

ANNÉE 2020

N°

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Jules, De Remond Du Chelas

Présentée et soutenue publiquement le 3 novembre 2020

Impact des inhibiteurs du transporteur rénal SGLT2 sur la place des agonistes du récepteur du GLP1 dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 : une réflexion en Europe (Italie, Espagne, UK, Belgique et Allemagne)

Président : Pr Jean-Marie Bard

Directeur de thèse : Pr Michel Krempf, Professeur d'endocrinologie

Membre du jury : Dr Édith Bigot-corbel

Table des matières

Remerciements	3
Liste des abréviations	4
Liste des figures	5
Liste des tableaux	6
INTRODUCTION	7
I. Généralités du diabète de type 2	8
I.1 Généralités	8
I.2 Physiopathologie	11
I.3 Traitements du diabète	15
I.4 Médicaments agonistes du récepteur GLP1	22
I.4.1 Généralités.....	22
I.4.2 Mode d'action.....	22
I.4.3 Efficacité	23
I.4.4 Tolérance	24
I.5 Médicaments inhibiteurs du SGLT2	25
I.5.1 Généralités.....	25
I.5.2 Mode d'action.....	25
I.5.3 Efficacité	26
I.5.4 Tolérance	29
II. Prise en charge et Recommandations en Europe	32
II.1 Prise en charge non médicamenteuse	32
II.2 France HAS / SFD	32
II.3 International	36
III. Impact sur la stratégie thérapeutique	38
III.1 Allemagne	39
III.3 Royaume Uni	44
III.4 Espagne	46
III.5 Belgique	48
III.6 Europe	50
CONCLUSION	52
BIBLIOGRAPHIE	53

Remerciements

Merci à mes parents et mes frères. Ils m'ont accompagné dans mes études et ma vie personnelle du meilleur des manières, je leur dois tout.

Merci à Mathilde, avec qui je partage ma vie depuis 7 ans et qui me soutient dans mes projets.

Merci au Professeur Krempf qui a accepté de m'accompagner et diriger ma thèse.

Merci au Pr Bard et au Dr Bigot-Corbel pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Merci à mon groupe d'amis les « zombards » avec qui j'ai passé des années étudiantes mémorables.

Merci à mes collègues de MSD qui m'ont permis de progresser dans la connaissance du diabète et d'obtenir toutes les informations nécessaires.

Liste des abréviations

AVC : Accident Vasculaire Cérébrale

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DPP4 : Dipeptidyl-peptidase 4

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

HbA1c : Hémoglobine A1c

GIP : Glucose-dependent insulintropic peptide

GLP1 : Glucose like peptide 1

IDM : Infarctus Du Myocarde

IMC : Indice de Masse Corporel

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SGLT2 : Sodium Glucose co-Transporteur 2

RCP : Résumé des caractéristiques produit

Liste des figures

FIGURE 1 : TAUX DE PREVALENCE PAR AGE ET SEXE PUIS PAR DEPARTEMENT	8
FIGURE 2 : HISTOIRE NATURELLE DU DIABETE DE TYPE 2 DEFRONZO RA. FROM THE TRIUMVIRATE TO THE OMINOUS OCTET: A NEW PARADIGM FOR THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS. DIABETES (17)	11
FIGURE 3 : THE OMINOUS OCTET DEFRONZO RA. FROM THE TRIUMVIRATE TO THE OMINOUS OCTET: A NEW PARADIGM FOR THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS. DIABETES	13
FIGURE 4: FORMULE DEVELOPEE METFORMINE D'APRES RCP METFORMINE (23)	17
FIGURE 5 : FORMULE TOPOLOGIQUE GLICLAZIDE D'APRES RCP GLICLAZIDE	18
FIGURE 6 : FORMULE TOPOLOGIQUE DE LA SITAGLIPTINE D'APRES RCP SITAGLIPTINE	19
FIGURE 7 : FORMULE TOPOLOGIQUE DE L'ACARBOSE D'APRES RCP ACARBOSE	20
FIGURE 8 : FORMULE TOPOLOGIQUE DU REPAGLINIDE D'APRES RCP REPAGLINIDE	21
FIGURE 9 : EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES AGONISTES DU GLP1 DAVID J GRIEVES BJP 2009	23
FIGURE 10 : RISQUE DE SURVENUE DE MACE POUR CHAQUE MOLECULE D'APRES KRISTENSEN ET AL. LANCET 2019	24
FIGURE 11 : ILLUSTRATION DU MODE D'ACTION DES INHIBITEURS DES COTRANSPORTEURS SODIUM-GLUCOSE DE TYPE 2 (SGLT-2) (30)	26
FIGURE 12 : META-ANALYSE DES ESSAIS SGLT2i SUR LE COMPOSITE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE, DE L'AVC ET DE LA MORT CARDIOVASCULAIRE (EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES INDESIRABLES MAJEURS D'APRES ZELNIKER ET AL. LANCET 2019	27
FIGURE 13 : META-ANALYSE DES ESSAIS SGLT2i SUR L'HOSPITALISATION POUR INSUFFISANCE CARDIAQUE ET DECES CARDIOVASCULAIRE STRATIFIES PAR LA PRESENCE D'UNE MALADIE CARDIOVASCULAIRE ATHEROSCLEROTIQUE ETABLIE D'APRES ZELNIKER ET AL. LANCET 2019	28
FIGURE 14 : RESULTATS CARDIOVASCULAIRES. LE CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL ETAIT UN COMPOSITE DE DECES D'ORIGINE CARDIOVASCULAIRE, D'HOSPITALISATION POUR INSUFFISANCE CARDIAQUE OU D'UNE VISITE URGENTE ENTRAINANT UNE THERAPIE INTRA VEINEUSE POUR INSUFFISANCE CARDIAQUE D'APRES L'ETUDE DAPA HF McMURRAY ET AL. NEJM 2019 ...	28
FIGURE 15 : RESULTAT COMPOSITE PRINCIPAL DE L'INSUFFISANCE RENALE TERMINALE, DU DOUBLEMENT DU TAUX DE CREATININE SERIQUE OU DE LA MORT RENALE OU CARDIOVASCULAIRE DANS LE GROUPE CANAGLIFLOZINE ET LE GROUPE PLACEBO. D'APRES CREDENCE PERKOVIC ET AL. NEJM 2019	29
FIGURE 16 : MECANISMES POTENTIELS DE SURVENUE D'ACIDOCETOSE D'APRES TAYLOR ET AL. CLIN ENDOCRINOL METAB 2015 (41)	30
FIGURE 18 : STRATEGIE THERAPEUTIQUE SI HbA1c > OBJECTIF PERSONNALISE MALGRE LES MODIFICATIONS THERAPEUTIQUES DU MODE DE VIE ET MONOTHERAPIE PAR METFORMINE A DOSE MAXIMALE TOLEREE BIEN OBSERVEE CHEZ UN PATIENT EN SITUATION « COMMUNE ». D'APRES SFD P. DARMON ET AL MMM 2019	34
FIGURE 19 : EVOLUTION DES PRESCRIPTIONS EN ASSOCIATION AVEC LA METFORMINE EN ALLEMAGNE DE JANVIER 2012 A OCTOBRE 2019 DEPUIS LE LOGICIEL ONE VIEW MSD	40
FIGURE 20 : ÉVOLUTION DES PRESCRIPTIONS EN ASSOCIATION AVEC LA METFORMINE EN ITALIE DE JANVIER 2012 A OCTOBRE 2019 DEPUIS LE LOGICIEL ONE VIEW MSD	42
FIGURE 21: EVOLUTION DES PRESCRIPTIONS EN ASSOCIATION AVEC LA METFORMINE AU ROYAUME UNI DE JANVIER 2012 A OCTOBRE 2019 DEPUIS LE LOGICIEL ONE VIEW MSD	44
FIGURE 22 : ÉVOLUTION DES PRESCRIPTIONS EN ASSOCIATION AVEC LA METFORMINE EN ESPAGNE DE JANVIER 2012 A OCTOBRE 2019 DEPUIS LE LOGICIEL ONE VIEW MSD	47
FIGURE 23 : EVOLUTION DES PRESCRIPTIONS EN ASSOCIATION AVEC LA METFORMINE EN BELGIQUE DE JANVIER 2012 A OCTOBRE 2019 DEPUIS LE LOGICIEL ONE VIEW MSD	48
FIGURE 24 : EVOLUTION DES PRESCRIPTIONS EN ASSOCIATION AVEC LA METFORMINE EN EUROPE DE JANVIER 2012 A OCTOBRE 2019 DEPUIS LE LOGICIEL ONE VIEW MSD	50

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : OBJECTIFS HbA1C PAR PROFILS PATIENTS D'APRES P. DARMON, PRISE DE POSITION DE LA SFD (22)	16
TABLEAU 2 : RESULTATS DES 3 ETUDES CARDIOVASCULAIRES D'APRES ZELNIKER ET AL. LANCET 2019	27
TABLEAU 3:: RESUME DES CARACTERISTIQUES DES FAMILLES D'ANTIDIABETIQUES INDIQUES DANS LE DT2. D'APRES LA PRISE DE POSITION DE LA SFD P. DARMON ET AL. 2019	31
TABLEAU 4 : DISPONIBILITE, ET COUTS DES ISGLT2 / AGLP1 EN ALLEMAGNE	40
TABLEAU 5 : DISPONIBILITE, ET COUTS DES ISGLT2 / AGLP1 EN ITALIE.....	43
TABLEAU 6 : DISPONIBILITE, ET COUTS DES ISGLT2 / AGLP1 AU ROYAUME UNI	45
TABLEAU 7 : DISPONIBILITE, ET COUTS DES ISGLT2 / AGLP1 EN ESPAGNE	47
TABLEAU 8 : DISPONIBILITE, ET COUTS DES ISGLT2 / AGLP1 EN BELGIQUE	49

INTRODUCTION

Le diabète est une pathologie chronique et ancienne. Les cas les plus anciens mentionnés dans des ouvrages de médecine datent de 4000 ans avant J.C en Chine. Depuis, la connaissance de la pathologie n'a cessé de croître jusqu'à la découverte d'une molécule secrétée par le pancréas par Banting et MacLeod. C'est en 1922, que ces deux chercheurs sauvent un jeune diabétique d'un coma, par l'injection du premier médicament antidiabétique, l'insuline.(1) La recherche ne s'est pas arrêtée là, de nouvelles connaissances dans la pathologie et de nouveaux médicaments ont été mis au point pour mieux guérir cette maladie.

La prévalence de cette maladie progresse et touche en 2014 près de 422 millions d'individus contre 108 millions en 1980. C'est aussi une cause majeure de cécité, d'insuffisance rénale, d'accidents cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux et d'amputations des membres inférieurs. Il existe 3 types de diabète mais l'exposé traitera en majorité sur le type 2.(2)

Dans le diabète de type 2, plusieurs classes d'antidiabétiques oraux ont vu le jour ces 10 dernières années. On peut séparer ces innovations en deux modes d'action, l'action sur la voie incretines et celle sur le rein via les co-transporteurs SGLT 2 et 1 plus récemment.

Dans une première partie je rappellerai les généralités du diabète de type 2, je présenterai la classe des agonistes du récepteur du GLP1 (GLP1-RA) puis celle des inhibiteurs du SGLT2 (i-SGLT2). En balayant les mécanismes d'action, d'indication, de tolérance et d'efficacité.

Dans un second temps, seront traitées les recommandations de prise en charge actuelles en Europe. En effet il semble exister une grande disparité entre les pays européens.

Enfin j'étudierai la place des inhibiteurs SGLT2 et agoniste de l'incrétine GLP1 aux bénéfices cliniques comparables dans 5 pays européens. Ces innovations ont sûrement pris une place stratégique dans la thérapeutique mais également médico-économique.

I. Généralités du diabète de type 2

I.1 Généralités

Le diabète de type 2 est une pathologie chronique qui touche de nombreux patients dans le monde. On estime que près de 422 millions d'adultes, dans le monde en 2014, vivent avec le diabète et la prévalence de cette maladie approche les 8,5%. Cette situation est le reflet de l'augmentation des facteurs de risques associés tel que le surpoids et l'obésité. Concernant la mortalité, le diabète a provoqué 1,5 millions de décès en 2012 dans le monde. (3) L'étude Entred menée par santé publique France, montre une prévalence du diabète à 4,6% de la population française soit 3,6 millions de diabétiques traités. Aussi dans cette population, 92% avaient un diabète de type 2. Selon le dernier rapport charge et produit de l'assurance maladie, 3.236.645 patients ont reçus des traitements antidiabétiques pour une dépense moyenne de 2161€ par patient/an soit un coût de 7 milliards par an.

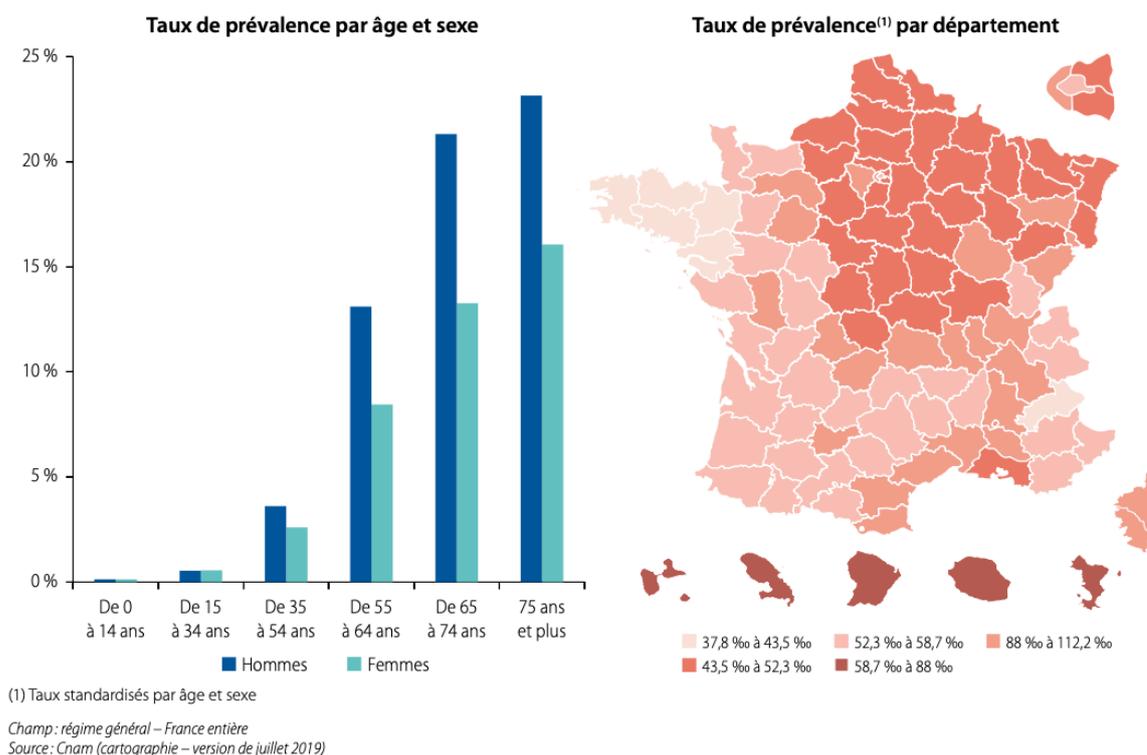


Figure 1 : Taux de prévalence par âge et sexe puis par département

La prévalence du diabète augmente avec l'âge et les hommes sont plus touchés, chaque année le nombre de patients traités pour un diabète augmente de 5%. (4) La prévalence en France est inégalement répartie, l'Ouest est moins touché que le quart Nord-Est et les territoires

Outre-Mer. Cette différence peut s'expliquer par le mode de vie de ces populations avec des consommations d'aliments sucrés et une pauvreté plus présente.

Afin de prévenir ou retarder le diabète de type 2, des mesures simples de modes de vie seraient efficaces en maintenant un poids corporel normal avec une activité physique régulière, un régime alimentaire adapté ainsi que l'arrêt du tabac.

Le diagnostic de la maladie est établi selon l'OMS en 2006 par :

- Une glycémie > 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises.
- La présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l)
- Une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose ou à tout moment de la journée.

Le traitement du diabète est passé d'une approche gluco-centrée vers une approche de protection d'organe. De nombreuses études ont démontré le bénéfice d'un contrôle strict de la glycémie sur la réduction du risque et de la progression des complications du diabète ainsi que sur la mortalité.

Ces différentes études possèdent une méthodologie comparative de patients diabétiques de type 2 randomisée en 2 bras : traitement intensif vs conventionnel.

L'étude UKPDS 33 a d'abord démontré en 1998 le bénéfice d'un traitement intensif par sulfamide ou insuline sur les complications micro vasculaires mais pas sur les complications macro vasculaires (5). L'étude s'est poursuivie avec UKPDS 80 durant 10 ans démontrant cette fois-ci le bénéfice d'un contrôle précoce de l'HbA1c sur le micro- mais aussi sur le macro-vasculaire alors que les valeurs glycémiques n'étaient plus significativement différentes.(6) Une autre étude américaine sur des vétérans diabétiques a de nouveau montré un bénéfice sur le contrôle glycémique précoce bien que non significatif sur la survenue d'évènements cardiovasculaires dans le bras intensif.(7) Des doutes sur le contrôle trop intensif de glycémie sont apparus avec l'étude ACCORD arrêtée précocement en 2008 pour augmentation de la mortalité dans le bras contrôle intensif avec pour objectif une HbA1c <6%. Cette découverte a poussé les experts à proposer des objectifs moins stricts pour les patients à risques (principalement les personnes âgées) ou avec des antécédents cardiovasculaires. (8)

Depuis 2008, la FDA demande aux laboratoires commercialisant des médicaments antidiabétiques de démontrer l'innocuité cardiovasculaire des traitements. Le dogme

commence à changer avec la recherche de sécurité pour les antidiabétiques. L'étude SAVOR TIMI avec la Saxagliptine est la première étude de la classe des DPP4 à démontrer la sécurité cardiovasculaire avec une légère augmentation des insuffisances cardiaques dans le bras traitement (9). Avec l'étude TECOS c'est la Sitagliptine qui a prouvé sa complète innocuité en comparaison avec un placebo (10). La sécurité cardiovasculaire de ces nouveaux antidiabétiques inhibiteurs du DPP4 est depuis admise pour la classe comme le démontre la méta analyse de Wu .(11) C'est en 2016 que le premier antidiabétique agoniste du récepteur au GLP1, le liraglutide, montre un bénéfice sur la première occurrence de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal ou d'accident vasculaire cérébral non fatal chez les patients atteints de diabète de type 2 avec l'étude LEADER. (12) Les autres médicaments de la classe ont aussi prouvé des bénéfices similaires déterminant un effet classe retrouvé dans la méta analyse de kristensen (13). Dans le même temps les exploitants de médicaments inhibiteurs du SGLT2 ont mené des études cardiovasculaires (EMPAREG, DECLARE et CANVAS) aux résultats similaires avec une réduction des événements cardiovasculaires, majoritairement l'insuffisance cardiaque, et rénaux pour les patients avec des antécédents cardiovasculaires.(14–16)

On observe donc une transition des pratiques avec des objectifs de traitements orientés vers les organes cibles des complications du diabète comme le rein et le cœur. D'ailleurs des résultats très positifs sur les insuffisances cardiaques chez des patients non diabétiques ont été publiés avec l'études DAPA HF de la dapagliflozine ainsi que des bénéfices sur les critères rénaux des populations en maladie rénale avec l'étude CREDENCE de la canagliflozine.

