Janumet [®] Velmetia [®]	Comprimé dosé à 1000mg de metformine+ 50mg de sitagliptine	Deux par jour au cours du repas
Metformine+ Vildagliptine	Eucreas [®]	Comprimé dosé à 1000mg de metformine+ 50mg de vildagliptine	Deux par jour au cours du repas
Metformine+ Alogliptine	Vipdomet [®]	Comprimé dosé à 1000mg de metformine+ 12,5mg d'alogliptine	Deux par jour au cours du repas
Metformine+ Linagliptine	Jentadueto [®]	Comprimé dosé à 1000mg de metformine+ 2,5mg de linagliptine	Deux par jour au cours du repas

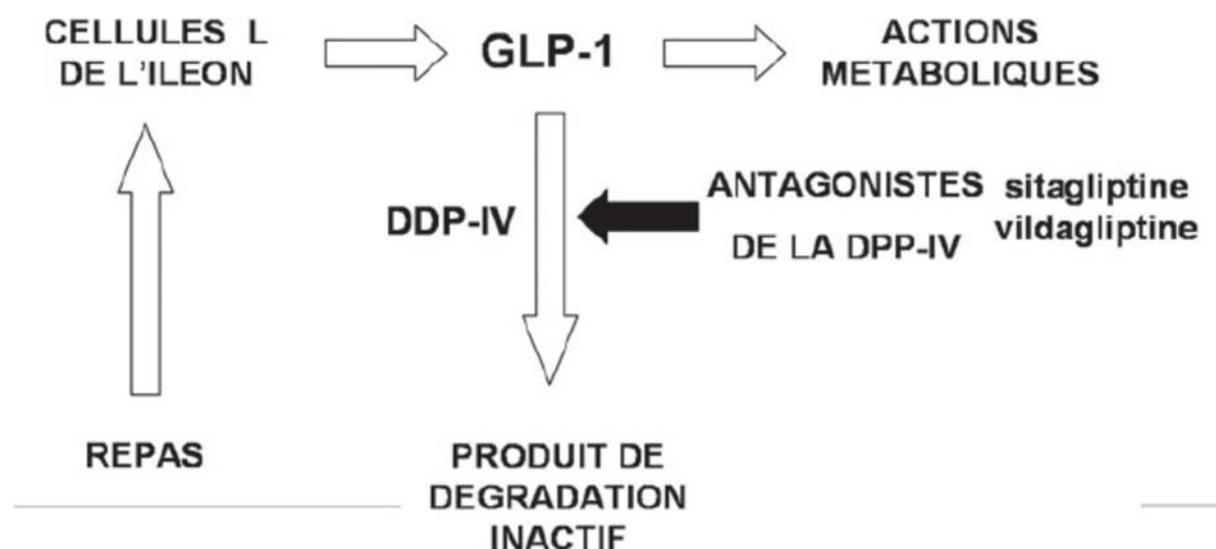
Les inhibiteurs du DPP-4 (dipeptidyl peptidase -4) sont des incrétines orales. En diminuant l'action des enzymes responsables de la dégradation du GLP 1, on augmente ainsi sa demi-vie, ce qui permet de diminuer la glycémie.

La sitagliptine est le premier inhibiteur de DPP-4 qui a obtenu son AMM. Il bloque la dégradation du GLP-1 par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). La concentration de GLP-1 s'en trouve donc augmentée.

En pratique, la sitagliptine permet de stimuler la production d'insuline en présence de glucose et d'inhiber la production de glucagon. Ceci permet un meilleur équilibre glycémique en réduisant les glycémies post prandiales et basales.

Par contre, il n'existe pas à ce jour d'effet connu sur la satiété ou la vidange gastrique (contrairement aux analogues du GLP-1).

Figure 13 : Mécanisme d'action des inhibiteurs du DPP-4 [39]



Une étude publiée dans Diabete care en 2006 [40] montre qu'après 24 semaines de traitement le taux d'HbA1c diminuerait de 0.9% en moyenne. La baisse étant d'autant plus importante que le taux initial est haut (-1.52% si HbA1c de départ est > 9% contre 0.57% si HbA1c de départ est <8%). L'effet sur le poids est très modeste (-1kg contre placebo).

Toujours publié dans le Diabetes care, une autre étude [41] démontrait l'efficacité d'une association de la metformine avec la sitagliptine. Ce traitement aurait également des effets favorables sur le bilan lipidique (diminution du LDL cholestérol et des triglycérides). La tolérance de ce traitement serait excellente avec très peu d'effets secondaires. Il existe des résultats tout à fait similaires avec la vildagliptine et la saxagliptine.

Les effets secondaires des inhibiteurs du DPP4 sont :

- Pas d'hypoglycémie en monothérapie ou s'ils sont associés à de la metformine. Par contre il existe une augmentation du nombre d'hypoglycémies s'ils sont associés à un sulfamide ou à de l'insuline.
- Nausées, diarrhées, douleurs abdominales (peu fréquentes).

Pour les patients insuffisants rénaux, les inhibiteurs du DPP4 sont contre-indiqués en cas de clairance < à 60ml/min. En revanche, il n'existe pas de restriction en ce qui concerne le patient insuffisant hépatique ou le patient âgé.

D'après l'HAS, le service médical rendu par ces nouvelles molécules est important (SMR 1) mais l'amélioration est mineure (ASMR IV) pour la sitagliptine et nulle (ASMR V) pour la vildagliptine et la saxagliptine.

f) Insulinothérapies

1) L'insuline : Rappel

Le pancréas est composé de cellules exocrines et endocrines. Les cellules exocrines sont appelés acini. Elles sécrètent le suc pancréatique permettant la digestion.

Les cellules endocrines sont richement vascularisées et regroupées en ilots, appelés les ilots de langherans, responsable de la régulation de la glycémie.

L'ilot comporte :

- Les cellules α qui sécrètent le glucagon qui est l'hormone hyperglycémiant
- Les cellules β qui sécrètent l'insuline qui est l'hormone hypoglycémiant
- Les cellules δ avec la somatostatine
- Les cellules PP avec le polypeptide pancréatique. [42]

Le gène de l'insuline humain est situé sur le bras court du chromosome 11, proche du gène IGF-2 (insulin growth factor 2).

L'insuline a un rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie du glucose et agit au niveau de trois cibles : le foie, le muscle et le tissu adipeux. [43]

Elle permet :

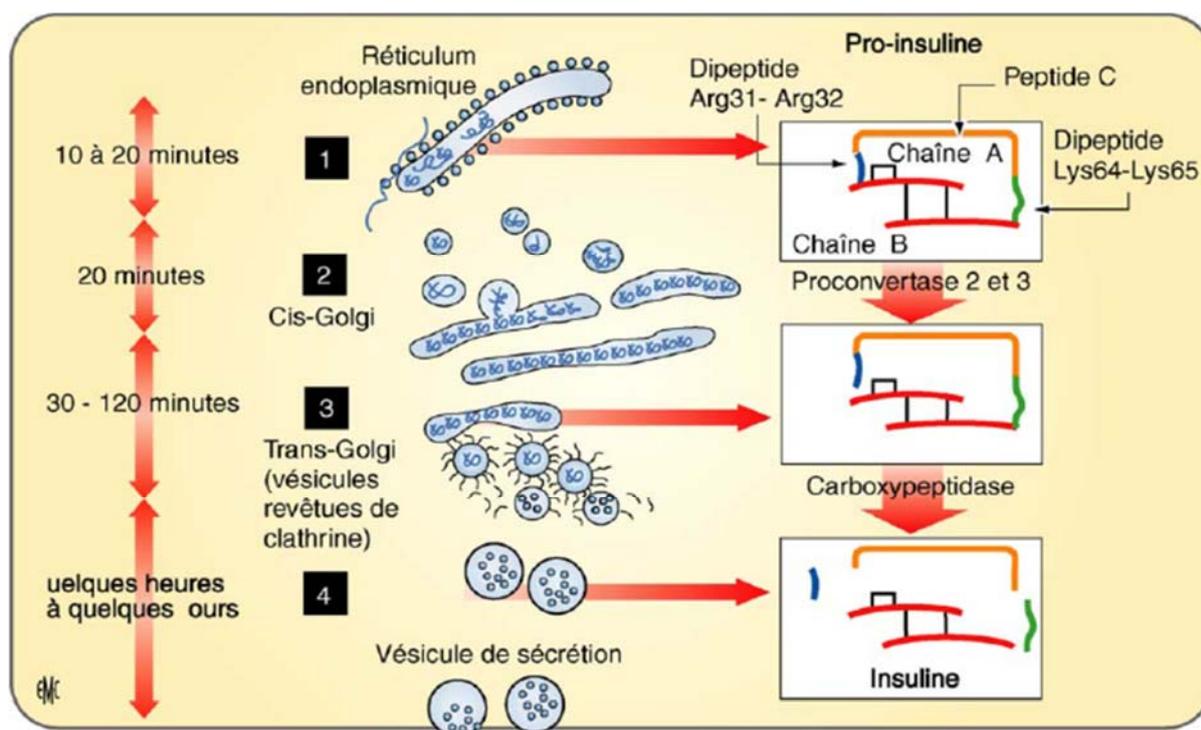
- La glycogénogénèse : stockage du glucose sous forme de glycogène
- La lipogénèse : stockage des acides gras
- La glycolyse : utilisation du glucose circulant pour produire de l'énergie.

La sécrétion de l'insuline :

La transcription du gène de l'insuline est sous le contrôle de nombreux facteurs qui agissent en *trans* sur la région promotrice. Le glucose est le régulateur le plus important, mais des hormones (*glucagon-like peptide 1*, *growth hormone*, leptine, prolactine, etc.) sont aussi capables de moduler l'expression du gène de l'insuline. L'hormone définitive est d'abord synthétisée sous la forme d'une protéine de haut poids moléculaire, la pro-insuline, qui est stockée dans des microvésicules où s'amorce sa conversion en insuline.

La libération de l'insuline nécessite la mise en route du processus d'exocytose des vésicules sécrétoires. Le contrôle de la sécrétion de l'hormone fait appel à une boucle élémentaire de régulation qui lie la concentration des nutriments, en premier lieu le glucose, à la sécrétion d'insuline. Des agents modulateurs, hormonaux ou nerveux se greffent sur cette boucle pour atténuer ou amplifier cette sécrétion. Le glucose est l'agent stimulant le plus puissant de la sécrétion d'insuline et il conditionne l'action de tous les autres stimuli. Son métabolisme dans la cellule β génère des cofacteurs dont notamment l'adénosine triphosphorique, à l'origine de phénomènes électriques membranaires et de mouvements ioniques aboutissant à l'entrée massive de calcium dans la cellule et à la stimulation de l'exocytose. [44]

Figure 14 : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire [44]



2) L'insulinothérapie

L'évolution naturelle du diabète de type 2 en parallèle avec l'insulino-résistance se fait de manière inexorable vers un déficit de l'insulino-sécrétion. L'instauration d'un traitement par insuline peut se faire soit de manière transitoire pour faire face à une situation clinique aiguë soit de manière définitive (le plus souvent) après échec des traitements oraux.

L'insulinothérapie transitoire [45] peut être nécessaire suite à différentes situations cliniques aiguës comme :

- Complications métaboliques aiguës (acidocétose, coma hyper-osmolaire, infection sévère)
- Intervention chirurgicale
- Pathologies aiguës notamment cardiovasculaires (AVC, IDM, pneumopathie, ischémie aiguë des membres inférieurs)

D'après les recommandations de l'HAS [9], l'insulinothérapie définitive peut avoir lieu en cas de contre-indications aux traitements oraux, en cas d'âge très avancé ou fin de vie (insulinothérapie de confort), ou échec secondaire aux traitements oraux à posologie maximale. Il existe plusieurs schémas thérapeutiques.

Il existe d'une part les insulines humaines (en fait obtenues par génie génétique) et les analogues de l'insuline (la séquence d'acides aminés est modifiée par rapport à l'insuline).

Dans les insulines humaines, on distingue :

- Les insulines rapides
- L'insuline intermédiaire (NPH) leur durée d'action est de 12 heures (deux injections par jour). On peut l'utiliser comme insuline au coucher ou « bed time » pour les anglo saxons : cela correspond à une injection de NPH le soir.
- Les mélanges de rapide et d'intermédiaire dans des proportions variables : c'est le pourcentage d'insuline rapide du mélange qui figure à la fin du nom.

Dans les analogues de l'insuline :

- Les analogues rapides qui ont une durée d'action (3 à 4 h) et un délai (15 à 30 mn) plus court que celle des insulines rapides.
- Les analogues lents (glargine, détémir) ont une durée d'action d'environ 24 heures. La courbe d'insulinémie est plus plate que les NPH.
- Les mélanges d'analogue rapide et d'intermédiaire : c'est le pourcentage d'analogue rapide qui figure à la fin du nom.

Les deux effets secondaires les plus fréquents de l'insuline sont la prise de poids et l'hypoglycémie.

La prévention des hypoglycémies devra faire l'objet d'une éducation du patient et de son entourage.

L'objectif de cette éducation étant de reconnaître les signes d'hypoglycémie, de pouvoir les corriger et analyser leur cause (repas manqué, activité physique majorée...) pour pouvoir éviter les récurrences. Elle comprendra également une formation à la manipulation du glucagon.

La prise de poids est essentiellement liée à la disparition de la glycosurie. Elle pourra être prévenue par une prise en charge diététique appropriée.

Il existe différents types de schémas d'insulinothérapie :

- insuline « Bed-time »

C'est le schéma "insuline au coucher" (*bed-time* en anglais). Il associe une injection de NPH le soir et la poursuite des antidiabétiques oraux. Cet ajout d'insuline pendant la nuit permet de s'opposer à la néoglucogénèse hépatique et de normaliser ainsi la glycémie au réveil, les glycémies de la journée étant normalisées dans la foulée.

- Analogue lent

Ce schéma proposé également en première intention consiste en une injection par jour d'un analogue lent dont la durée d'action est d'environ 24h. L'injection peut avoir lieu soit au coucher (dans la plupart des cas) soit à un autre moment de la journée. La poursuite des antidiabétiques oraux est nécessaire également dans ce schéma.

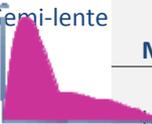
- Le schéma Basal-Bolus

Ce schéma est le schéma de référence dans le diabète de type 1. Il nécessite l'arrêt des autres antidiabétiques. Ce schéma oblige à faire entre 4 et 6 injections (1 à 2 d'analogue lent et 2 à 3 voire plus d'analogue rapide) mais il est idéal en terme d'équilibre glycémique et d'adaptation des doses. Il peut être proposé dans le diabète de type 2 aux patients devenus insulino-dépendants non âgés et qui l'acceptent.

Des schémas utilisant des mélanges d'insuline intermédiaire et d'analogue rapide ont également été proposés. Ils limitent le nombre d'injections (2 ou 3 avec ces schémas) mais ne permettent pas d'adapter séparément les doses d'analogue rapide et d'insuline intermédiaire.

Figure 15 : Liste des différentes insulines disponibles en France [46]

Insuline	DCI - Spécialité	Formes	Voies	Couleur	Administration Précaution	Délai* d'action	Durée* d'action	Equivalence
Action Ultra-rapide 	Insuline Glulisine Apidra®	Flacon, stylo, cartouche	SC, IV PSC	Transparente	Juste avant le repas	5min	+/- 3h	Humalog® ou NovoRAPID®
	Insuline lispro Humalog®	Flacon, stylo, cartouche	SC, IV PSC	Transparente	Juste avant le repas	5min	+/- 3h	NovoRAPID® ou Apidra®
	Insuline aspartate NovoRAPID®	Flacon, stylo, cartouche	SC, IV PSC	Transparente	Juste avant le repas	5min	+/- 3h	Apidra® ou Humalog®
Action Rapide 	Insuline humaine Actrapid®	Flacon, cartouche	SC IV	Transparente	20 min avant le repas	20min	4-6h	Umuline®Rapide
	Insuline humaine Insuman Infusat®	Cartouche pour pompe	SC, IV PSC	Transparente	20 min avant le repas	20min	4-6h	SC-IV : Actrapid® ou Umuline® PSC : non substituable
	Insuline humaine Umuline®Rapide	Flacon, cartouche	SC IV	Transparente	20 min avant le repas	20min	4-6h	Actrapid®
Action Semi-lente 	Insuline humaine isophane Insulatard®	Flacon, stylo, cartouche	SC	Blanche-Opaque	20 min avant le repas Retourner 10 fois à 180° avant administration	1h	10-12h	Umuline®NPH
	Insuline humaine isophane Umuline®NPH	Flacon, stylo, cartouche	SC	Blanche-Opaque	20 min avant le repas Retourner 10 fois à 180° avant administration	1h	10-12h	Insulatard®
Action Lente 	Insuline glargine Lantus®	Flacon, stylo, cartouche	SC	Transparente	Injection indépendante des repas	1h30	Jusqu'à 24h	Non substituable
	Insuline détémir Levemir®	Stylo, cartouche	SC	Transparente	Injection indépendante des repas	1h30	14-24h	Non substituable

	Action Mixte Ultra-rapide + Semi-lente	Insuline aspartate 30 = 30% d'insuline rapide NovoMIX®30	Stylo, cartouche	SC	Blanche-Opaque	Juste avant le repas Retourner 10 fois à 180° avant administration	5min	10-12h	Humalog MIX®25
		Insuline aspartate 50 = 50% d'insuline rapide NovoMIX®50	Stylo	SC	Blanche-Opaque	Juste avant le repas Retourner 10 fois à 180° avant administration	5min	10-12h	Humalog MIX®50
		Insuline aspartate 70 = 70% d'insuline rapide NovoMIX®70	Stylo	SC	Blanche-Opaque	Juste avant le repas Retourner 10 fois à 180° avant administration	5min	10-12h	Non substituable
Insuline	DCI - Spécialité	Formes	Voies	Couleur	Administration Précaution	Début effet	Fin effet	Equivalence	
	Action Mixte (suite)	Insuline lispro = 25% d'insuline rapide Humalog MIX® 25	Stylo, cartouche	SC	Blanche-Opaque	Juste avant le repas Retourner 10 fois à 180° avant administration	5min	10-12h	NovoMIX®30
		Insuline lispro = 50% d'insuline rapide Humalog MIX®50	Stylo, cartouche	SC	Blanche-Opaque	Juste avant le repas Retourner 10 fois à 180° avant administration	5min	10-12h	NovoMIX®50
	Action Mixte : Rapide + Semi-lente	Insuline humaine 30 = 30% d'insuline rapide Mixtard®30	Flacon	SC	Blanche-Opaque	Juste avant le repas Retourner 10 fois à 180° avant administration	20min	10-12h	Umuline®Profil 30
		Insuline humaine 30 = 30% d'insuline rapide Umuline®Profil 30	Flacon, stylo, cartouche	SC	Blanche-Opaque	Juste avant le repas Retourner 10 fois à 180° avant administration	20min	10-12h	Mixtard®30

Légende = SC : sous-cutané, IV : intraveineux, PSC : perfusion continue sous-cutanée (pour pompe ou seringue électrique)

* Début et durée d'action des insulines selon l'avis des soignants du groupe de travail et dans la majorité des cas de patients.

CONDITIONS DE CONSERVATION DES INSULINES :

TOUJOURS à l'abri de la lumière et des températures extrêmes :

- Avant ouverture : conservation au réfrigérateur entre 2 et 8°C jusqu'à la date de péremption (ne jamais congeler car l'insuline perdrait son efficacité).
- Après ouverture : conservation à température ambiante (< 25°C) pendant 28 jours (1 mois). Il est conseillé d'apposer une étiquette comportant l'identité du patient et la date de la première utilisation (date d'ouverture) sur chaque corps de stylo (jamais sur le bouchon).

3) Surveillance biologique

La surveillance du diabète est le seul moyen de retarder et de freiner les complications chroniques liées à la maladie. Cela passe par un contrôle permanent de la glycémie et la surveillance des organes cibles de la maladie par l'ensemble des médecins concernés (médecins généraliste, ophtalmologue, néphrologue). La surveillance de la glycémie est assurée par le diabétique lui-même. La mesure de la glycémie se fait au moyen d'un lecteur de glycémie.

1) L'auto-surveillance

Chez le diabétique de type 2, l'auto-surveillance de la glycémie est souhaitable mais n'est pas obligatoire. Un dosage est recommandé :

- Une fois par semaine chez le patient sous antidiabétiques oraux
- Une fois par jour chez le sujet sous insuline ultra lente
- En cas de malaise, surtout chez le sujet sous sulfamides, glinides ou insuline lente.

Les résultats sont notés dans le carnet d'auto-surveillance délivré par le médecin traitant ou le pharmacien.

Les objectifs glycémiques sont de 0,70 à 1,20 g/L avant les repas et inférieur à 1,80g/L en post prandial (2heures après le repas). [47]

L'auto-surveillance porte également sur le poids avec une pesée par semaine.

Le médecin vérifie à chaque consultation la tension artérielle afin de rechercher une éventuelle hypertension.

Il réalise un examen des pieds ainsi que la pesée du patient.

Le médecin vérifie les paramètres biologiques essentiels grâce à une prise de sang effectuée au laboratoire d'analyse tous les trois mois.

2) L'hémoglobine glyquée HbA1c :

L'hémoglobine glyquée est le marqueur de l'équilibre du diabète de type 2 et de l'efficacité du traitement.

C'est une hémoglobine dénaturée par les excès de glucose sanguin qui reflète l'équilibre du diabète sur les trois derniers mois.

L'hémoglobine se trouve dans les globules rouges du sang. Sa particularité est de capter une partie du sucre présent dans le sang. La part d'hémoglobine qui capte le sucre est appelée « hémoglobine glyquée ».

Le dosage de l'HbA1c peut être faussé en cas de grossesse, d'hémoglobinopathies, de sphérocytose héréditaire (anémie hémolytique), de cancer, d'hépatite chronique sévère, de maladie rénale, de variant de l'hémoglobine (hémoglobine F).

Le dosage est effectué tous les trois mois au laboratoire. Il permet de contrôler et juger l'efficacité du traitement.

