

ANNÉE 2019

N° 10

THÈSE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
par

*Charlotte BELLIER*

---

*Présentée et soutenue publiquement le 22 mai 2019*

Les inhibiteurs de SGLT2 : Nouveaux antidiabétiques ?  
Rôle futur du pharmacien d'officine

**Président : Mr Jean-Michel ROBERT**, Professeur Universitaire de Chimie thérapeutique, Faculté de pharmacie de Nantes

**Directeur de thèse : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON**, Maître de Conférences de Pharmacologie, Faculté de pharmacie de Nantes

**Membre du jury : Mme Charlotte HENAULT**, Pharmacien d'officine, Nantes

# REMERCIEMENTS

A **Monsieur Jean-Michel ROBERT**, qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

A **Madame Christine BOBIN-DUBIGEON**, qui m'a accompagnée tout au long de l'écriture de cette thèse. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, vos compétences qui m'ont permis de finaliser ce projet.

A **Madame Charlotte HENAULT**, pour avoir accepté de participer à ce jury. Votre encadrement et le partage de vos connaissances tout au long de mon stage de 6<sup>ème</sup> année officinal, m'ont permis de m'émanciper et de devenir la pharmacienne que je suis aujourd'hui.

A **mes ami(e)s de pharmacie**, Cassandra, Julie, Marion, Sonia, Johanna, Alexandre, Stella, Mathilde et tous mes autres copains de fac sans qui mes années d'études n'auraient jamais été les mêmes. Merci pour tous les bons moments passés ensemble.

A **Louise**, avec qui j'ai passé mes plus belles années de colocation. Merci pour ton soutien et ta bonne humeur au quotidien.

A **Margaux, ma sœur**, qui a toujours été présente pour m'écouter et me motiver. Durant ces longues années, tu as toujours su me reconforter et me redonner le sourire en toutes circonstances.

A **mes parents**, pour tout votre soutien, vos encouragements et votre amour pendant ces longues années d'études. C'est en partie grâce à vous que je suis là aujourd'hui. Merci pour tout.

A **Rémi, mon amour**, qui est là chaque jour à mes côtés, pour me soutenir, me motiver, me reconforter et me faire rire. Merci d'être toujours là pour moi dans les bons comme les mauvais moments. Cette thèse signe le début d'une nouvelle aventure ensemble avec de nombreux projets à venir.

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	2
LISTE DES ABREVIATIONS .....	6
LISTE DES FIGURES .....	7
LISTE DES TABLEAUX.....	9
INTRODUCTION.....	10
<b>PARTIE I : DIABETE DE TYPE 2 : RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE ET LA PRISE EN CHARGE .....</b>	<b>12</b>
<b>I. Pathologie.....</b>	<b>12</b>
1. Définition .....	12
2. Critères diagnostiques .....	12
3. Epidémiologie .....	13
3.1. Mondiale .....	13
3.2. En France.....	15
4. Rappel sur le métabolisme glucidique .....	17
5. Physiopathologie du diabète de type 2 .....	19
6. Complications dégénératives du diabète .....	20
6.1. Macroangiopathie.....	22
• <i>Coronaropathie</i> .....	22
• <i>Artériopathie oblitérante des membres inférieurs</i> .....	22
6.2. Microangiopathie .....	23
• <i>Néphropathie</i> .....	23
• <i>Rétinopathie</i> .....	23
• <i>Neuropathie</i> .....	24
7. Facteurs de risque.....	24
7.1. Hypertension artérielle.....	24
8. Surveillances .....	25
8.1. Court-terme : Auto-surveillance glycémique.....	25
8.2. Moyen-terme : Mesure de l'HbA1c (Hémoglobine glyquée) .....	26
8.3. Long-terme : Surveillance des complications dégénératives.....	27

II.	Prise en charge.....	28
1.	Règles hygiéno-diététiques.....	28
1.1.	Mesures diététiques.....	28
1.2.	L'activité physique.....	29
2.	Traitements médicamenteux.....	31
2.1.	Biguanides.....	31
2.2.	Inhibiteurs des alpha-glucosidases.....	34
2.3.	Sulfamides hypoglycémiants.....	35
2.4.	Glinides.....	37
2.5.	Les incrétinomimétiques.....	38
3.	Recommandations HAS.....	42
3.1.	Objectifs glycémiques selon le profil du patient.....	42
3.2.	Stratégie médicamenteuse.....	44
	<b>PARTIE II : LES INHIBITEURS DU CO-TRANSPORTEUR SGLT2.....</b>	<b>46</b>
I.	La genèse d'un nouvel antidiabétique oral.....	46
1.	Rappel historique : Naissance des gliflozines.....	46
2.	Mécanisme d'action.....	47
II.	Présentation des différentes molécules sur le marché.....	50
1.	Dapagliflozine.....	50
2.	Canagliflozine.....	50
3.	Empagliflozine.....	51
4.	Ertugliflozine.....	51
III.	Canagliflozine (INVOKANA®) : une molécule qui suscite le débat dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2.....	53
1.	Indication.....	53
2.	Posologie et mode d'administration.....	53
3.	Pharmacocinétique.....	54
4.	Données cliniques sur la régulation glycémique.....	55
4.1.	Efficacité de la canagliflozine en monothérapie.....	57
4.2.	Efficacité de la Canagliflozine en association avec la metformine.....	60
4.3.	Efficacité de la Canagliflozine en trithérapie.....	65