I.2 Physiopathologie

Le diabète est une maladie chronique qui vient soit d'un défaut de sécrétion d'insuline au niveau du pancréas ou alors d'une incapacité de l'organisme à utiliser efficacement celle-ci. Cela entraîne une concentration plasmatique de glucose accrue appelée Hyperglycémie. L'insuline est une hormone qui permet l'homéostasie du glucose dans le sang. Lorsque cette dernière est perturbée, une hyperglycémie est observée et cela entraîne des atteintes plus ou moins sévères de différents systèmes organiques. Les plus fréquemment touchés sont les nerfs et les vaisseaux sanguins.

Le diabète de type 1 est caractérisé par une production insuffisante d'insuline, d'où le nom de diabète insulino-dépendant. Pour combler ce manque, il est nécessaire d'administrer quotidiennement de l'insuline. A ce jour, il n'existe pas d'explications concernant les causes d'apparition de cette maladie.

Le type 2, non insulino-dépendant, résulte d'une anomalie dans l'utilisation de l'insuline par l'organisme. L'apparition de la pathologie serait favorisée par le surpoids et la sédentarité. L'évolution de la maladie s'établit en trois étapes successives : **l'insulinorésistance**, **l'hyperinsulinisme** puis **l'insulinodéficience** visibles sur la figure suivante.

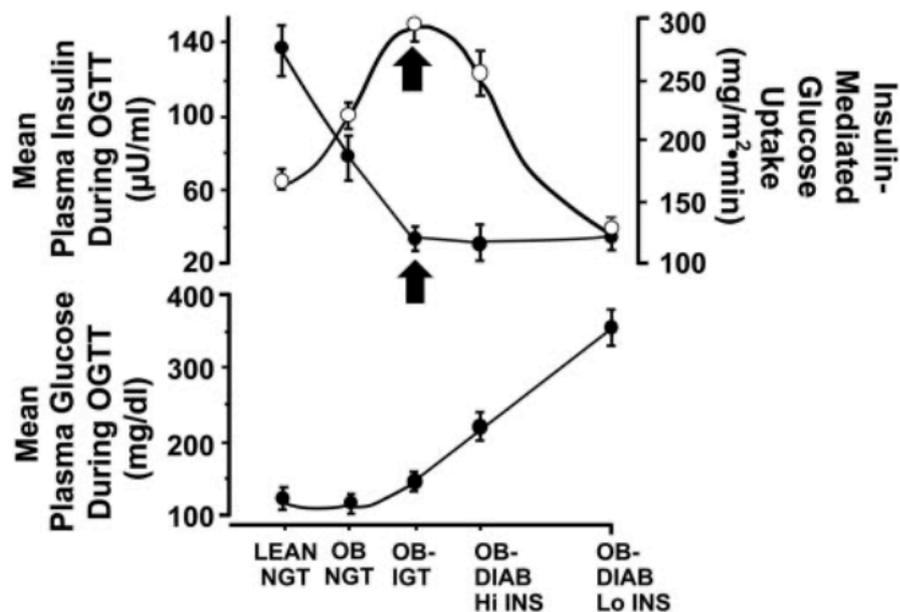


Figure 2 : Histoire naturelle du Diabète de Type 2 DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes (17)

Un autre type de diabète entraîne une hyperglycémie présente seulement durant la grossesse : c'est le diabète gestationnel. (18)(3)

Le risque relatif que les frères et sœurs d'un patient atteint de DT2 développent la maladie par rapport aux familles dans lesquelles aucun frère n'a la maladie est d'environ 2 à 3, mais ce chiffre augmente à 30 si deux frères et sœurs ont le diabète de type 2. (19)

Concernant l'apparition de la pathologie, les premiers éléments dysfonctionnels s'observent durant une phase de pré diabète avec des glycémies supérieures à la normale mais inférieures aux normes de l'OMS. On distingue deux situations métaboliques dans cette phase, l'intolérance au glucose et l'hyperglycémie modérée à jeun, qui pourrait mener à des complications vasculaires cérébrales. S'ensuit une phase asymptomatique de glycémie élevée qui n'est décelable que par le dépistage. La dernière phase clinique et symptomatique est caractérisée par l'apparition de complications chroniques ou aiguës. Les complications aiguës du diabète de type 2 sont des urgences métaboliques (malaises voire coma) par hyperglycémie et acidocétose (insuline non prescrite ou insuffisamment dosée), mais aussi par hypoglycémie résultant de l'administration de quantités inadaptées d'insuline ou d'insulinosécréteurs par voie orale (sulfamides hypoglycémiantes ou glinides).

Les principaux signes cliniques sont consécutifs à l'hyperglycémie. La décompensation du diabète peut entraîner différents symptômes :

- Polydipsie
- Polyurie
- Amaigrissement,
- Infections récidivantes ou traînantes

Les dysfonctions physiopathologiques du diabète qui mènent à l'hyperglycémie sont synthétisées dans la figure 3.

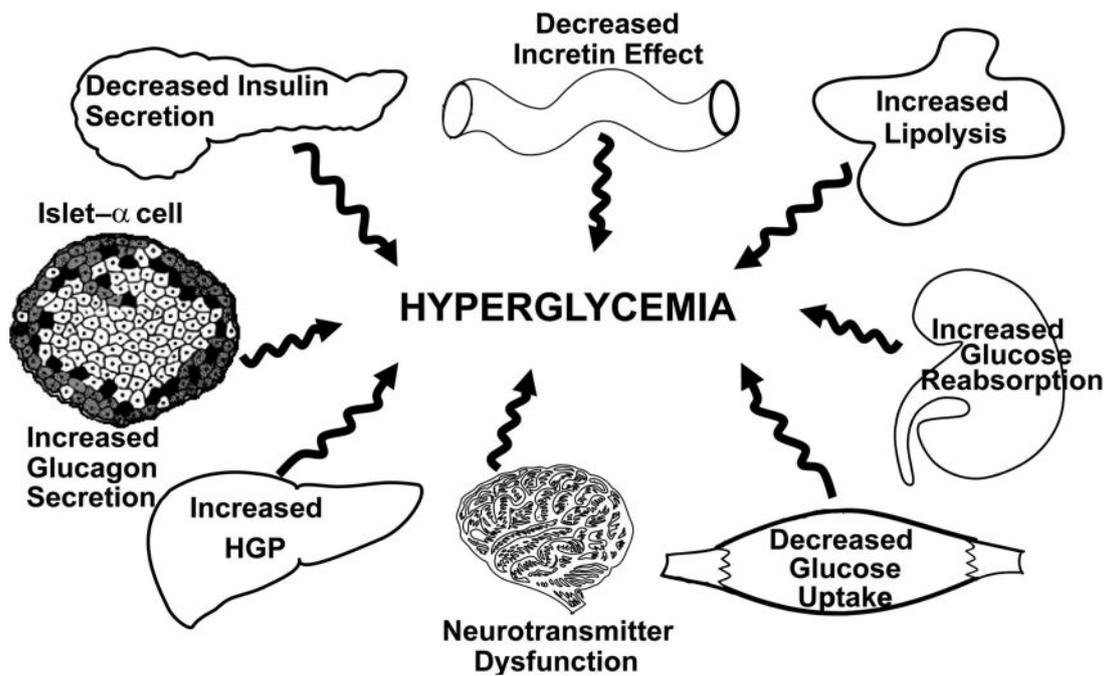


Figure 3 : The ominous Octet DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes

L'effet des incretines dans le système est diminué par l'action d'une enzyme de dégradation appelée la dipeptidyl peptidase-4. Ces incretines sont le Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1) et le Gastric Inhibitory Polypeptide. Le GLP-1 augmente la sécrétion glucose-dépendante de l'insuline, inhibe la sécrétion de glucagon, la vidange gastrique et, par action hypothalamique, réduit l'appétit et la prise alimentaire (effet anorexigène central).(20)

Le pancréas est à l'origine de la production d'insuline par les ilots betas et de glucagon par les ilots alpha qui permettent respectivement la baisse ou la hausse de la glycémie. Chez le diabétique la production de glucagon est augmentée quand celle de l'insuline est diminuée.

Au stade d'insulinorésistance, les tissus sont moins sensibles à l'absorption du glucose et la néoglucogénèse hépatique est diminuée.

Lorsque la glycémie dépasse un seuil, le glucose est excrété par voie urinaire, c'est d'ailleurs un signe évocateur de la maladie. Étonnement la réponse de l'organisme est d'augmenter la réabsorption de glucose au niveau du tube contourné proximal. C'est par ailleurs une cible de médicaments innovants permettant de réduire cette réabsorption.

Les conséquences chroniques sont nombreuses :

- Multiplication par 2 ou 3 le risque de survenue d'un accident cardiaque ou vasculaire cérébrale
- La baisse du débit sanguin et la neuropathie périphérique, fréquemment observées au niveau des pieds, augmente la probabilité d'apparition d'ulcère des pieds, d'infections et l'amputation.
- Les lésions de petits vaisseaux sanguins.

Les complications macrovasculaires sont les atteintes des grosses artères, particulièrement les coronaires et les artères des membres inférieurs. Les coronaropathies sont des rétrécissements des artères coronaires irriguant le cœur en sang. Ce phénomène appelé athérosclérose se traduit par un épaississement et un durcissement de la paroi artérielle impliquant une baisse du débit sanguin et une baisse de la perfusion. Cela entraîne des complications fréquentes et graves comme les insuffisances cardiaques, infarctus du myocarde et des douleurs du myocarde. L'artériopathie des membres inférieurs est un événement similaire d'athéroscléroses concernant les artères des membres inférieurs. Quand ces artères se rétrécissent (on parle de sténose) ou se bouchent (on parle d'occlusion) à cause de la formation de plaques d'athérome (dépôt de cholestérol), on parle d'artérite.

Les complications micro vasculaires sont les atteintes des petits vaisseaux principalement des yeux, des nerfs et des reins. La néphropathie diabétique est consécutive à l'atteinte des glomérules rénaux provoquant une hyper filtration glomérulaire et donc une dégradation du néphron. Cette dégradation entraîne une réaction de défense et d'épaississement de la membrane des glomérules ce qui altère leur qualité de filtration. L'évolution de ces mécanismes entraîne une déficience chronique pouvant mener à l'insuffisance rénale terminale et la dialyse. (21) La vascularisation de la rétine est effectuée par des capillaires, des très petites artères. L'excès de sucre dans le sang fragilise la paroi de ces petits vaisseaux entraînant une perte d'étanchéité et la rupture de ces derniers. La conséquence est un défaut d'oxygénation des zones étendues de la rétine avec des complications comme des œdèmes maculaires ou une baisse de l'acuité visuelle. L'hyperglycémie chronique est également responsable d'une atteinte des nerfs périphériques (moteurs et sensoriels) et autonomes. La perception de la douleur par les patients est moindre ce qui entraîne des retards de diagnostic de blessures qui peuvent d'infecter. On retrouve par exemple des plaies du pied.

I.3 Traitements du diabète

Les antidiabétiques oraux disponibles pour traiter le diabète de type 2 ont pour action principale l'amélioration de l'homéostasie glucidique. Les cibles de ces traitements sont très variées : Le foie, les muscles, le pancréas, le cerveau, des enzymes et récemment le rein. Majoritairement cela se traduit par une augmentation du stockage du glucose dans les tissus à l'exception des iSLGT2 permettant l'élimination urinaire du glucose.

a) Objectifs de prise en charge

Afin de suivre l'évolution du diabète et de s'assurer que les traitements sont efficaces, le marqueur de prédilection est l'hémoglobine glyquée (HbA1c). La durée de vie d'un globule rouge est de 120 jours. Le glucose se lie à l'hémoglobine par glycosylation, il est donc intéressant de mesurer le taux de ces hémoglobines pour suivre la glycémie durant les 3 mois précédant la mesure.

La prise en charge du diabète est séquentielle et personnalisée sur le profil des patients. Les sociétés savantes ont établi des objectifs cibles d'HbA1c différents pour individualiser la prise en charge. Cette individualisation porte surtout sur l'âge et les comorbidités, si le patient est jeune sans pathologies associées, le traitement sera plus exigeant alors que l'on transigera sûrement plus pour un patient âgé et fragile.

Profil du patient		HbA _{1c} cible
Cas général	La plupart des patients avec un DT2	≤ 7%
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des modifications thérapeutiques du mode de vie, puis, en cas d'échec, par un ou plusieurs traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie.	≤ 6,5%
	Patients DT2 : – avec une espérance de vie limitée (< 5 ans) – avec une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) – 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 thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères.	≤ 8% sans aller au-dessous de 7 % en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline
Personnes âgées ¹	Dites «en bonne santé», bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante.	≤ 7% ²

	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée ».	≤ 8,5% ³ sans aller au-dessous de 7,5% ³ en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline ⁴
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social.	< 9% et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2g/L sans aller au-dessous de 8 % et de glycémies préprandiales à 1,40g/L en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline ⁴
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A et 3B) ⁵	≤ 7% ²
	IRC sévère et terminale (stade 4 et 5) ⁵	≤ 8% sans aller au-dessous de 7 % en cas de traitement par glinide ou insuline (SU contre-indiqués)
Patientes enceintes ou envisageant de l'être⁶	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5%
	Durant la grossesse	≤ 6,5% et glycémies capillaires < 0,95g/L à jeun et < 1,20g/L en postprandial à 2 h

¹ De manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère, pouvant survenir sous SU, glinide, ou insuline ; le risque hypoglycémique est plus important lorsque l'HbA_{1c} est inférieure à 7 %, mais existe également si l'HbA_{1c} est plus élevée.

² Une attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline.

³ Ces valeurs pourront être modulées en fonction du degré de fragilité et de dépendance.

⁴ Il est préférable d'éviter de prescrire un SU ou un glinide chez les sujets âgés « fragiles » ou « dépendants et/ou à la santé très altérée ».

⁵ Stades 3A : débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 45 et 59 mL/min/1,73 m² ; 3B : DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73 m² ; stade 4 : DFG entre 15 et 29 mL/min/1,73m² ; stade 5 : DFG < 15mL/min/1,73m².

⁶ Diabète préexistant à la grossesse.

Tableau 1 : Objectifs HbA1c par profils patients d'après P. Darmon, *Prise de position de la SFD (22)*

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint il faut régulièrement réévaluer l'efficacité des traitements et ne pas hésiter à intensifier les traitements ou changer les molécules afin d'éviter l'empilement thérapeutique.

b) Prise en charge non médicamenteuse.

Les mesures hygiéno-diététiques sont les premières modifications du mode de vie pour un patient nouvellement diagnostiqué par un changement des habitudes alimentaires, lutte contre la sédentarité, activité physique adaptée. L'effet de ces mesures doit être évalué au bout de 3 à 6 mois avant de proposer une thérapeutique médicamenteuse.

c) Biguanides

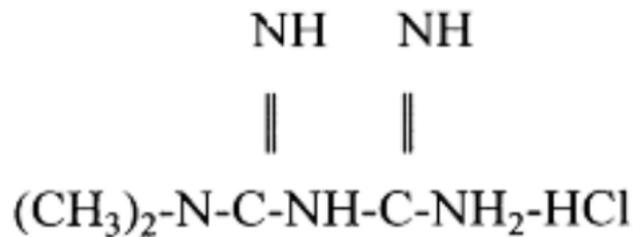


Figure 4: Formule développée Metformine d'après RCP metformine (23)

La metformine est le médicament de première intention dans le traitement du diabète de type 2. Son action n'affecte pas la sécrétion d'insuline mais permet une augmentation de la sensibilité au glucose des tissus et une diminution de la néoglucogenèse donc une réduction du taux de glucose sanguin. Les représentants de la classe sont le Glucophage® (Metformine chlorhydrate) et le Stagid® (Metformine embonate) désormais génériques.

La posologie est de 2 à 3 prises par jours de comprimés de 500mg ou 850mg de metformine. Les doses journalières seront adaptées aux objectifs glycémiques et la tolérance pour chaque individu. La dose maximale de metformine ne doit pas dépasser les 3000 mg / jour. (24)

Les principaux effets indésirables sont les troubles gastros intestinaux largement limités par la prise prandiale des comprimés. En cas de diminution de la fonction rénale, l'accumulation de metformine peut provoquer une acidose lactique, effet peu fréquent mais grave.

Contre-indication de la metformine :

- Insuffisance rénale sévère (DFG<30ml/min)
- Alcoolisme chronique
- Maladies pouvant entraîner une hypoxie tissulaire
- Tous types d'acidoses
- Grossesses

Précautions d'emploi :

- Afin de limiter la survenue d'acidose lactique, il convient de suivre la fonction rénale ainsi que le statut volumique du patient.

- Lors de l'administration d'un produit de contraste iodé ou après une intervention chirurgicale, il est nécessaire d'arrêter le traitement et de le reprendre 48 heures après.

d) Sulfamides

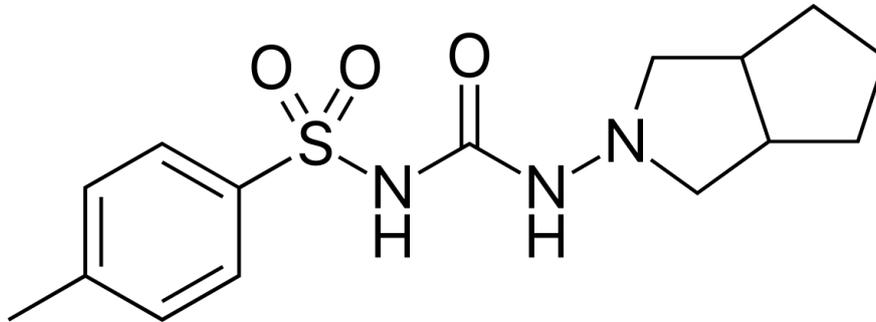


Figure 5 : Formule topologique Gliclazide d'après RCP Gliclazide

Les sulfamides sont des médicaments hypoglycémisants qui agissent en favorisant l'insulino-sécrétion, en se liant à un récepteur spécifique (Sulfonyl Uréa Receptor1) sur la membrane de la cellule Beta pancréatique.

Les principaux représentants de la classe sont le Gliclazide (Diamicron®), Glipizide (Glibénèse®) ; Glimépiride (Amarel®) et Glibenclamide (Daonil®)

La prise de ses médicaments se fait par voie orale de préférence avant les repas en 1 ou plusieurs prises selon les molécules.

Quelques effets indésirables sont à signaler, de par leur mécanisme d'action, ils peuvent entraîner des hypoglycémies et une prise de poids.