Le dosage de l'HbA1c présente les avantages suivants :

- Moins de fluctuations que la glycémie à jeun (qui peut varier selon les situations de stress, en cas d'infection)
- Dosage qui ne doit pas être fait à jeun
- Plus simple à mettre en œuvre qu'une charge en glucose
- Le prélèvement est stable à température ambiante.

Chez un sujet non diabétique, l'HbA1c est comprise entre 4 et 6%. Pour un diabétique, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7% est recommandée. Cette cible doit être individualisée en fonction du profil de chaque patient.

3) Dépistage des complications rénales

En plus du suivi biologique du taux d'HbA1c, un contrôle de la fonction rénale est obligatoire.

L'insuffisance rénale (IR) est une complication grave du diabète de type 2 : il s'agit le plus souvent d'une néphropathie diabétique (atteinte glomérulaire) mais il peut s'agir d'une néphropathie d'un autre type. Le suivi du diabétique de type 2 aura donc pour objectif le dépistage et la prévention d'une atteinte rénale (et non pas le dépistage de la seule néphropathie diabétique). Un bon contrôle glycémique et tensionnel prévient le risque de survenue d'une néphropathie diabétique.

La surveillance des reins par une analyse de sang et une analyse d'urine est nécessaire une fois par an. On mesure le taux de créatinine sanguine (créatininémie) et l'on vérifie l'absence de protéine dans les urines (protéinurie). Lorsque ce test urinaire est négatif, on confirme l'absence de maladie rénale (néphropathie) par une mesure de la microalbuminurie. Ce test sert à estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG) par la formule du MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ou préférentiellement par la formule CKD-epi (Chronic Kidney Disease-Epidemiology collaboration) si la créatinine est dosée par voie enzymatique.

Le débit de filtration glomérulaire chez un sujet sain est compris entre 90 et 120ml/min/1,73m². La diminution de cette valeur est signe d'atteinte rénale.

Le dosage de la clairance à la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault sert quant à lui à adapter les posologies des médicaments éliminés par voie rénale.

4) Suivi des facteurs de risques cardio-vasculaires

Le suivi du diabète de type 2 comporte le suivi et la prise en charge des facteurs de risque vasculaire souvent associés au diabète sucré : tabagisme, HTA et anomalies lipidiques.

Un bilan lipidique à jeun doit être effectué une fois par an.

Il comporte le dosage du cholestérol total, du cholestérol HDL, des triglycérides et le dosage direct ou le calcul (si triglycérides < 4,5 g/l) du cholestérol LDL.

Après 6 mois de mesures hygiéno-diététiques et après obtention du meilleur contrôle glycémique possible, la valeur du cholestérol LDL sert de référence pour instaurer un traitement médicamenteux hypolipémiant.

Les facteurs de risque sont les suivants:

- âge (> 45 ans pour les hommes et > 55 ans pour les femmes ou ménopause précoce non traitée)
- antécédents familiaux de maladies coronaires précoces ou d'artériopathie
- tabagisme en cours
- HTA
- cholestérol HDL < 0,35g/l (0,9 mmol/l)
- triglycérides > 2g/l
- présence d'une micro-albuminurie ou d'une protéinurie. [47][48]

5) Le suivi médical

Le suivi médical par un praticien est très important et doit être régulier en cas de diabète de type 2.

En plus du suivi biologique et des facteurs de risques cardiovasculaires, le praticien doit :

- S'assurer d'une bonne observance du traitement
- Prescrire les bilans biologiques
- S'assurer que le patient se vaccine contre la grippe ou le tétanos
- S'assurer de la bonne tolérance du traitement.

Figure 16 : Recommandations HAS du suivi biologie du patient DT2 [48]

Examens	Situations particulières
Examens systématiques	
<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les patients <ul style="list-style-type: none"> - Bilan initial, - Suivi : tous les 6 mois si l'objectif est atteint et si le traitement n'est pas modifié. Tous les 3 mois autrement
<ul style="list-style-type: none"> • Exploration d'une anomalie lipidique (CT, HDL-C, LDL-C, TG) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les patients <ul style="list-style-type: none"> - Bilan initial - Suivi une fois par an
<ul style="list-style-type: none"> • Créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) avec l'équation CKD-EPI 	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les patients : <ul style="list-style-type: none"> - Dépistage et diagnostic d'une atteinte rénale bilan initial, - Suivi : une fois par an en l'absence d'atteinte rénale, selon besoin en cas d'insuffisance rénale chronique
<ul style="list-style-type: none"> • Recherche d'albuminurie sur échantillon urinaire (Albuminurie / Créatininurie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les patients : <ul style="list-style-type: none"> - Dépistage et diagnostic d'une atteinte rénale bilan initial, - Suivi : une fois par an en l'absence d'atteinte rénale, selon besoin en cas d'atteinte rénale
<ul style="list-style-type: none"> • Examens selon besoin 	
<ul style="list-style-type: none"> • Créatininémie avec estimation de la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft et Gault) 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance des traitements : ajustement des posologies des médicaments
<ul style="list-style-type: none"> • Glycémie veineuse 	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle de l'auto-surveillance glycémique
<ul style="list-style-type: none"> • TSH 	<ul style="list-style-type: none"> • Patients DT1, tous les patients bilan initial et suivi (1/2ans) • Patients DT2 : suivant les cas
<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps spécifiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Patients DT1 : recherche de maladie auto-immune en présence de signes cliniques évocateurs (maladie cœliaque, atteinte thyroïdienne...)
<ul style="list-style-type: none"> • Hémogramme 	<ul style="list-style-type: none"> • Plaies du pied
<ul style="list-style-type: none"> • Protéines C-réactive (CRP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Plaies du pied
<ul style="list-style-type: none"> • Prélèvements bactériologiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Plaies du pied
<ul style="list-style-type: none"> • Prélèvement bactériologique et biopsie 	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsie si suspicion d'ostéite
<ul style="list-style-type: none"> • Tests biologiques nécessaires au diagnostic différentiel de neuropathies 	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de doute diagnostique

4) Les recommandations de l'HAS

La HAS a publié en janvier 2013 des recommandations de bonnes pratiques sur le diabète de type 2 intitulées « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ».

1) Les objectifs glycémiques

Figure 17 : Objectifs glycémiques selon le profil du patient (HAS Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2) [48]

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 tritrunculaire 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 alphaglycosidases).

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.

Les objectifs glycémiques sont basés sur le dosage de l'HbA1c. Ce dosage est réalisé 4 fois par an. Les différents objectifs à court termes sont :

- La diminution de l'hyperglycémie
- La prévention des complications aiguës
- L'amélioration des symptômes

Sur du long terme, ces dosages ont pour but de prévenir les complications macro et micro-vasculaires et donc de diminuer la mortalité.

Les cibles thérapeutiques du taux d'HbA1c sont adaptées en fonction du profil du patient : son état général, son âge, ses antécédents.

Pour la plupart des patients, le taux d'HbA1c doit être inférieur à 7 % et même 6,5% chez les patients nouvellement diagnostiqués. En revanche, la cible peut être augmentée à 8% pour les personnes avec des complications.

Pour la personne âgée, l'HbA1c cible est de 7 à 9% selon le profil du patient. Le taux cible de 9% est réservée aux personnes en mauvais état de santé. Il a pour but d'éviter les complications telles que la déshydratation, les hypoglycémies.

Pour les femmes enceintes ou envisageant d'être enceinte, le taux d'HbA1c doit être inférieur à 6,5%. [48]

2) La stratégie médicamenteuse

La stratégie médicamenteuse est initiée après l'échec des règles hygiéno-diététiques.

Le traitement commence aux doses minimales avec une augmentation progressive des posologies. Le traitement sera réévaluer au bout de 3 à 6 mois ou en cas d'effets secondaires tels que l'hypoglycémie. Un patient est jugé non répondant au traitement si au bout de 6 mois à la dose maximale tolérée, l'objectif glycémique n'est pas atteint.

La stratégie thérapeutique repose sur une monothérapie puis en cas d'échec une bithérapie voir une trithérapie avant le passage à l'insuline.

• La monothérapie

Si après six mois de règles hygiéno-diététiques bien, la cible d'HbA1C n'est pas atteinte, on début le traitement par une monothérapie.

Le traitement de première intention est la metformine. En cas de contre indication ou d'intolérance, la recommandation est la prescription d'un sulfamide hypoglycémiant.

En cas d'intolérance aux sulfamides, il sera recommandé en troisième intention :

- La répaglinide si la prise alimentaire est irrégulière
- Un inhibiteur de l'alpha-glucosidase si le risque d'hypoglycémie est présent.

- **La bithérapie**

Si après six mois de monothérapie, l'objectif glycémique n'est pas atteint, il faut envisager une bithérapie. Il n'est pas conseillé de rester en monothérapie en changeant de classe thérapeutique mais bien d'introduire un 2ème antidiabétique oral.

Les possibilités sont multiples et sont fonction du profil de chaque patient :

- Monothérapie avec la metformine :

Le traitement recommandé est l'association de la metformine avec un sulfamide hypoglycémiant.

En cas d'intolérance ou contre indication aux sulfamides hypoglycémiants, il existe des stratégies thérapeutiques différentes :

- Si l'écart à l'objectif glycémique est inférieur à 1% : Il est recommandé d'associer la metformine au répaglinide ou aux inhibiteurs des alphaglucosidases ou encore aux inhibiteurs de la DPP4. Ces derniers seront choisis en priorité si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont inquiétantes.
- Si l'écart à l'objectif glycémique est supérieur à 1% ou en cas d'échec à la bithérapie orale, il est recommandé d'associer la metformine à l'insuline ou aux analogues du GLP1.

- Monothérapie avec un sulfamide hypoglycémiant :

- Si l'écart à l'objectif glycémique est inférieur à 1% : Il est recommandé d'associer le sulfamide avec un inhibiteur de la DPP4 ou avec un inhibiteur des alphaglucosidases.
- Si l'écart à l'objectif glycémique est supérieur à 1% ou en cas d'échec à la bithérapie orale : la recommandation est d'introduire une insuline ou un analogue du GLP1 avec le sulfamide.

- Monothérapie par un autre antidiabétique :

Si le patient ne tolère pas la metformine ni les sulfamides hypoglycémiants, il est recommandé d'introduire l'insulinothérapie.

- **La trithérapie**

Si après six mois de bithérapie, l'objectif glycémique n'est pas atteint il faut envisager une trithérapie.

- Si l'écart à l'objectif glycémique est inférieur à 1% : la recommandation est d'ajouter un inhibiteur des alphaglucosidases ou un inhibiteur du DPP4.
- Si l'écart à l'objectif glycémique est supérieur à 1% ou en cas d'échec à la trithérapie orale : il faut ajouter l'insuline ou un analogue du GLP1.

- **L'insulinothérapie**

Le traitement par l'insuline est le traitement de choix lorsque les traitements oraux ne permettent pas d'atteindre les objectifs glycémiques.

L'instauration d'une insulinothérapie est l'objet d'une discussion avec le patient (et/ou son entourage) dans le cadre de l'éducation thérapeutique. Elle doit être accompagnée et idéalement précédée d'une auto-surveillance glycémique et faire l'objet d'un apprentissage.

L'intérêt de maintenir les antidiabétiques non insuliniques doit être évalué en fonction des bénéfices attendus pour chacune des molécules :

- la metformine sera poursuivie ;
- la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou du répaglinide sera adaptée si besoin en fonction du schéma insulinique ;
- les inhibiteurs de la DPP-4 et les inhibiteurs des alphaglycosidases seront arrêtés ;
- l'association insuline + analogues du GLP-1 relève d'un avis d'un spécialiste.

L'instauration d'une insulinothérapie nécessite la définition d'objectifs glycémiques clairs, la réalisation d'une auto-surveillance glycémique, l'adaptation des doses d'insuline afin d'atteindre les objectifs glycémiques, la connaissance des moyens de prévenir et de corriger les hypoglycémies et la réalisation adéquate de l'injection d'insuline.

Lors de la mise en place de l'insulinothérapie, il est recommandé, d'ajouter à une monothérapie ou à une bithérapie, de débiter :

- de préférence par une insuline intermédiaire (NPH) au coucher ;
- ou par une insuline analogue lente si le risque d'hypoglycémie nocturne est préoccupant.

L'insuline intermédiaire est introduite à une dose initiale de 6 à 10UI par 24 heures avec une mise en place d'auto-surveillance glycémique.

Cette surveillance a pour but d'éviter des hypoglycémies et d'adapter les doses d'insulines. Il faut au moins deux mesures glycémiques par jour à l'instauration du traitement par insuline : une au coucher pour prévenir les hypoglycémies, une au réveil pour suivre l'objectif.

L'adaptation des posologies de l'insuline se fait tous les 3 jours en fonction des glycémies au coucher et de l'objectif. La dose peut être augmentée ou diminuée de 1 à 2UI.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place de l'insulinothérapie, celle-ci sera intensifiée. Les différents schémas possibles sont :

- schéma basal-bolus : insuline ou analogue d'action lente et insuline ou analogue d'action rapide ou ultrarapide 1 à 3 fois par jour avant les repas. Ce qui correspond au schéma de 1 à 3 injections par jour d'insuline basique.

- **Cas particulier**

La personne âgée (patient de plus de 75ans)

Pour un patient avec une fonction rénale normale, l'utilisation de la metformine associée ou non à un sulfamide hypoglycémiant est recommandée. Si le patient présente une contre indication aux sulfamides, la bithérapie sera possible avec les inhibiteurs du DPP4.

Le traitement par l'insuline sera recommandé si les antidiabétiques oraux ne peuvent pas être utilisés.

Patients avec une insuffisance rénale

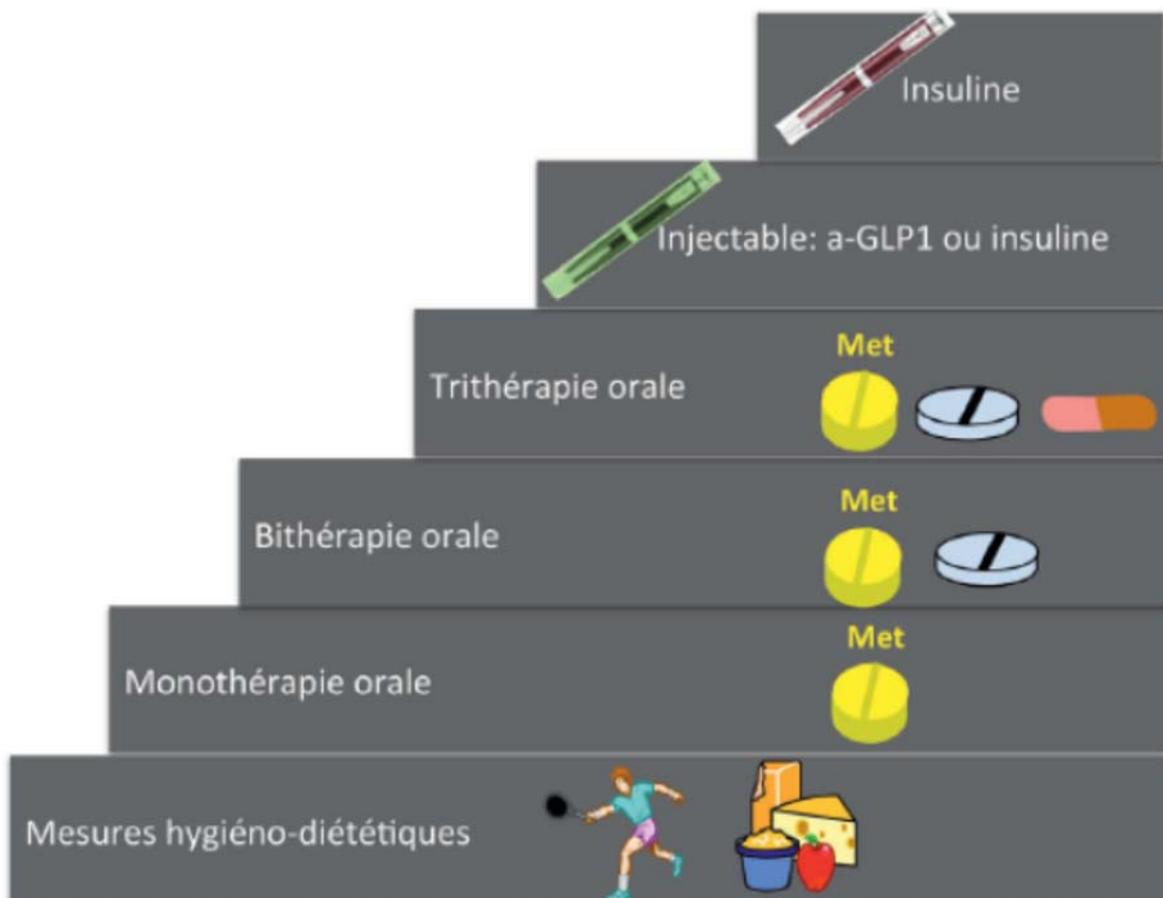
Au stade de l'insuffisance rénale chronique modérée, les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution car il existe un risque accru d'effets secondaires dont les hypoglycémies pour certaines classes thérapeutiques. Les traitements doivent être adaptés aux précautions d'emploi spécifiques à l'insuffisance rénale : la posologie sera adaptée, en particulier pour la metformine. La dose maximale est de 1500mg/jour.

La surveillance de la fonction rénale sera renforcée. Ce contrôle sera effectué tous les trois mois.

Pour les patients en insuffisance rénale sévère, les seules classes thérapeutiques autorisées sont : l'insuline, le répaglinide, les inhibiteurs de l'alphaglucohydrolase jusqu'à 25ml/min et les inhibiteurs de la DPP4.

[48]

Figure 18 Traitement du diabète de type 2 : approche par étape (Met : Metformine, a-GLP1 : agoniste du récepteur du glucagon like peptide 1) [49]



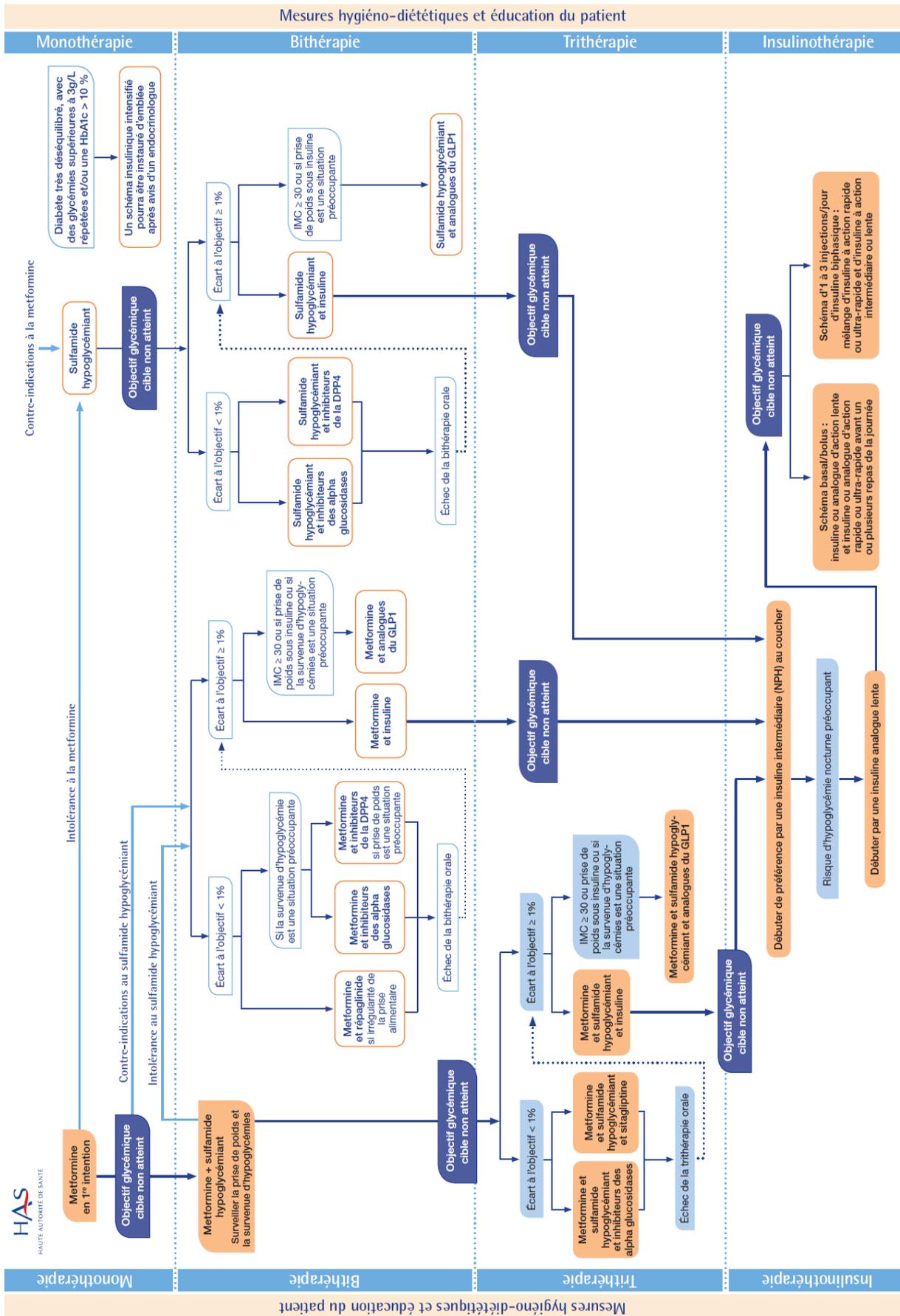


Figure 19 : Algorithme du traitement du diabète de type 2 [49]

G) Education thérapeutique du patient DT2

1) Définition et explication de l'ETP

D'après la définition de l'OMS établie en 1996 [50] et reprise par la HAS en 2007 [51], l'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à *“aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leurs vies avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.”*

L'ETP s'appuie sur quatre étapes :

- Elaborer un diagnostic éducatif :

Le diagnostic éducatif est indispensable à la connaissance du patient, à l'identification de ses besoins et de ses attentes et à la formulation avec lui des compétences à acquérir ou à mobiliser et à maintenir en tenant compte des priorités du patient. C'est l'occasion d'identifier la réceptivité du patient à la proposition d'une ETP.

- Définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage

À la fin de la séance d'élaboration du diagnostic éducatif, formuler avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique. Négocier avec lui les compétences, afin de planifier un programme individuel. Les communiquer sans équivoque au patient et aux professionnels de santé impliqués dans la mise en œuvre et le suivi du patient.

- Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP individuelle ou collective

Cela permet de sélectionner les contenus à proposer lors des séances d'ETP, les méthodes et les techniques participatives d'apprentissage.

- Réaliser une évaluation des compétences acquises lors des ETP

Cela permet de faire le point avec le patient sur ce qu'il sait, ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et appliquer, ce qu'il lui reste éventuellement à acquérir.

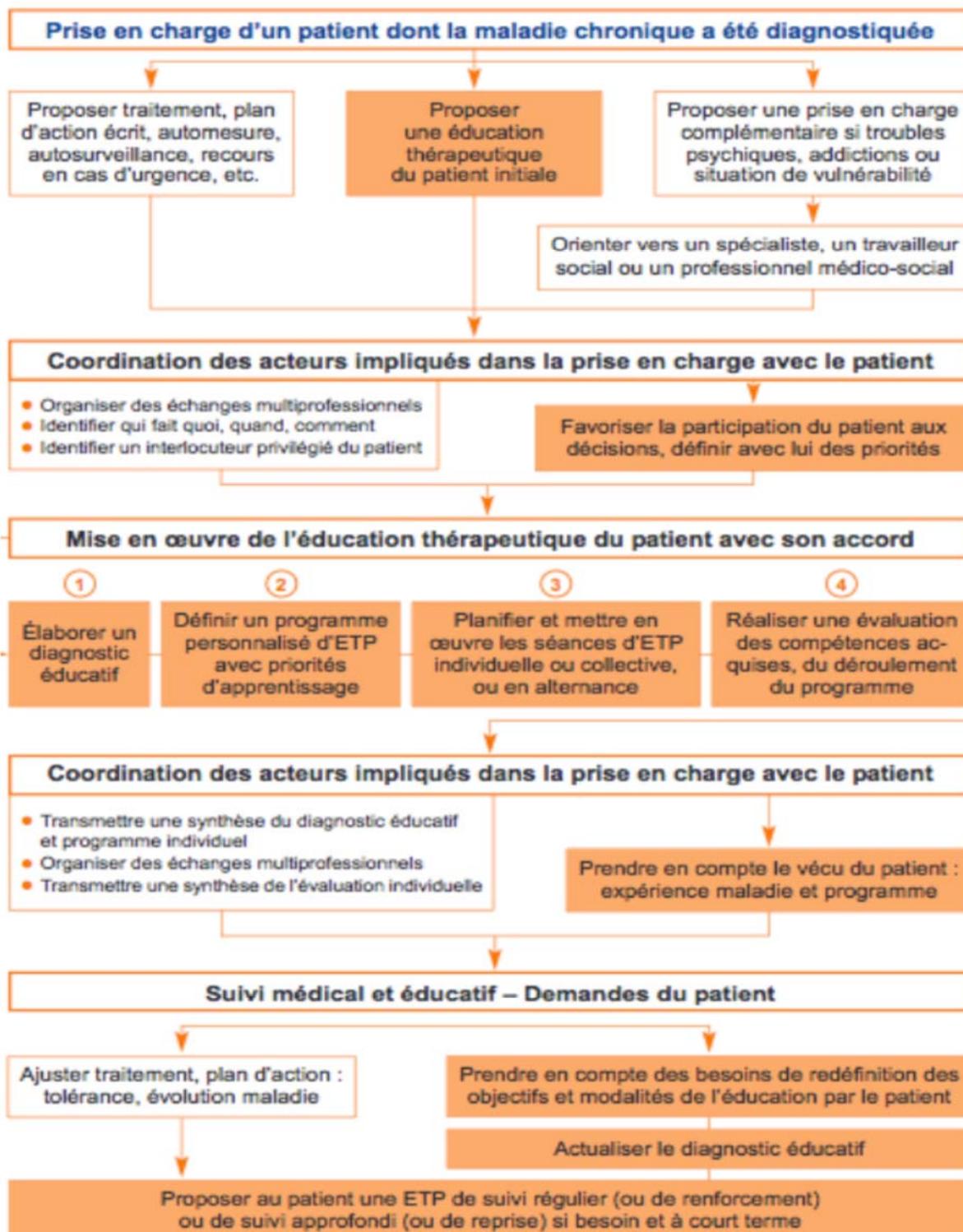
Les objectifs principaux de l'ETP sont les suivants :

- autonomisation dans la gestion de la maladie ;
- prévention des complications aiguës et chroniques ;
- amélioration de la qualité de vie du patient porteur d'une maladie chronique.

Les programmes d'ETP doivent prendre en compte deux types de compétences :

- les compétences d'auto-soins sont définies comme les décisions prises par le patient avec l'intention de modifier l'effet de sa maladie sur sa santé ;
- les compétences d'adaptation correspondent à la capacité du patient à adopter une démarche positive pour faire face aux problèmes et aux difficultés de la vie quotidienne. Elles font parties d'un ensemble plus large de compétences psychosociales.

Figure 20 : Les recommandations HAS 2007 sur l'éducation thérapeutique du patient DT2. [51]



Différents thèmes d'ETP peuvent être abordés pour le patient et son entourage :

- La maladie : Signes, symptômes du diabète, les complications, les co-morbidités associées ainsi que les effets indésirables notamment l'hyperglycémie.
- L'activité physique : Rôle bénéfique de l'activité physique.

Ceci a pour but d'expliquer au patient l'importance d'une activité physique régulière. Le patient se donne des objectifs atteignables.

- L'alimentation : Conseils diététiques

Cette ETP a pour but d'expliquer au patient l'importance d'une alimentation équilibrée en cas de diabète de type 2.

- L'auto-surveillance :

Cette ETP a pour but d'expliquer l'importance de :

- L'auto-mesure de la pression artérielle si HTA afin d'éviter une complication cardiovasculaire
- La surveillance du poids
- L'auto-surveillance glycémique
- L'auto-surveillance des pieds avec des mesures d'hygiène appropriées
- Les traitements médicamenteux : effets indésirables, modalité de suivi

Cette ETP a pour but d'expliquer les modalités de prises des médicaments ainsi que les modalités de conservation des insulines par exemple.

- Le sevrage tabagique : Risques liés au tabac

Cette ETP a pour but d'expliquer l'intérêt de l'arrêt du tabac en cas de diabète de type 2 afin d'éviter une complication cardio-vasculaires.

2) Application de l'éducation thérapeutique au cas du patient diabétique

Concrètement, l'éducation thérapeutique du patient diabétique ne peut se concevoir que par la collaboration de différents professionnels de santé.

Citons tout d'abord le médecin diabétologue qui établit le diagnostic et choisit de mettre en place le traitement, puis l'infirmier qui peut aider le patient sous insulinothérapie à réaliser lui-même ses injections, à adapter les doses d'insuline, à utiliser les appareils de glycémie avec soin...

Le podologue peut intervenir régulièrement dans l'ETP diabétique puisque le problème du pied diabétique est épineux. Un patient averti sur les risques de complications au niveau du pied sera plus attentif à l'évolution d'une plaie, d'une phlyctène... De plus, la présence d'un podologue permet d'apprendre au patient les bons gestes d'hygiène à effectuer quotidiennement (hydrater, éviter l'utilisation de râpes métalliques qui risquent de causer des lésions...).

Le rôle des diététiciens est également très important dans l'encadrement thérapeutique du patient diabétique puisque les mesures hygiéno-diététiques, suivant les recommandations de la HAS, sont à mettre en place avant même de penser à instaurer un traitement pharmacologique. Un patient ayant de bonnes connaissances diététiques saura repérer les quantités de glucides, lipides et protéines présentes dans son alimentation et pourra ainsi éviter de commettre certaines erreurs diététiques : ne pas supprimer des glucides de son alimentation pour les remplacer par des aliments riches en lipides (risque de survenue de dyslipidémies), connaître et identifier les sucres dits « lents » ou « rapides » afin de pouvoir adapter ses injections d'insuline...

De nombreux praticiens spécialisés peuvent également être intégrés à l'éducation thérapeutique du patient diabétique, et ce du fait des nombreuses complications dues au diabète vues précédemment. Citons par exemple, les néphrologues pour le suivi de la fonction rénale, les urologues, les cardiologues, les ophtalmologistes... Notons que les infirmiers spécialisés dans ces domaines peuvent tout à fait intervenir dans l'encadrement de ces patients (infirmiers d'éducation accessibles lors d'hospitalisations de jour).

La place du pharmacien, quant à elle, se situe dans l'éducation du patient sur des thèmes tels que la bonne compréhension du traitement pharmacologique, la connaissance des effets indésirables pouvant apparaître suite à la prise de ce traitement ou les adaptations posologiques à effectuer (supprimer la prise d'un sulfamide en cas d'absence de repas, adaptation des doses d'insuline...). L'importance du pharmacien tient également au fait que le diabétique se rend chaque mois dans son officine, ce qui peut être l'occasion pour le pharmacien de créer un lien de confiance avec son patient mais également d'être plus à même de repérer un manque de motivation du patient, une complication naissante...

Deuxième partie :
Apport des gliflozines dans la
prise en charge du
DT2

2^{ème} partie : Apport des gliflozines dans la prise en charge du DT2

A) Physiopathologie des reins

1) L'anatomie du rein

Les reins sont des organes vitaux. Ils font partie de l'appareil urinaire.

Ils se situent de chaque côté de la colonne vertébrale, en partie cachés par les dernières côtes, chacun des 2 reins mesure 12 cm de haut sur 6 cm de large. Chaque rein pèse environ 150 grammes. Le rein droit est situé en arrière du foie. Le rein gauche en arrière du pancréas et du pôle inférieur de la rate.

Ce sont les organes les plus vascularisés de l'organisme.

Le sang est amené par une artère rénale qui vient de l'aorte abdominale et la veine rénale drainant vers la veine cave inférieure.

Il est composé de plusieurs éléments :

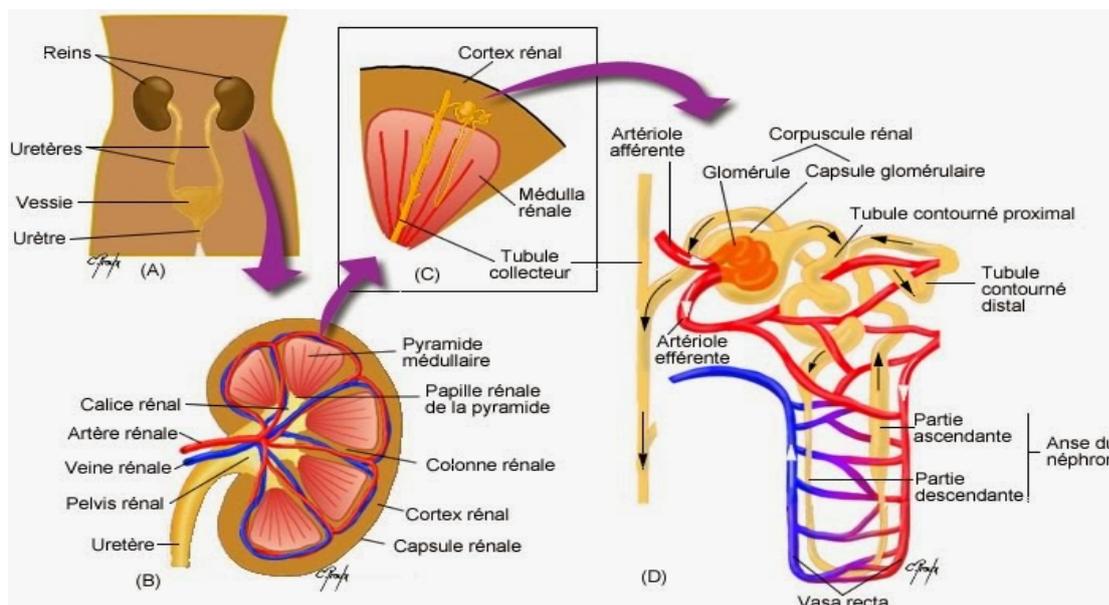
- La capsule est l'enveloppe externe qui protège le rein ;
- Le parenchyme rénal : cette partie renferme environ un million de petites structures, les néphrons ; ce sont eux qui filtrent le sang et produisent l'urine ;
- Les calices et le bassinet, les cavités où est collectée l'urine. Une fois fabriquée par les néphrons, l'urine est d'abord recueillie dans les calices puis elle s'écoule dans le bassinet puis dans l'uretère.

Les néphrons sont les unités fonctionnelles du rein.

Chaque néphron est composé de :

- le corpuscule rénal qui est composé de : la capsule glomérulaire et le glomérule
- et le tubule rénal qui est composé de trois segments : un tubule rénal contourné proximal au contact du corpuscule rénal puis des tubules rénaux droits descendants et ascendants appelés l'anse de Henlé et un tubule contourné distal qui se jette dans le tube collecteur. [52][53]

Figure 21 : Anatomie du rein [53]



2) Les fonctions du rein

Les reins sont les organes qui assurent la filtration du sang et la production de l'urine, ils jouent un rôle essentiel d'épurateur et de régulateur de l'organisme.

Les reins ont un rôle de filtre. La fonction principale des reins est d'éliminer les déchets toxiques produits par l'organisme et transportés par le sang. Il s'agit notamment de l'urée, résultant de la digestion des protéines, de la créatinine, qui provient de la destruction normale des cellules musculaires, et de l'acide urique. Ces substances sont toxiques pour l'organisme si elles ne sont pas éliminées.

D'autre part, les reins équilibrent les minéraux nécessaires à l'organisme. Ces substances, appelées électrolytes, sont indispensables à la vie. C'est le cas, par exemple, du sodium et du potassium qui proviennent des aliments. Les reins assurent donc leur maintien à un niveau constant, les excédants étant éliminés dans les urines.

Les reins maintiennent l'équilibre hydrique de l'organisme. L'être humain ingurgite des liquides principalement en buvant et en mangeant. L'eau est éliminée principalement par les urines mais aussi, par les selles, la sueur et la respiration. Les reins permettent à l'organisme de maintenir la quantité d'eau qui lui est nécessaire. Chaque jour, ils filtrent environ 190 litres de sang mais ne rejettent que 1,5 à 2 litres d'urines. Au total, les entrées et les sorties journalières d'eau s'équilibrent.

Les reins produisent des hormones, des enzymes et des vitamines :

- La rénine qui est indispensable à la régulation de la tension artérielle.
- L'érythropoïétine qui agit sur la moelle osseuse pour produire des globules rouges en quantité suffisante pour véhiculer l'oxygène dans l'organisme.
- Le calcitriol, forme active de la vitamine D permet l'absorption du calcium par l'intestin et sa fixation dans les os, ce qui est indispensable au maintien de leur bon état et de leur robustesse.

Pour finir, le rein joue un rôle dans l'homéostasie glucidique. [52]

3) Le rôle dans l'homéostasie glucidique

Le rein joue un rôle physiologique essentiel dans l'homéostasie glucidique.

D'une part, il est à la fois producteur (au niveau du cortex) et consommateur (au niveau médullaire) de glucose.

D'autre part, les tubules contournés proximaux ont la capacité de réabsorber le glucose sanguin filtré chaque jour par les glomérules (180 à 200 g). Ce mécanisme «d'épargne» permet à l'organisme de conserver le glucose en empêchant sa perte («fuite») urinaire. Le seuil rénal est défini par la capacité maximale de réabsorption tubulaire de glucose. Physiologiquement, il est de l'ordre de 180 à 200 mg/ dl. Ceci signifie que tant que la glycémie plasmatique ne dépasse pas 180 à 200 mg/dl, le glucose filtré est intégralement réabsorbé et la glycosurie négative. En revanche, si la glycémie dépasse 180 à 200 mg/dl, il y a « saturation » de cette capacité de réabsorption et en conséquence glycosurie.

Cette réabsorption du glucose est effectuée par deux co-transporteurs spécifiques sodium-dépendants SGLT- 2 et SGLT-1.

Les vecteurs SGLT-2 sont présents dans la partie initiale des tubes contournés et responsables de 90 % de cette réabsorption.

Les SGLT-1 sont des transporteurs de plus faible capacité localisés dans la partie plus distale des tubes contournés et responsables de la récupération des 10 % de glucose tubulaire résiduel.

En cas de diabète de type 2, il existe une augmentation du glucose filtré (eu égard à l'hyperglycémie) mais aussi une surexpression tubulaire anormale des transporteurs SGLT-2, ce qui amène une absorption accrue de ce glucose et donc une élévation du seuil rénal à environ 250 mg/dl. Cette anomalie physiopathologique contribue à l'hyperglycémie chronique du patient diabétique et à la pérennisation d'une glucotoxicité avec ses conséquences délétères en termes d'utilisation périphérique du glucose et de sécrétion d'insuline. [54]

B) Mécanisme d'action des gliflozines

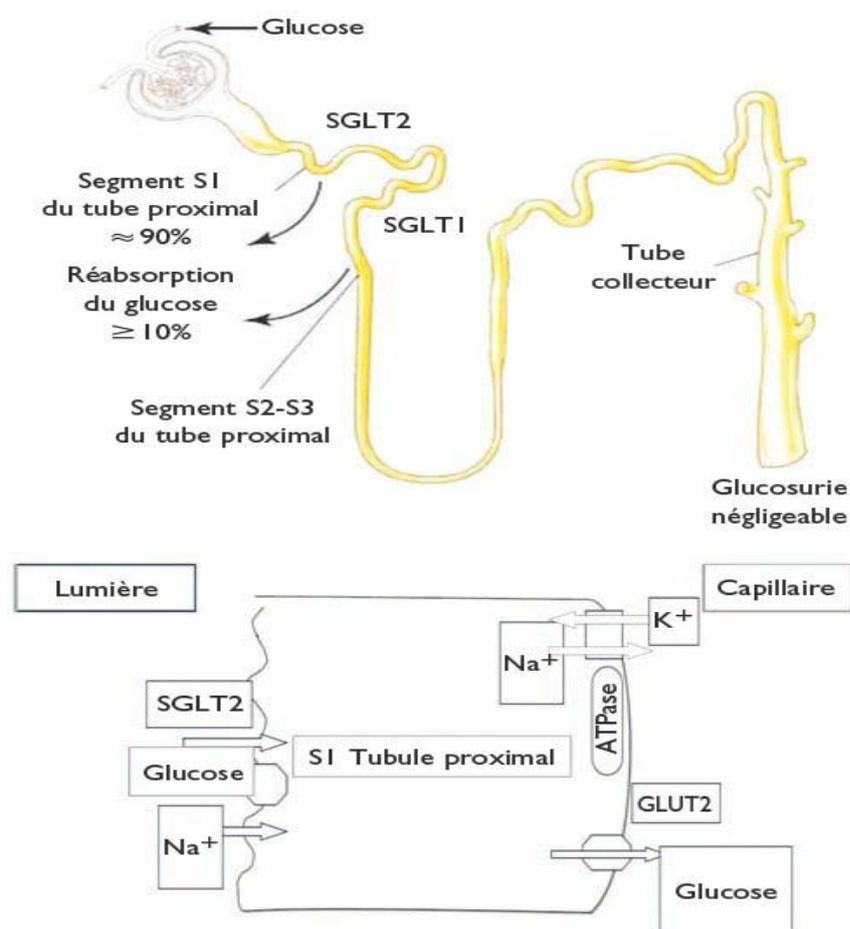
Les gliflozines sont une nouvelle classe de médicaments qui inhibent les transporteurs SGLT-2, et en conséquence, la réabsorption tubulaire du glucose. En d'autres termes, ils réduisent le seuil rénal et favorisent ainsi une excrétion accrue de glucose dans les urines (de l'ordre de 70 g/j) avec, comme résultat immédiat, une réduction de la glycémie plasmatique. Cet effet glucorétique est associé à une perte calorique d'environ 280 kcal/j (4 kcal par gramme de glucose « uriné »). Par leur mode d'action, les gliflozines provoquent également une natriurie qui diminue la charge hydrosodée de l'organisme avec, en aval, une réduction des pressions artérielles [55].

Par rapport aux autres médicaments utilisés dans le traitement du diabétique de type 2, l'effet hypoglycémiant des SGLT-2 est ainsi totalement indépendant de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline. Il est lié directement à la glycémie « ambiante ».

Par ce mécanisme original, les gliflozines seront donc actives à tous les stades d'évolution de la maladie.

Il y a d'ailleurs convergence de très nombreux articles scientifiques dans le champ des gliflozines pour mettre en évidence les bénéfices de ces médicaments sur le contrôle glycémique, la perte pondérale avec réduction de la masse grasse (et non de la masse maigre) et la diminution des pressions artérielles systolique et diastolique aux différents stades d'évolution du diabète.

Figure 22 : Mécanisme d'action gliflozine [47] [55]

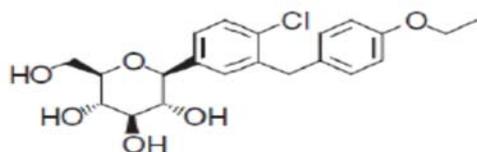


Plusieurs molécules ont déjà obtenu leur autorisation de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis :

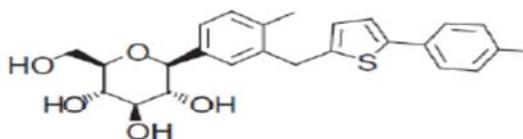
- Empagliflozine (Jardiance® 10 et 25 mg), qui sera ultérieurement associée à la linagliptine ;
- Dapagliflozine (Forxiga® 5 et 10 mg en Europe ; Farxiga™ 5 et 10 mg aux Etats-Unis) et son association à la metformine en Europe (Xigduo® 5/850 et 5/1 000 mg) ;
- Canagliflozine (Invokana® 100 et 300 mg), et son association à la metformine (Vokanamet® en Europe, avec les formes 50/850, 50/1000, 150/850 et 150/1 000 mg; Invokamet™ aux Etats-Unis avec, par rapport aux précédents dosages, le remplacement de la forme 50/850 par celle 50/500).