5.	Données cliniques sur la sécurité cardiovasculaire et rénale : CANVAS et CANVAS-R .....	71
5.1.	Présentation de l'étude .....	71
5.2.	Données cliniques cardiovasculaires .....	72
5.3.	Données cliniques rénales .....	73
5.4.	Résultats des effets indésirables survenus pendant l'étude.....	74
6.	Effets indésirables.....	76
6.1.	Infections urogénitales .....	76
6.2.	Hypoglycémie.....	77
6.3.	Baisse du volume intravasculaire.....	77
6.4.	Affection des reins .....	78
6.5.	Acidocétose diabétique .....	78
6.6.	Amputation d'un membre inférieur .....	79
IV.	Place de inhibiteurs de SGLT2 dans l'arsenal des antidiabétiques oraux.....	80
1.	Bénéfices métaboliques des inhibiteurs de SGLT2 .....	80
2.	Protection cardiovasculaire et rénale .....	80
<b>PARTIE III : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS L'ACCOMPAGNEMENT ET LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2 TRAITÉ SOUS GLIFLOZINES.....</b>		<b>83</b>
I.	Contexte règlementaire des gliflozines .....	84
1.	Situation des inhibiteurs SGLT2 en France et en Europe .....	84
2.	Conditions de prescription .....	85
II.	Les différents rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge d'un patient diabétique de type 2 traité par une gliflozine .....	86
1.	Rôle dans la prévention et le dépistage du diabète.....	86
2.	Rôle d'accompagnement durant la prise en charge du patient diabétique de type 2 traité avec une gliflozine .....	87
2.1.	Prévention des effets indésirables.....	87
2.2.	Prévention des hypoglycémies et hyperglycémies.....	88
2.3.	Précautions pour populations particulières .....	89
2.4.	Interactions médicamenteuses .....	89
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>90</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>		<b>92</b>
<b>TABLE DES ANNEXES.....</b>		<b>96</b>

# LISTE DES ABREVIATIONS

ADA : American Diabete Association  
ALD : Affections Longues Durée  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
CANVAS : CANagliflozine cardioVascular Assessment Study  
CANVAS-R : CANagliflozine cardioVascular Assessment Study Renal  
DECLARE-TIMI 58 : Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events Thrombolysis in Myocardial Infarction 58  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire  
DP : Dossier Pharmaceutique  
DPP-4 : DiPeptidyl Peptidase 4  
EASD : European Association for the Study of Diabetes  
ECG : ElectroCardioGramme  
ECIM : Evènement Cardiovasculaire Indésirable Majeur  
EMPA-REG OUTCOMES : EMPAgliflozin cardiovascular OUTCOME event trial in type 2 diabetes mellitus patients  
FDA : Food and Drug Administration  
GIP : Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide  
GLP-1 : Glucagon Like Peptide 1  
GluT : Glucose Transporteur  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale  
IDF : International Diabetes Federation  
IDM : Infarctus Du Myocarde  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IPS : Indice de Pression Systolique  
MACE : Major Adverse Cardiovascular Events  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
SFD : Société Francophone du Diabète  
SGLT-2 : Sodium-dependant GLuose Transporter  
SMR : Service Médical Rendu  
SUR : Sulfonyl Uréa Receptor  
TA : Tension Artérielle  
UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 : Evolution du nombre total de personnes (entre 20 et 79 ans) dans le monde atteintes de diabète (2000-2017) extrait de l'IDF Diabetes atlas [2] .....</b>	<b>13</b>
<b>Figure 2 : Prévalence des patients diabétiques (20 et 79 ans) en fonction des pays, 2017, extrait de l'IDF Diabetes atlas [2] .....</b>	<b>14</b>
<b>Figure 3 : Prévalence des personnes diabétiques par tranche d'âge et sexe, 2017, extrait de l'IDF Diabetes atlas [2] .....</b>	<b>14</b>
<b>Figure 4 : Répartition par âge et sexe de la prévalence du diabète traité, en France, en 2016 [4] .....</b>	<b>15</b>
<b>Figure 5 : Représentation des disparités territoriales de la prévalence du diabète, en France, en 2016 [4] .....</b>	<b>16</b>
<b>Figure 6 : Régulation de la glycémie [5] .....</b>	<b>18</b>
<b>Figure 7 : Physiopathologie du diabète de type 2 [7] .....</b>	<b>19</b>
<b>Figure 8 : Complications macroangiopathiques et microangiopathiques du diabète [8].....</b>	<b>20</b>
<b>Figure 9 : Auto-surveillance glycémique [14] .....</b>	<b>25</b>
<b>Figure 10 : Pyramide alimentaire pour un patient diabétique de type 2 [17] .....</b>	<b>30</b>
<b>Figure 11 : Molécule de metformine [20] .....</b>	<b>31</b>
<b>Figure 12 : Mécanisme d'action des Biguanides [21] .....</b>	<b>32</b>
<b>Figure 13 : Mécanisme d'action des Sulfamides hypoglycémisants [22] .....</b>	<b>35</b>
<b>Figure 14 : Mécanisme d'action des Glinides [23] .....</b>	<b>37</b>
<b>Figure 15 : Mécanisme d'action des incrétinomimétiques [24] .....</b>	<b>39</b>
<b>Figure 16 : Résumé des mécanismes d'action des antidiabétiques [25] .....</b>	<b>41</b>
<b>Figure 17 : Schéma d'un néphron (l'unité structurale et fonctionnelle du rein) [26] .....</b>	<b>47</b>
<b>Figure 18 : Schéma des mécanismes d'action dans les cellules tubulaires proximales [26] .....</b>	<b>48</b>
<b>Figure 19 : Schéma du mécanisme d'action des inhibiteurs du co-transporteur SGLT2 [28] .....</b>	<b>49</b>
<b>Figure 20 : Formule développée de la molécule dapagliflozine [29] .....</b>	<b>50</b>
<b>Figure 21 : Forme développée de la molécule Canagliflozine [27] .....</b>	<b>50</b>
<b>Figure 22 : Formule développée de la molécule Empagliflozine [32] .....</b>	<b>51</b>
<b>Figure 23 : Formule développée de la molécule Ertugliflozine [34] .....</b>	<b>51</b>
<b>Figure 24 : Résultats du pourcentage d'HbA1c et du poids corporel après 26 semaines dans l'étude clinique comparant la canagliflozine en monothérapie à un placebo [36] .....</b>	<b>58</b>