Les contre indications :

- Insuffisance hépatique ou rénale
- Une hypersensibilité à un composant du médicament

Les précautions d'emploi concernent surtout le risque d'hypoglycémie. Le traitement doit être initié seulement si le risque de survenue d'une hypoglycémie n'est pas préoccupante. Il est donc indispensable de s'alimenter durant la journée et éviter la prise d'autres médicaments hypoglycémisants.

e) Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4

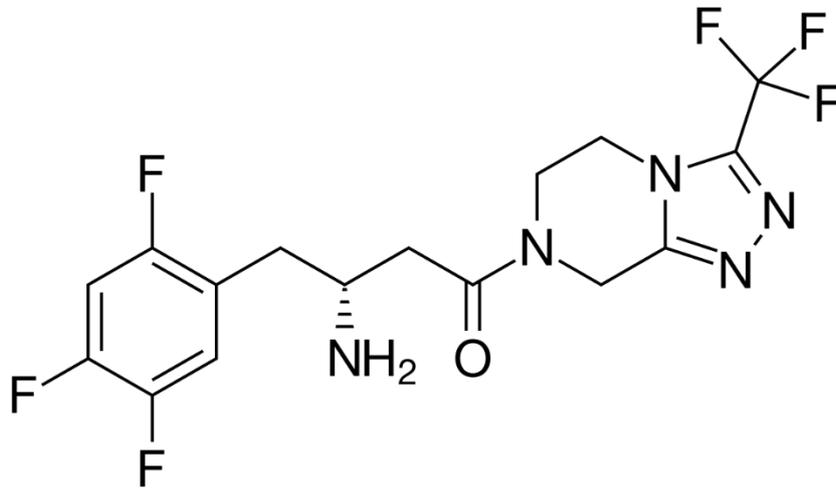


Figure 6 : Formule topologique de la Sitagliptine d'après RCP sitagliptine

Les iDPP4 ou Gliptines font partie de la classe des incretino-mimétiques. Lors de la prise alimentaire, l'intestin secrète des protéines appelées incretines qui vont stimuler la production d'insuline par le pancréas. L'enzyme DPP4 dégrade ces incretines (GLP1 et GIP) actives lors de la prise alimentaire, et donc favorise l'hyperglycémie. En inhibant ce processus, le médicament permet de lutter contre l'hyperglycémie après un apport glucidique. Les médicaments de la classe sont : Januvia® Velmetia® (Sitagliptine), Galvus® (Vildagliptine) et Onglyza® (Saxagliptine). Ils sont souvent associés à la metformine ce qui facilite leur prise et l'observance.

Ces médicaments s'administrent par voie orale 1 fois par jour pendant ou en dehors des repas, avec une posologie de 100 mg pour la Sitagliptine ou la Saxagliptine mais en deux fois 50 mg pour la Vildagliptine.

La classe a l'avantage de proposer un profil de tolérance favorable ainsi qu'une sécurité cardiovasculaire et un faible risque de faire une hypoglycémie. Cependant, en cas d'administration avec des médicaments hypoglycémifiants, le risque d'hypoglycémie augmente (25) Une vigilance particulière sera portée aux insuffisants rénaux avec un débit de filtration

glomérulaire (DFG <60ml/min) qui devront diminuer par deux les doses journalières, variables au sein de la classe. A ce jour, il n'y a que la vildagliptine qui permet de traiter les patients en France à tous les stades d'insuffisance terminale.

La contre indication de cette classe est :

- Une hypersensibilité à un composant du médicament

Les précautions d'emploi :

- Il faut adapter les doses en fonction du débit de filtration glomérulaire.
- Surveiller l'apparition de pemphigoïde bulleuses.
- Survenue de pancréatite aiguë ou antécédent
- Attention aux hypoglycémies lors la co administration de médicaments hypoglycémifiants.

f) Inhibiteurs de l'alpha glucosidase

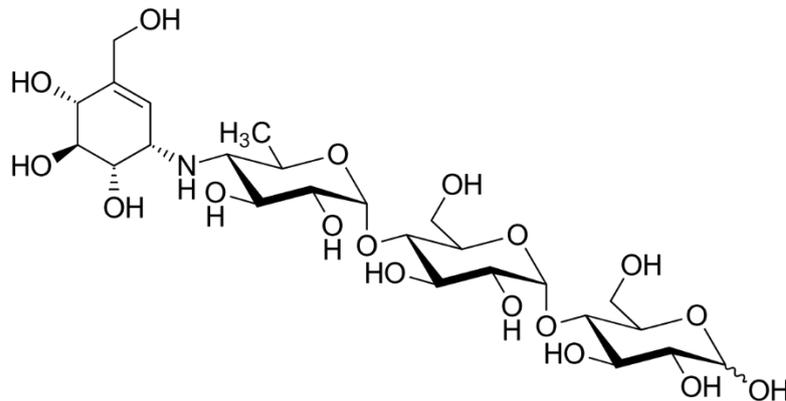


Figure 7 : Formule topologique de l'Acarbose d'après RCP Acarbose

L'alpha glucosidase a pour action l'hydrolyse des glucides complexes en monosaccharides absorbables. Cette classe de médicament agit comme inhibiteur compétitif des alpha glucosidases intestinales. Cela retarde donc l'absorption du glucose au niveau de l'intestin en post prandiale et s'administre en début de repas, 3 fois par jours, pour une meilleure efficacité.

Les représentants de la classe sont l'acarbose (precose®) et le miglitol (glyset®).

Les contre-indications de cette classe sont :

- Une hypersensibilité à un composant du médicament

- Maladies inflammatoires des intestins
- Chez l'insuffisant hépatique
- Chez l'insuffisant rénale (DFG<25ml/min)

Les précautions d'emploi sont :

- Hypoglycémies lors la co administration de médicament hypoglycémiants
- Il est nécessaire de contrôler la fonction hépatique

g) Glinides

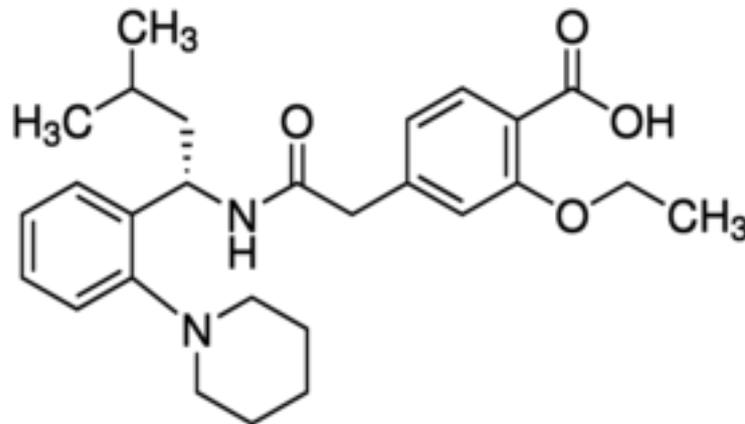


Figure 8 : Formule topologique du Repaglinide d'après RCP Repaglinide

Le repaglinide (Novonorm®) est le seul représentant de la classe. Son action est de baisser fortement la glycémie par stimulation directe de la sécrétion d'insuline par le pancréas. Il doit être administré 3 fois par jours avant ou au début des repas.

Les contre-indications sont :

- Une hypersensibilité à un composant du médicament
- DT1
- Acido cétose diabétique
- Insuffisance hépatique sévère

Les précautions d'emploi sont :

- A l'instar des autres médicaments secretagogues de l'insuline, les glinides peuvent induire des hypoglycémies.

I.4 Médicaments agonistes du récepteur GLP1

I.4.1 Généralités

Les médicaments agonistes du récepteur au GLP-1 sont des médicaments indiqués dans le diabète de type 2 pour réduire la glycémie principalement par voie injectable. Une forme orale du semaglutide a obtenu une AMM européenne et devrait arriver sur le marché dans le courant de l'année 2021. Il existe plusieurs molécules avec des fréquences d'administration différentes disponibles depuis 2005 au États Unis avec l'exenatide (Byetta®).

Les formes injectables journalières sont :

- Exenatide (Byetta ®), 2 fois par jours
- Liraglutide (Victoza®) 1 fois par jours

Les formes injectables Hebdomadaires sont :

- Dulaglutide (Trulicity ®)
- Semaglutide (Ozempic ®)

Pour initier le traitement il convient de proposer la forme galénique la moins dosée pour augmenter progressivement en fonction de la tolérance des patients.

I.4.2 Mode d'action

A l'instar des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase IV, ces molécules agissent sur la voie des incretines en étant agoniste exogène du GLP1 quand les iDPPIV inhibent sa dégradation lors de l'apport alimentaire. L'activation des récepteurs au GLP1 stimule la sécrétion et la biosynthèse d'insuline ainsi que la transcription de cette dernière. Les cellules B observent une meilleure survie et une diminution de la mort cellulaire ce qui préserve la masse cellulaire beta. Au niveau de la cellule alpha la sécrétion de glucagon, hormone hyperglycémiant, est diminuée.

Le sentiment de satiété et la baisse de l'appétit seraient aussi responsables d'une perte de poids chez les patients traités. Il faut noter que le mécanisme est donc glucose dépendant, ce qui limite les risques d'hypoglycémie à l'exception d'une association avec un autre agent hypoglycémiant et insulinosécréteur ou des injections d'insuline.

Il y aurait un effet cardioprotecteur en augmentant le débit cardiaque. Une synthèse est schématisée dans la figure suivante. (26)

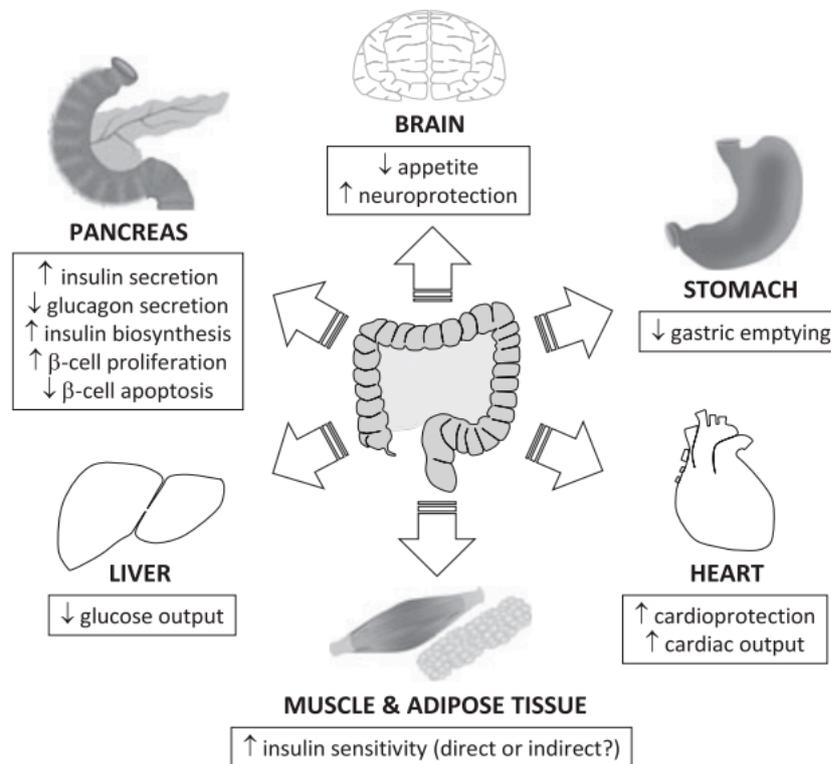


Figure 9 : Effets physiologiques des agonistes du GLP1 David J Grieves BJP 2009

I.4.3 Efficacité

Les GLP1 agonistes sont avant tout des médicaments hypoglycémisants avec une réduction de l'HbA1c de avec une réduction de la glycémie de 0,5 à 1,8 % en moyenne d'HbA1c comparé au placebo (27). Ces drogues permettent également une baisse de poids de l'ordre de 3kg. Une perte de poids de 2 à 3 kg est également observée par des mécanismes de satiété, intestinaux et de système nerveux centrale, intéressant pour les patients obèse (IMC > 30) (28)

Les études de sécurité cardiovasculaires menées depuis une décennie ont pour objectif de démontrer une non-infériorité au placebo. Certaines, ont démontré une supériorité sur le critère MACE 3 points (Décès, AVC non fatal et Infarctus non fatal). L'étude LEADER avec le Liraglutide est la première grande étude à avoir prouvé la supériorité sur le critère primaire MACE avec une réduction significative des événements de 23% contre le placebo. Des résultats similaires sont présentés dans les études REWIND (DULAGLUTIDE) et SUSTAIN-6 (SEMAGLUTIDE) qui sont des injections hebdomadaires. D'après la méta-analyse de kristensen et Al. Publiée en 2019 (13) intégrant les derniers essais CV, on constate une

réduction significative du risque cardiovasculaire de 22% que l'on retrouve dans la figure suivante.

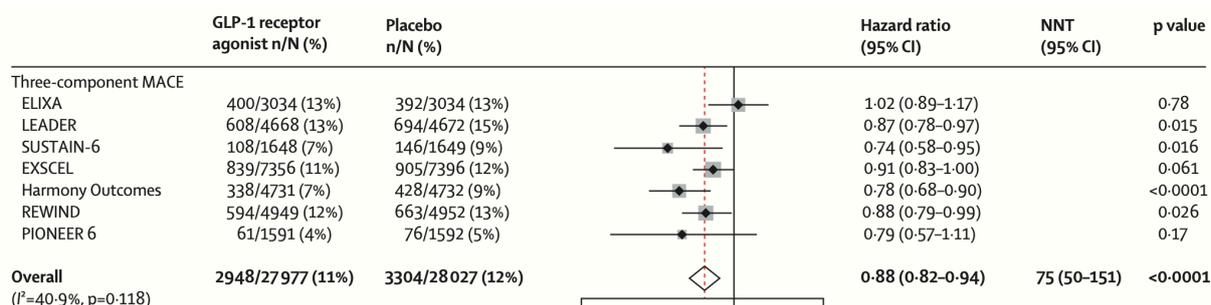


Figure 10 : Risque de survenue de MACE pour chaque molécule d'après Kristensen et Al. Lancet 2019

En étudiant les sous-groupes de ces études, on observe majoritairement une homogénéité des résultats. Dans le sous-groupe avec ou sans antécédents de maladies cardiovasculaires, la différence n'est pas significative pour le groupe de patients en prévention primaire. Cela amène à proposer l'usage de cette classe en priorité pour les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire.

I.4.4 Tolérance

La seule contre-indication est une hypersensibilité à un composant du médicament.

Cette classe de médicament ne doit pas être administrée aux patients diabétiques de type 1 ou aux patients présentant une acidocétose.

Les effets gastro intestinaux sont fréquemment observés tel que des diarrhées, nausées et vomissements ce qui provoque une déshydratation et donc une détérioration de la fonction rénale. En cas d'association à des médicaments hypoglycémiant, ils peuvent présenter un risque d'hypoglycémie. Des cas de pancréatites ont été observées dans de rares cas, il est donc nécessaire d'informer les patients des symptômes caractéristiques.

I.5 Médicaments inhibiteurs du SGLT2

I.5.1 Généralités

Les inhibiteurs du co-transporteurs SGLT2 ou Gliflozines sont des médicaments innovants du diabète ayant une action de contrôle de la glycémie par excrétion urinaire du glucose. Le premier candidat inhibiteur de co-transporteur SGLT est la Phlorizine, mais, pour ses problèmes de tolérance digestive, son développement s'est arrêté précocement. De nouvelles molécules ont été mises au point par la suite tel que l'Empagliflozine, la Dapagliflozine, la Canagliflozine et l'ertugliflozine. Un seul représentant de la classe est disponible depuis le 1^{er} avril en France, la dapagliflozine (Forxiga®). A première vue ce sont des médicaments récents, mais en réalité ils sont commercialisés dans le monde depuis plus de 5 ans. Ayant un profil de tolérance complexe et une efficacité sur la glycémie relativement faible, les autorités françaises et les laboratoires exploitants n'ont pas réussi à s'entendre sur les conditions de commercialisation de ces médicaments évalués en 2015 par la commission de transparence. Depuis, de nombreuses études ont permis de valider les bénéfices cardiovasculaires et rénaux de ces médicaments.

I.5.2 Mode d'action

Le co-transporteur SGLT2 est situé majoritairement au niveau du tube contourné proximal. Son rôle physiologique est de permettre la réabsorption du glucose et du sodium de l'urine primitive préalablement filtré du sang. Le rein filtre et réabsorbe 180 g de glucose par jours et donc chez un patient sein il ne devrait pas y avoir de glycosurie. Le seuil de réabsorption du glucose est approximativement 1,7 g/l chez un patient sain, quand il peut atteindre 2,2 g/l pour le diabétique. Le SGLT2 est responsable de 90% de cette réabsorption, son inhibition permet de réduire le seuil de réabsorption autour de 0,8g/l avec une glycosurie d'environ 70g de glucose par jour. Cette glycosurie est associée à une faible réduction de la volémie transitoirement dû à une polyurie initiale. On notera que l'effet glycosurique est dépendant du DFG, l'efficacité est d'autant plus forte que le DFG est élevé.(29)

La glycosurie a deux avantages : elle permet de réduire la glycémie et elle entraîne un déficit calorique provoquant une baisse de poids.

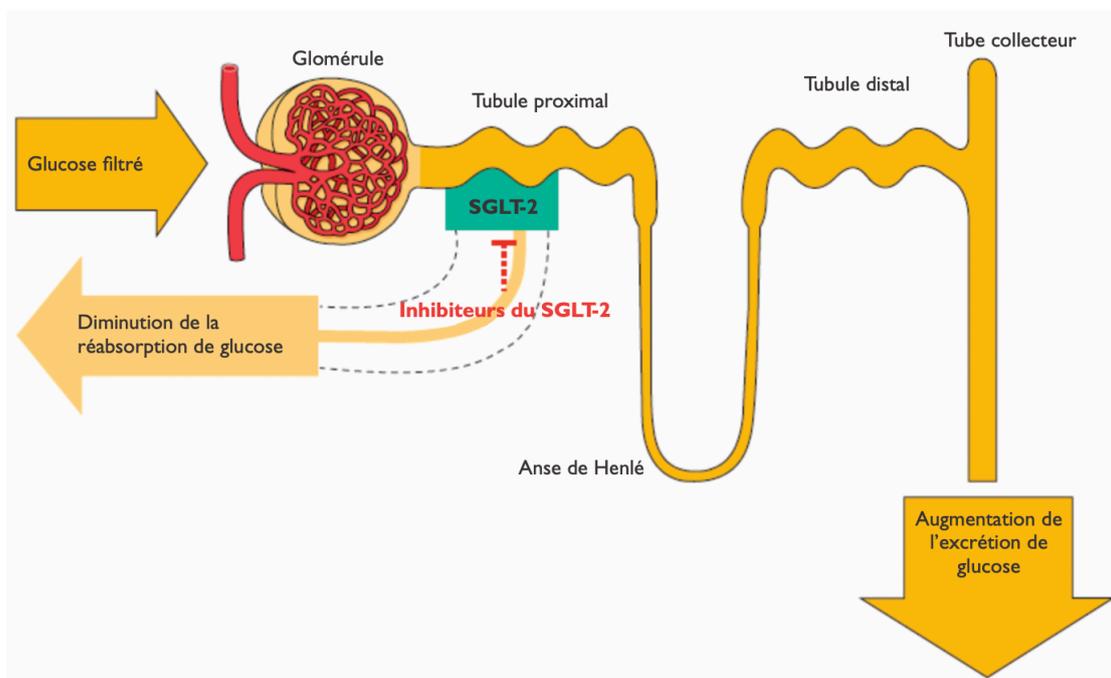


Figure 11 : Illustration du mode d'action des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) (30)

I.5.3 Efficacité

Ces médicaments initialement développés pour réduire l'hyperglycémie permettent une réduction d'environ 0,8 points d'HbA1c.