[56][57]

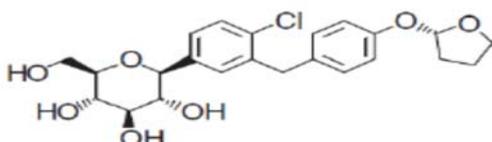
Figure 23 : Les gliflozines : Molécules [57]



Dapagliflozine FORXIGA®
AMM 12/11/2012



Canagliflozine INVOKANA®
AMM 15/11/2013



Empagliflozine JARDIANCE®
AMM 22/05/2014

AMM mais pas encore commercialisées en France

C) Les études cliniques d'efficacité des gliflozines

a) La Dapagliflozine

La dapagliflozine possède une grande sélectivité pour les co-transporteurs SGLT2. Différentes études cliniques ont été réalisées afin de démontrer l'efficacité de la dapagliflozine.

- La dapagliflozine en monothérapie

Un essai clinique de douze semaines a testé l'efficacité de différentes doses de dapagliflozine (2,5, 5,10, 20 et 50mg), en comparaison avec un placebo ou la metformine (traitement de référence) chez des patients DT2 traités par régime seul. [58]

La dapagliflozine diminue le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) de 0,55 à 0,90% (moyenne environ 0,7%), sans relation dose-réponse évidente. La diminution observée était comparable à celle obtenue avec la metformine 1500 mg/ jour (-0,73%).

Il apparaît que la baisse de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale contribue de façon environ équivalente à la réduction du taux d'HbA1c, observée avec la dapagliflozine.

La quantité de glucose éliminée dans les urines avec la dapagliflozine (50-60g /Jour) explique la perte de 2-3 kg observée durant les douze semaines de traitement.

Le traitement par l'inhibiteur SGLT2 a également été associé avec une diminution modérée des pressions artérielles systolique et diastolique.

Etude Ferrannini et Coll :

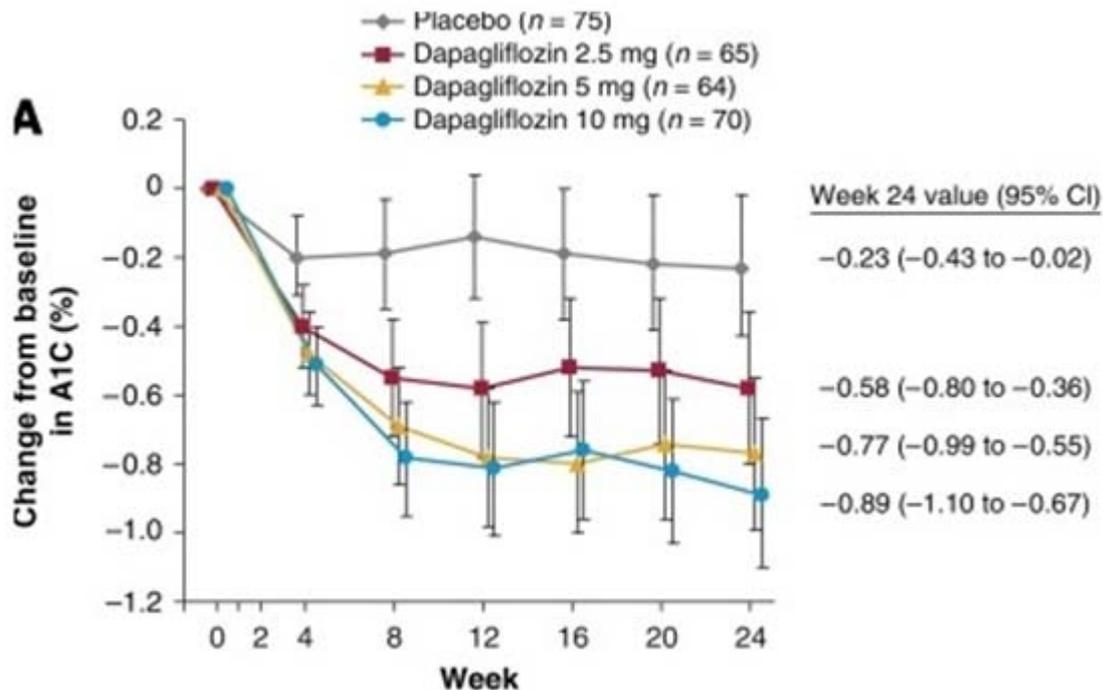
Ces résultats ont été confirmés dans un essai clinique de plus grande envergure et de plus longue durée (24 semaines). Trois doses de dapagliflozine (2,5, 5 et 10 mg) ont été comparées à un placebo.

Le traitement par dapagliflozine a abaissé le taux d'HbA1c (-0,57, -0,78, -0,89%, respectivement), tout en faisant perdre un peu de poids (-3,3, -2,8, -3,2kg, respectivement). Sous placebo, les diminutions correspondantes étaient de 0,23% et 2,2 kg, respectivement. A nouveau, les pressions artérielles systolique et diastolique ont diminué davantage avec les différentes doses de dapagliflozine qu'avec le placebo. Les hypoglycémies ont été rares et non significativement différentes sous dapagliflozine et sous placebo. [59]

Tableau 8 : Caractéristiques des sujets de l'étude [59]

	Placebo	Dapagliflozine 2,5mg	Dapagliflozine 5mg	Dapagliflozine 10mg
N	75	65	64	70
Age	52,7±10,3	53,0±11,7	52,6±10,9	50,6±9,97
Homme	31 (41,3)	36 (55,4)	31 (48,4)	34 (48,6)
Femme	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
FDG (mg/dl)	159.9±42.1	164.1±48.0	162.2±45.0	166.6±41.5
Poids (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
Durée de diabète (ans)	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 24 : Variation du taux d'HbA1C [59]



- Efficacités cliniques en combinaison avec la metformine

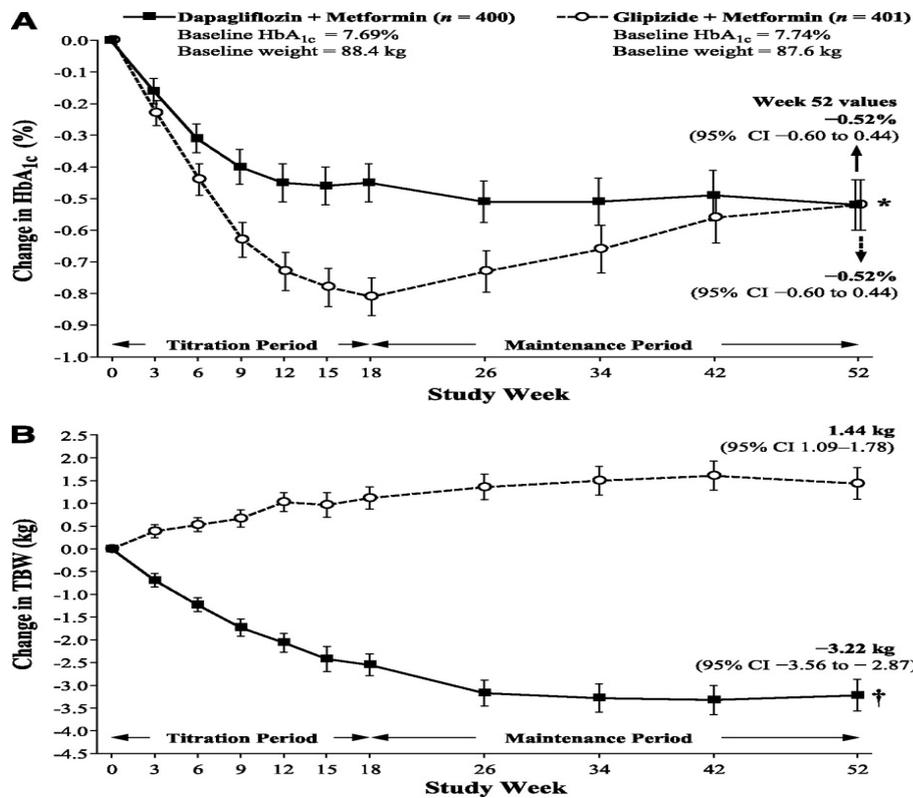
Un essai clinique a comparé les effets de l'ajout de dapagliflozine 2,5 mg, 5 mg ou 10mg à ceux d'un placebo chez 546 patients DT2 imparfaitement équilibrés avec un traitement de base par metformine. Après 24 semaines de traitement, les différentes posologies de dapagliflozine ont entraîné une baisse du taux d'HbA1c de 0,67, 0,70 et 0,84%, respectivement, alors qu'une augmentation de 0,3% était observée sous Placebo.

L'efficacité de la dapagliflozine en termes de réduction du taux d'HbA1c et de perte pondérale, objectivée après 24 semaines, a été maintenue lors d'un suivi de 102 semaines.

Etude Nauck et Coll. :

Un autre essai clinique, de plus longue durée (52 semaines), a comparé les effets de la dapagliflozine et ceux du sulfamide hypoglycémiant glipizide chez des patients DT2 imparfaitement équilibrés par metformine seule. Une réduction du taux d'HbA1c a été observée dans les deux groupes. La différence entre les traitements thérapeutique concerne l'évolution du poids corporel. En effet, on observe une perte de poids plus importants avec la dapagliflozine. D'autres parts on observe aussi une diminution des pressions artérielles systoliques et diastoliques avec la dapagliflozine alors qu'elles ont tendance à augmenter avec le sulfamide. [60]

Figure 25 : Variation du taux d'HbA1c [60]



- Dapagliflozine en association avec le glimépiride

L'étude Strojek et Coll :

Un essai clinique a comparé les effets de la dapagliflozine (2, 5,5 ou 10 mg) chez des patients DT2 imparfaitement équilibrés sous traitement par un sulfamide hypoglycémiant (glimépiride) (HbA1c: 8,1% en moyenne à l'inclusion). Après 24 semaines, une réduction du taux d'HbA1c de 0,58 à 0,82% a été observée avec les trois doses de dapagliflozine, alors que la diminution n'a été que de 0,13% avec l'ajout d'un placebo. Le meilleur contrôle métabolique a concerné aussi bien la glycémie à jeun que les glycémies post-charges de glucose. Les pertes de poids ont été plus importantes sous dapagliflozine que sous placebo. Les hypoglycémies ont été rares, un peu plus fréquentes sous dapagliflozine (7,1, 6,9 et 7,9% avec les doses de 2, 5,5 et 10 mg, respectivement) que sous placebo (4,8%), sans doute essentiellement liées à la présence du sulfamide. [61]

- Dapagliflozine en association avec l'insuline

Une première étude clinique pilote a testé l'efficacité de la dapagliflozine (5 ou 10 mg) versus placebo chez des patients diabétiques de type 2 déjà traités par insuline (avec un antidiabétique oral comme la metformine et/ou une glitazone). Pour éviter la survenue éventuelle d'hypoglycémies, le protocole avait prévu de réduire d'emblée la dose d'insuline de moitié (sans modifier les doses de l'antidiabétique oral).

Après douze semaines de traitement par dapagliflozine, une réduction du taux d'HbA1c de 0,70-0,78% a été observée, contrastant avec une augmentation de 0,2% sous placebo.

Une perte de poids supplémentaire de 2,4-2,6 kg par rapport au placebo a été également notée sous dapagliflozine.

Etude Wilding et Coll :

Une autre étude clinique, plus vaste (n=808) et de plus longue durée (48 semaines), a confirmé la bonne efficacité et la sécurité de la dapagliflozine chez le patient DT2 traité par insuline. Dans cette étude, contrairement à la précédente, les doses d'insuline à l'entrée de l'essai n'ont pas été réduites préventivement.

La diminution des taux d'HbA1c a été de 0,75, 0,82 et 0,9% avec 2,5, 5 et 10 mg de dapagliflozine, en comparaison avec une diminution de 0,30% sous placebo.

D'autre part, on observe une perte de poids sous dapagliflozine contrairement au placebo. La pression artérielle systolique et diastolique a également diminué sous dapagliflozine par rapport au placebo.

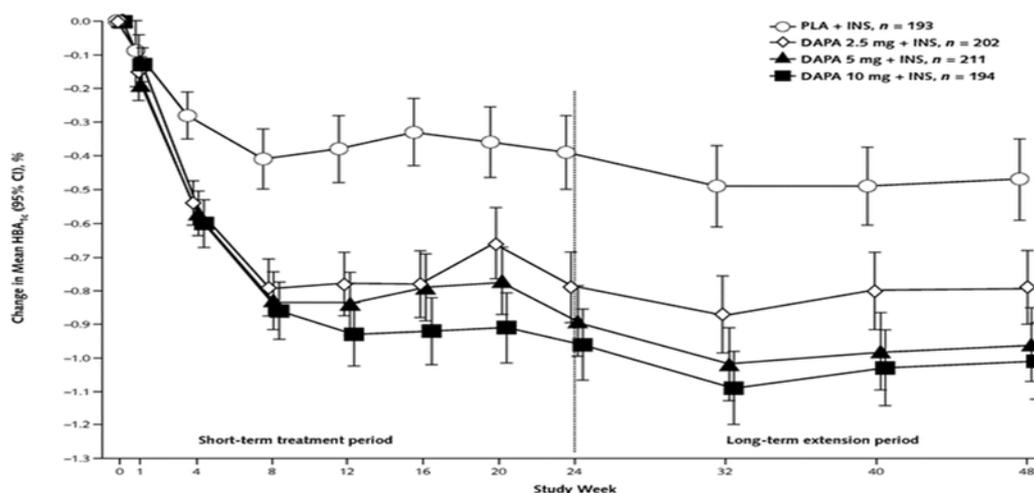
De plus, de ces études, on remarque que les besoins en insuline ont augmenté sous placebo alors qu'ils sont restés stables sous dapagliflozine.

En conclusion, la dapagliflozine seule ou en association diminue fortement le taux d'HbA1c chez les patients DT2. On observe aussi une perte importante de poids sous dapagliflozine.

La dapagliflozine possède une grande sélectivité pour les cotransporteurs SGLT2 et une grande capacité à inhiber la réabsorption du glucose par le rein.

La dapagliflozine est la molécule la plus avancée en termes d'essai des gliflozines. [62]

Figure 26 : Variation du taux d'HbA1c de l'association dapagliflozine + Insuline [62]



Sample size, n	189	183	173	169	167	164	166	163	159	157
PLA + INS	189	183	173	169	167	164	166	163	159	157
DAPA 2.5 mg + INS	202	198	190	187	185	181	179	175	176	172
DAPA 5 mg + INS	210	201	195	191	187	187	185	184	180	173
DAPA 10 mg + INS	189	188	184	183	179	176	173	175	173	164

Time and Variable	PLA + INS 8.47	DAPA 2.5 mg + INS 8.46	DAPA 5 mg + INS 8.62	DAPA 10 mg + INS 8.57
Baseline HbA _{1c} , %				
Week 24				
Adjusted mean change from baseline, %	-0.39	-0.79	-0.89	-0.96
Difference vs. PLA + INS (95% CI), %	-	-0.40 (-0.54 to -0.25)	-0.49 (-0.65 to -0.34)	-0.57 (-0.72 to -0.42)
P value of difference	-	<0.001	<0.001	<0.001
Week 48				
Adjusted mean change from baseline, %	-0.47	-0.79	-0.96	-1.01
Difference vs. PLA + INS (95% CI), %	-	-0.32 (-0.48 to -0.16)	-0.49 (-0.65 to -0.33)	-0.54 (-0.70 to -0.38)
P value of difference	-	<0.001	<0.001	<0.001

Tableau 9 : Evolution du taux d'hémoglobine glyquée et du poids corporel dans les différents essais cliniques réalisés avec la dapagliflozine chez le patient DT2 [62]

Condition	Référence	Durée (semaines)	Dose (mg/jour)	n	HbA1c (%)	Poids (kg)
Monothérapie	List et coll., 2009 ¹⁴	12	Placebo	44	-0,18	-1,08
			2,5	53	-0,71	-2,40
			5	55	-0,72	-2,15
			10	40	-0,85	-2,38
			20	55	-0,55	-3,03
			Metformine*	51	-0,73	-1,50
Monothérapie	Ferrannini et coll., 2010 ¹⁵	24	Placebo	63	-0,23	-2,2
			2,5	60	-0,58	-3,3
			5	52	-0,77	-2,8
			10	57	-0,89	-3,2
Metformine	Bailey et coll., 2010 ¹⁶	24	Placebo	134	-0,30	-0,9
			2,5	135	-0,67	-2,2
			5	133	-0,70	-3,0
			10	132	-0,84	-2,9
	Bailey et coll., 2011 ¹⁷	102	Placebo	73	+0,02	-0,7
			2,5	82	-0,48	-2,2
			5	89	-0,58	-3,4
	Nauck et coll., 2010 ¹⁸	52	2,5-10	406	-0,52	-3,2
			Glipizide*	208	-0,52	+1,4
			Nauck et coll., 2011 ¹⁹	104	2,5-10	315
Glipizide*	309	-0,14	+1,4			
Glimépiride	Strojek et coll., 2011 ²⁰	24	Placebo	145	-0,13	-0,72
			2,5	154	-0,58	-1,18
			5	142	-0,63	-1,56
			10	151	-0,82	-2,26
Pioglitazone	Rosenstock et coll., 2011 ²¹	48	Placebo	139	-0,54	+2,99
			5	141	-0,95	+1,35
			10	140	-1,21	+0,69
Insuline	Wilding et coll., 2009 ²²	12	Placebo	20	+0,09	-1,9
			5	22	-0,61	-4,5
			10	24	-0,69	-4,3
	Wilding et coll., 2010 ²³	48	Placebo	193	-0,30	+0,02
			2,5	202	-0,75	-0,98
			5	211	-0,82	-0,98
			10	194	-0,90	-1,67

b) La canagliflozine

La canagliflozine augmente l'excrétion du glucose par diurèse osmotique en diminuant le seuil de réabsorption rénale du glucose grâce à l'inhibition du transporteur sodium-glucose 2 (SGLT2). Cet agent pourrait être un choix intéressant pour les patients qui ne parviennent pas à stabiliser leur état au moyen de la metformine en monothérapie.

Son utilisation comme traitement d'appoint pour des patients souffrant de DT2 non stabilisé par la metformine a permis de réduire de façon significative l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la glycémie à jeun en plus de permettre une réduction du poids avec une faible incidence d'hypoglycémie par rapport à la sitagliptine.

- Etude clinique en comparaison avec le glimépiride

Il s'agit d'une étude clinique multicentrique de non-infériorité de phase III à répartition aléatoire, à double insu, comparant la canagliflozine dosée à 100 mg et 300 mg au glimépiride comme traitement d'appoint pour des patients souffrant de diabète non stabilisé par la prise de metformine. [63]

Cette étude a été réalisée sur 1454 patients âgés de 18 à 80 ans souffrant de DT2 avec une HbA1c entre 7 et 9,5% et prenant de la metformine à une dose stable supérieure ou égale à 2000mg /jour.

Les principaux critères d'exclusion comprenaient :

- des antécédents d'hypoglycémie sévère au cours des six mois précédant le recrutement,
- une glycémie à jeun supérieure ou égale à 15 mmol/L au cours de la période précédant l'étude
- un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 55 ml/min/1,73 m² ou inférieur à 60 ml/min/1,73 m² selon les restrictions locales d'utilisation de la metformine,
- une créatinine sérique supérieure ou égale à 124 µmol/L pour les hommes et 115 µmol/L pour les femmes
- la prise d'une thiazolidinedione au cours des 16 semaines précédant le recrutement. Les patients prenant un agent hypoglycémiant autre qu'une thiazolidinedione en plus de la metformine devaient cesser de le prendre lors du recrutement.
- Les patients qui recevaient une dose de metformine inférieure à 2000 mg par jour lors du recrutement ont dû l'augmenter au maximum toléré afin d'obtenir une dose stable durant 12 semaines avant le début de la période précédant l'étude.

Les patients ont été répartis dans 3 groupes différents :

- Canagliflozine à 100mg
- Canagliflozine à 300mg
- Glimépiride à 1mg

L'étude s'est échelonnée sur 52 semaines.

Tableau 10 : Caractéristique des sujets de l'étude [63]

Caractéristiques	Glimépiride (N = 482)	CANA 100 mg (N = 483)	CANA 300 mg (N = 485)
Hommes (%)	263 (55 %)	252 (52 %)	241 (50 %)
Âge moyen (années)	56,3 ± 9,0	56,4 ± 9,5	55,8 ± 9,2
HbA1c (%)	7,8 ± 0,8	7,8 ± 0,8	7,8 ± 0,8
Poids (kg)	86,5 ± 19,8	86,9 ± 20,1	86,6 ± 19,5
IMC (kg/m ²)	30,9 ± 5,5	31,0 ± 5,3	31,2 ± 5,4
Durée du diabète de type 2 (années) [†]	6,6 ± 5,0	6,5 ± 5,5	6,7 ± 5,5
Période d'ajustement des hypoglycémiantes	171 (36 %)	173 (36 %)	178 (37 %)

Tableau 11 : Résultats de l'étude clinique de l'efficacité de la canagliflozine [63]

Tableau II . Principaux résultats d'efficacité de l'étude[†]

Objectifs d'efficacité	Glimépiride (N = 482)	CANA 100 mg (N = 483)	CANA 300 mg (N = 485)	CANA 100 mg vs glimépiride (IC 95 %)	CANA 300 mg vs glimépiride (IC 95 %)	p
Primaire						
Variation HbA1c (%)	-0,81 ± 0,04	-0,82 ± 0,04	-0,93 ± 0,04	-0,01 (-0,11 à 0,09)	-0,12 (-0,22 à -0,02)	ND
Secondaires						
Variation du poids (%)	1,0 ± 0,2	-4,2 ± 0,2	-4,7 ± 0,2	-5,2 (-5,7 à -4,7)	-5,7 (-6,2 à -5,1)	< 0,0001
Hypoglycémie*	165 (34 %)	27 (6 %)	24 (5 %)	ND	ND	< 0,0001
Additionnels						
Atteinte HbA1c < 7,0 %	264 (56 %)	256 (54 %)	285 (60 %)	ND	ND	ND
Atteinte HbA1c < 6,5 %	145 (31 %)	122 (26 %)	145 (31 %)	ND	ND	ND
Variation de la glycémie à jeun (mmol/L)	-1,02	-1,35	-1,52	-0,33 (-0,6 à -0,1)	-0,51 (-0,7 à 0,-3)	ND

CANA : canagliflozine; HbA1c : hémoglobine glyquée; IC : intervalle de confiance; ND = données non disponibles

Données présentées sous la forme n (%) ou moyenne ± écart-type

* Correspond aux épisodes d'hypoglycémie décrits comme sévères ou non. Un épisode d'hypoglycémie non sévère se définit par une glycémie inférieure ou égale à 3,9 mmol/L avec ou sans symptômes tandis qu'un épisode d'hypoglycémie sévère se caractérise par une perte de conscience, des convulsions ou le besoin de soutien d'une autre personne.