<b>Figure 25: Variations moyennes par rapport au début de l'étude du taux d'HbA1c (%) sur une période de 52 semaines dans une étude comparant la canagliflozine au glimépiride en traitement d'appoint à la metformine [27] .....</b>	<b>63</b>
<b>Figure 26 : Variations moyennes par rapport au début de l'étude du poids corporel sur une période de 52 semaines dans une étude comparant la canagliflozine au glimépiride en traitement d'appoint à la metformine [27] .....</b>	<b>64</b>
<b>Figure 27 : Variations moyennes et résultats du pourcentage d'HbA1c à la semaine 26 et 52 de l'étude clinique comparant la canagliflozine en trithérapie a un placebo [40] .....</b>	<b>66</b>
<b>Figure 28 : Variations moyennes et résultats du pourcentage de poids corporel à la semaine 26 et 52 de l'étude clinique comparant la canagliflozine en trithérapie à un placebo [40] .</b>	<b>67</b>
<b>Figure 29 : Variation moyenne par rapport au début de l'étude du taux d'HbA1c (%) sur une période de 52 semaines dans une étude comparant la canagliflozine 300 mg à la sitagliptine en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant [27] .....</b>	<b>69</b>
<b>Figure 30 : Résultats des ECIM du programme CANVAS [43] .....</b>	<b>72</b>
<b>Figure 31 : Effets de la canagliflozine sur les événements cardiovasculaires, rénaux, hospitaliers et mortels dans le cadre du programme CANVAS [43] .....</b>	<b>73</b>
<b>Figure 32 : Résultats rénaux du programme CANVAS [43] .....</b>	<b>73</b>
<b>Figure 33 : Affiches journée mondiale du diabète et semaine prévention au diabète [47] [48] .....</b>	<b>86</b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I : Objectifs d'HbA1c selon le profil du patient [15]</b> .....	42
<b>Tableau II : Résumé de la méthodologie et des données démographiques des patients dans les essais cliniques de la canagliflozine [27]</b> .....	55
<b>Tableau III : Résultats de l'étude clinique à 26 semaines contrôlée par placebo portant sur canagliflozine (INVOKANA®) administré en monothérapie [27]</b> .....	59
<b>Tableau IV: Résultats de l'étude clinique contrôlée par placebo portant sur la canagliflozine (INVOKANA) administré en association à la metformine [27]</b> .....	61
<b>Tableau V: Résultats de l'étude clinique à 52 semaines comparant la canagliflozine au glimépiride en traitement d'appoint à la metformine [39]</b> .....	62
<b>Tableau VI: Résultats de l'étude clinique de 52 semaines comparant INVOKANA® (canagliflozine) à la sitagliptine en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant [27]</b> .....	68
<b>Tableau VII : Proportions d'évènements indésirables au cours du programme CANVAS [43]</b> .....	74
<b>Tableau VIII: Résumé des résultats des études de sécurité cardiovasculaire ayant testé un inhibiteur de SGLT2 versus placebo [35]</b> .....	81

# INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une pathologie complexe, avec une composante génétique et environnementale (surpoids, sédentarité). Elle est souvent associée à d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension artérielle et la dyslipidémie.