Au-delà de la glycémie, on observe une baisse de poids de l'ordre de 2-3 kg (31) et une baisse de la pression artérielle de 3-6 mm hg (32), deux facteurs de risque pour les patients diabétiques.

Il convient également d'étudier les critères cardiovasculaires de complications des patients DT2 tel que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les 3 critères du MACE (Major Adverse Cardiovascular Event) : AVC, infarctus et décès cardiovasculaires.

Les grandes études cardiovasculaires de la classe sont DECLARE (2018) (33) (dapagliflozine) EMPAREG (2015) (34) (empagliflozine) et CANVAS (2017) (35) (canagliflozine). Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Etude	Population étudiée	Résultats
EMPA-REG OUTCOME empagliflozine	n= 7020 DT2 Prévention secondaire 100%	MACE -14% Mortalité cardiovasculaire -38%, mortalité totale -32% Hospitalisations pour insuffisance cardiaque -35%
Programme CANVAS canagliflozine	n= 10142 DT2 Prévention secondaire 66%	MACE -14% Hospitalisations pour insuffisance cardiaque -33%
DECLARE-TIMI 58 dapagliflozine	n= 17160 DT2 Prévention secondaire 41%	MACE ns Décès CV ou hospitalisations pour insuffisance cardiaque -17% Hospitalisations pour insuffisance cardiaque -27%

Tableau 2 : Résultats des 3 études Cardiovasculaires d'après Zelniker et Al. Lancet 2019

Une méta analyse de ces études a été conduite afin d'estimer le bénéfice cardiovasculaire de la classe. L'analyse s'est portée sur les mêmes critères MACE et hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les sous-groupes de patients en prévention primaire et en prévention secondaire. (36)

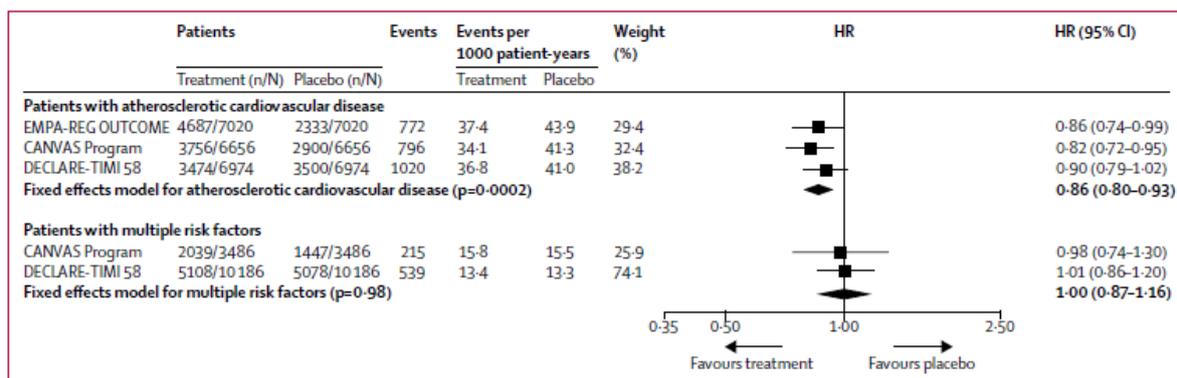


Figure 12 : Méta-analyse des essais SGLT2i sur le composite de l'infarctus du myocarde, de l'AVC et de la mort cardiovasculaire (événements cardiovasculaires indésirables majeurs d'après Zelniker et Al. Lancet 2019

Dans la figure précédente, les résultats montrent un bénéfice significatif sur le critère MACE avec une réduction de son effet entièrement limité à une réduction de 14% chez les patients atteints de maladie cardio-vasculaire athéromateuse (0,86 [0,80 à 0,93]), alors qu'aucun effet thérapeutique n'a été trouvé chez les patients présentant de multiples facteurs de risque (1,00 [0.87–1.16], p pour l'interaction = 0.0501).

Le critère composite secondaire, présenté dans la figure suivante, est la mortalité cardiovasculaire ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

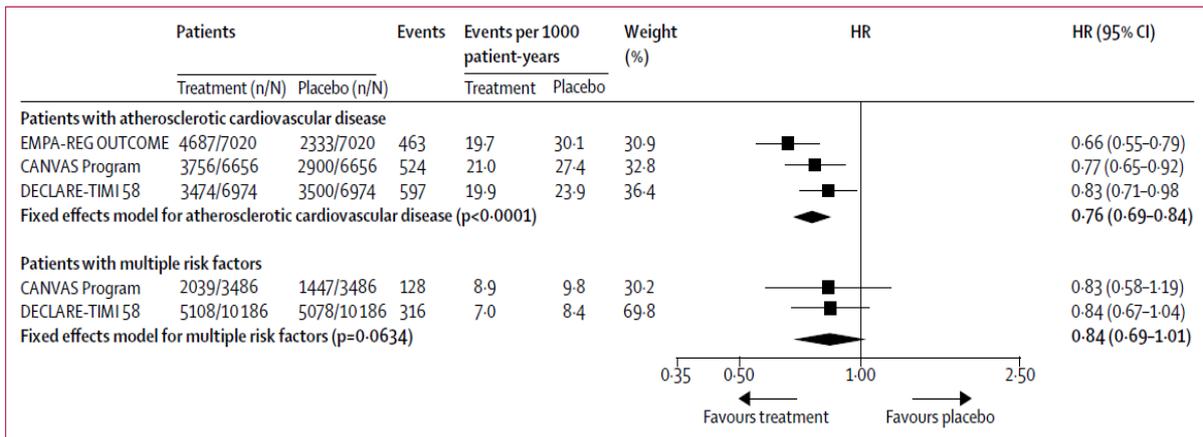


Figure 13 : Méta-analyse des essais SGLT2i sur l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et décès cardiovasculaire stratifiés par la présence d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique établie d'après Zelniker et Al. Lancet 2019

Chez les patients atteints de maladie cardio-vasculaire athérosclérotique, le hazard ratio pour le composite de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était de 0,76 (0.69–0.84) et chez les patients présentant de multiples facteurs de risque, il était de 0,84 (0.69– 1.01, p pour interaction = 0.41). L'effet sur l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque seule était robuste, avec une réduction d'environ 30% du risque relatif dans les deux sous-groupes.

Fin 2019, une étude sur l'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques ou non avec une fraction d'éjection réduite (<40%), DAPA HF (37) a été rapportée avec la Dapaglifosine . Le résultat du critère primaire d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou la mortalité cardiovasculaire est présenté sur la figure suivante avec une diminution de 26%

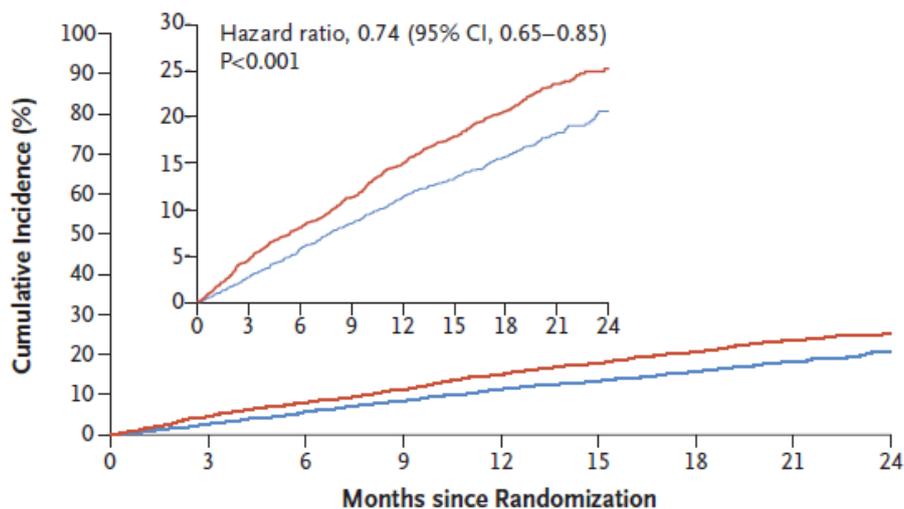


Figure 14 : Résultats cardiovasculaires. Le critère de jugement principal était un composite de décès d'origine cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou d'une visite urgente entraînant une thérapie intraveineuse pour insuffisance cardiaque d'après l'étude DAPA HF McMurray et Al. NEJM 2019

Les critères rénaux ont été investigués dans les différentes études. Le laboratoire Janssen à sponsorisé une grande étude sur des patients diabétiques de type 2 avec un DFG compris entre 30 et 90 ml/min appelée CREDENCE (38). Les résultats du critère primaire composite composé de l'insuffisance rénale terminale, du doublement du taux de créatinine sérique ou de la mort rénale ou cardiovasculaire dans le groupe canagliflozine et le groupe placebo sont présentés dans la figure suivante.

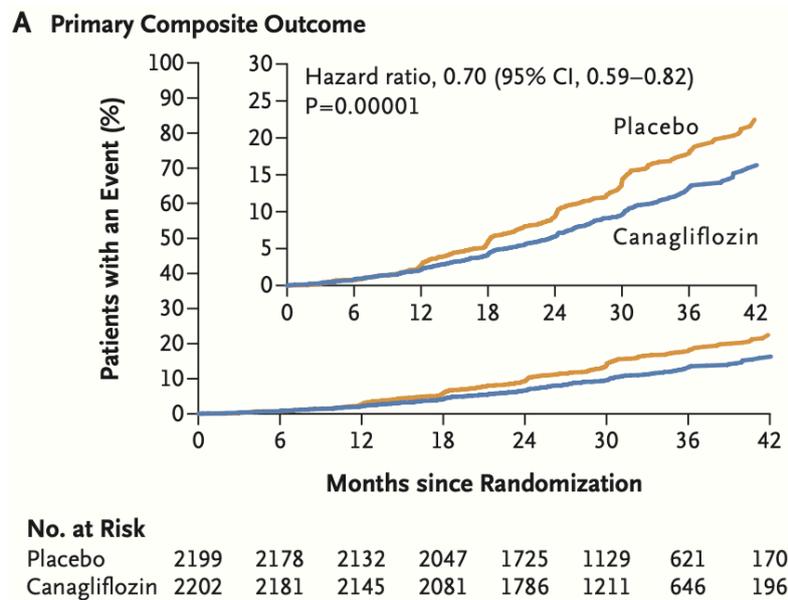


Figure 15 : résultat composite principal de l'insuffisance rénale terminale, du doublement du taux de créatinine sérique ou de la mort rénale ou cardiovasculaire dans le groupe canagliflozine et le groupe placebo. D'après CREDENCE Perkovic et al. NEJM 2019

L'observation des critères rénaux des grands essais cardiovasculaires a motivé la revue de ces études dans une nouvelle méta-analyse confirmant ces résultats positifs sur la protection rénale. (39)

I.5.4 Tolérance

La tolérance de ces médicaments est complexe mais logique et évitable si les précautions d'utilisation sont respectées. Cependant il est important de les rappeler.(40)

Les infections génitales :

- Sont fréquentes et le risque est multiplié par 3.
- Sont plus fréquemment observées lors d'un diabète mal contrôlé, une obésité sévère, des mesures d'hygiène douteuses ou une immunodépression
- Sont de gravité faible et facile à traiter
- Ont un effet classe

Les Infections du tractus urinaire :

- Sont peu fréquentes
- Les méta-analyses sont rassurantes sur la fréquence d'apparition de ces infections
- Nécessitent une surveillance.

Déplétion volumique :

- Est peu fréquente
- L'effet est retrouvé particulièrement pour la canagliflozine
- Il est recommandé de faire attention aux patients fragiles sujets aux hypotensions et déshydratation

L'acidocétose diabétique :

- Est très rare mais potentiellement très grave
- Peut être observée chez des patients euglycémiques (glycémies normales)
- Est favorisée dans les populations de patients insulinodépendant et type 1
- De nombreuses hypothèses sont avancées et retrouvées dans la figure suivante, tel qu'une augmentation des corps cétoniques, une déplétion volumique, une hyperglucagonémie, une baisse en apport de glucose. (41)

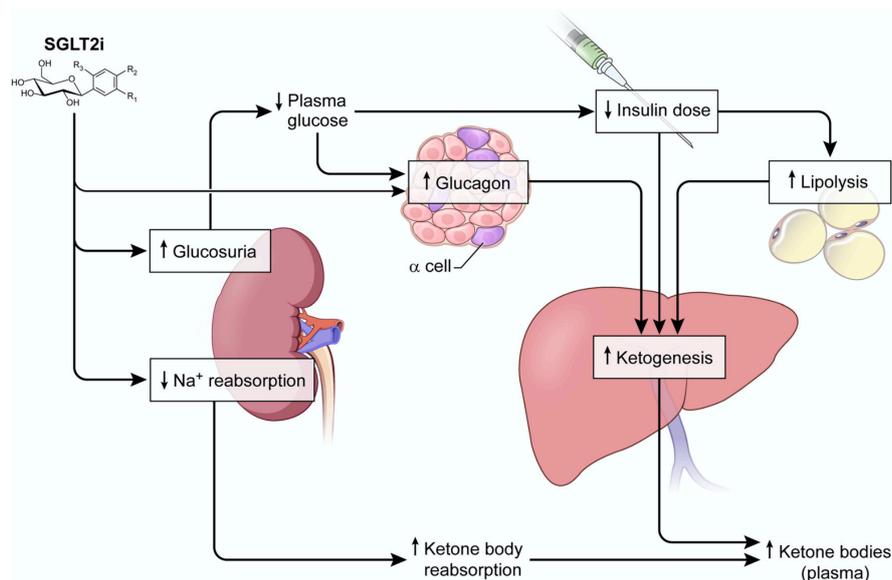


Figure 16 : Mécanismes potentiels de survenue d'acidocétose d'après Taylor et al. Clin Endocrinol Metab 2015 (41)

Des effets indésirables graves tels que des amputations de membres inférieurs distaux ont été observés dans l'étude CANVAS de la Canagliflozine dans le bras traitement. Cependant ces effets indésirables de classe ? ne sont pas confirmés dans les méta analyses et dans les études

en vie réelle. Des précautions seront de vigueur chez les patients artéritiques et sujets aux hypovolémies.

La surveillance post mise sur le marché a récemment fait remonter une suspicion d'effet indésirable grave, la Gangrène de Fournier (Fasciite nécrosante du périnée). Une surveillance particulière s'imposera pour les patients à risque en attendant d'imputer la causalité aux traitements inhibiteurs du SGLT2.

Finalement, l'efficacité sur les complications cardiovasculaires du diabète, sur l'HbA1c et sur la maladie rénale compensent les profils de tolérance particulier de la classe. La balance bénéfique risque reste positive.

Conclusion :

Le virage du traitement du diabète vers la protection des organes est aujourd'hui possible grâce aux nombreuses preuves disponibles. La protection cardiovasculaire pour les agonistes du GLP1 et la protection cardio rénale pour les inhibiteurs du SGLT2. Dans la suite de la thèse, j'évoquerai les différentes recommandations de stratégies thérapeutiques avec un focus particulier sur les pays européens.

Les insulines sont également disponibles pour traiter le diabète, soit dans les cas de diabète très déséquilibrés ou lors des hospitalisations. J'ai fait le choix dans cette thèse de ne pas les aborder afin de focaliser le travail sur les traitements indiqués seulement dans le diabète de type 2.

Classe Médicamenteuse	Efficacité sur la baisse de la glycémie	risque d'hypoglycémie (seul)	effets sur le poids	modalité d'administration	Bénéfice CV		Bénéfice rénal	Principaux EI
					MACE	IC		
Sulfamides hypoglycémisants et glinides	++	oui	+	1 à 4 cp/j	Sécurité pour glimépiride		NA	Hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteurs de l'alpha glucosidase	+	non	=	3 à 4 cp/j	sécurité		NA	Effets digestifs
iDPP4	++	non	=	1 à 2 cp/j	Sécurité	Sécurité Sitagliptine / Risque Saxagliptine	Neutre	Risque rare de pancréatites
aGLP1	+++	non	-	1 inj/j à 1 inj/s	Bénéfice pour Liraglutide, Dulaglutide et Sémaglutide	Sécurité pour NYHA I à III, Doute pour les FEVGr (<40%)	Bénéfice sur l'albuminurie	Effets digestifs, risque rare de pancréatites
iSGLT2	++	non	-	1 cp/j	Bénéfice pour Empagliflozine et Canagliflozine	Bénéfice pour Empagliflozine, Dapagliflozine et Canagliflozine.	Bénéfice sur la fonction rénale, Albuminurie, mort d'origine rénale etc ...	Mycose génitales, Hypotension, Acidocétoses, Amputation ?, Fractures ?, Gangrène de Fournier (très rare)

Tableau 3.: Résumé des caractéristiques des familles d'antidiabétiques indiqués dans le DT2. D'après la prise de position de la SFD P. Darmon et Al. 2019

II. Prise en charge et Recommandations en Europe

II.1 Prise en charge non médicamenteuse

Dans toutes les recommandations de traitement du diabète, les mesures hygiéno-diététiques sont la porte d'entrée de la lutte contre la maladie. Le patient devient acteur de sa maladie et doit opérer des modifications de son mode de vie. Il est primordial de lutter contre la sédentarité et changer les habitudes alimentaires. Un traitement médicamenteux pourra être proposé si, après évaluation au bout de 6 mois, les mesures n'ont pas permis d'atteindre les objectifs d'HbA1c initialement définis. Cependant, il est possible d'initier le traitement lors du diagnostic de la maladie si le médecin en accord avec le patient estime que les modifications du mode de vie ne suffiront pas.

II.2 France HAS / SFD

En France, les recommandations officielles de traitement du diabète sont rédigées par la haute autorité de santé (HAS). Ces dernières datent de 2013 mais sont régulièrement agrémentées par des avis de prise en charge proposés lors des demandes d'évaluation des différents médicaments. Depuis 2013, de nombreux changements de pratiques sont apparus et de nouveaux médicaments sont arrivés sur le marché avec des données supplémentaires. Depuis 2017, la société Francophone de Diabétologie, publie tous les 2 ans une prise de position sur le traitement du diabète, ouvrage faisant désormais référence en France. La dernière prise de position de la SFD date de décembre 2019 (22) et intègre désormais les inhibiteurs du co-transporteur SGLT2. L'algorithme du traitement du diabète de type 2 de la HAS est disponible en annexe 1.