Une diminution de l'HbA1c a été observée dans les trois groupes à la suite de la période de traitement, soit :

- -0,81 % pour le glimépiride,
- -0,82 % pour la canagliflozine à 100 mg et
- -0,93 % pour la canagliflozine à 300 mg.

La variation de l'HbA1c sous l'effet de la canagliflozine en comparaison au glimépiride démontre une faible différence (-0,01 %). La dose de 300 mg de canagliflozine est quant à elle supérieure au glimépiride (-0,12 %) pour le même paramètre. La proportion de patients ayant eu un épisode d'hypoglycémie était significativement inférieur en présence de canagliflozine à 100 et 300 mg. La fréquence d'hypoglycémie était inférieure autant sous l'effet de la canagliflozine à 100 mg (< 1 %) et à 300 mg (< 1 %) que du glimépiride (3 %).

Les deux doses de canagliflozine ont démontré une réduction statistiquement significative du poids, avec une diminution du poids corporel à 52 semaines de 5,2 % dans le groupe canagliflozine à 100 mg et de 5,7 % dans le groupe canagliflozine à 300 mg par rapport au glimépiride. On a noté une légère augmentation du poids sous l'effet du glimépiride (1,0 %).

À 52 semaines, la proportion de patients atteignant une HbA1c cible inférieure à 7,0 % ou à 6,5 % était similaire dans les trois groupes. De plus, la diminution de la glycémie à jeun était statistiquement supérieure parmi les patients prenant de la canagliflozine.

L'efficacité de la canagliflozine résulte notamment sur la perte significative de poids ainsi que la baisse de la glycémie à jeun. En revanche, on remarque une faible différence avec le glimépiride concernant la baisse de l'HbA1c.

c) L'empagliflozine

- Etude en monothérapie

L'objectif principal de cette étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, groupes parallèles, multicentrique¹³ était d'évaluer l'efficacité de l'empagliflozine par rapport au placebo, sur une durée de 24 semaines, chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques.

Le critère principal de jugement de cette étude est la variation du taux d'HbA1c à 24 semaines par rapport à l'inclusion.

Les patients sélectionnés ayant une valeur d'HbA1c $\geq 7\%$ à $\leq 10\%$ étaient randomisés, selon un ratio 1:1:1:1 dans l'un des 4 groupes de traitement suivants :

- placebo
- empagliflozine 10 mg 1 fois par jour
- empagliflozine 25 mg 1 fois par jour
- sitagliptine 100 mg 1 fois par jour, correspondant à un bras contrôle actif.

Au total, 899 patients ont été randomisés en 4 groupes : placebo (n=228), empagliflozine 10 mg (n=224), empagliflozine 25 mg (n=224) et sitagliptine (n=223). Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes. L'IMC moyen des patients était de 28,36 kg/m², le poids moyen de 78,4 kg. A l'inclusion, la valeur moyenne de l'HbA1c était de 7,9%. La majorité des patients (78,8%) avait une ancienneté du diabète inférieure à 5 ans. Une proportion de 95,6% des patients avait un débit de filtration glomérulaire (DFG) >60 ml/min/1,73 m².

Résultat :

A 24 semaines, la supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo a été montrée en terme de la variation de l'HbA1c par rapport à l'inclusion avec :

- -0,66% pour le groupe empagliflozine 10 mg,
- -0,78% pour le groupe empagliflozine 25 mg,
- +0,08% dans le groupe placebo,
- -0,66% dans le bras contrôle actif sitagliptine.

On remarque une faible diminution de l'HbA1c chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine.

Jardiance n'a pas d'AMM en monothérapie. [64]

- Etude en bithérapie avec la metformine

Deux études (1245-23a et 1245.28) de phase III, randomisées, comparatives, en double aveugle, groupes parallèles, avaient pour objectif principal d'évaluer, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une dose efficace de metformine en monothérapie, l'efficacité de la bithérapie empagliflozine+metformine par rapport à :

- l'association placebo+metformine, après 24 semaines de traitement (étude de supériorité). L'étude comportait un groupe empagliflozine à la posologie de 10 mg par jour et un groupe à la posologie de 25 mg par jour.
- la bithérapie glimépiride+metformine, après 52 semaines de traitement (étude de noninfériorité). Si la non infériorité était prouvée, la supériorité était testée à 104 semaines. Dans cette étude, seule la posologie maximale de 25 mg par jour d'empagliflozine a été testée.

Tableau 12 : Caractéristique des patients à l'étude [65]

	Placebo (n=207)	Empagliflozine	
		10 mg (n=217)	25 mg (n=213)
Homme/ Femme	116 (56,0%)/ 91(44,0%)	125(57,6%)/ 92(42,4%)	120(56,3%)/ 93(43,7%)
Age, années, moyenne (ET)	56,0 (9,7)	55,5 (9,9)	55,6 (10,2)
IMC, kg/m ² , moyenne (ET)	28,7 (5,2)	29,1 (5,5)	29,7 (5,7)
Origine asiatique, n (%)	92 (44,4)	99 (45,6)	98 (46,0)
Origine caucasienne (blancs), n (%)	113 (54,6)	112 (51,6)	113 (53,1)
HbA _{1c} , %, moyenne (ET)	7,90 (0,88)	7,94 (0,79)	7,86 (0,87)
Metformine seule	204 (98,6)	212 (97,7)	212 (99,5)
Dose MET ≥1500 mg/jour	196 (94,7)	207 (95,4)	203 (95,3)
Dose moyenne MET (mg) (ET)	1777 (422,4)	1753 (379,0)	1776 (410,7)
DFGe, mL/min/1,73m ² , moyen (ET)	89,70 (21,40)	89,48 (19,63)	87,71 (19,26)
≥90, n (%)	95 (45,9)	96 (44,2)	91 (42,7)
≥60 – <90, n (%)	100 (48,3)	112 (51,6)	108 (50,7)
≥30 – <60, n (%)	12 (5,8)	9 (4,1)	14 (6,6)

ET : écart type ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé calculé par la formule MDRD ; MET : metformine

Résultats de l'étude metformine+empagliflozine versus metformine+placebo

A 24 semaines, la variation de l'HbA_{1c} par rapport à l'inclusion était de :

- -0,70% pour le groupe empagliflozine 10 mg/metformine,
- -0,77% pour le groupe empagliflozine 25 mg/metformine.
- -0,13% pour le groupe placebo/metformine.

[65]

En plus de la variation du taux d'HbA_{1c}, des critères de jugement secondaire tels que le poids ont été testés.

Dans le groupe bithérapie metformine+empagliflozine, il a été mis en évidence, par rapport au groupe metformine+placebo :

- une réduction du poids corporel en faveur de l'empagliflozine avec une différence de -1,63 kg dans le groupe empagliflozine 10mg et -2,01kg dans le groupe empagliflozine 25mg
- une réduction du taux moyen de glucose journalier en faveur de l'empagliflozine de -9,64 mg/dL dans le groupe empagliflozine 10 mg; -14,36 mg/dL dans le groupe empagliflozine 25mg

Résultats de l'étude metformine+empagliflozine versus metformine+glimépiride

La population était composée de 1 545 patients :

- 765 dans le bras empagliflozine 25 mg
- 780 dans le bras glimépiride.

Tableau 13 : Caractéristiques des patients à l'inclusion [66]

	Empagliflozine 25 mg (n=765)	Glimépiride (n=780)
Homme/femme, n	432(56,5%)/ 333 (43,5%)	421(54,0%)/ 359(46,0%)
Caucasien (blanc), n (%)	498 (65,1)	519 (66,5)
Asiatique, n(%)	254 (33,2)	253 (32,4)
Age, années, moyenne (ET)	56,2 (10,3)	55,7 (10,4)
IMC, kg/m ² , moyenne (ET)	29,95 (5,28)	30,27 (5,29)
HbA _{1c} , %, moyenne (ET)	7,92 (0,81)	7,92 (0,86)
DFGe, mL/min/1,73m ² , moyen (ET)	87,97 (16,82)	88,11 (17,85)
≥90, n (%)	314 (40,9)	318 (40,8)
≥60 – <90, n (%)	439 (57,4)	440 (56,4)
≥30 – <60, n (%)	13 (1,7)	22 (2,8)
<30	0	0

ET : écart type ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé calculé par la formule MDRD

A 104 semaines, la bithérapie metformine+empagliflozine (25 mg/jour) permettait un meilleur contrôle glycémique, en terme de variation du taux d'HbA_{1c}, par rapport à la bithérapie de référence metformine+sulfamide hypoglycémiant (à la posologie moyenne de 2,71 mg/jour).

A 104 semaines, il a été montré un bénéfice en faveur de la bithérapie empagliflozine+metformine par rapport à la bithérapie glimépiride+metformine sur les critères secondaires :

- variation du poids avec une différence moyenne ajustée entre les groupes de -4,46 kg en faveur de la bithérapie metformine+empagliflozine
- diminution de la fréquence des hypoglycémies confirmées : empagliflozine (2,5%) versus 24,2% pour le glimépiride
- diminution de la pression artérielle systolique avec une différence moyenne ajustée entre les groupes de -5,6mmHg en faveur de la bithérapie metformine+empagliflozine

- diminution de la pression artérielle diastolique avec une différence moyenne ajustée entre les groupes de -2,7 mmHg en faveur de la bithérapie metformine+empagliflozine

Tableau 14 : Résultat de l'étude metformine+empagliflozine versus empagliflozine+glimépiride [66]

	Empagliflozine 25 mg N=765	Glimépiride* N=780
HbA1c (%)		
Valeur moyenne à l'inclusion	7,92	7,92
Variation par rapport à l'inclusion**	-0,66	-0,55
Différence vs. Glimépiride** (IC97,5%)		-0,11* [-0,20, -0,01]
p non-infériorité		p <0,0001
p supériorité		p = 0,0153
*jusqu'à 4 mg de glimépiride (2,71 mg/jour en moyenne [1,24]) **Moyenne ajustée par rapport à l'inclusion		

Grâce à cette étude, on remarque l'intérêt de l'empagliflozine en bithérapie avec la metformine. En effet, elle permet d'une part une baisse de l'HbA1c et donc un meilleur contrôle glycémique pour le patient DT2. D'autre part, on remarque une baisse de poids considérable en faveur de la bithérapie ainsi qu'une baisse de la pression artérielle systolique et diastolique. [66]

- Etude en trithérapie avec la metformine et les sulfamides hypoglycémiantes

Les patients sélectionnés pour l'étude précédente et qui avaient une HbA1c $\geq 7,0\%$ et $\leq 10\%$ étaient scindés en 2 cohortes distinctes selon le traitement reçu, soit metformine seule soit metformine + sulfamide hypoglycémiant.

La population en trithérapie était composée de 666 patients dont :

- 225 patients dans le groupe empagliflozine 10 mg,
- 216 patients dans le groupe empagliflozine 25 mg,
- 225 patients dans le groupe placebo.

Tableau 15 : Caractéristiques des patients à l'inclusion [67]

	Placebo (n=225)	Empagliflozine	
		10 mg (n=225)	25 mg (n=216)
Homme/	112(49,8%)/	113(50,2%)/	114(52,8%)/
Femme	113(50,2%)	112(49,8%)	102(47,2%)
Age, années, moyenne (ET)	56,9 (9,2)	57,0 (9,2)	57,4 (9,3)
IMC, kg/m ² , moyenne (ET)	27.90 (4,93)	28.32 (5,43)	28.32 (5,45)
Origine asiatique, n (%)	127 (56,4)	129 (57,3)	125 (57,9)
Origine caucasienne (blanc), n (%)	88 (39,1)	89 (39,6)	85 (39,4)
HbA _{1c} , %, moyenne (ET)	8.15 (0,83)	8.07 (0,81)	8.10 (0,83)
Antidiabétiques reçus, n (%)			
MET + SU	224 (99,6)	222 (98,7)	215 (99,5)
MET + SU + insuline	0	1 (0,4)	0
Dose MET ≥1500 mg/jour	218 (96,9)	205 (91,1)	202 (93,5)
Dose moyenne MET (mg) (ET)	1850 (445)	1765 (466)	1830 (447)
DFGe, mL/min/1.73m ² , moyen (ET)	86.91 (20,11)	86.49 (21,79)	88.33 (22,63)
≥90, n (%)	94 (41,8)	92 (40,9)	94 (43,5)
60 – <90, n (%)	109 (48,4)	114 (50,7)	105 (48,6)
30 – <60, n (%)	22 (9,8)	19 (8,4)	17 (7,9)

ET : écart type ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé calculé par la formule MDRD ;
MET : metformine ; SU : sulfamide hypoglycémiant ; DPP-4 : inhibiteur de la DPP-4

Résultats

A 24 semaines, on remarque une diminution du taux d'HbA_{1c} pour les patients du groupe empagliflozine/Metformine/Sulfamide hypoglycémiant plus importantes que pour le groupe avec le placebo.

On remarque aussi une diminution du poids corporel ainsi qu'une réduction de la glycémie quotidienne moyenne toujours en faveur du groupe ayant reçu l'empagliflozine.

On conclue donc une réelle efficacité de l'empagliflozine en bithérapie ou trithérapie notamment dans la baisse du taux d'HbA_{1c} ainsi que dans la perte de poids. [67]

- Etude en association avec l'insuline

Deux études ont été réalisées :

- L'étude EMPA REG BASAL, de phase III, qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine (10 et 25mg) chez des patients DT2 sous traitement par insuline basale + Metformine + Sulfonyleurée et n'atteignant pas un contrôle glycémique adéquat malgré le traitement.
- L'étude EMPA REG MDI, de phase III, qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine (10 mg et 25 mg) chez des patients DT2 sous traitement par insuline basal/bolus ± metformine et n'atteignant pas un contrôle glycémique adéquat malgré ce traitement

L'étude EMPA REG BASAL :

La population de l'étude est constituée de :

- 169 patients dans le groupe empagliflozine 10 mg,
- 155 patients dans le groupe empagliflozine 25 mg,
- 170 patients dans le groupe placebo.

Tableau 16 : Caractéristiques des patients à l'inclusion [68]

	Placebo (n=170)	Empagliflozine	
		10 mg (n=169)	25 mg (n=155)
Homme/ femme	90(52,9%)/ 80(47,1%)	93(55,0%)/ 76(45,0%)	93(60,0%)/ 62(40,0%)
Age, années, moyenne (ET)	58,1 (9,4)	58,6 (9,8)	59,9 (10,5)
Origine, n (%)			
Asiatique	33 (19,4)	37 (21,9)	28 (18,1)
Noir/Afro-américain	21 (12,4)	12 (7,1)	15 (9,7)
Caucasien (blanc)	113 (66,5)	119 (70,4)	111 (71,6)
Poids, kg, moyen (ET)	90,46 (22,47)	91,59 (20,05)	94,71 (20,70)
IMC, kg/m ² , moyenne (ET)	31,75 (5,98)	32,13 (5,77)	32,65 (5,90)
<30	75 (44,1)	67 (39,6)	55 (35,5)
30-<35	44 (25,9)	53 (31,4)	42 (27,1)
35-<40	32 (18,8)	31 (18,3)	40 (25,8)
≥40	19 (11,2)	18 (10,7)	18 (11,6)
HbA _{1c} , %, moyenne (ET)	8,18 (0,79)	8,27 (0,83)	8,27 (0,84)
≥ 9,0%	32 (18,8)	39 (23,1)	39 (25,2)
Traitement concomitant, n (%)			
Insuline seule	24 (14,1)	16 (9,5)	11 (7,1)
MET + insuline	61 (35,9)	70 (41,4)	69 (44,5)
MET + SU + insuline	68 (40,0)	68 (40,2)	58 (37,4)
SU + insuline	17 (10,0)	15 (8,9)	17 (11,0)
Dose insuline à l'inclusion, UI (ET)	46,94 (2,22)	46,73 (2,30)	46,75 (2,25)

ET : écart type ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé calculé par la formule MDRD ;
UI : unité internationale ; MET : metformine ; SU : sulfamide hypoglycémiant

A 18 semaines, la variation du taux d'HbA_{1c} est plus importante dans le groupe de l'empagliflozine 25mg par rapport à l'empagliflozine 10mg et le placebo (-0,71%).

A 78 semaines, il y eu une réduction d'insuline dans les groupes ayant reçu l'empagliflozine. La variation du taux d'HbA_{1c} reste supérieure dans les bras ayant reçu l'empagliflozine. [68]

L'étude EMPA REG MDI :

La population de l'étude est constituée de :

- 186 patients dans le groupe empagliflozine 10 mg,
- 189 patients dans le groupe empagliflozine 25 mg,
- 188 patients dans le groupe placebo.

Tableau 17 : Caractéristique des patients à l'inclusion (EMPAREG MDI) [69]

	Placebo (n=188)	Empagliflozine	
		10 mg (n=186)	25 mg (n=189)
Homme/femme, n	75/113	97/89	84/105
Age, années, moyenne (ET)	55,3 (10,1)	56,7 (8,7)	58,0 (9,4)
Ethnicité, n (%)			
Caucasien	174 (92,6)	175 (94,1)	182 (96,3)
IMC, kg/m ² , moyenne (ET)	34,65 (4,30)	34,72 (3,83)	34,99 (4,04)
<25	0	0	0
25-<30	8 (4,3)	6 (3,2)	8 (4,2)
30-<35	108 (57,4)	99 (53,2)	104 (55,0)
≥35	72 (38,3)	81 (43,5)	77 (40,7)
Poids > 90 kg, n (%)	109 (58,0)	115 (61,8)	116 (61,4)
HbA _{1c} , %, moyenne (ET)	8,33 (0,72)	8,39 (0,74)	8,29 (0,72)
Ancienneté du diabète, n (%)			
≤1 an	1 (0,5)	0	0
>1 an, ≤5 ans	17 (9,0)	22 (11,8)	11 (5,8)
>5 ans	40 (21,3)	44 (23,7)	38 (20,1)
<10	130 (69,1)	120 (64,5)	140 (74,1)
DFGe, mL/min/1.73m ² , moyenne (ET)	83,41 (15,40)	84,14 (17,76)	84,35 (16,59)
≥90, n (%)	60 (31,9)	65 (34,9)	70 (37,0)
60 – <90, n (%)	120 (63,8)	108 (58,1)	112 (59,3)
30 – <60, n (%)	8 (4,3)	13 (7,0)	7 (3,7)
<30, n (%)	0	0	0
Traitement antidiabétique, n (%)			
Insuline seule	53 (28,2)	58 (31,2)	52 (27,5)
MET + insuline	135 (71,8)	128 (68,8)	137 (72,5)

ET : écart type ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé calculé par la formule MDRD ; UI : unité internationale ; MET : metformine

A 18 semaines, on remarque une baisse du taux d'HbA_{1c} plus importante pour les patients ayant reçu de l'empagliflozine par rapport au placebo (-1,02%).