De nos jours, 425 millions de personnes sont atteintes de diabète dans le monde. Si cette tendance se poursuit, 629 millions de personnes seront atteintes du diabète en 2045. Le diabète de type 2 représente 90 % de ces chiffres.

Cette pathologie représente un véritable problème de santé publique, avec à long-terme l'apparition de graves complications (cécité, amputation, insuffisance rénale chronique, problèmes cardiovasculaires).

Actuellement, les traitements médicamenteux prescrits pour les diabétiques de type 2 augmentent la sensibilité des tissus à l'insuline ou alors stimulent la sécrétion de cette dernière.

Malheureusement, ces médicaments ne sont pas toujours bien tolérés du fait de leurs effets indésirables (hypoglycémies fréquentes, prise de poids, troubles gastro-intestinaux).

De plus, au bout d'un certain nombre d'années, l'efficacité du traitement diminue avec l'évolution de la maladie.

C'est pourquoi les laboratoires pharmaceutiques sont constamment à la recherche de nouvelles molécules avec des mécanismes d'action différents.

Les inhibiteurs du co-transporteur SGLT2 pourraient constituer une nouvelle alternative thérapeutique intéressante pour les diabétiques de type 2.

Dans une première partie, nous rappellerons les points essentiels de la pathologie du diabète de type 2 (définition, épidémiologie, physiopathologie, complications et surveillance) ainsi que sa prise en charge actuelle (mesures hygiéno-diététiques, traitements médicamenteux et recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS)).

Dans une deuxième partie, nous présenterons la classe des inhibiteurs du co-transporteur SGLT2. Nous développerons leur mécanisme d'action original, leurs différentes molécules déjà autorisées sur le marché international. Nous analyserons les différentes études cliniques d'efficacité et de tolérance ainsi que la place qu'ils pourraient avoir dans l'arsenal des antidiabétiques oraux.

Pour finir, nous détaillerons les différents rôles que le pharmacien d'officine devra adopter dans l'accompagnement et la prise en charge d'un patient diabétique de type 2 traités sous inhibiteurs de co-transporteur SGLT2.

# PARTIE I : DIABETE DE TYPE 2 : RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE ET LA PRISE EN CHARGE

## I. Pathologie

### 1. Définition

Le diabète de type 2 est défini comme une **hyperglycémie chronique** (élévation du glucose dans le sang), liée à une insulino-résistance et une diminution de l'insulino-sécrétion.

Cette maladie est souvent la conséquence de facteurs environnementaux tels que la malnutrition et l'inactivité physique.

Elle est, en général, associée à une hérédité familiale et aussi à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire comme l'hypertension, l'obésité ou encore la dyslipidémie.

### 2. Critères diagnostiques

D'après la dernière révision des critères diagnostiques réalisée en 1999 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le diagnostic du diabète peut être retenu dans quatre situations différentes :

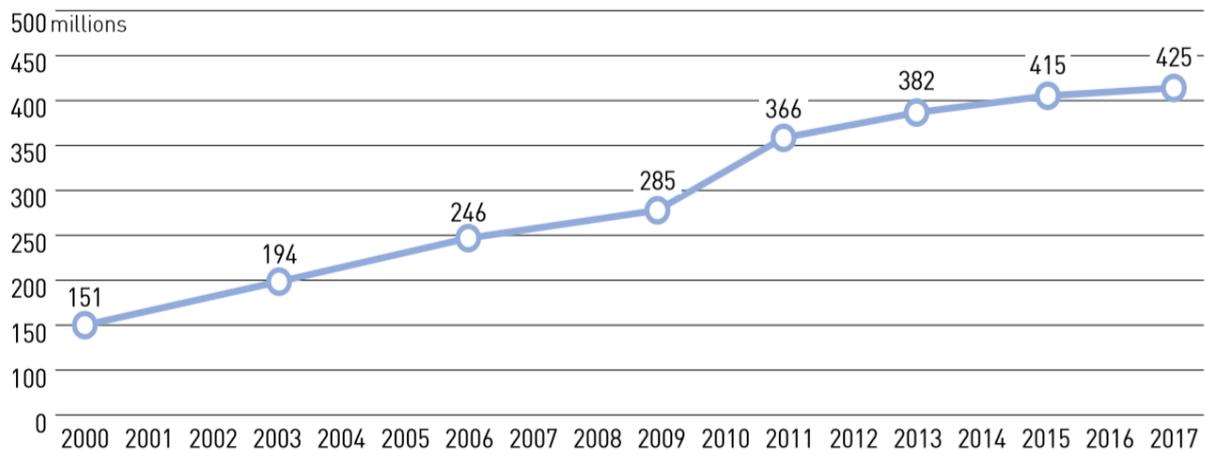
- Une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l (7 mmol/l), à deux reprises
- Une glycémie, à n'importe quel moment de la journée, supérieure ou égale à 2g/l (11,1 mmol/l)
- Une glycémie supérieure ou égale à 2g/l (11,1 mmol/l), deux heures après l'ingestion de 75g de glucose (HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale)
- Une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l), associée à la présence de symptômes du diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) [1]