La prise en charge et l'objectif d'HbA1c:

- Doivent être personnalisés pour chaque patient.
- Les objectifs d'HbA1c sont similaires
- Pour la SFD, une limite basse d'objectif est fixée pour les patients fragiles traités par médicaments provoquant des hypoglycémies tel que les sulfamides, glinides et insulines
- Tous les 3 à 6 mois une réévaluation des traitements est recommandée.

Initiation d'un traitement médicamenteux :

Débuter par la metformine à dose progressive jusqu'à la dose maximale tolérée entre 2 à 3 g / j si les modifications du mode de vie ne permettent l'atteinte des objectifs d'HbA1c.

- HAS :
 - Si HbA1c > 10%, bithérapie ou trithérapie d'emblée
 - Si intolérance à la metformine : 1) Sulfamide, 2) répaglinide ou Inhibiteurs Alpha Glucosidase 3) iDPP4 mais non remboursés.
- SFD :
 - Si HbA1c > 9%, bithérapie ou trithérapie d'emblée
 - Si intolérance à la metformine : 1) iDPP4 non remboursés ou iSGLT2 ou Inhibiteurs Alpha Glucosidase

Intensification des traitements :

Passage en bithérapie pour la situation commune, souvent en association à la metformine. A cette étape de la prise en charge il existe des divergences entre les deux institutions.

- HAS :
 - Ajout d'un sulfamide en bithérapie à la metformine.
 - Si intolérance au sulfamide et écart à l'objectif est < 1% : Répaglinide, Inhibiteurs de l'alpha glucosidase ou iDPP4 si la survenue d'hypoglycémie est préoccupante.
 - Si intolérance au sulfamide et écart à l'objectif est > 1% : Insuline ou **aGLP1 si la prise de poids ou les hypoglycémies sont préoccupantes.**
- SFD
 - Ajout d'un iDPP4 préférentiellement
 - Ajout sulfamides si le patient est à faible risque d'hypoglycémie
 - **Ajout iSGLT2 ou aGLP1 si IMC > 30 kg/m2** mais leur coût est plus important

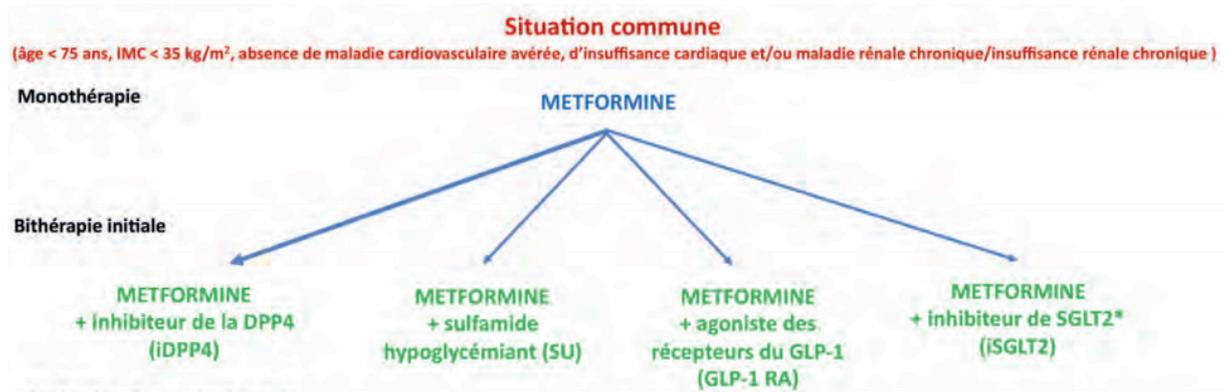


Figure 17 : Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée chez un patient en situation « commune ». d'après SFD P. Darmon et Al MMM 2019

Les iSGLT2 et aGLP1 arrivent donc en seconde intention après la metformine mais plus précocement dans la prise de position de la SFD qui les propose en alternative aux iDPP4 sans conditions de dosage d'hémoglobine glyquée.

Si les objectifs d'HbA1c ne sont toujours pas atteints en bithérapie il est possible de changer une molécule pour une autre classe ou ajouter une 3^{ème} ligne de traitement.

Les populations particulières :

Chez les patients présentant une **maladie cardiovasculaire avérée**, c'est-à-dire avec un antécédent d'événement vasculaire significatif (IDM, accident vasculaire cérébral [AVC] ischémique, revascularisation, amputation en lien avec une ischémie...)

- HAS :
 - Recommande d'accorder une attention particulière aux hypoglycémies
- SFD :
 - L'intensification des traitements est abordée et propose les **aGLP1 ou iSGLT2 ayant apporté la preuve d'un bénéfice cardiovasculaire** rapidement en association à la metformine.
 - Le choix portera préférentiellement vers les iSGLT2 lors d'un tableau clinique d'insuffisance cardiaque si le DFG le permet.

La **maladie rénale** est l'une des complications du diabète il est donc important de la prendre en compte.

- HAS :
 - Précaution d'emploi des molécules à élimination rénale
 - Seules classes thérapeutiques autorisées (AMM) pour DFG < 30 ml/min sont l'insuline, le répaglinide, les inhibiteurs des alphaglucohydrolases jusqu'à 25 ml/min et les inhibiteurs de la DPP-4 à posologie adaptée
- SFD :
 - Même proposition que la HAS
 - Tableau d'utilisation des Anti-hyperglycémiantes en fonction du stade d'insuffisance rénale.
 - Choix préférentiel des **iSGLT2** si le DFG > 60 ml/min ayant apporté une preuve de son efficacité néphroprotectrice.
 - Alternative **aGLP1** pour DFG > 15 ml/min ayant démontré un bénéfice rénal.

La SFD propose une prise en charge des populations particulières plus développée que la HAS, en particulier pour les patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou rénale. Il semble nécessaire que la HAS revoit ses recommandations afin de les rendre plus compatibles avec la pratique.

Depuis la mise sur le marché de la Dapagliflozine (FORXIGA®), le remboursement de ce médicament est proposé dans l'avis de transparence de la HAS. Il intervient en place dans la stratégie thérapeutique en tant que médicament supplémentaire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé

- En bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiantes,
- En trithérapie en association à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiantes, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés,
- En trithérapie en association à la metformine et à la sitagliptine, la dapagliflozine n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2, en l'absence de données cliniques pertinentes.

II.3 International

A une plus grande échelle, les sociétés savantes européennes (Européen Association for the Study of Diabetes) et américaines (American Diabetes Association) proposent une recommandation commune dans la prise en charge du diabète récemment mis à jours en 2019 (42). Ces écrits sont similaires à ce que propose la SFD avec une première ligne de mesures hygiéno-diététiques suivie d'une intensification par la metformine puis d'un clivage entre prévention primaire ou secondaire pour la bithérapie.

En **prévention secondaire** de maladie rénale ou cardiovasculaire, deux branches de l'algorithme se présentent :

- Maladie athéromateuse connue : **iSGLT2** (si le DFG le permet) ou **aGLP1** avec des bénéfices cardiovasculaires connus.
- Insuffisance cardiaque ou maladie rénale :
 - a) **Préférentiellement les iSGLT2** (si le DFG le permet) avec des preuves de réduction de l'insuffisance cardiaque et/ou de protection rénale.
 - b) Les **aGLP1** ayant prouvé un bénéfice cardiovasculaire si les iSGLT2 sont contre indiqués

En **prévention primaire**, le choix des molécules est plus vaste en utilisant pour critères les 3 branches :

- Le besoin de baisse de glycémie
- Le besoin de perte de poids
- Le coût

Il est intéressant de voir que dans ces recommandations, les sulfamides ne sont proposés en bithérapie que lorsque le coût est un facteur décisionnel important ou en trithérapie, contrairement à la France où ils sont proposés en deuxième ligne pour la situation commune. L'algorithme construit par l'EASD et l'ADA est présent en annexe 2.

Toujours en 2019, la société européenne de cardiologie s'est associée à l'EASD pour émettre aussi ses recommandations de prise en charge du diabète (43). Naturellement, les preuves de bénéfices cardiovasculaires de ces dernières années ont beaucoup pesé dans l'algorithme de traitement. C'est pour cette raison controversée que les premiers traitements médicamenteux proposés aux patients en prévention secondaire cardio vasculaire sont, avant la

metformine, les iSGLT2 ou les aGLP1. La metformine arrivera en seconde ligne si les objectifs d'HbA1c ne sont pas atteints. Les cardiologues accordent tout de même le maintien de la metformine pour les patients qui étaient déjà sous traitement biguanide. Cela s'explique par la méthode de construction de ces recommandations qui se base strictement sur les preuves des grands essais cliniques randomisés de la décennie passée. L'algorithme de traitement chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 et de maladie cardiovasculaire artérioccléreuse, ou à risque CV élevé / très élevé est disponible en annexe 3.

Conclusion sur la prise en charge :

Un professionnel de santé français doit donc faire un choix parmi les recommandations de la HAS, de la SFD, de l'EASD/ADA ou de l'ESC/EASD. La prise de position de la société francophone de diabétologie est la plus à jour et la plus alignée avec les molécules disponibles en France. Les iSGLT2 et aGLP1 se disputent donc la prévention secondaire cardio rénale ou la prévention primaire des patients à haut risque cardiovasculaire. Cependant ces classes sont tout à fait légitimes pour traiter les patients en situation commune mais leur prix plus élevé que les alternatives orales souvent génériques freinent leur prescription aux stades précoces de la maladie.

III. Impact sur la stratégie thérapeutique

Les données récupérées sont en PDOT (patients days of therapy), soit des jours de traitements par patient. J'ai choisi d'analyser les données à partir de 2012 afin de pouvoir comparer avec la molécule la plus anciennement arrivée en Europe, la dapagliflozine.

Les données sont extraites de oneview, logiciel interne d'analyse de marché basé sur les codes ATC des antidiabétiques d'intérêt pour cette thèse, soit les médicaments réduisant la glycémie autre que l'insuline. Les données de ce logiciel sont extraites des bases IMS IQVIA

- A10H : Sulfonylurées
- A10N : Inhibiteur de la DPP4
- A10P : Inhibiteurs du Co transporteur SGLT2
- A10S : Agonistes du récepteur au GLP1

Afin d'homogénéiser les tableaux j'ai fait le choix de n'inclure que des médicaments candidats à la bithérapie avec la metformine. En effet cette dernière est retrouvée en première intention chez la majorité des patients diabétiques de type 2 et donc peu différenciant dans les stratégies thérapeutiques des différents pays. Les courbes obtenues permettent de connaître la tendance du marché et d'avoir un aperçu des habitudes de prescription des médecins européens.

Pour décrire la situation dans les pays européens, les instances décisionnaires de chaque pays seront présentées ainsi que, l'historique de mise sur le marché des médicaments d'intérêt, le coût des traitements et enfin les données de marché. Afin de compléter les informations, des interviews ont été conduites avec des référents médicaux européens. Les systèmes de santé européens sont présentés sur le site du Centre des liaisons européennes et internationales de sécurité sociale.

III.1 Allemagne

L'Allemagne est le pays européen le plus peuplé avec près de 82 millions d'habitants. La prévalence du diabète en Allemagne est de 7,4 % selon l'OMS

Depuis début 2011, le bénéfice supplémentaire de la plupart des médicaments avec de nouveaux principes actifs en Allemagne a été évalué dès leur mise sur le marché. Le prix du nouveau médicament, initialement fixé librement par le fabricant, dépend du résultat de cette évaluation dite précoce des bénéfices conformément à la nouvelle loi sur les médicaments (AMNOG). Pour l'évaluation précoce du bénéfice, les fabricants doivent soumettre un dossier au Comité mixte fédéral (G-BA) lors du lancement sur le marché, dans lequel ils résument les résultats de toutes les études pertinentes sur la nouvelle substance active. **L'IQWiG**, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Institut pour la qualité et l'efficacité dans la santé) examine ce dossier au nom du G-BA. Dans un délai de trois mois, il prépare un avis d'expert (« évaluation du dossier ») dans lequel il évalue les avantages et les inconvénients du nouveau principe actif par rapport à la thérapie comparative appropriée. Ce rapport est publié par le G-BA et l'IQWiG.

La société allemande du diabète est le **DDG** (Deutsche Diabetes Gesellschaft), est celle qui gère la recherche sur le diabète et propose des recommandations également très semblables aux recommandations internationales. L'Allemagne est dotée d'un système de santé libérale permettant de souscrire à l'assurance publique ou bien aux assurances privées. Le fabricant pharmaceutique ne peut négocier un prix avec l'organisation faîtière de l'assurance maladie légale que s'il existe une prestation supplémentaire.

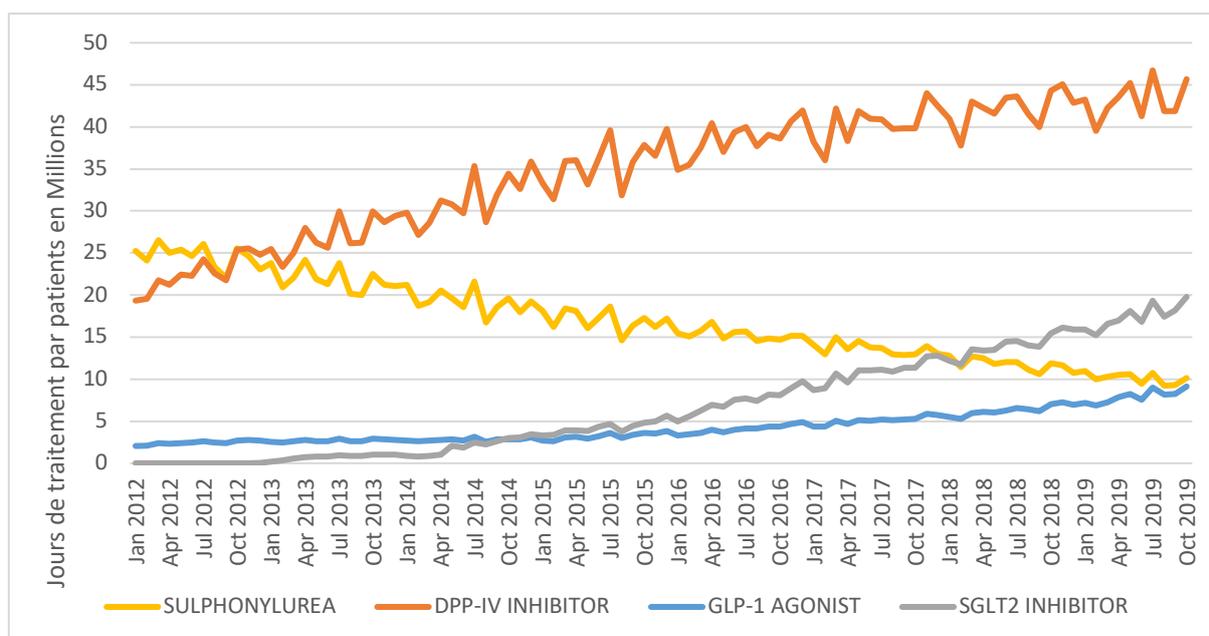


Figure 18 : Evolution des prescriptions en association avec la metformine en Allemagne de Janvier 2012 à Octobre 2019 depuis le logiciel One view MSD

Les sulfamides en Allemagne ont rapidement observé une baisse rapide des prescriptions au profit des inhibiteurs DPP4 surement bien avant 2012 en raison du risque d'hypoglycémie bien supérieur.

Molécules	Disponibilité	Composition	Cout total / mois	Cout France /mois
Liraglutide	2009	2 stylo de 3 ml; 6mg/ml	119 euros pour 1,2 mg/jours	86 euros
Exenatide	2011	4 stylos de 2mg	127 euros pour 2 mg/ semaines	77 euros
Dulaglutide	2015	4 stylos de 1,5 mg	106 euros pour 1,5 mg/ semaines	79 euros
Semaglutide	2018	1 stylo de 4 doses de 0,5 mg	101 euros pour 0,5 mg / semaines	79 euros
Dapagliflozine	2012	98 cp de 10mg	33 euros pour 10mg/jours	38 euros
Empagliflozine	2014	100 cp de 10 mg	62 euros pour 25mg / jours	na

Tableau 4 : Disponibilité, et couts des iSGLT2 / aGLP1 en Allemagne

Après un début timide en novembre 2012 avec la **dapagliflozine**, les SGLT2 ont fortement crû avec l'arrivée de l'empagliflozine en mai 2014. Il faut tout de même noter que le laboratoire Janssen a retiré la canagliflozine du marché allemand en septembre 2014 suite à une évaluation défavorable de l'IQWiG ce qui a fortement fait baisser le prix. L'étude EMPAREG OUTCOME, publiée en septembre 2015 à l'ADA, a sûrement permis de confirmer le bénéfice de la classe et encourager la prescription de ces derniers.

Les premiers agonistes du récepteur au GLP1 sont arrivés sur le marché allemand avec l'exenatide en 2007 mais a vite été remplacé par le liraglutide en 2009 puis le dulaglutide en 2015 et enfin le semaglutide en 2018. Malgré ces arrivées successives sur le marché, les prescriptions n'ont pas autant augmenté que les autres drogues. La progression des aGLP1 est stable dans le temps avec une pente légèrement plus raide à partir de 2015, arrivée des premières injections hebdomadaires, et confirmée en 2016 par l'étude LEADER du liraglutide. Cela s'explique par un coût élevé et un système de santé restrictif dans lequel les médecins sont fortement encouragés à limiter les coûts afin d'éviter aux patients une dépense de santé supplémentaire.

Le coût des médicaments agonistes du GLP1 sont basés sur la dose intermédiaire. Il existe une dose initiale augmentée de 2 fois en fonction des besoins d'atteinte des objectifs. Les prix des médicaments sont étudiés à partir du site medizinfuchs.de qui recense les pharmacies vendant les médicaments en Allemagne et sont décrits dans le tableau suivant.

La dapagliflozine, plus ancienne molécule de la classe est donc 4 fois moins chère que le liraglutide pour un mois de traitement. Les médecins allemands ont des objectifs de prescriptions à ne pas dépasser pour contenir les dépenses de santé et peuvent pour certains passer des accords avec les assureurs publics ou privés dans un objectif d'efficacité des soins. Le coût semble donc l'argument majoritaire pour favoriser les prescriptions de gliflozines.

III.2 Italie

La prévalence du diabète en Italie est de 8,5% selon l’OMS pour une population de 60 millions d’habitants en 2019.