Tableau 18 : Résultat de l'étude EMPA REG MDI [69]

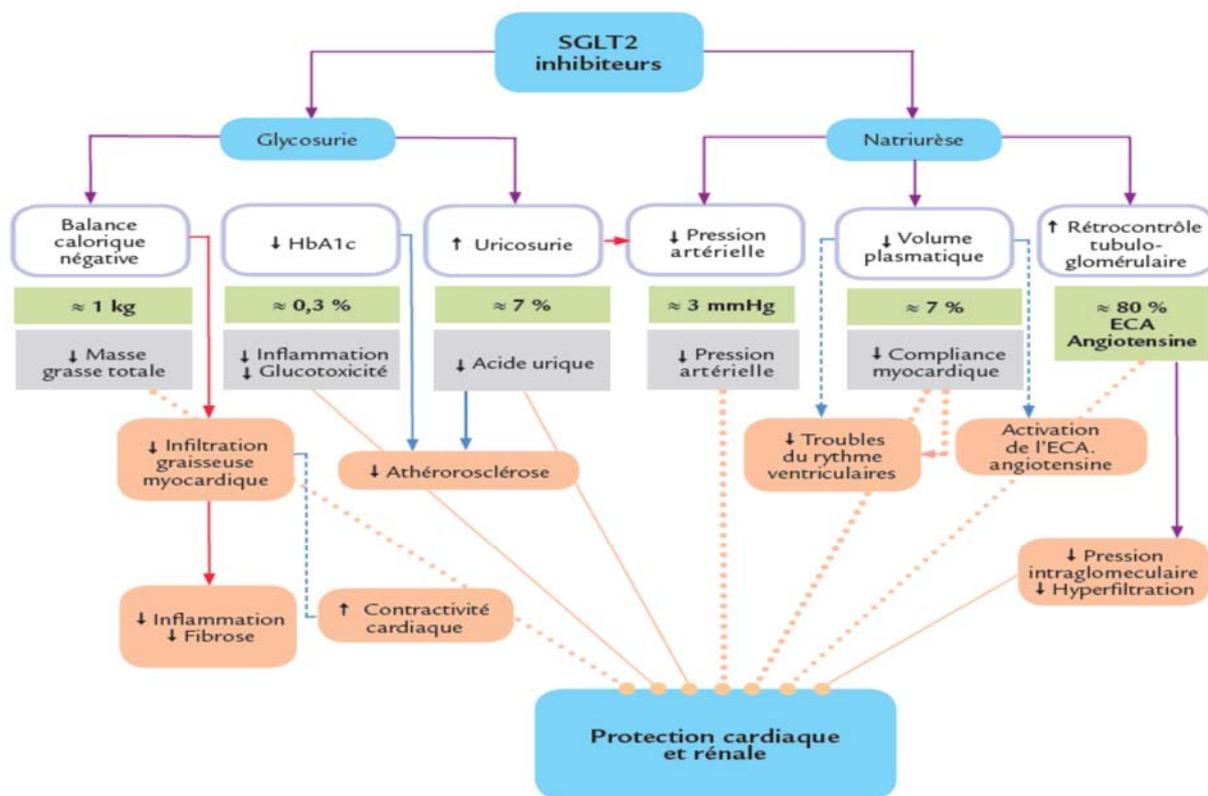
	Placebo	Empagliflozine	
		10 mg	25 mg
Variation dose insuline à 52 semaines (UI/jour)			
N	115	119	118
Valeur moyenne à l'inclusion	89.94	88.57	90.38
Variation par rapport à l'inclusion*	10.16	1.33	-1.06
Différence ajustée vs. placebo (IC97.5%)		-8.83 (-15.59, -1.97)	-11.22 (-18.09, -4.36)
p		p = 0.0040	p = 0.0003
Poids (kg)			
N	115	119	118
Valeur moyenne à l'inclusion	96.34	96.47	95.37
Variation par rapport à l'inclusion ¹	0.44	-1.95	-2.04
Différence ajustée vs. placebo (IC97.5%)		-2.39 (-3.54, -1.24)	-2.48 (-3.63, -1.33)
p		p < 0.0001	p < 0.0001
HbA_{1c} à 52 semaines (%)			
N	115	119	118
Valeur moyenne à l'inclusion	8.25	8.40	8.37
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-0.81	-1.18	-1.27
Différence ajustée vs. placebo (IC97.5%)		-0.38 (-0.62, -0.13)	-0.46 (-0.70, -0.22)
p (non-infériorité)		p < 0.0001	p < 0.0001
p (supériorité)		p = 0.0005	p < 0.0001

Moyenne ajustée par rapport à l'inclusion

Conclusion des deux études :

On remarque que l'association de l'empagliflozine avec l'insuline apporte une baisse significative du taux d'HbA_{1c}. [69]

Figure 27 : Efficacité des gliflozines [9]



D) Les études cliniques de tolérance des gliflozines

a) La dapagliflozine

L'étude clinique de tolérance de la dapagliflozine repose sur l'étude DECLARE (effet de la dapagliflozine sur les événements cardiovasculaire). Les résultats de cette étude ne sont pas encore dévoilés et sont attendus pour 2019.

Etant donné l'efficacité de la dapagliflozine sur le contrôle glycémique, le poids et la pression artérielle, en particulier systolique, il est a priori raisonnable d'évoquer un éventuel bénéfice cardiovasculaire (CV).

En 2016, nous disposons pour la dapagliflozine d'une méta-analyse colligeant 21 études qui impliquent 9 339 patients diabétiques de type 2, avec ou sans risque cardiovasculaire.

En résumé, cette étude a démontré que sous dapagliflozine aucune augmentation du risque cardiovasculaire en termes d'objectif primaire (décès cardiovasculaires, infarctus myocardique, accident vasculaire cérébral et angor instable) par rapport aux groupes contrôles (placebo).

Cette méta-analyse met aussi en évidence l'homogénéité des résultats pour tous les paramètres CV évalués, et ceci tant pour les sujets avec que sans passé CV [70].

C'est l'étude DECLARE (pour *Dapagliflozine Effects on Cardiovascular Events*) qui a inclus plus de 17 000 diabétiques en prévention primaire ou secondaire qui devrait permettre, demain, de confirmer ces résultats encourageants et le bénéfice CV éventuel de Forxiga®.

En attendant les résultats complets de l'étude DECLARE, d'autres études ont été réalisées. Dans le cadre d'une analyse poolée pré-spécifiée de 12 études contrôlées versus placebo, 1 193 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 1 393 par placebo.

L'incidence globale des événements indésirables (traitement à court terme) chez les patients traités par dapagliflozine 10 mg était similaire au placebo. Peu d'événements indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement et ont été équilibrés dans tous les groupes de l'étude. Les événements les plus fréquemment rapportés ayant conduit à l'arrêt chez les patients traités par dapagliflozine 10 mg étaient : une augmentation de la créatininémie (0,4 %), infections du tractus urinaire (0,3 %), nausée (0,2 %), sensation vertigineuse (0,2 %), et rash (0,2 %). Un patient recevant la dapagliflozine a présenté un événement indésirable hépatique avec un diagnostic d'hépatite d'origine médicamenteuse induite et/ou hépatite auto-immune.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémifiants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides et l'association à l'insuline. [70]

Etude MB102013, Ferraninni et al :[38]

Tableau 19 : Profil de sécurité de la dapagliflozine, effets indésirables [59]

	Placebo	Dapagliflozine 2,5mg	Dapagliflozine 5mg	Dapagliflozine 10mg
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 du traitement pour effet secondaire	1(1,3%)	2(3,1%)	3(4,7%)	5(7,1%)
Arrêt du 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%)

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

On remarque que l'incidence des infections uro-génitales est plus importante avec la dapagliflozine qu'avec le placebo. Ces infections sont généralement prises en charge par des traitements basiques du tractus urinaire.

b) La canagliflozine

Deux études ont été réalisées pour évaluer la tolérance de la canagliflozine :

- L'étude CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) évalue l'antidiabétique dans une population à haut risque CV
- L'étude CANVAS-R qui évalue les critères rénaux

Les résultats finaux de ces deux études sont prévus pour 2018. Quelques informations sont déjà disponibles.

Dans CANVAS, chez quelques 4300 patients à haut risque cardiovasculaire suivis 4,5 ans en moyenne, l'incidence des amputations au niveau des membres inférieurs est actuellement de 7 pour 1000 patient-années dans le groupe traité par 100 mg/j de canagliflozine, de 5 pour 1000 patient-années dans le groupe traité par 300 mg/j, et de 3 pour 100 patient-années dans le groupe placebo.

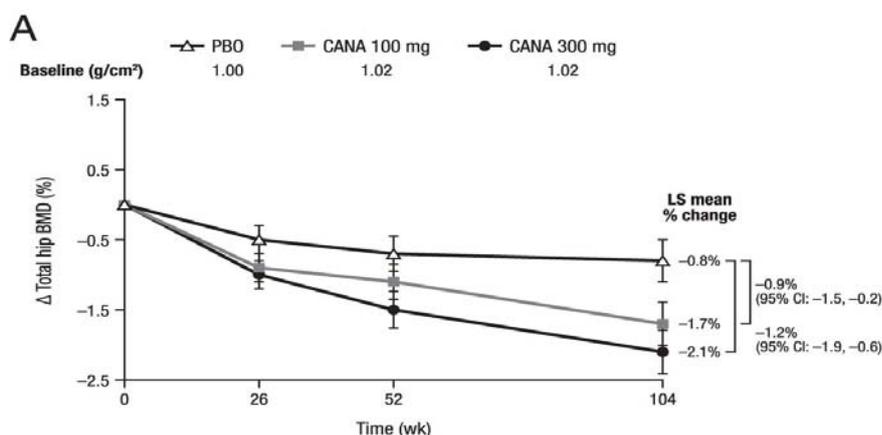
Dans CANVAS-R, où le suivi n'est actuellement que de 0,75 an, l'incidence des amputations est de 7 pour 1000 patient-années dans le groupe traité, versus 5 pour 1000 patient-années dans le groupe placebo.

Les amputations seraient dues à l'hypovolémie induite par la prise de canagliflozine. Ce mécanisme reste encore à déterminer.

La confirmation du sur-risque fracturaire provient des données poolées de 9 essais cliniques avec une durée d'exposition moyenne à la canagliflozine de 85 semaines. Le taux d'incidence adjudiqué des fractures se situe entre 1,1 et 1,5-100 patient par année d'exposition. Les données sur la densité minérale osseuses (DMO) résultent quant à elles de la surveillance post-marketing imposée au laboratoire par la FDA (Food and Drug Administration).

Elles portent sur 714 diabétiques de type 2, âgés en moyenne de 64 ans (55 à 80 ans). A deux ans, les patients randomisés dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg ont présenté une baisse de la DMO comparativement aux patients du groupe placebo de : -0,9% et -1,2%, respectivement pour les deux doses de canagliflozine au niveau de la hanche et -0,3% -0,7% au niveau des lombaires, comparativement au placebo. [71][72]

Figure 28 : Evolution du taux de DMO par rapport au temps [71]



Après ajustement sur la DMO du groupe placebo, les investigateurs ont retenu 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).

Figure 29 : Evolution du taux de DMO au niveau de l'extrémité distale de l'avant bras [71]

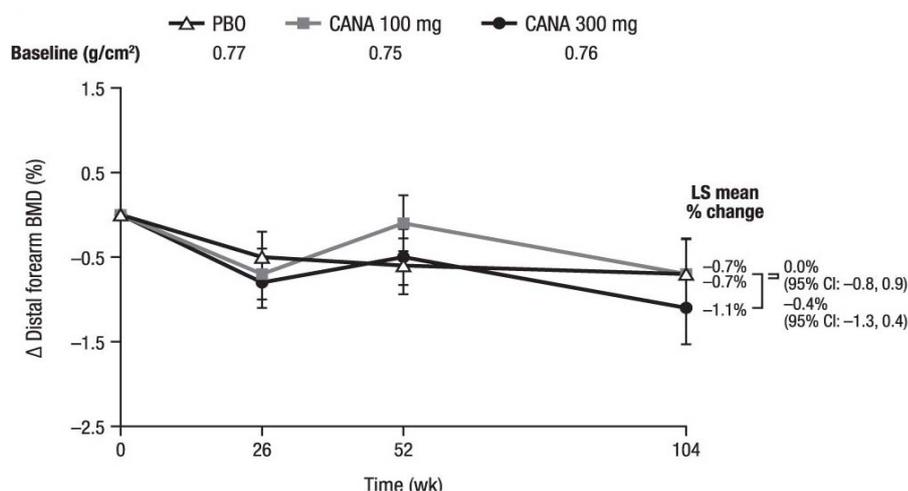
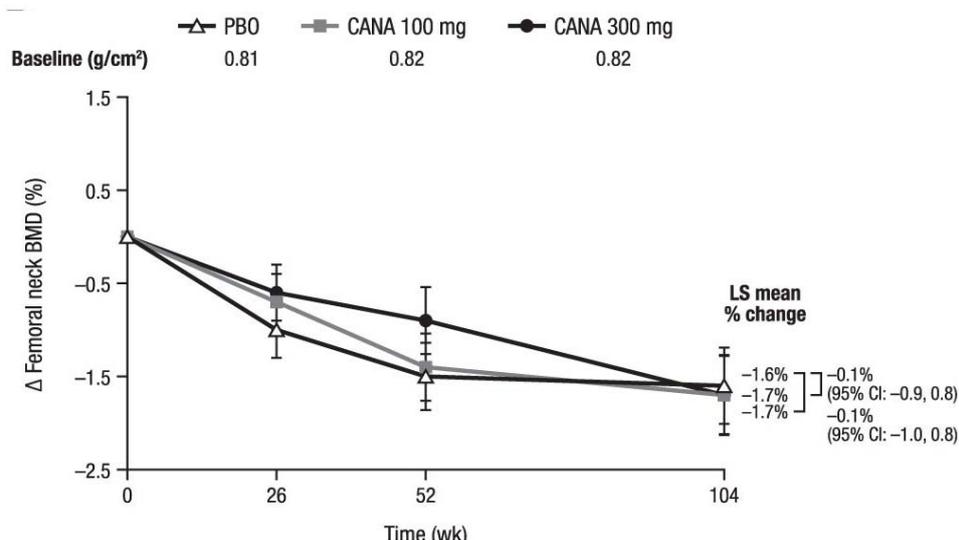


Figure 30 : Evolution du taux de DMO au niveau de la tête fémorale [71]



En attendant les résultats complets de l'étude CANVAS, d'autres études ont été réalisées. La sécurité de la canagliflozine a été évaluée chez 10 285 patients atteints de diabète de type 2, dont 3 139 patients traités par la canagliflozine 100 mg et 3 506 patients traités par la canagliflozine 300 mg, ayant reçu le médicament au cours de neuf études cliniques de phase 3, contrôlées, en double aveugle.

L'évaluation principale de la sécurité et de la tolérance a été effectuée dans une analyse poolée (n = 2 313) de quatre études cliniques contrôlées versus placebo de 26 semaines (en monothérapie et en association à metformine, à metformine + sulfamide hypoglycémiant et à metformine + pioglitazone).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement ont été l'hypoglycémie, lors de l'association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, les candidoses vulvovaginales, les infections des voies urinaires, ainsi que la polyurie ou la pollakiurie (mictions plus abondantes et plus fréquentes). Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement chez $\geq 0,5$ % de l'ensemble des patients traités par la canagliflozine dans ces études ont été des candidoses vulvovaginales (0,7 % des femmes traitées), ainsi que des balanites ou des balanoposthites (0,5 % des hommes traités). [72]

c) L'empagliflozine

L'étude EMPA-REG a été menée chez 7020 patients diabétiques de type 2, présentant un antécédent cardiovasculaires (CV) (Infarctus Du Myocarde (IDM) ou Accident cardiovasculaire (AVC) > 2 mois avant inclusion, coronaropathie prouvée, angor instable, ou artériopathie périphérique occlusive).

Tableau 20 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (EMPAREG) [73]

Caractéristiques	Placebo n = 2 333	Empagliflozine n = 4 687
Âge médian (années)	63,2 ± 8,8	63,1 ± 8,6
Sexe masculin (%)	72,0	71,2
Ethnie (%)		
Blanc	71,9	72,6
Asiatique	21,9	21,5
Noir/Afro-Américain	5,1	5,1
Région (%)		
Europe	41,1	41,1
Amérique du Nord (plus Australie et Nouvelle-Zélande)	19,8	19,9
Asie	19,3	19,1
Amérique latine	15,4	15,4
Afrique	4,4	4,5
IMC (kg/m ²)	30,7 ± 5,2	30,6 ± 5,3
HbA1c (%)	8,08 ± 0,84	8,07 ± 0,85
Temps depuis le diagnostic du diabète (%)		
1 an ou moins	2,2	2,7
1 à 5 ans	15,9	15,2
5 à 10 ans	24,5	25,1
Plus de 10 ans	57,4	57,0
Traitement hypoglycémiant (%) - Médication prise seule ou en combinaison		
Metformine	74,3	73,8
Insuline	48,6	48,0
Sulfonyleurée	42,5	43,0
Inhibiteur DPP-4	11,4	11,3
Thiazolidinodione	4,3	4,2
Agoniste GLP-1	3,0	2,7
Thérapie antihypertensive (%)	95,2	94,9
IECA/ARA	80,1	81,0
Bêta-bloqueur	64,2	65,2
Diurétiques	42,3	43,7
BCC	33,8	32,6
Antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes	5,8	6,5
Inhibiteur de la rénine	0,8	0,6
Autre	8,2	8,2
Tension artérielle systolique (mm Hg)	135,8 ± 17,2	135,3 ± 16,9
Thérapie hypolipémiante (%)	79,9	81,5
Statine	76,0	77,4
LDL (mmol/L)	2,20 ± 0,91	2,22 ± 0,93
Usage d'AAS faible dose (%)	82,6	82,7
DFGe (%)		
90 mL/min/1,73 m ² ou plus	20,9	22,4
60 à 90 mL/min/1,73 m ²	53,1	51,7
Moins de 60 mL/min/1,73 m ²	26,0	25,9

Abbréviations : AAS : acide acétylsalicylique; ARA : antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine; BCC : bloqueur des canaux calciques; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 : glucagon-like peptide-1; HbA1c : hémoglobine glyquée; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IMC : indice de masse corporelle; LDL : lipoprotéine de basse densité

* Une autorisation a été obtenue du N Engl J Med

Ces patients étaient âgés de 63 ans en moyenne, et l'effectif comporte 70% d'hommes. L'IMC moyen était de 30 kg/m² ; l'HbA1c à 8,07%. On note également que l'étude a été menée par 590 centres, répartis dans 42 pays, mais que les patients européens représentent 41% de l'effectif.

Sur le plan thérapeutique, environ trois quarts des patients recevaient de la metformine, et presque un sur deux était sous insuline, 80% recevaient un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine 2, 65% des bêtabloquants, 43% des diurétiques, seulement 6% des antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes. Enfin, les statines étaient données dans 77% des cas, et les antiagrégants plaquettaires dans plus de 85% des cas. La pression artérielle moyenne à la randomisation était inférieure à 140/80mm Hg. On peut donc constater que les patients inclus dans l'étude avaient déjà un passé cardiologique ou vasculaire important.

Les patients ont été randomisés en trois groupes, selon des ratios 1:1:1 entre l'empagliflozine 10 mg/j, l'empagliflozine 25 mg j, ou un placebo, ajouté à un traitement optimal.

Le critère primaire était un composite associant décès toutes causes, décès CV, IDM non fatals et AVC non fatals. Le critère secondaire était le critère primaire plus les hospitalisations pour angor instable. Enfin, le suivi médian a été de 3,1 ans.

Après un suivi médian de 3,1 ans, on a observé une baisse significative de 16% de la survenue du critère primaire dans le groupe empagliflozine. Cette baisse est liée à une baisse de 38% des décès cardiovasculaires, car il n'y a pas de différence dans la survenue des IDM ou des AVC non mortels. On a également observé une baisse de 35% dans la survenue d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque et une baisse de 32% de la mortalité totale.

Ainsi, en se basant sur les résultats de l'étude, il faudrait traiter 39 patients pendant 3 ans par empagliflozine pour éviter un décès.

On conclue donc que l'empagliflozine agit directement ou indirectement sur l'insuffisance cardiaque. En effet, on sait que l'empagliflozine a un effet glycosurique qui s'accompagne d'un effet diurétique. On peut penser que la baisse de la PA a pu contribuer à diminuer la post-charge des patients, et donc à réduire le risque d'insuffisance cardiaque. [73]

Sur le plan rénal, il est intéressant de mentionner que l'essai EMPA-REG a également mis en évidence chez le patient diabétique de type 2 un bénéfice clinique en termes d'évolution de la néphropathie, quelle que soit la filtration glomérulaire à l'inclusion. Une détérioration de la fonction rénale en cours d'étude n'a en effet été constatée que chez 12.7 % des patients traités par empagliflozine vs. 18.8 % sous placebo.

Des bénéfices comparables ont été observés dans cette étude pour d'autres paramètres rénaux comme l'évolution vers la macro-albuminurie, le doublement de la créatinine plasmatique ou le recours à la dialyse pendant la période de suivi. [74]

Tableau 21 : Etude clinique de tolérance de l'empagliflozine [74]

	Placebo (n = 2 333)		Empagliflozine à 10 mg (n = 2 345)		Empagliflozine à 25 mg (n = 2 342)	
	n (%)	Taux	n (%)	Taux	n (%)	Taux
Événements évocateurs d'une infection urinaire	423 (18,1 %)	8,21	426 (18,2 %)	8,02	416 (17,8 %)	7,75
Homme	158 (9,4 %)	3,96	180 (10,9 %)	4,49	170 (10,1 %)	4,09
Femme	265 (40,6 %)	22,81	246 (35,5 %)	18,83	246 (37,3 %)	20,38
Événements évocateurs d'une infection génitale	42 (1,8 %)	0,73	153 (6,5 %)	2,66	148 (6,3 %)	2,55
Homme	25 (1,5 %)	0,60	89 (5,4 %)	2,16	77 (4,6 %)	1,78
Femme	17 (2,6 %)	1,09	64 (9,2 %)	3,93	71 (10,8 %)	4,81
Événements évocateurs d'une déplétion volémique	115 (4,9 %)	2,04	115 (4,9 %)	1,97	124 (5,3 %)	2,11
Acidocétose diabétique	1 (<0,1 %)	0,02	3 (0,1 %)	0,05	1 (<0,1 %)	0,02
Atteinte rénale aiguë	155 (6,6 %)	2,77	121 (5,2 %)	2,07	125 (5,3 %)	2,12
Fractures	91 (3,9 %)	1,61	92 (3,9 %)	1,57	87 (3,7 %)	1,46

D'autres études ont été réalisées en parallèle pour analyser la survenue d'effets indésirables sous empagliflozine.

On remarque que sous empagliflozine la survenue d'une infection génitale est plus fréquente que sous placebo. Les mycoses génitales et les infections urinaires sont les deux effets indésirables les plus fréquents sous empagliflozine.

Conclusion :

L'utilisation de l'empagliflozine dans la prise en charge du DT2 permet une diminution des risques de pathologies cardiovasculaires (IDM, AVC, mort subite).

En revanche, on observe un risque accru d'infection uro-génitale qui peut être pris en charge par un traitement classique contre l'infection urinaire.

E) Pharmacocinétique des gliflozines

Le mode d'action de cette classe récente des inhibiteurs du SGLT2 (cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2) est de diminuer la glycémie par un effet glycodurétique : en bloquant la réabsorption du glucose par le rein, le glucose est éliminé dans les urines.

- Absorption des gliflozines

Les gliflozines sont rapidement absorbés après administration par voie orale.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1,5-2h.

La biodisponibilité orale absolue est de l'ordre de 60 à 80%.

Leurs temps de demi-vie est de 12 heures ce qui permet une posologie d'un comprimé par jour.

La co-administration d'un repas riche en lipides avec les gliflozines n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique; par conséquent, ils peuvent être pris avec ou sans aliments. Toutefois, en raison de la diminution potentielle des excursions glycémiques postprandiales liées au retard d'absorption intestinale du glucose, il est recommandé de les prendre avant le premier repas de la journée.