### 3. Epidémiologie

La pathologie du diabète est considérée, à ce jour, comme un véritable problème de santé publique au niveau mondial, et aussi, à l'échelle française.

Nous parlons de plus en plus « d'épidémie de diabète ».

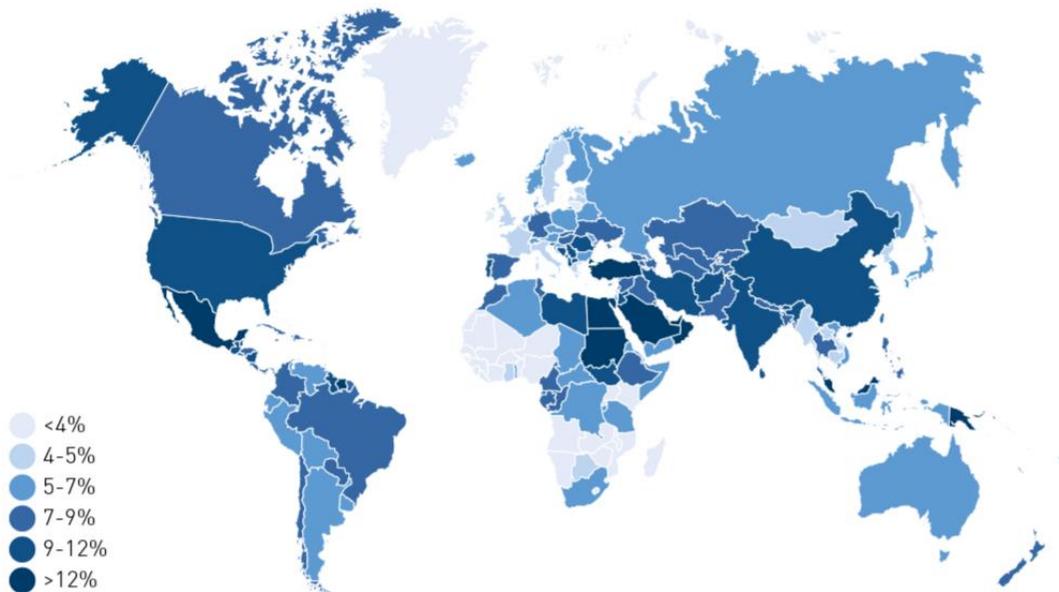
#### 3.1.Mondiale



**Figure 1 : Evolution du nombre total de personnes (entre 20 et 79 ans) dans le monde atteintes de diabète (2000-2017) extrait de l'IDF Diabetes atlas [2]**

Comme l'illustre la Figure 1, le nombre de patients atteints de diabète a considérablement augmenté en quelques années. Selon l'International Diabetes Federation (IDF), 425 millions de personnes sont atteintes de diabète dans le monde. Cela représente 1 personne sur 11 mais seulement 1 personne sur 2 est diagnostiquée.

Si cette tendance se poursuit, 629 millions de personnes seront atteintes du diabète en 2045.

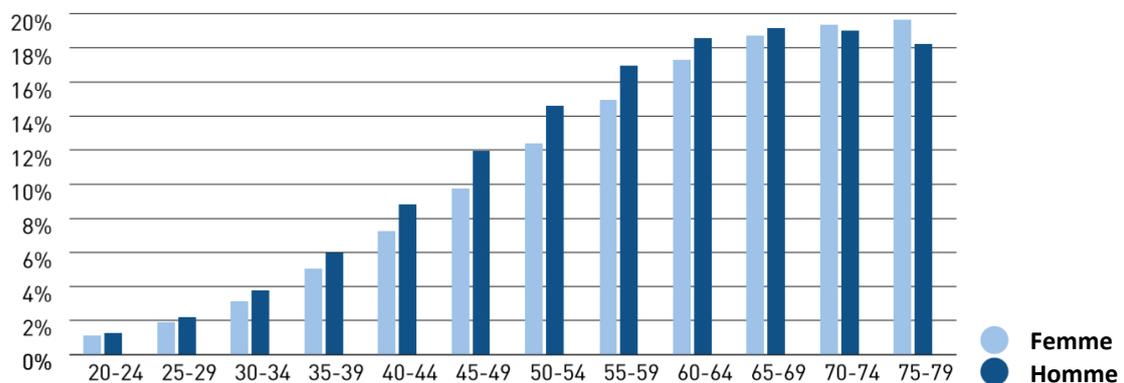


**Figure 2 : Prévalence des patients diabétiques (20 et 79 ans) en fonction des pays, 2017, extrait de l'IDF Diabetes atlas [2]**

Selon l'OMS, la prévalence mondiale du diabète, c'est-à-dire le nombre de cas dans une population à un moment précis (chez les adultes de plus de 18 ans) est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014.