L'autorité et l'autonomie scientifique de l'AIFA (agence italienne des médicaments) sont soutenues par l'activité de deux commissions technico-scientifiques composées d'experts ayant une expérience avérée et documentée dans le secteur. La Commission consultative technico-scientifique et le Comité des prix et des remboursements sont nommés par arrêté du Ministre de la Santé et sont chacun composés de dix membres. La commission technique scientifique (CTS) traite des activités liées aux demandes d'autorisation sur le marché de nouveaux médicaments - tant pour les procédures nationales que communautaires - dont il détermine le rapport coût-efficacité, évalue et émet un avis consultatif sur la classification des médicaments à des fins de remboursement. Le comité des prix et des remboursements (CPR) mène l'activité de négociation relative au remboursement des médicaments et les déterminations sont ensuite soumises à l'évaluation du CTS pour avis final.

La société savante du diabète en Italie est la Societa' italiana di diabetologia a publié ses recommandations de prise en charge du diabète en 2018 intitulée « standard italiani per la cura del diabete mellito 2018 ». Ces dernières sont alignées avec les recommandations internationales.

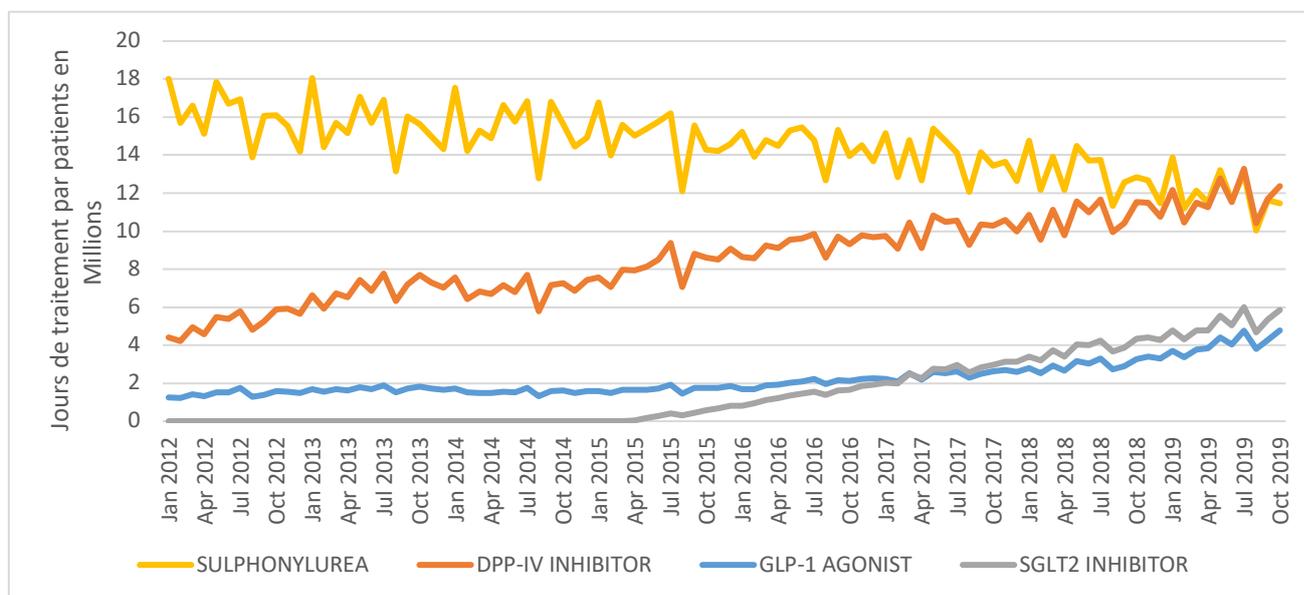


Figure 19 : Évolution des prescriptions en association avec la metformine en Italie de Janvier 2012 à Octobre 2019 depuis le logiciel One view MSD

Molécules	Disponibilité	Composition	Cout total / mois	Cout France /mois
Liraglutide	2009	2 stylo de 3 ml; 6mg/ml	146 euros pour 1,2 mg/jours	86 euros
Exenatide	2014	4 stylos de 2mg	148 euros pour 2 mg/ semaines	77 euros
Dulaglutide	2015	4 stylos de 1,5 mg	161 euros pour 1,5 mg/ semaines	79 euros
Semaglutide	2019	1 stylo de 4 doses de 0,5 mg	168 euros pour 0,5 mg / semaines	79 euros
Dapagliflozine	2015	28 cp de 10mg	56 euros pour 10mg/ jours	38 euros
Empagliflozine	2015	28 cp de 10 mg	59 euros pour 25mg / jours	na
canagliflozine	2015	28 cp de 100 mg	66 euros pour 100mg/ Jours	na

Tableau 5 : Disponibilité, et couts des iSGLT2 / aGLP1 en Italie

Les sulfamides sont de moins en moins prescrits, la pente n'est pas aussi forte que les pays voisins mais semble corrélée à l'augmentation des prescriptions d'iDPP4.

Les agonistes du GLP1 sont prescrits en Italie depuis 2004 avec l'exenatide puis le liraglutide en 2009. Les premiers injectables hebdomadaires sont arrivés en Italie en 2014 avec la nouvelle galénique de l'exenatide en 2014, le Dulaglutide en 2016 et enfin le Semaglutide en 2019. On observe une accélération des prescriptions plus tardivement qu'en Allemagne qui s'explique par un retard d'accès au marché d'une année. Le prix des médicaments est plus élevé en Italie que le reste des 5 pays européens présentés

Les gliflozines sont arrivées plus tardivement sur le marché italien en Avril 2015 avec le remboursement de la Dapagliflozine, l'Empagliflozine et la Canagliflozine. Le niveau de preuve de la classe et leur coût faible a permis un lancement fulgurant.

III.3 Royaume Uni

Au royaume uni, la prévalence du diabète est de 7,7 % pour 66,6 millions d'habitants en 2019.

Le service national de santé (NHS) est en charge de la prestation de service, passations des marchés et de l'achat des services de soins. Le NICE (National Institute for Health and Care Excellence) est responsable de l'évaluation des nouveaux médicaments et des directives cliniques. La place des agonistes du GLP1 dans l'algorithme de décision du NICE est très restreinte. Ces médicaments arrivent en 4^{ème} intention seulement pour la trithérapie (MET + SU + GLP1) en remplacement du iDPP4 si l'IMC est supérieur à 35 kg/m². Ce positionnement est très différent des recommandations internationales qui les places en 2nd voir en 1^{ère} intention dans le traitement du diabète. Les Gliflozines sont recommandées en 2nd intention de traitement pour la situation commune à l'instar des sulfamides et des iDPP4. Le NICE propose une base de données complète des médicaments regroupant les avis d'évaluation et les prix proposés au remboursement.

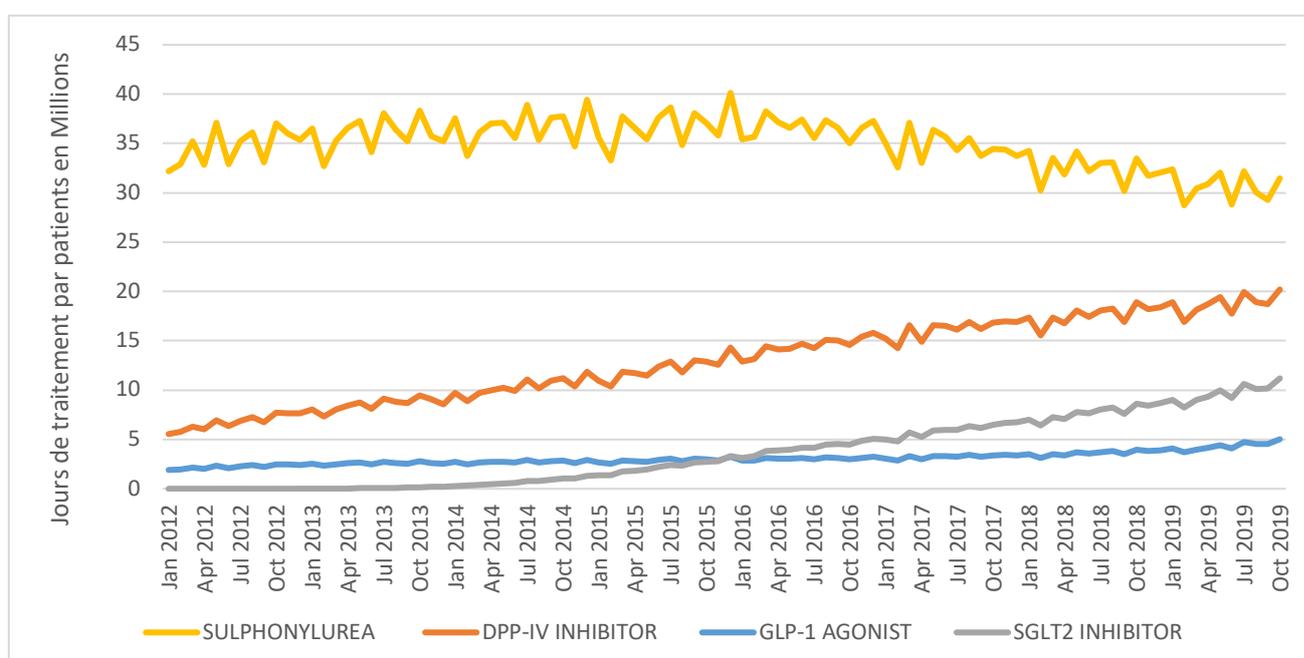


Figure 20: Evolution des prescriptions en association avec la metformine au Royaume Uni de Janvier 2012 à Octobre 2019 depuis le logiciel One view MSD

Le coût des médicaments est un facteur de décision important pour les médecins anglais qui sont soumis à des objectifs d'économie importants. Le positionnement précoce des sulfamides

peut également expliquer le maintien des prescriptions malgré une légère baisse depuis la mise sur le marché des iSGLT2 en 2013. La courbe de progression des gliflozines est très similaire à celle des autres pays européens et s'explique notamment par le coût faible, leur position dans les recommandations et les nombreuses preuves publiées depuis 2014.

Molécules	Disponibilité	Composition	Coût total / mois	Coût France /mois
Liraglutide	2010	2 stylo de 3 ml; 6mg/ml	87 euros pour 1,2 mg/jours	86 euros
Exenatide	2012	4 stylos de 2mg	81 euros pour 2 mg/ semaines	77 euros
Dulaglutide	2016	4 stylos de 1,5 mg	81 euros pour 1,5 mg/ semaines	79 euros
Semaglutide	2019	1 stylo de 4 doses de 0,5 mg	81 euros pour 0,5 mg / semaines	79 euros
Dapagliflozine	2016	28 cp de 10mg	41 euros pour 10mg/ jours	38 euros
Empagliflozine	2015	28 cp de 10 mg	41 euros pour 25mg / jours	na
canagliflozine	2014	28 cp de 100 mg	43 euros pour 100mg/ Jours	na

Tableau 6 : Disponibilité, et coûts des iSGLT2 / aGLP1 au Royaume Uni

III.4 Espagne

Selon l'OMS, la prévalence du diabète est de 9,4 % d'une population totale de 46 millions d'habitants, soit la plus élevée des pays étudiés dans ce travail.

L'Espagne a un système de santé très différent des autres pays européens car il est strictement régionalisé en respectant un budget national du ministère du travail, des migrations et de la sécurité sociale, à ne pas dépasser. Le site internet du ministère met à disposition un registre des médicaments disponibles ainsi que leur prix et toutes autres informations nécessaires.

Il existe deux associations de professionnels de santé émettant des recommandations dans le traitement du diabète :

- **Réseau du groupe d'étude sur le diabète dans les soins de santé primaires.** La société savante de médecine générale spécialisée dans le diabète appelée « Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud » (RedGDPS). Leur algorithme de décision est présenté en 2020 sous forme de cercle concentrique divisé en 2 parties traitant des objectifs glycémiques ou cliniques (annexe 5). Les aGLP1 sont proposés seulement en bithérapie pour la prévention secondaire des maladies athéromateuses, l'obésité et l'insuffisance rénale chronique sévère à terminale (<30ml/min). Il n'y a pas de positionnement en situation commune comme dans les recommandations internationales. Les iSGLT2 ont un positionnement plus large allant de la prévention primaire à la secondaire en bi ou trithérapie. Ce groupe de scientifique est très suivi par les médecins généralistes en Espagne.
- **Société espagnole d'endocrinologie et de nutrition** composée essentiellement de diabétologues La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Le groupe de travail pour le traitement du diabète a également émis ses recommandations en 2019. Les aGLP1 sont recommandés uniquement en cas d'IMC > 30kg/m² ou en prévention secondaire de maladie cardiovasculaire ou rénale. Les iSGLT2 sont disponibles rapidement en seconde intention si la metformine ne permet pas d'atteindre les objectifs HbA1c comme les iDPP4.

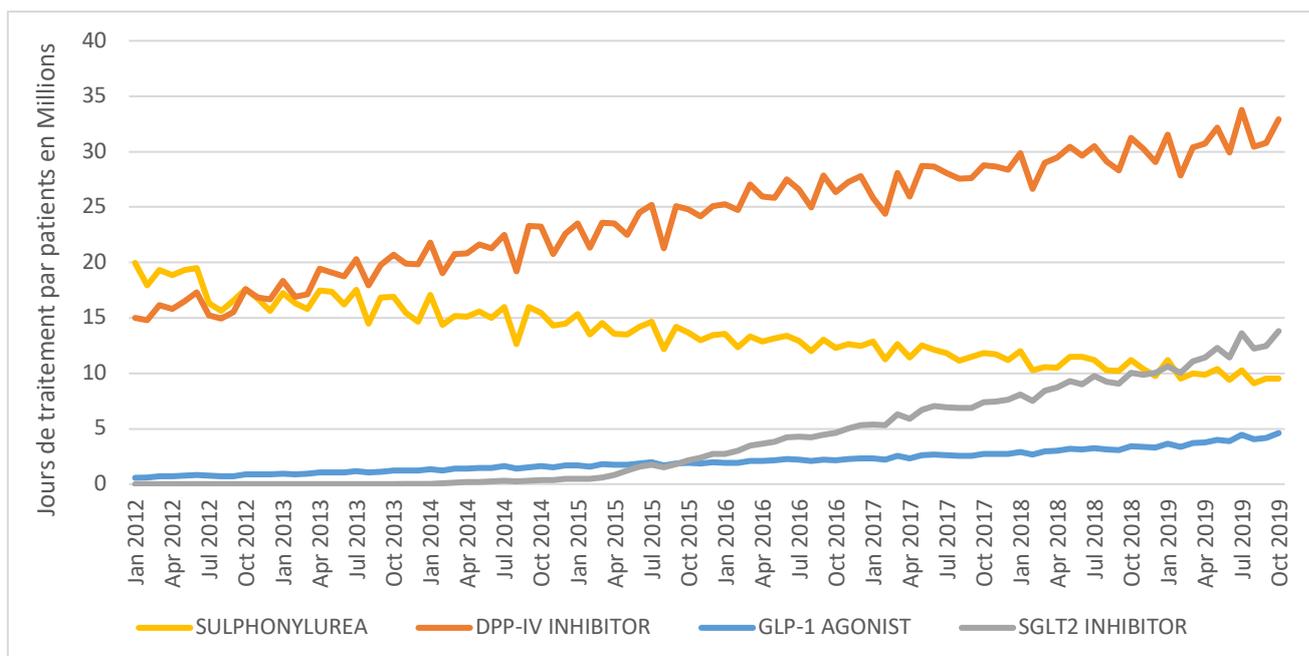


Figure 21 : Évolution des prescriptions en association avec la metformine en Espagne de Janvier 2012 à Octobre 2019 depuis le logiciel One view MSD

Dans les différentes recommandations, les sulfamides ont une place limitée dans l’algorithme de décision ce qui explique en partie la baisse de leur volume de prescriptions.

Molécules	Disponibilité	Composition	Cout total / mois	Cout France /mois
Liraglutide	2010	2 stylo de 3 ml; 6mg/ml	130 euros pour 1,2 mg/jours	86 euros
Exenatide	2015	4 stylos de 2mg	93 euros pour 2 mg/ semaines	77 euros
Dulaglutide	2015	4 stylos de 1,5 mg	144 euros pour 1,5 mg/ semaines	79 euros
Semaglutide	2019	1 stylo de 4 doses de 0,5 mg	144 euros pour 0,5 mg / semaines	79 euros
Dapagliflozine	2015	28 cp de 10mg	52 euros pour 10mg/ jours	38 euros
Empagliflozine	2015	28 cp de 10 mg	55 euros pour 25mg / jours	na
canagliflozine	2014	28 cp de 100 mg	55 euros pour 100mg/ Jours	na

Tableau 7 : Disponibilité, et couts des iSGLT2 / aGLP1 en Espagne

III.5 Belgique

La prévalence du diabète en Belgique est de 6,4% pour 11 millions d'habitants avec une tendance à la baisse ces dernières années selon l'OMS.

L'assurance santé est obligatoire en Belgique et est gérée par l'Institut National d'Assurance Maladie et Invalidité (INAMI). L'évaluation des médicaments et le remboursement se font en parallèle par la commission de remboursement des médicaments (organe de l'INAMI) et le Service public fédéral Économie (ministère des affaires économiques). Ces procédures ne doivent pas dépasser les 180 jours. La décision sera finalement prise par Ministre des Affaires sociales basée sur la proposition des conditions de remboursement et du niveau de remboursement.

Sur le site de l'INAMI, il est possible d'utiliser un moteur de recherche permettant d'obtenir les modalités complètes de remboursement et le prix de tous les médicaments disponibles en Belgique.