- **Distribution des gliflozines**

Les gliflozines sont fortement liés aux protéines plasmatiques (environ 90%).

La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas modifiée de façon significative chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Le volume de distribution moyen des gliflozines est d'environ 120L, ce qui suggère une distribution tissulaire importante (le volume de distribution de l'empagliflozine est de 83L environ). [75]

- **Biotransformation des gliflozines**

La réaction d'O-glucuronidation est la voie d'élimination métabolique principale des gliflozines. La formation des composés inactifs des gliflozines est médiée par une enzyme présente dans le foie et les reins.

- **Élimination des gliflozines**

La voie d'élimination principale est les fèces sous forme inchangée 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.

[64][75][76]

F) Indications des gliflozines, plan de prise et posologie

Ils sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte en monothérapie et en association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

Les gliflozines seront disponibles sous prescription initiale annuelle restreinte aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Le renouvellement ne sera pas restreint.

- La dapagliflozine

La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Il existe deux dosages de dapagliflozine : 5mg et 10mg.

Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. [76]

- La canagliflozine

La dose initiale de canagliflozine recommandée est de 100 mg une fois par jour. Chez les patients qui tolèrent la dose de 100 mg de canagliflozine une fois par jour, dont le DFGe (Debit de filtration glomérulaire) est ≥ 60 mL/min/1,73 m² ou la ClCr (Clairance à la créatinine) ≥ 60 mL/min et qui nécessitent un contrôle glycémique plus étroit, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour par voie orale.

Des précautions doivent être prises lors de l'augmentation de la dose chez

- les patients âgés de 75 ans et plus,
- les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire,
- ou les autres patients pour lesquels la diurèse initiale induite par la canagliflozine présente un risque.

Lorsque la canagliflozine est utilisée en association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (par exemple les sulfamides hypoglycémiant), une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Il existe deux dosages de la canagliflozine : 100 et 300mg.

La canagliflozine ne doit pas être initiée chez les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 mL/min. Chez les patients qui tolèrent bien la canagliflozine et dont le DFGe ou la ClCr passe de façon persistante sous le seuil de 60 mL/min/1,73 m² ou 60 mL/min, la dose de canagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 100 mg par jour. Le traitement par la canagliflozine doit être arrêté si, de façon persistante, le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m² ou la ClCr est inférieure à 45 mL/min.

Invokana doit être pris par voie orale une fois par jour, de préférence avant le premier repas de la journée. Les comprimés doivent être avalés entiers. Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient ; cependant, aucune dose double ne doit être prise le même jour. [75]

- L'empagliflozine (Jardiance®)

La dose initiale recommandée de JARDIANCE est de 10 mg une fois par jour, à n'importe quel moment de la journée avec ou sans aliments. La dose peut être portée à 25 mg une fois par jour, si la dose de 10 mg est bien tolérée mais ne suffit pas pour maîtriser la glycémie.

Il existe deux dosages : 10 et 25mg.

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que l'oubli est constaté. Il ne faut pas prendre deux doses de JARDIANCE le même jour.

JARDIANCE est un moyen thérapeutique supplémentaire :

- en bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant.
- en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés,
- en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine. Il n'est pas recommandé en monothérapie, ni en bithérapie avec les sulfamides hypoglycémiant ou avec l'insuline. [77]

Tableau 22 : indication des gliflozines [7]

Inhibiteurs du SGLT ₂	Monothérapie	BITHÉRAPIE		TRITHÉRAPIE		En association avec l'insulinothérapie
	Metformine contre-indiquée ou non tolérée	Ajout à MET	Ajout à SU	Ajout à MET + SU	Ajout à MET + PIO	
Dapagliflozine	✓	✓	✓			✓
Canagliflozine	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Tableau 23 : indication des gliflozines en cas de néphropathie chronique [7]

Inhibiteurs du SGLT ₂	DFGe		
	> 60	45 à 60	< 45
Dapagliflozine	✓	Contre-indiquée	
Canagliflozine	✓	Ne pas entamer le traitement; le traitement peut être poursuivi uniquement à la dose de 100 mg	Contre-indiquée

Les gliflozines sont la première classe d'antidiabétique oral améliorant le contrôle glycémique sans hypoglycémie tout en favorisant une perte pondérale et une réduction de la pression artérielle grâce à un mode d'action indépendant de l'insuline.

Début 2015, une actualisation des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète par l'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) a été publiée.

Elle recommande un traitement centré sur le patient avec une individualisation du contrôle glycémique. Il a été décidé que la metformine est le traitement de premier choix dans le traitement du DT2.

En cas d'échec par le traitement metformine, le second choix est les inhibiteurs du SGLT2 au même niveau que les sulfamides hypoglycémisants, les gliptines, les agonistes des récepteurs du GLP1 ou les insulines basales pour une bithérapie avec la metformine.

Le choix du traitement 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 des hypoglycémies ou une prise de poids, une gliptine, une gliflozine ou un agoniste du GLP1 sera privilégié.

Le choix entre une gliflozine ou une gliptine se fera en fonction du profil du patient. Si le patient est hypertendu ou obèse la gliflozine sera privilégiée. En revanche, si le patient présente une fonction rénale altérée, la gliptine sera privilégiée. [78][79]

G) Effets indésirables et contre indications des gliflozines

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

➤ La déplétion volémique :

Les gliflozines augmentent l'excrétion urinaire du glucose. Par conséquent, ils induisent une diurèse osmotique qui peut réduire le volume intra-vasculaire et diminuer la pression artérielle. Ils agissent comme des diurétiques. De ce fait l'augmentation du volume urinaire peut provoquer une déplétion volémique avec une augmentation de 1 à 2 % de l'hématocrite et un risque d'hypotension orthostatique.

Cette déplétion volémique entraîne une déshydratation importante. Il est donc important de suivre l'hydratation des patients traités par les gliflozines.

Les effets indésirables liés à la déplétion volémique sont :

- Sensation de vertige
- Hypotension
- Une sécheresse des muqueuses

Les signes possibles de déshydratation sont :

- sensation d'étourdissement ou vertigineuse
- perte de connaissance (évanouissement) ou sensations vertigineuses ou perte de connaissance au moment du passage en position debout
- bouche très sèche ou collante, sensation de soif intense
- sensation de très grande faiblesse ou de fatigue
- difficulté ou impossibilité d'uriner
- rythme cardiaque rapide.

Il faut donc être prudent chez :

- les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire,
- les patients avec un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 60ml/min/1,73m²,
- les patients sous traitement antihypertenseurs avec antécédents d'hypotension
- les patients sous diurétiques
- les personnes âgées (>65ans)

➤ Les infections uro-génitales :

Il est observé, en revanche une forte augmentation de la fréquence des infections uro-génitales liée à la présence de glucose dans l'urine, ce qui constitue le milieu de culture idéal pour les bactéries. Ces infections étaient toutefois de faible gravité et le nombre de pyélonéphrites recensées était bas.

Cet effet s'explique par la glycosurie accrue engendrée par le médicament.

De plus des études de plus longue durée ont rapporté un taux d'infection moins important lors de la deuxième année de traitement qu'au cours de la première.

La candidose est l'effet indésirable le plus répandu lors de l'utilisation des gliflozines.

La plupart des candidoses vulvo-vaginales sont apparues au cours des quatre premiers mois de traitement.

Les symptômes des infections des voies urinaires sont :

- Douleur en urinant
- Difficulté à uriner ou besoin accru d'uriner

Les infections urinaires doivent être traitées rapidement pour éviter des pathologies plus graves telles que la pyélonéphrite ou l'urosepsis.

Les symptômes de l'infection à levure du vagin sont :

- Démangeaisons intenses
- Sensation de brûlure, douleur
- Irritation et pertes vaginales blanchâtres ou grisâtres d'apparence pâteuse.

Les symptômes de l'infection à levure du pénis sont :

- Rougeur, enflure et démangeaisons du gland du pénis,
- Écoulement épais et grumeleux sous le prépuce
- Odeur désagréable
- Difficulté à rétracter le prépuce
- Douleur en urinant ou pendant les rapports sexuels

De rares cas de cancer de la vessie ont été rapportés.

➤ Hypoglycémies :

L'hypoglycémie (très fréquent, peut affecter plus d'1 personne sur 10) correspond à un faible taux de sucre dans le sang. L'hypoglycémie est fréquente chez les patients DT2 qui prennent un gliflozine en association avec l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant (comme le glimépiride ou le glipizide).

Les signes possibles d'hypoglycémie sont :

- vision floue
- picotements des lèvres
- tremblements, transpiration, pâleur
- changement d'humeur ou sentiment d'anxiété ou de confusion.
- Maux de tête

➤ Acidocétose diabétique :

L'acidocétose diabétique est un effet indésirable rare lors de la prise de gliflozine (peut affecter 1 personne sur 1000).

Les signes d'une acidocétose diabétique sont :

- augmentation des taux de "corps cétoniques" dans vos urines ou votre sang
- perte de poids rapide
- nausées ou vomissements
- douleur à l'estomac
- soif excessive
- respiration rapide et profonde
- confusion
- somnolence ou fatigue inhabituelle
- une odeur sucrée au niveau de votre souffle, un goût sucré ou métallique dans votre bouche ou une modification de l'odeur de vos urines ou de votre transpiration.

Ceci peut survenir indépendamment du taux sanguin de glucose.

➤ Les fractures :

Les gliflozines entraînent une diminution de la réabsorption du sodium au niveau rénal. Ce qui entraîne une augmentation de la phosphatémie et donc avoir un impact sur le métabolisme osseux.

D'autre part, les gliflozines augmentent les concentrations d'hormones parathyroïdiennes (PTH). Un excès de PTH peut conduire à long terme à majorer la résorption osseuse et augmenter le risque de fracture.

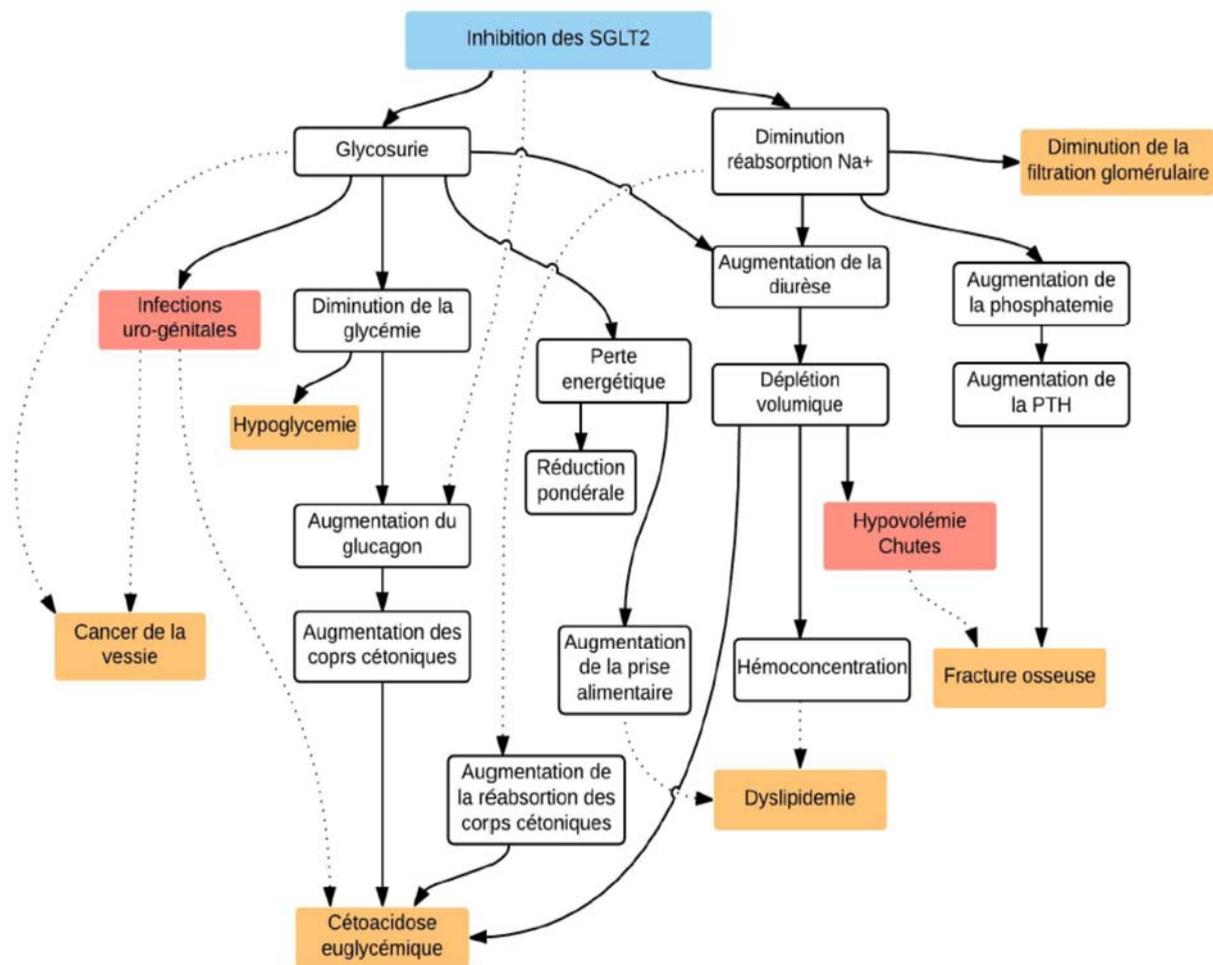
➤ Les amputations :

Les amputations observées sont plus fréquentes au niveau des orteils et du pied mais elles peuvent également toucher les jambes au-dessous et au-dessus du genou. Les amputations seraient dues à l'hypovolémie induite par les gliflozines.

Il faut donc être prudent chez les patients qui présentent des ulcérations, des infections des pieds notamment.

La surveillance des pieds (blessure, décoloration, sensibilités, douleurs) est très importante chez le patient diabétique.

Figure 31 : Effets indésirables des gliflozines [7]



➤ Contre indication des gliflozines

Les gliflozines sont contre indiqués :

- En cas de diabète de type 1
- Chez les patients qui ont un taux élevé de cétones dans le sang ou les urines
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance rénale terminale ou dialysés.
- En cas d'acidocétose diabétique
- Grossesse et allaitement

➤ Précaution d'emploi

Il faut être prudent chez les personnes âgées (>75ans).

Chez les patients âgés de 75 ans et plus, on a observé une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension). De plus, des diminutions plus importantes du DFGe ont été rapportées chez ces patients. [75][76][77]

H) Les gliflozines en cours d'études

Comme dit précédemment, deux études cliniques de tolérance sont en cours :

- L'essai DECLARE mené avec la dapagliflozine chez 27000 patients et dont on attend les résultats pour 2019
- L'essai CANVAS mené avec la canagliflozine chez 4335 patients et dont on attend les résultats pour 2018.

Ces essais concernent la tolérance cardiovasculaire de ces deux gliflozines.

Il existe des associations de ces trois gliflozines :

➤ **Vokanamet® qui est l'association de la canagliflozine avec la metformine**

Cette association vient d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne.

La canagliflozine et la métformine ont des mécanismes d'action complémentaires.

En effet, la canagliflozine inhibe le SGLT2. Ce qui provoque une diminution de la glycémie par leur effet glycodiurétique. En bloquant la réabsorption du glucose par le rein, elle entraîne une élimination du glucose dans les urines.

La metformine quant à elle diminue la production hépatique du glucose, amplifie la sensibilité à l'insuline par augmentation de la captation et de l'utilisation périphérique du glucose et retarde l'absorption intestinale du glucose.

Cette bithérapie est indiquée chez les adultes atteints de DT2 en cas de contrôle glycémique insuffisant :

- Aux doses maximales de metformine tolérées
- Aux doses maximales de metformine tolérées en association avec d'autres agents hypoglycémisants
- Lorsque le patient a déjà été traité par une combinaison canagliflozine et metformine en comprimé séparé.

Vokanamet est administré à raison d'un comprimé deux fois par jour.

Il sera disponible en quatre dosages :

- 50mg/850mg (canagliflozine/metformine)
- 50mg/1000mg
- 150mg/850mg
- 150mg/1000mg

Pour cette association, des études sont en cours pour évaluer le risque cardiovasculaire entraîné par la canagliflozine. On attend notamment les résultats de l'étude CANVAS. [80]

➤ **Xigduo® qui est l'association de dapagliflozine avec la metformine**

Cette association a obtenu son AMM. Elle devrait bientôt être commercialisée en Europe. La dapagliflozine et la metformine ont des mécanismes d'action complémentaire comme vu ci-dessus.

Xigduo® sera administré en deux prises par jour. Il sera indiqué chez les adultes DT2 en complément du régime alimentaire et l'exercice physique lorsque le contrôle de la glycémie n'est pas atteint avec la metformine seule ou chez ceux qui reçoivent déjà de la dapagliflozine et de la metformine séparément.

Pour cette association, des études sont en cours pour évaluer le risque cardiovasculaire entraîné par la dapagliflozine. On attend les résultats de l'essai DECLARE.

➤ **Glyxambi® association de l'empagliflozine avec la linagliptine**

Le diabète de type 2 est une maladie dans laquelle le corps ne produit pas suffisamment d'insuline pour contrôler le taux de glucose dans le sang ou dans laquelle le corps est incapable d'utiliser l'insuline efficacement. Il en résulte une hyperglycémie (niveau élevé de glucose dans le sang).

Les deux principes actifs de Glyxambi agissent de différentes manières pour abaisser les taux de glucose:

- L'empagliflozine agit en bloquant l'action d'une protéine présente dans les reins, appelée co-transporteur sodium-glucose de type 2, ou SGLT2. Normalement, lors de la filtration du sang par les reins, le SGLT2 empêche le glucose présent dans le sang d'être éliminé dans l'urine. En bloquant l'action du SGLT2, l'empagliflozine augmente la quantité de glucose éliminée dans l'urine et réduit ainsi les taux de glucose dans le sang. L'empagliflozine est autorisée dans l'Union européenne (UE) sous le nom de spécialité Jardiance depuis 2014.
- La linagliptine est un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Son mécanisme d'action consiste à bloquer la dégradation des hormones incrétines dans l'organisme. Ces hormones sont libérées après un repas et stimulent la production d'insuline par le pancréas. En prolongeant l'effet des hormones incrétines dans le sang, la linagliptine incite le pancréas à produire plus d'insuline lorsque les taux de sucre dans le sang sont élevés. La linagliptine réduit également la production de glucose par le foie, en augmentant les taux d'insuline et en réduisant les taux de l'hormone glucagon. La linagliptine est autorisée dans l'UE sous le nom de spécialité Trajenta depuis 2011.

La combinaison de ces actions réduit le taux de glucose dans le sang et contribue à contrôler le diabète de type 2.

Glyxambi est un médicament antidiabétique utilisé chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de leur taux de glucose dans le sang.

Glyxambi est utilisé chez les patients:

- dont les taux de glucose dans le sang ne sont pas suffisamment bien contrôlés par une association d'un des principes actifs de Glyxambi (empagliflozine ou linagliptine) avec d'autres médicaments antidiabétiques (metformine et/ou une sulfonylurée);
- qui prennent déjà de l'empagliflozine et de la linagliptine sous forme de comprimés distincts.

Cette association est disponible sous forme de comprimés contenant 10 ou 25 mg d'empagliflozine et 5 mg de linagliptine. Il n'est délivré que sur ordonnance. La dose recommandée est d'un comprimé une fois par jour.

Différentes études ont été réalisées. Les résultats de ces études sont positifs notamment sur la baisse du taux d'HbA1c. [81]

➤ **Qtern® association de dapagliflozine et saxagliptine**

Le 26 mai 2016, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a adopté un avis positif, recommandant l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché du médicament Qtern, destiné au traitement du diabète sucré de type 2.

Qtern est une combinaison à dose fixe de saxagliptine et de dapagliflozine, deux médicaments oraux pour réduire la glycémie.

Il sera disponible sous forme de comprimés pelliculés (contenant 5 mg de saxagliptine et 10 mg de dapagliflozine).

La saxagliptine est un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). L'inhibition de la DPP-4 réduit le clivage et l'inactivation du peptide 1 de l'hormone incrétine-glucagon (GLP-1), ce qui entraîne une augmentation des taux d'incrétine, ce qui stimule la sécrétion d'insuline dépendant du glucose et inhibe la libération de glucagon.

La dapagliflozine est un inhibiteur compétitif, réversible, sélectif et actif par voie orale du co-transporteur humain de sodium-glucose 2 (SGLT2) qui réduit la réabsorption du glucose rénal entraînant une excrétion urinaire de glucose.

L'avantage de cette association est sa capacité à diminuer la glycémie.

E) Les perspectives (molécules en essai)

Deux gliflozines sont actuellement en attente d'AMM au Japon. Il s'agit de :

- L'Ipragliflozine SUGLAT® comprimés à 25 et 50mg
- La Luseogliflozine LUSEFI® comprimés à 2,5 et 5mg
- La Tofogliflozine APLEWAY® comprimés à 20mg

Deux autres molécules appartenant à la classe des gliflozines sont en attente d'essai clinique :

- L'Ertugliflozine en essai clinique de phase III
- Remogliflozine en essai clinique de phase II qui a montré une particularité par rapport aux autres gliflozines : la réduction du stress oxydatif à l'origine de la stéatose hépatique non alcoolique
- La Sotagliflozine en essai clinique de phase III qui est un inhibiteur des co-transporteurs SGLT1 et SGLT2 avec une sélectivité plus élevée pour SGLT2. Son action entraîne une forte réduction de la glycémie post prandiale, une élévation du GLP1 et une glycosurie modeste.