Ces chiffres ont augmenté plus rapidement dans les pays à faibles revenus ou intermédiaires que dans les pays les plus développés (Figure 2).

L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la 7<sup>ème</sup> cause de décès dans le monde. [3]



**Figure 3 : Prévalence des personnes diabétiques par tranche d'âge et sexe, 2017, extrait de l'IDF Diabetes atlas [2]**

D'après l'IDF, en 2017, il y avait environ 17,1 millions d'hommes de plus que de femmes atteintes de diabète dans le monde (221 millions d'hommes contre 203,9 de femmes).

Comme on peut le constater sur la Figure 3, le diabète touche plus les personnes âgées de 40 ans et plus.

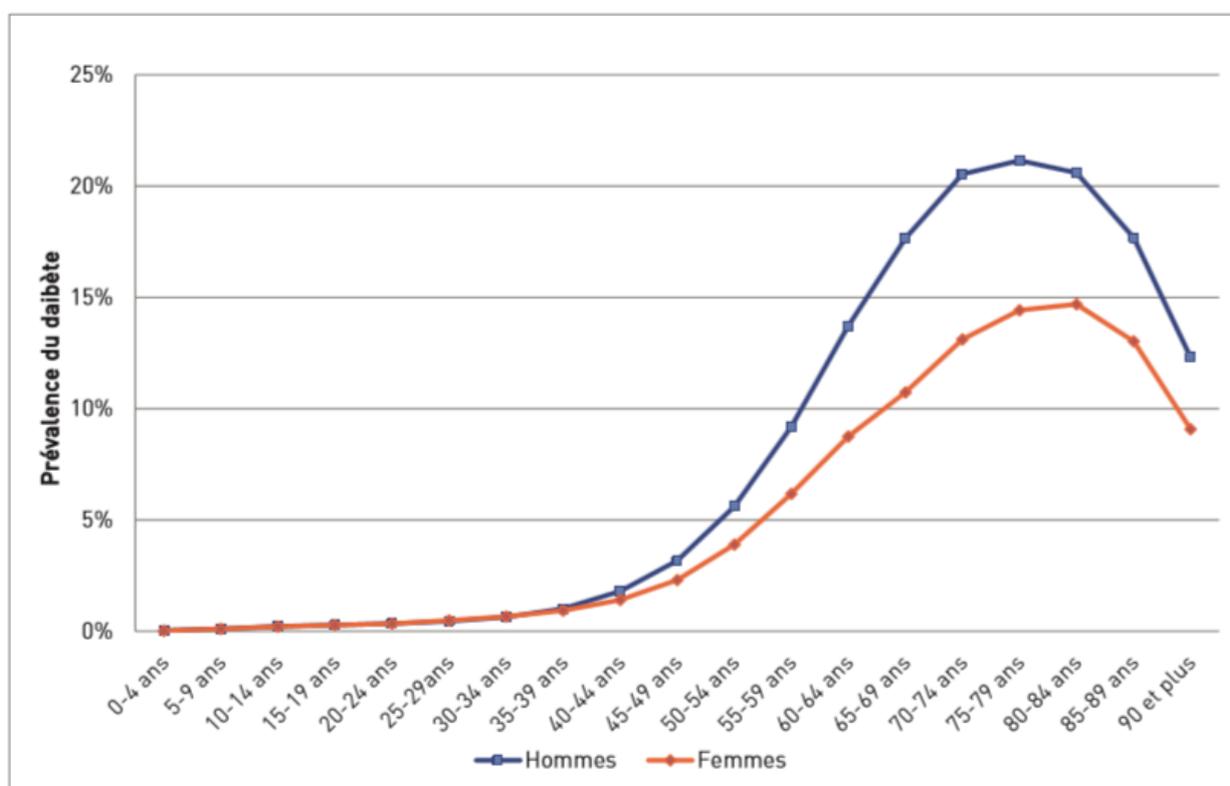
Le diabète de type 2 est largement représenté dans cette classe d'âge et correspond à plus de 90 % des diabétiques.

Le groupe d'âge des 65-79 ans, chez les femmes comme chez les hommes, présente la prévalence la plus élevée du diabète.