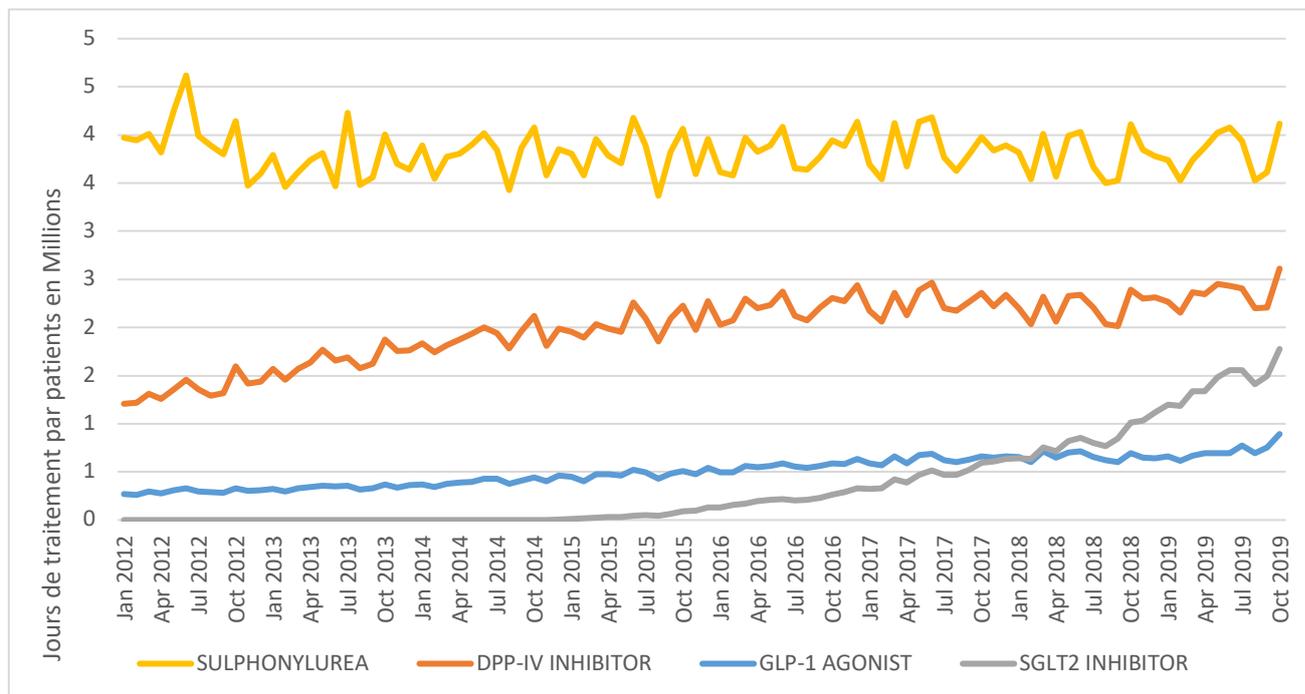


Figure 22 : Evolution des prescriptions en association avec la metformine en Belgique de Janvier 2012 à Octobre 2019 depuis le logiciel One view MSD

Molécules	Disponibilité	Composition	Cout total / mois	Cout France /mois
Liraglutide	2010	2 stylo de 3 ml; 6mg/ml	96 euros pour 1,2 mg/jours	86 euros
Exenatide	2015	4 stylos de 2mg	89 euros pour 2 mg/ semaines	77 euros
Dulaglutide	2016	4 stylos de 1,5 mg	102 euros pour 1,5 mg/ semaines	79 euros
Semaglutide	2019	1 stylo de 4 doses de 0,5 mg	102 euros pour 0,5 mg / semaines	79 euros
Dapagliflozine	2016	28 cp de 10mg	46 euros pour 10mg/ jours	38 euros
Empagliflozine	2015	28 cp de 10 mg	49 euros pour 25mg / jours	na
Canagliflozine	2014	28 cp de 100 mg	61 euros pour 100mg/ Jours	na

Tableau 8 : Disponibilité, et couts des iSGLT2 / aGLP1 en Belgique

Le prix des antidiabétiques est faible en comparaison aux autres pays étudiés durant ce travail, mais la différence de prix entre les agonistes du GLP1 et les inhibiteurs du SGLT2 toujours importante.

III.6 Europe

La prévalence du diabète est de 10 à 12% en Europe selon l’OMS qui compte 741 millions d’habitants.

C’est l’agence européenne du médicament (EMA) qui évalue les demandes d’autorisation de mise sur le marché via une procédure centralisée valable dans tous les pays européens. Les sociétés savantes de diabétologie et de cardiologie européennes sont très actives dans l’actualisation de leurs recommandations qui permettent aux pays européens, mais aussi dans le monde, d’adapter ces propositions aux contraintes réglementaires locales.

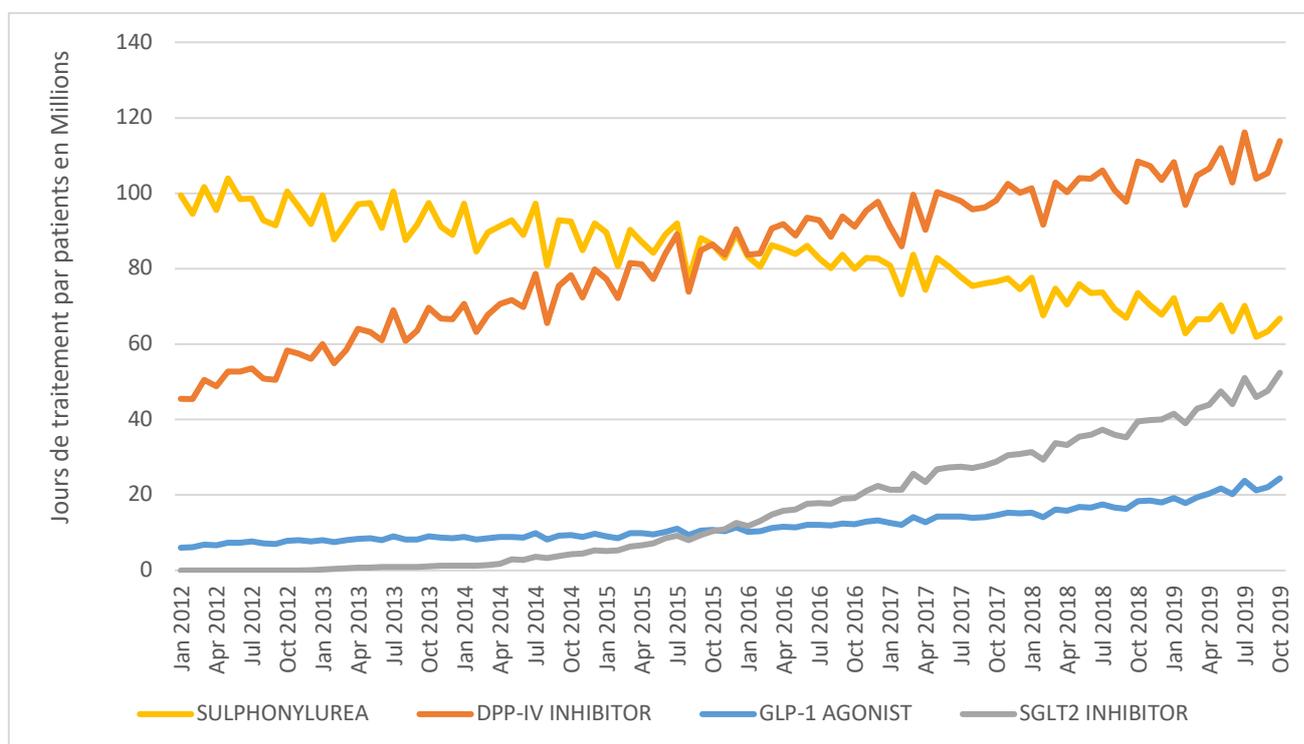


Figure 23 : Evolution des prescriptions en association avec la metformine en Europe de Janvier 2012 à Octobre 2019 depuis le logiciel One view MSD

On observe que malgré les disparités dans l’évaluation et le remboursement des médicaments en Europe le croisement des courbes d’évolution de prescriptions des iSGLT2 et des agonistes GLP1 se croisent en faveur des gliflozines qui dès le lancement ont observé une adhésion rapide des professionnels de santé. Le coût de iSGLT2 est nettement inférieur aux aGLP1 pour des preuves de bénéfice cardiovasculaire et rénale comparable avec un facteur de 2 à 3 fois plus onéreux. Cette progression ralentit surement la croissance des agonistes du récepteur au GLP1 mais accentue la baisse de prescriptions des sulfamides.

C'est surtout en 2015 que l'accélération des prescriptions est observée, année de publication de la première grande étude cardiovasculaire EMPAREG. Les autres grandes études DECLARE, CANVAS, DAPA HF, CREDENCE etc. ont permis de conforter les médecins européens dans leur choix de prescriptions plébiscité dans les guidelines locales et internationales.

CONCLUSION

Le diabète est une maladie chronique provoquant des complications graves dont les mécanismes sont mieux connus aujourd'hui. Malgré une légère diminution de l'incidence ces dernières années, le nombre de patients atteint est encore trop élevé et l'atteinte des objectifs de traitements souvent non atteint.

La recherche dans le diabète a pour objectif d'améliorer l'espérance et la qualité de vie des patients. Pour cela, les dispositifs médicaux et les médicaments sont, avec le temps, plus efficaces et plus faciles d'utilisation.

Pour autant, ces innovations doivent être évaluées systématiquement par les **autorités** afin de valider leur efficacité, déterminer leur degré de remboursement et leur place dans la stratégie thérapeutique. Ce processus est variable dans les pays européens et souvent long, en particulier pour la France. Les **sociétés savantes**, regroupent les plus grands experts et traitent avec plus d'agilité les bénéfices cliniques et parfois économiques des nouveaux traitements du diabète. En France, ces deux organes de santé ont des avis divergents sur la prise en charge du diabète, quand il existe une meilleure homogénéité chez nos voisins européens.

Les inhibiteurs du Co transporteur Sodium Glucose 2 (iSGLT2) et la Agonistes du récepteur au glucagon peptide Like 1 (aGLP1) se placent majoritairement au même niveau dans les stratégies de traitement médicamenteux des pays européens. La prévention secondaire cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2 est donc la cible préférentielle de ces traitements.

Il existe une hétérogénéité des évolutions de marché en Europe sur les traitements anti-hyperglycémiant. Inversement, la croissance des iSGLT2 est nettement plus rapide et importante que celle des aGLP1 dans tous les pays. Le coût, les preuves de bénéfices cliniques et la galénique ont sûrement permis cette fulgurance de position sur le marché des traitements du diabète. Il serait intéressant de prendre en compte toutes les dépenses de santé des patients DT2 traités soit par iSGLT2 soit par aGLP1 afin de déterminer le plus coût/efficace.

En Avril 2020, la Dapagliflozine est le premier iSGLT2 à obtenir un remboursement en France. Pour compléter ce travail il conviendrait d'observer les données de marché français et d'analyser les évolutions de recommandations des autorités.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les 90 ans de la découverte de l'insuline [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/decouverte-insuline>
2. OMS | Diabète [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/
3. Diabète [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
4. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf
5. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The Lancet [Internet]. sept 1998 [cité 13 mai 2020];352(9131):837-53. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673698070196>
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med [Internet]. 9 oct 2008 [cité 13 mai 2020];359(15):1577-89. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0806470>
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. N Engl J Med [Internet]. 8 janv 2009 [cité 13 mai 2020];360(2):129-39. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0808431>
8. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. N Engl J Med [Internet]. 12 juin 2008 [cité 13 mai 2020];358(24):2545-59. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0802743>
9. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med [Internet]. 3 oct 2013 [cité 13 mai 2020];369(14):1317-26. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1307684>
10. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med [Internet]. 16 juill 2015 [cité 13 mai 2020];373(3):232-42. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1501352>
11. Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials with 55,141 Participants. Cardiovasc Ther [Internet]. août 2014 [cité 16 juill 2020];32(4):147-58. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/1755-5922.12075>

12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 28 juill 2016 [cité 13 mai 2020];375(4):311-22. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1603827>
13. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. oct 2019 [cité 21 juill 2020];7(10):776-85. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858719302499>
14. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 17 août 2017 [cité 13 mai 2020];377(7):644-57. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611925>
15. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 24 janv 2019 [cité 13 mai 2020];380(4):347-57. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812389>
16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 26 nov 2015 [cité 13 mai 2020];373(22):2117-28. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504720>
17. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* [Internet]. 1 avr 2009 [cité 10 mai 2020];58(4):773-95. Disponible sur: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/db09-9028>
18. OMS | Diabète [Internet]. WHO. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/
19. Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. Familial Risks for Type 2 Diabetes in Sweden. *Diabetes Care* [Internet]. 1 févr 2010 [cité 9 mai 2020];33(2):293-7. Disponible sur: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc09-0947>
20. Scheen AJ. LE GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1), NOUVELLE CIBLE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2. *Rev Med Liege*. :5.
21. Andy KH Lim. Diabetic nephropathy – complications and treatment. *Int J Nephrol Renov Dis*.
22. Darmon. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 – 2019. *Médecine Mal Métaboliques*. 2019;13:z.
23. [glucofage.pdf](http://products.sanofi.ca/fr/glucofage.pdf) [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <http://products.sanofi.ca/fr/glucofage.pdf>
24. Résumé des Caractéristiques du Produit Metformine [Internet]. [cité 13 mai 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0292408.htm>
25. Scheen AJ. Gliptines, sécurité cardio-vasculaire et insuffisance cardiaque : le point après l'étude TECOS. :6.
26. Grieve DJ, Cassidy RS, Green BD. Emerging cardiovascular actions of the incretin hormone

glucagon-like peptide-1: potential therapeutic benefits beyond glycaemic control? *Br J Pharmacol* [Internet]. août 2009 [cité 23 juill 2020];157(8):1340-51. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1476-5381.2009.00376.x>

27. Harris KB, McCarty DJ. Efficacy and tolerability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. févr 2015 [cité 22 juill 2020];6(1):3-18. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042018814558242>

28. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* [Internet]. 10 janv 2012 [cité 22 juill 2020];344(jan10 2):d7771-d7771. Disponible sur: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d7771>

29. Halimi J-M. Inhibiteurs du SGLT2 : mécanisme d'action, effets rénaux et effets sur la pression artérielle. *Médecine Mal Métaboliques* [Internet]. janv 2015 [cité 14 mai 2020];9(1):S26-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1957255715300547>

30. Forte AR. Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs du SGLT-2 pour les diabétiques de type 2 obèses. :6.

31. Cai X, Yang W, Gao X, Chen Y, Zhou L, Zhang S, et al. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis: SGLT2 Inhibitor Dosage and Weight Reduction. *Obesity* [Internet]. janv 2018 [cité 22 juill 2020];26(1):70-80. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.22066>

32. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium–glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. mai 2014 [cité 22 juill 2020];8(5):330-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933171114000606>

33. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 24 janv 2019 [cité 15 mai 2020];380(4):347-57. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812389>

34. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 26 nov 2015 [cité 15 mai 2020];373(22):2117-28. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504720>

35. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 17 août 2017 [cité 15 mai 2020];377(7):644-57. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611925>

36. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet* [Internet]. janv 2019 [cité 15 mai 2020];393(10166):31-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361832590X>

37. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* [Internet].

- 21 nov 2019 [cité 15 mai 2020];381(21):1995-2008. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911303>
38. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* [Internet]. 13 juin 2019 [cité 15 mai 2020];380(24):2295-306. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1811744>
39. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. nov 2019 [cité 15 mai 2020];7(11):845-54. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858719302566>
40. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 3 avr 2019 [cité 14 mai 2020];18(4):295-311. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2019.1602116>
41. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. août 2015 [cité 14 mai 2020];100(8):2849-52. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2015-1884>
42. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* [Internet]. févr 2020 [cité 29 juill 2020];63(2):221-8. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-019-05039-w>
43. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Rev Esp Cardiol Engl Ed* [Internet]. mai 2020 [cité 29 juill 2020];73(5):404. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1885585720301675>

Tables des annexes

Annexe 1 : Algorithme complet de traitement du diabète de type 2 de la HAS

Annexe 2 : Médicaments hypoglycémiants dans le diabète de type 2: approche globale

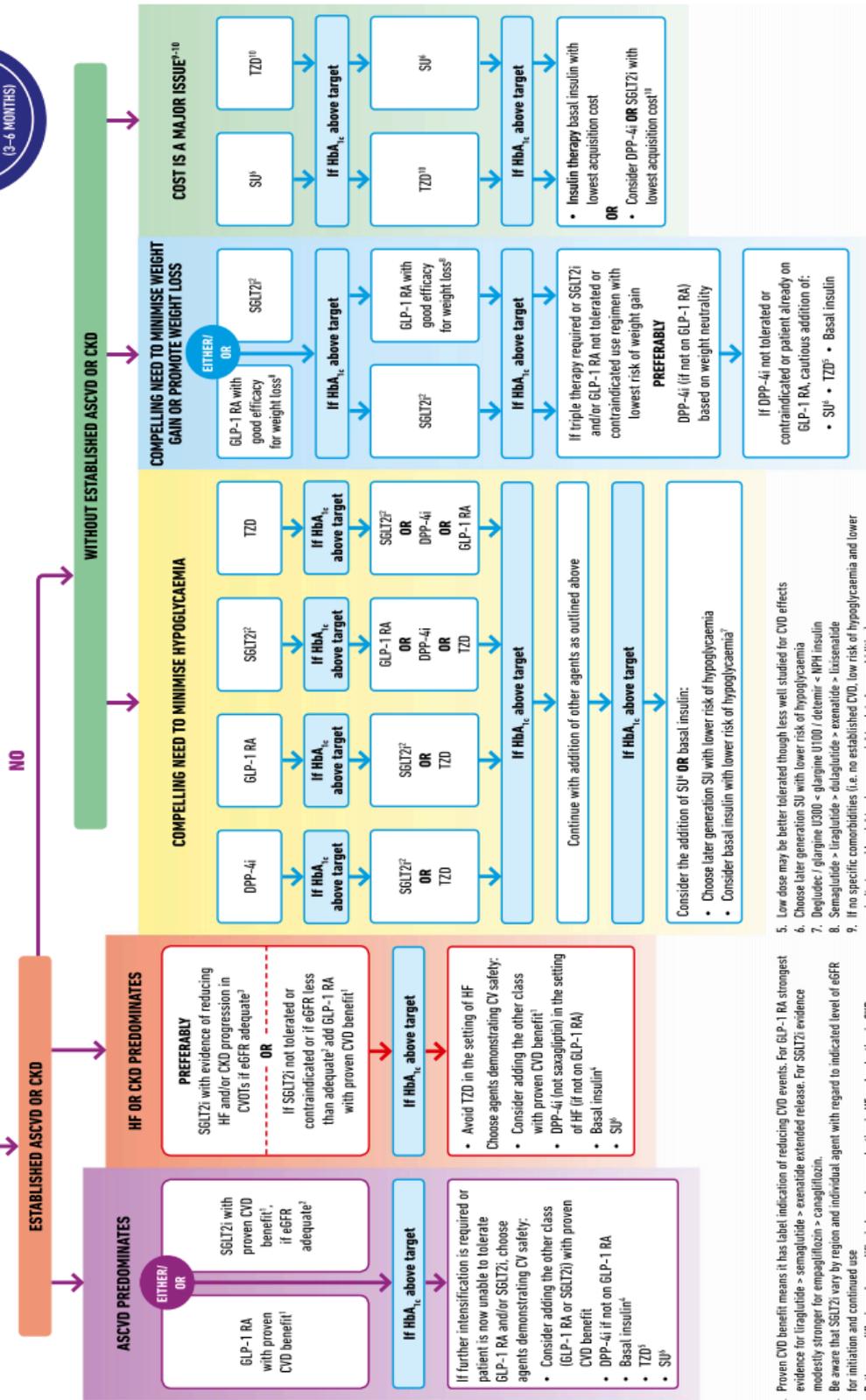
Annexe 3 : Algorithme de traitement chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, ou à risque CV élevé / très élevé Algorithmes de traitement pour les patients diabétiques sucrés (A) naïfs et (B) traités par metformine.