Figure 32 : Spectre mondial des inhibiteurs du SGLT2 [82]

Médicament	Compagnie Inhibiteur SGLT-2	Statut
Canagliflozine (Invokana)	Janssen	Approuvé Etats-Unis, Europe, Australie, Japon, Mexique Approbation Canada juin 2014
Dapagliflozine (Forxiga)	AstraZeneca	Approuvé en Europe, aux Etats-Unis... Approbation canadienne jan 2015
Empagliflozine (Jardiance)	Boehringer-Ingelheim/Lilly	Approuvé agence européenne Approbation Etats-Unis 2014 Approbation canadienne 9/2015
Ertugliflozine	Merck	Phase 3
Ipragliflozine ASP-1941	Astellas-Kotubuki	Approuvé au Japon
Tofogliflozine CSG452	Chugai pharmaceutique	Approuvé au Japon
Luseogliflozine TS-071	Taisho pharmaceutique	Approuvé au Japon
Sotagliflozine (Double inhibiteur SGLT-1/SGLT-2)	Lexicon pharmaceutique	Phase 3

➤ La luséogliflozine

Cette molécule a été testée au Japon.

Cette étude menée au Japon s'est intéressée à l'efficacité et à la sécurité d'utilisation de la luséogliflozine en fonction des apports alimentaires en hydrates de carbone.

Les patients diabétiques de cette étude ont été randomisés en 3 groupes recevant pendant 14 jours des repas comportant des proportions variables de glucides avec des index glycémiques différents :

- 55% de la ration alimentaire avec un index glycémique élevé ;
- 55% de la ration alimentaire avec un index glycémique bas ;
- 40% de la ration alimentaire avec un index glycémique élevé.

Tous les patients ont reçu de la luseogliflozine durant les 7 derniers jours de l'étude. Un enregistrement continu du glucose a été réalisé avant (J -8 à -5) et après (J 12 à 15) le traitement par luseogliflozine.

La prise de luseogliflozine diminue significativement l'aire sous la courbe et la moyenne des glycémies enregistrées au cours de la mesure continue du glucose de manière identique dans les 3 groupes. Les dosages de la glycémie à jeun, de l'insuline et du glucagon ne diffèrent pas non plus.

En revanche, les corps cétoniques étaient significativement plus élevés dans le groupe recevant un régime comportant 40% de la ration alimentaire en hydrate de carbone avec un index glycémique élevé par rapport aux 2 autres groupes.

La luseogliflozine possède donc une efficacité et une sécurité d'utilisation chez des patients diabétiques japonais lorsque les repas contiennent 40 à 55% de glucides. Cependant, un régime comportant une trop faible part en hydrates de carbone doit être évité pour prévenir la survenue d'une acidocétose.

Cette complication qui demeure heureusement rare survient de préférence chez des sujets insulino-péniques ce qui explique que les gliflozines ne sont pas recommandées chez les patients diabétiques de type 1. [82]

➤ Topogliflozine

Une étude a été réalisée au Japon.

Cette étude comprend une période de 16 semaines, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo. Les hommes et les femmes (≥ 20 et ≤ 75 ans) atteints de DT2 ($HbA1c \geq 7,5\%$ et $\leq 10,5\%$) ont été randomisés 2: 1 à tofogliflozine 20 mg une fois par jour ou par placebo. Le critère d'évaluation principal a été la variation du taux d'HbA1c.

211 patients ont été randomisés (141 tofogliflozine, 70 placebo).

L'addition de topogliflozine au traitement des patients ayant de l'insuline a permis une baisse du taux d'HbA1c ainsi qu'une perte de poids. Une hypoglycémie s'est produite chez 30,7% des patients recevant de la topogliflozine contre 21,4% pour le placebo. Deux patients traités avec la topogliflozine ont eu une infection uro-génitale. [83]

La topogliflozine est actuellement en cours d'essai de phase III afin de pouvoir obtenir une autorisation de mise sur le marché.

➤ L'ertugliflozine

Actuellement, l'ertugliflozine est en cours d'essai de phase III.

Quelques essais ont déjà été réalisés afin de prouver de son efficacité sur le taux d'HbA1c ainsi que sur la tension et le poids corporel.

Dans un essai clinique mené l'an dernier par NB Amin et ses collègues de Pfizer, on a constaté que l'ertugliflozine fournissait des améliorations significatives dans l'HbA1c, la glycémie à jeun et le poids corporel par rapport à la sitagliptine et au placebo.

La sitagliptine a fourni des réductions HbA1c similaires et des réductions de glycémie à jeun, mais elle n'a pas donné d'effet sur la tension artérielle par opposition à l'ertugliflozine seule.

Merck a développé l'utilisation et les avantages de ce nouveau inhibiteur SGLT-2. Dans l'étude factorielle VERTIS, les effets de l'ertugliflozine sur l'HbA1c et le taux de glucose en jeûne ont été analysés plus avant. Cette étude était un essai clinique randomisé en double aveugle où 1 233 patients DT2 ont été séparés dans cinq groupes de traitement différents afin de voir les effets de cet inhibiteur de SGLT-2 sur le contrôle de la glycémie pendant une période de 26 semaines. Les critères secondaires de l'étude comprenaient les suivants: HbA1c dont l'objectif était moins de 7%, réductions de la glycémie à jeun et réduction du poids corporel et de la pression sanguine, en particulier la pression artérielle systolique. Les patients ont été inclus dans l'étude si la metformine seule ne permettait pas un contrôle glycémique suffisant et si ils avaient une DFG_e > 60 mL / min / 1.73m².

Après la randomisation, les patients ont été affectés aux groupes suivants:

- ertugliflozine 5 mg plus sitagliptine 100 mg,
- ertugliflozine 15 mg et sitagliptine 100 mg,
- ertugliflozine 5 mg seul,
- ertugliflozine 15 mg seul
- sitagliptine 100 mg seul.

Les résultats de l'étude ont montré des réductions plus importantes de la glycémie à jeun avec de l'ertugliflozine 15 mg plus sitagliptine 100 mg, par rapport à chaque traitement individuel. Les patients qui prenaient 15 mg d'ertugliflozine ont connu la plus forte réduction de poids par rapport aux autres groupes de traitement. Les patients recevant une thérapie double avec 15 mg d'ertugliflozine et 100 mg de sitagliptine ont connu une réduction de poids importante. En outre, des réductions de pression sanguine ont été observées dans tous les bras de traitement. Une diminution de 3,4 mmHg a été observée chez les patients qui ont reçu 5 mg de ertugliflozine et sitagliptine 100 mg et une diminution de 3,7 mmHg chez les patients qui ont reçu 10 mg d'ertugliflozine plus sitagliptine. L'incidence des événements indésirables était similaire dans tous les groupes, l'événement indésirable le plus fréquent étant des infections fongiques génitales principalement chez les femmes.

L'essai de résultats cardiovasculaires en cours se concentre sur l'obtention d'informations supplémentaires sur le risque par rapport aux avantages de l'ertugliflozine, y compris le risque de décès cardiovasculaire et d'hospitalisation en raison de complications CV. [84]

CONCLUSION

Le diabète de type 2 touche beaucoup de personnes en France. Il existe une co-mobordité importante liée aux personnes diabétiques. La prise en charge est dans beaucoup cas non satisfaisante c'est pourquoi il est important de rappeler l'importance des règles hygiéno-diététiques dans la prise en charge du diabète de type 2 ainsi que la place de l'éducation thérapeutique dans cette pathologie.

Les reins ne sont pas seulement une cible des complications du diabète, ils jouent aussi un rôle important dans l'homéostasie glycémique. La découverte des co-transporteurs SGLT2 au niveau tubulaire et leur impact sur l'hémodynamique rénale a abouti au développement d'une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux, les gliflozines.

Les avantages de cette nouvelle classe d'antidiabétiques incluent leur facilité d'utilisation (il s'agit d'une prise par voie orale d'un comprimé par jour, indépendamment des repas), leur effet bénéfique sur le poids et l'absence de risque d'hypoglycémie (excepté en combinaison avec les sulfonyles et l'insuline) ainsi que sur la diminution de la pression artérielle. Un autre effet bénéfique potentiel réside dans la prévention et la progression de la néphropathie diabétique.

D'autre part, les gliflozines permettent une diminution du taux d'hémoglobine glyquée. Cette diminution est de 0,5 à 1% ce qui équivaut à de nombreux autres antidiabétiques. Ils ne sont donc pas utilisés en monothérapie. En revanche, ils ont leur place en bithérapie et trithérapie. Le choix d'une gliflozine par rapport aux autres antidiabétiques oraux se fera en fonction du profil du patient, du coût, des effets souhaités. Les gliflozines seront utilisés chez le patient diabétique obèse et hypertendu par exemple.

Cependant, l'efficacité du traitement est dépendante du débit de filtration glomérulaire, de ce fait, ils ne peuvent être utilisés chez les insuffisants rénaux. En termes de tolérance, les infections génitales sont très fréquentes. On observe aussi un risque élevé de déplétion volémique entraînant une déshydratation, une hypotension orthostatique et des vertiges. C'est pourquoi, une surveillance importante est portée pendant les premières semaines de traitement.

D'autre part, des risques de fractures osseuses, d'acidocétose et d'amputations ont été rapportés sous canagliflozine.

La place exacte des gliflozines dans l'algorithme de prise en charge du diabète reste à déterminer. Elle s'établira au fur et à mesure des résultats des études entreprises ainsi que des données de post-commercialisation.

Il faut donc bien juger le rapport bénéfice-risque en raison des effets indésirables non anodins avant toute instauration du traitement mais il ne faut pas banaliser les gliflozines pour autant.

Bibliographie

[1] World Health Organization. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012. Geneva, WHO, 2014.

[2] Global status report on non communicable diseases 2014. Geneva, World Health Organization, 2012.

[3] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 2006, 3(11):e442

[4] Institut de veille sanitaire, Ricci P, Blotière PO, Simon D, Tuppin P, Ricordeau P, *et al.* Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France, BEH 2010;(42-43):425-32.

[5] Romon I, Jouglu E, Weill A, Eschwège E, Simon D, Fagot-Campagna A : Description de la mortalité et des causes de décès dans une cohorte d'adultes diabétiques, en France métropolitaine. BEH 2009 ; 42-43 : 469-472.

[6] Physiopathologie du diabète de type 2 (en ligne)
Disponible sur : www.chups.jussieu.fr (consulté le 09/11/2016)

[7] Homeostasie glucidique, hyperglycémie et antidiabétiques (diabète de type 2)
Pharmacologie médicale Pr pierre petit (en ligne)
Disponible sur : www.moodle.umontpellier.fr (consulté le 21/04/2017)

[8] UKPDS group. Intensive blood glucose with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication with type 2 diabetes. UKPDS 33; Lancet 1998, 352 : 837-853.

[9] Halimi S, Grimaldi A, Gerson M, Rostoker G, Altman JJ, Attali C, Beaune J, Bonnet F, Chauveau D, Cuzin B, Fagot-Campagnat A, Giral P, Girerd X, Guillausseau PJ, Lagrue G, Massin P, Moulin P, Orgiazzi J, Raucoules-Aime M, Saltiel H, Simon D, Vanzetto G, Varroud-Vial M, Zaoui P. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation). Recommandation de bonne pratique. HAS 2013.

[10] Robert J, Roudier C, Poutignat N, Fagot-Campagnat A, Weill A, Rudnichi A. Prise en charge des personnes diabétiques de type 2 en France en 2007 et tendances par rapport à 2001. BEH 2009 ; 42-43 : 455-460.

[11] La rétinopathie en couleur. (En ligne)
Disponible sur : <http://ophtalmo-madar-laciotat.com/le-materiel/la-retinographie-en-couleurs/> (Consulté le 10/07/2017)

[12] HARTEMANN A. et GRIMALDI A. 2013. *Guide pratique du diabète*. 5ème édition. Elsevier Masson.

- [13] Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier C, Romon I, Penfornis A, Lecomte P. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. BEH 2009 ; 42-43 : 450-455.
- [14] Inserm/ TNS Sofres/Roche. Enquête épidémiologique sur le poids et l'obésité, obépi 2009.
http://www.roche.fr/fmfiles/re7199006/cms2_cahiers_obesite/AttachedFile_10160.pdf
- [15] Ha Van G., Hartemann A., Gautier F. et al. Podologie 2011
- [19] Prescrire rédaction. Diététique du diabète de type 2, Rev Prescrire 2009 ; 29 (304) :120-126
- [20] Monnier L., Colette C. Les fondamentaux de l'alimentation dans le diabète de type 2. 2007
- [21] Pyramide alimentaire chez le patient DT2
Disponible sur :
<http://www.academie-en-ligne.fr/Ecole/RessourcesInformatives.aspx?PREFIXE=AL5ST03&CONCEPT=AL5ST03-INTR-197007-1> (Consulté en ligne le 12/04/2017)
- [22] Jandrain BJ, Scheen AJ. Pratique de l'exercice physique chez le patient diabétique de type 2. Médecine et hygiène 2001 ; 59 :1296-1301.
- [23] <http://www.afd.asso.fr/diabetique/activite-physique> (consulté en ligne le 10/07/2017)
- [24] cible des thérapies du diabète de type 2 (HAS, 2013)
Disponible sur :
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf (Consulté en ligne le 10/04/2017)
- [25] Foretz M., Hébrard S et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independtly of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. Journal of Clinical Investigation. 2010, 20(7):2355-2369
- [26] Zitouni I. Antidiabétiques oraux : Les biguanides. L'officinal. 2010,81 : 34-36
- [27] Bicklé J-F. Le parcours accidenté de la metformine de l'ombre à la lumière ! Médecine des Maladies Métaboliques. 2012, 6,4 :358-362
- [28] « VIDAL ». 2014. Disponible sur : <https://www.vidal.fr>
- [29] Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E et al. The effect of oral antidiabetic agents on A1C Levels. A systematic review and meta-analysis. Diabetes Care, 2010; 33: 1859-1864
- [30] Dorosz, 2014. Guide pratique des médicaments, 33^{ème} édition. Paris : Maloine, pp 744-745

[31] Inhibiteurs de l'alphaglucosidase (En ligne)

Disponible sur :

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-des-alpha-glucosidases>

[32] Rémi Rabasa-Lhoret, Jean-Louis Chiasson. Inhibiteurs des alpha-glucosidases, vol 2, 3, juin 2000, 198-204

[33] Pharmacologie clinique Pr Montastruc CHU Toulouse

[34] Wang F. Focus on repaglinide: an oral hypoglycemic agent with a more rapid onset and shorter duration of action than the sulfonylureas. 1998 ; 33 : 409-423.

[35] Diabetes& Metabolism. Les glinides : Le répaglinide. 2007, 33, 1-C2 :153

[36] Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ and al Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. Ann Inter Med 2005; 143 : 559-569.

[37] Bunck MC, Diamant M, Corner A, Eliasson B et al. One year treatment with exenatide improves β -cell function, compared with insulin glargine, in metformine treated type diabetic patients. A randomized control trial. Diabetes care. 2009; 32 :762-768.

[38] GAUTIER Jean-François, CHOUKEM Siméon Pierre. Les incrétines. *Nutrition clinique et métabolisme*, 2008, 22, 52-65.

[39] SCHEEN, A.J. Le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), Nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Revue Médicale Liege*, 2007, vol. 62, 4, 216-219.

[40] Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M et al, Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptine as monotherapy on glycémie control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29 : 2632-2637.

[41] Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, et al, Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptine added on going metformine therapy in patients with type diabetes inadequately controlled with metformine alone. Diabetes Care 2006; 29 : 2638-2643.

[42] Mosbah H., Andreelli F. Physiopathologie de la sécrétion d'insuline. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2012 . 6,3 : 215-219

[43] Karaca M., Magnan C. Production et sécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatique. *Endocrinologie-Nutrition*. 2013

[44] Diabetes& Metabolism. *Metabolism*. Fevrier 2007, 33, 138

[45] Bosquet F, Heurtier A, Chastang S et al. Place et modalité de l'insulinothérapie chez le diabétique de type 2. *Rev Med Interne* 2001 ; 22 : 265-273.

- [46] Liste des différentes insulines disponible en France, Janvier 2015 (Consulté en ligne le 30/04/2017)
- [47] HAS, 2014. Guide du parcours de soins du diabétique de type 2 (en ligne), Disponible sur : www.HAS-sante.fr (consulté le 22/01/2017)
- [48] HAS, 2013. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, Recommandations de bonne pratique. (En ligne) Disponible sur : www.HAS-sante.fr (consulté le 22/01/2017)
- [49] S. Halimi. Médecine des maladies Métaboliques - Mars 2016 - Vol. 10 ,2
- [50] Rapport de l’OMS-Europe, publié en 1996,therapeutic Patient Education-Continuing Education programmes for Health Care in the field of Chronic Disease.
- [51] HAS, 2007. Education thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisations. En ligne (consulté le 20/04/2017)
- [52] Henry N, Sèbe P. Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. Néprologue. 2008
- [53] Guillevin L, 2011, Sémiologie médicale. Deuxième édition. Paris lavoisier, 153
- [54] Charbonnel B. le rein, un nouvel organe cible des hypoglycémiant. Médecine des maladies métaboliques. 2011 : 37-41
- [55] Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodiumglucose cotransport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2010 Mar 5;70(4):377-385.
- [56] Bonnet F., Sauvanet JP. Inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose de type 2 : une nouvelle approche thérapeutique pour le diabète de type 2 Medecine des Maladies Métaboliques. 2009, 3,4 : 422-429
- [57] Girard J. Mécanisme d’action des inhibiteurs du co transporteur sodium glucose de type 2. Médecine des Maladies métaboliques 2015. 9, 1S1 : 10-16
- [58] List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2009;32:650-7.
- [59] Ferrannini et al. Dapagliflozin add-on to Monotherapy in type 2 Diabetic Patients with Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise. Diabetes care 2010, 33:2217-2224
- [60] Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin : A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 375:2223-2233
- [61] Strojek K, Yoon K, Hrubá V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride : A randomised, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2011;

[62] Zhang L, Feng Y, List J, et al. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus : Effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:510-6.

[63] Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941-501.

[64] HAS. 2014. Avis de la commission de transparence Jardiance (en ligne)
Disponible sur : <http://www.has-sante.fr> (consulté le 15/04/2017)

[65] 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, placebo controllet trial. *Diabetes care* 2013;36:3396-3404

[66] Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 691-700.

[67] Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC; 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 Nov;36(11):3396-3404

[68] Rosenstock J, Jelaska A, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ, on behalf of the EMPA-REG BASAL™ trial Investigators. Empagliflozin as Add On to Basal Insulin for 78 Weeks Improves Glycemic Control with Weight Loss in Insulin-Treated Type 2 Diabetes (T2DM). *Diabetologia*. Poster 931, EASD 2013.

[69] Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; on behalf of EMPA-REG MDI Trial Investigators. 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. *Diabetes Care* 2014 Jul;37(7):1815-1823.

[70] Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016 Feb 19;15:37.

[71] Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 ; 101:44-51.

[72] 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 15/04/2017)

[73] Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., and al. EMPA-REG. OUTCOME. Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2117-2128

[74] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, *et al.*; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Jul 28;375(4):323-334.

[75] Résumé des caractéristiques du produit INVOKANA (En ligne)

Disponible sur :

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170428137649/anx_137649_fr.pdf (Consulté le 15/03/2017)

[76] Résumé des caractéristiques du produit FORXIGA (En ligne)

Disponible sur :

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121112124487/anx_124487_fr.pdf (consulté le 15/03/2017)

[77] 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 15/03/2017)

[78] Silvio E., Inzucchi MD. Et al. *Diabetes Care* 2015 ; 38 :140-149

[79] 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

[80] Communiqué Janssen. Diabète de type 2_VOKANAMET obtient l'AMM en europe_JANSSEN. 6 mai 2014

[81] EMA. Summary of opinion Glyxambi ,empagliflozin / linagliptin. 15 septembre 2016.

[82] SGLT2 inhibitor use and dietary carbohydrate intake in Japanese individuals with type 2 diabetes: a randomized, open-label, 3-arm parallel comparative exploratory study. Yabe D, Iwasaki M, Kuwata H et al. *Diabetes Obes Metab*. 2016.

[83] Efficacy and safety of tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on insulin therapy (J-STEP/INS): Results of a 16 week randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial

[84] Merck & Co., Inc. and Pfizer Enter Worldwide Collaboration Agreement to Develop and Commercialize Ertugliflozin, an Investigational Medicine for Type 2 Diabetes (Consulté en ligne le 10/06/2017)

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2016/2017

Nom : Mechelen

Prénom : Agathe

Titre de la thèse : Apport des gliflozines dans la prise en charge du diabète de type 2

Mots-clés : Micro et angiopathie, équilibre glycémique, inhibiteurs du SGLT-2, études cliniques, tolérance, infections urinaires, hypovolémie

Résumé : Le diabète de type 2 est une maladie en constante évolution. Le diabète de type 2 peut se définir par une hyperglycémie chronique liée à une insulino-résistance et à une diminution de l'insulino-sécrétion. La pathologie entraîne des complications aiguës et des complications chroniques microvasculaires et macrovasculaires pouvant entraîner la mort. Le diagnostic et la prise en charge doivent être les plus rapides possibles par une prise en charge globale avec dans un premier temps les mesures hygiéno-diététiques, le contrôle glycémique et le traitement médicamenteux. L'arsenal thérapeutique s'est enrichi depuis une dizaine d'années avec l'arrivée dans un premier temps des gliptines puis les inhibiteurs du cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2 ou gliflozines. Le mécanisme d'action de cette nouvelle classe est particulier puisqu'ils agissent indépendamment de l'insuline. Ils entraînent une glycosurie permettant une diminution de la glycémie et une amélioration du taux d'hémoglobine glyquée. Ils apportent des effets bénéfiques dans la prise en charge du diabète de type 2 comme la baisse de la pression artérielle ainsi qu'une perte de poids. Cependant, ce mécanisme d'action entraîne des effets indésirables comme des infections uro-génitales, une hypovolémie, des fractures osseuses et quelques cas d'amputations. Les gliflozines peuvent exercer des effets favorables à tous les stades du diabète mais il ne faut pas oublier de juger le rapport bénéfice-risque avant toute instauration de traitement sans pour autant les banaliser.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur : DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique, Université Lille II, Praticien Hospitalier, Groupe Hospitalier Loos - Haubourdin

Assesseur(s) : Monsieur le Professeur : GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie, Université Lille II, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières

Membre(s) extérieur(s) : Madame CEYSSAC Virgine, Docteur en pharmacie, Grande Pharmacie de Paris, Lille