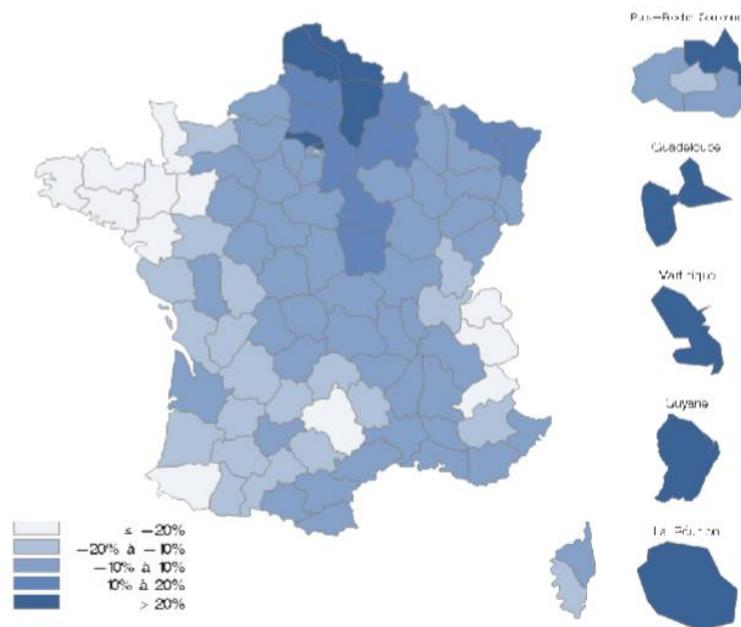
### 3.2. En France

D'après Santé Publique France (l'Agence Nationale de Santé Publique) en 2016, 3,3 millions de personnes étaient traitées pour un diabète (soit 5 % de la population).

Comme montré au niveau mondial, en France, cette maladie touche plus les hommes que les femmes, soit 1,8 millions d'hommes contre 1,5 millions de femmes (Figure 4). [4]



**Figure 4 : Répartition par âge et sexe de la prévalence du diabète traité, en France, en 2016 [4]**



**Figure 5 : Représentation des disparités territoriales de la prévalence du diabète, en France, en 2016 [4]**

Les disparités territoriales sont très marquées. Les taux de prévalence les plus élevés sont observés dans les départements d’outre-mer (Figure 5).

A tranche d’âge identique, la prévalence est 1,5 à 2 fois plus élevée à la Réunion, Guadeloupe, Guyane et Martinique qu’en métropole.

Cette disparité est due à une consommation d’aliments trop sucrés mais aussi à une sédentarité et une pauvreté plus présente qu’en métropole.

En métropole, les taux de prévalence sont les plus élevés en Seine-Saint-Denis (1,5 fois plus élevés que sur l’ensemble du territoire), dans le Val-d’Oise (1,3), le Pas-de-Calais (1,3), l’Aisne, le Nord et les Ardennes (1,2), des départements plus défavorisés d’un point de vue socio-économique et dont le taux d’obésité est plus élevé. Les taux les plus faibles sont observés dans les départements bretons. [4]

De nombreuses causes sont à l’origine de l’évolution de la prévalence de cette pathologie : le vieillissement de la population, le dépistage de plus en plus précoce et l’amélioration de l’espérance de vie des personnes traitées augmentent logiquement les chiffres.

Ce sont surtout les facteurs socio-environnementaux (liés à nos modes de vie) qui expliquent cet accroissement constant : surpoids, obésité, mauvaise alimentation, manque d’activité physique constituent les principales causes du diabète en France.

Cette pathologie chronique génère également une énorme charge économique en se plaçant en troisième position des prises en charge des Affections Longues Durée (ALD).

#### 4. Rappel sur le métabolisme glucidique

Le glucose est un carburant essentiel au bon fonctionnement de l'organisme. Il permet la production d'énergie de nombreuses cellules, notamment, les cellules sanguines, nerveuses mais aussi musculaires.

Le glucose sanguin peut provenir de deux origines :

- Exogène : par transformation des glucides contenus dans l'alimentation.
- Endogène : métabolisation par le foie de deux manières :
  - o **Glycogénolyse** : hydrolyse du glycogène, stocké en abondance dans le foie
  - o **Gluconéogenèse** : synthèse par transformation d'acides aminés provenant du catabolisme des protéines.

#### Régulation de la glycémie (Figure 6) :

En cas d'élévation de la glycémie (hyperglycémie), les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas, sensibles à cette augmentation, provoquent la libération de l'insuline.

L'insuline est une hormone hypoglycémiante qui induit une diminution de la concentration de glucose dans le sang selon différents mécanismes.