Annexe 4 : Algorithme de traitement hypoglycémiant chez les adultes atteints de diabète de type 2

Annexe 5 : Algorithme de traitement pour DM2, du réseau GPSD 2020

Annexe 6 : Algorithme de traitement pour DM2, du réseau SEEN 2020

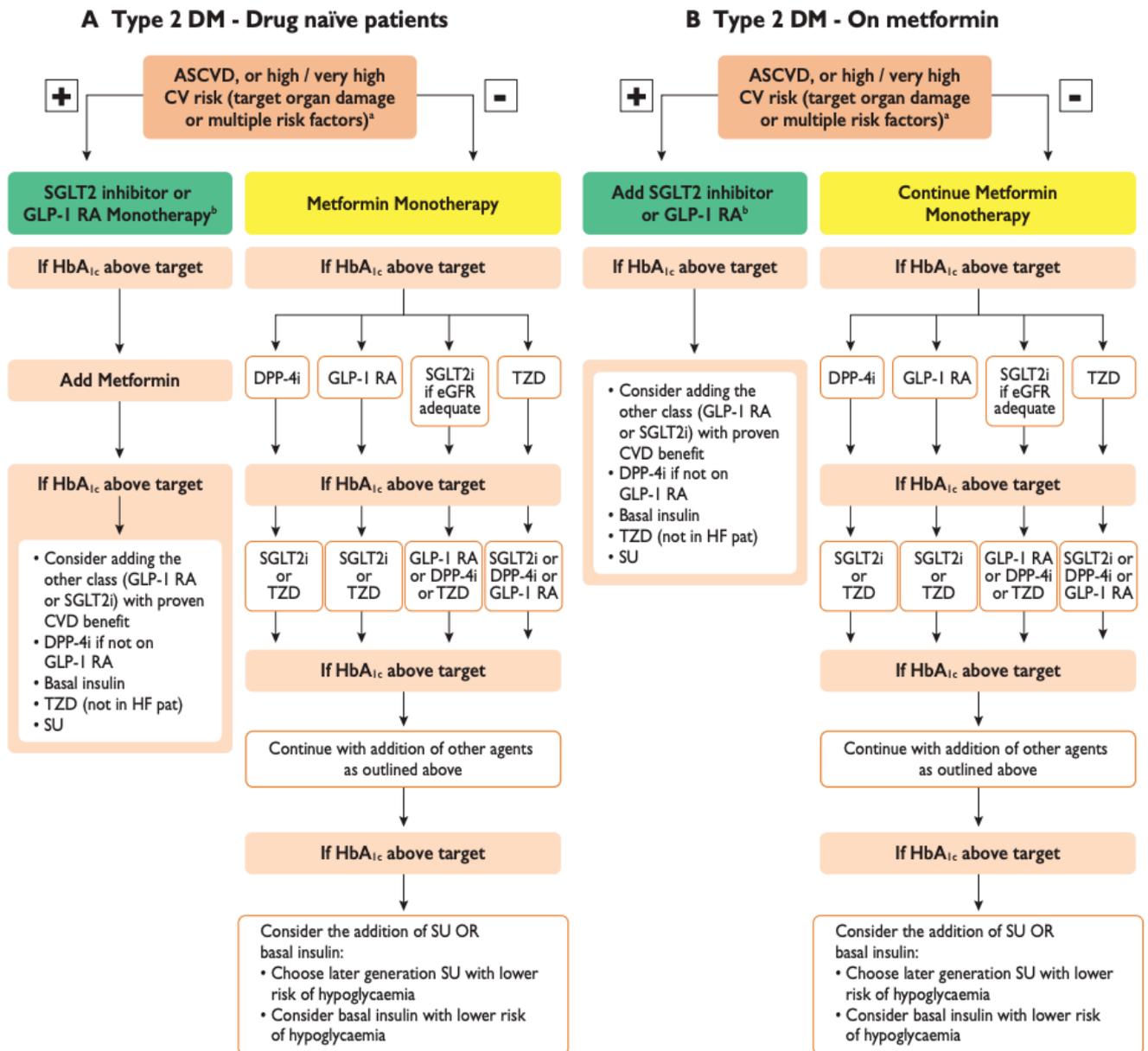
GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH
FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY)
IF HbA_{1c} ABOVE TARGET PROCEED AS BELOW



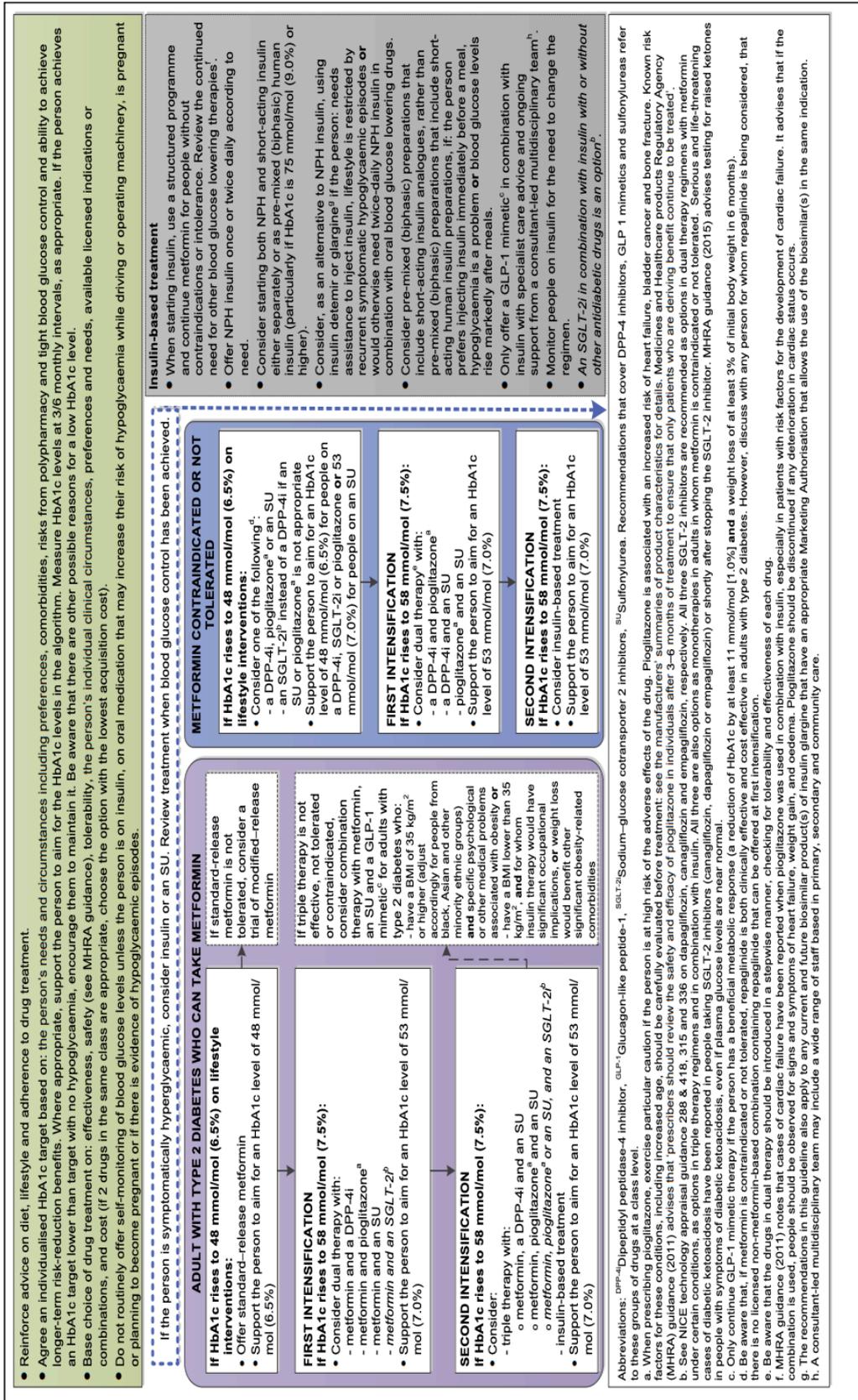
1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
 2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
 3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVDs
 4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety
 5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
 6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia
 7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin
 8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
 9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
 10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

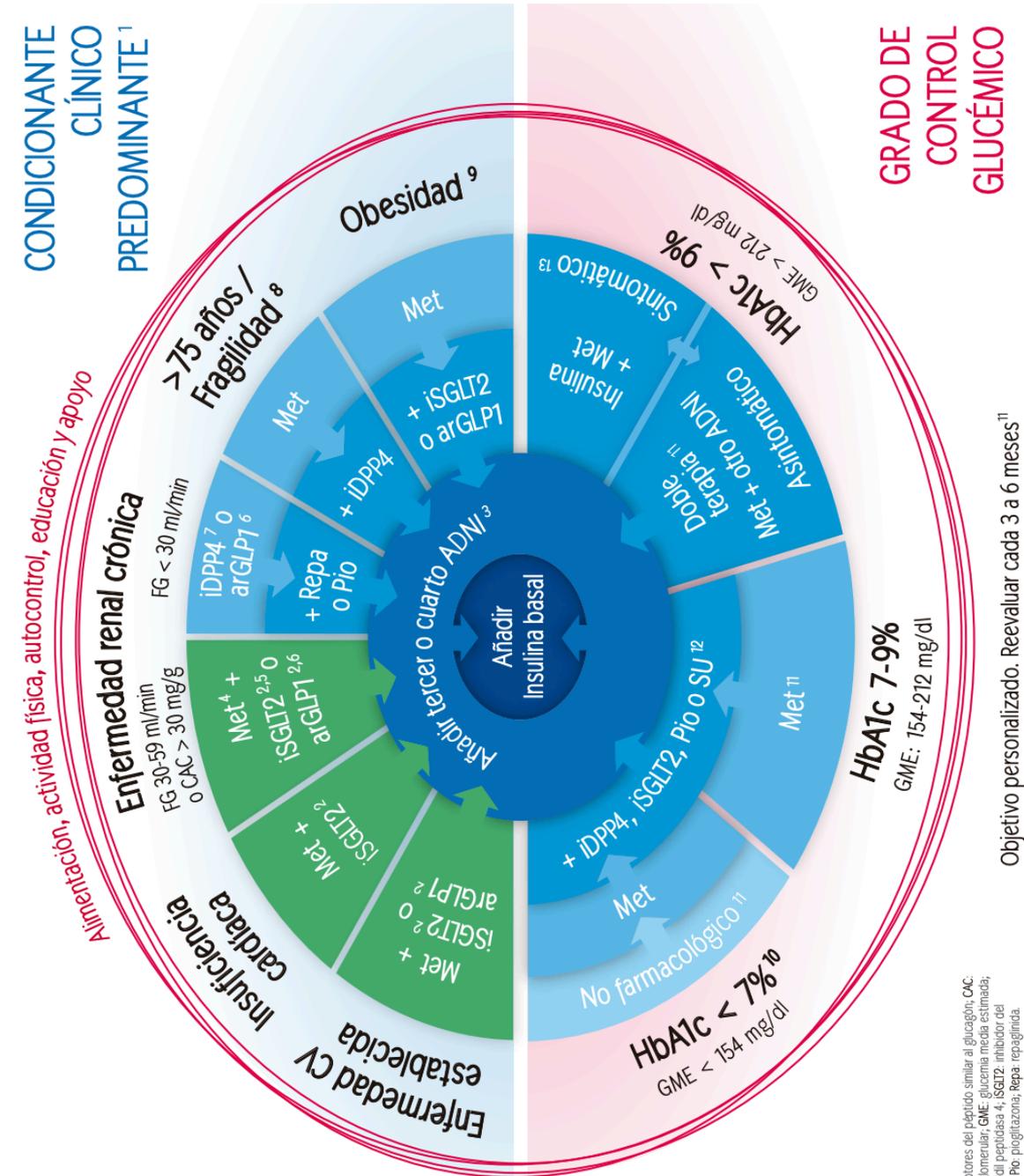
Fig. 2 Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach

Annexe 3 : Algorithme de traitement chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, ou à risque CV élevé / très élevé Algorithmes de traitement pour les patients diabétiques sucrés (A) naïfs et (B) traités par metformine. Recommandations de l'ESC sur la prise en charge du diabète.



Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes





ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2020

1. La elección del fármaco según el condicionante clínico predominante prevalece sobre los valores de HbA1c. En color verde opciones con evidencias en reducción de eventos.

2. iSGLT2/vo arGLP1 con evidencias en reducción de eventos. En España, los arGLP1 solamente están indicados si IMC > 30 kg/m².

3. No asociar DPP4 con arGLP1, ni SU con repaglinida.

4. Reducir dosis metformina a la mitad si FG < 45 ml/min y suspender si FG < 30 ml/min.

5. Prescribir los iSGLT2 según la ficha técnica: no iniciar si FG < 60 ml/min, suspender si FG < 45 ml/min (abril 2020).

6. Liraglutida, Dulaglutida y Semaglutida se pueden prescribir si FG > 15 ml/min.

7. Reducir la dosis de acuerdo con la ficha técnica, excepto liraglutina que no requiere ajustes.

8. Se recomienda desintensificar o simplificar los regímenes terapéuticos complejos para reducir el riesgo de hipoglucemia, especialmente en pacientes tratados con insulina o sulfonilureas con HbA1c < 6,5%.

9. Si IMC > 35 kg/m² es preferible un arGLP1. Considerar también la cirugía bariátrica.

10. Considerar un objetivo de HbA1c < 6,5% en pacientes jóvenes, de reciente diagnóstico, en monoterapia o tratamiento no farmacológico, evitando fármacos con riesgo de hipoglucemia.

11. Reevaluar HbA1c a los 3 meses tras inicio o cambio terapéutico e intensificar tratamiento en caso de no conseguir el objetivo personalizado. Cuando se ha conseguido el objetivo, control de HbA1c cada 6 meses.

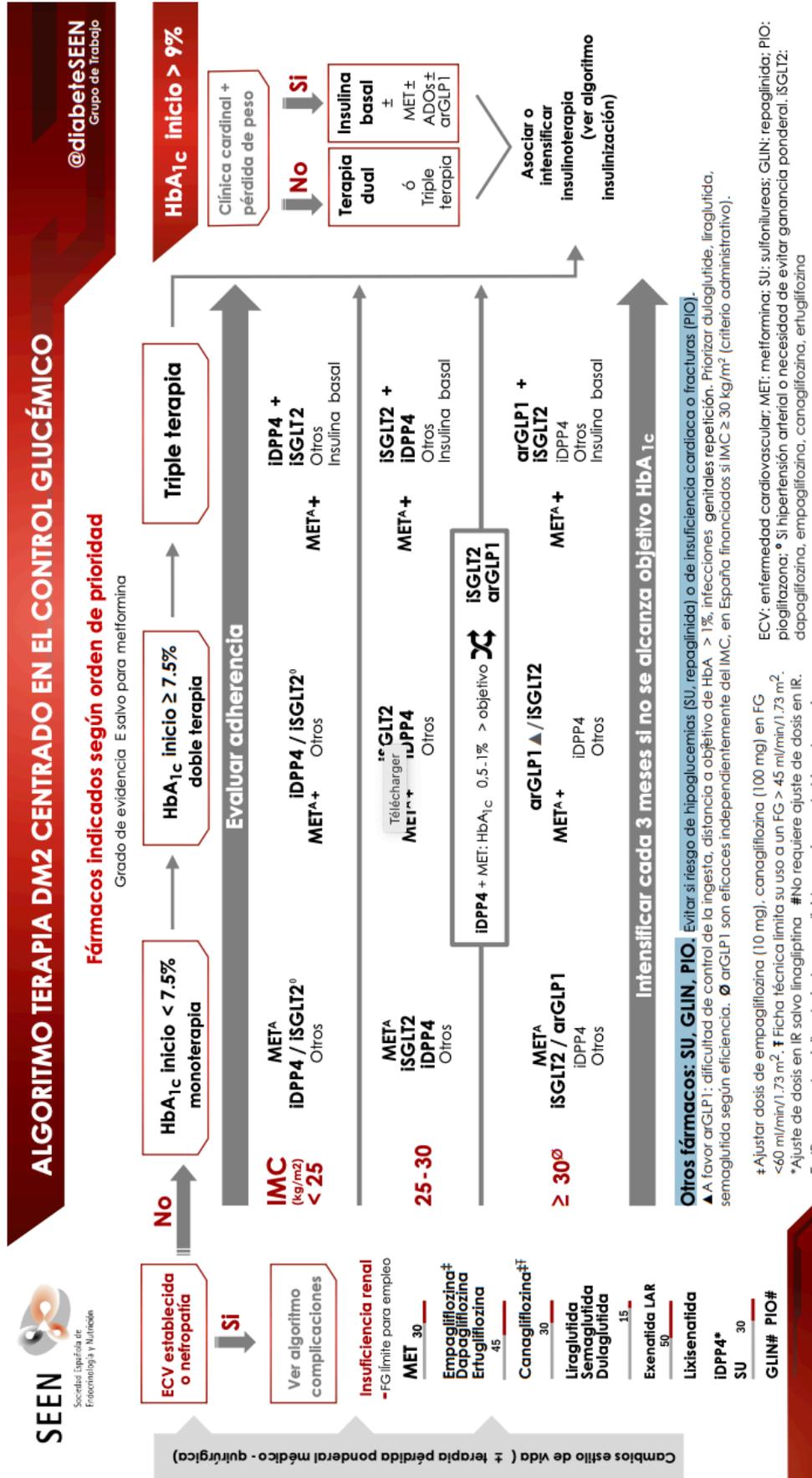
12. Glucosida o glibeprida.

13. Clínica cardíaca: poliuria, polidipsia y pérdida de peso.

ABREVIATURAS:

ADNI: antidiabético no insulínico; arGLP1: análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; CAC: cociente albuminacreatinina; CV: cardiovascular; FG: filtrado glomerular; GME: glucemia media estimada; HbA1c: hemoglobina glicosilada; DPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del co transportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; Repa: repaglinida.

Objetivo personalizado. Reevaluar cada 3 a 6 meses¹¹



Nom - Prénoms : Jules de remond du chelas

Titre de la thèse : Impact des inhibiteurs du transporteur rénal SGLT2 sur la place des agonistes du récepteur du GLP1 dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 : une réflexion en Europe (Italie, Espagne, UK, Belgique et Allemagne)

Résumé de la thèse :

Cette thèse a pour objectif d'observer l'impact de la mise sur le marché d'un nouvel anti hyperglycémiant. Cette innovation n'étant pas disponible en France, l'étude du marché c'est naturellement orienté vers les pays européens voisin dans lesquelles le médicament est disponible.

MOTS CLÉS : *DIABETE, SGLT2, GLP1, EUROPE, MARCHE*

JURY (*à titre d'exemple*)

PRÉSIDENT :

Mr Jean Marie BARD, Professeur de biochimie Fondamentale et clinique, Faculté de pharmacie de Nantes

ASSESEURS :

Mr Michel KREMPF, Professeur d'Endocrinologie
Faculté de Médecine de Nantes

Mme Edith BIGOT-CORBEL, Maître de Conférences de sciences biologiques
Faculté de Pharmacie de Nantes

Adresse de l'auteur : *48 Avenue de l'hippodrome 14000 Caen France*

(À laquelle peuvent être adressées les demandes d'exemplaires ou de renseignements)