Elle favorise la pénétration du glucose dans les cellules de l'organisme en augmentant la perméabilité de leur membrane plasmique via un transporteur de type Glucose Transporteur (GluT). Les deux principaux sont GluT2 et GluT4 :

- GluT2 est localisé dans l'intestin, le foie, le rein et les cellules  $\beta$  du pancréas
- GluT4, le transporteur le plus efficace, est localisé dans les muscles, le cœur et le tissu adipeux.

En cas de baisse de la glycémie (hypoglycémie), les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans du pancréas, sécrètent le glucagon. Cette hormone agit surtout au niveau du foie pour activer la glycogénolyse (transformation du glycogène en glucose) et augmenter la concentration de glucose dans le sang.

La régulation de la glycémie résulte de l'équilibre entre l'insuline et le glucagon.

En période post-prandiale, l'augmentation de la glycémie induit la sécrétion d'insuline. Elle va permettre, par la suite, l'utilisation du glucose par les cellules mais aussi son stockage au niveau du foie et des muscles (Figure 6).

En inter-prandiale, lorsque la glycémie passe sous la valeur normale, la production d'insuline diminue et c'est le glucagon qui prend le relais. Il va permettre la mobilisation des stocks énergétiques au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux, pour maintenir un équilibre glycémique (5 mmol/l) (Figure 6).

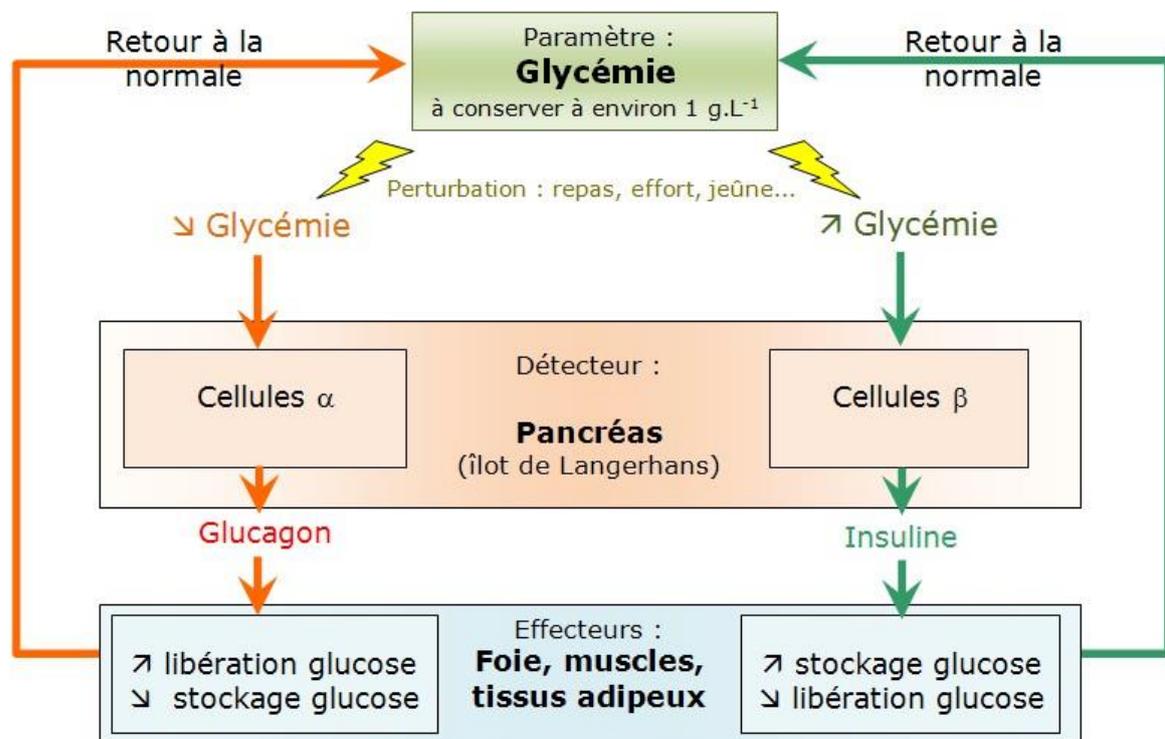


Figure 6 : Régulation de la glycémie [5]

## 5. Physiopathologie du diabète de type 2

Le diabète de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs environnementaux (malnutrition, sédentarité).

L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le diabète de type 2 est **l'insulino-résistance**. [6]

Elle se traduit par une diminution de la sensibilité à l'insuline qui s'exerce au niveau des récepteurs des tissus périphériques (muscles, tissus adipeux), mais également au niveau hépatique.

Elle induit une diminution de la captation de glucose au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique, il y a une stimulation de la néoglucogénèse due à l'excès de graisses viscérales.

Tout ceci concourt à faire augmenter la glycémie qui stimule les cellules  $\beta$  des îlots Langerhans responsables d'un hyperinsulinisme.

Après plusieurs années, la sécrétion d'insuline diminue, la glycémie augmente et le diabète de type 2 s'installe (Figure 7).

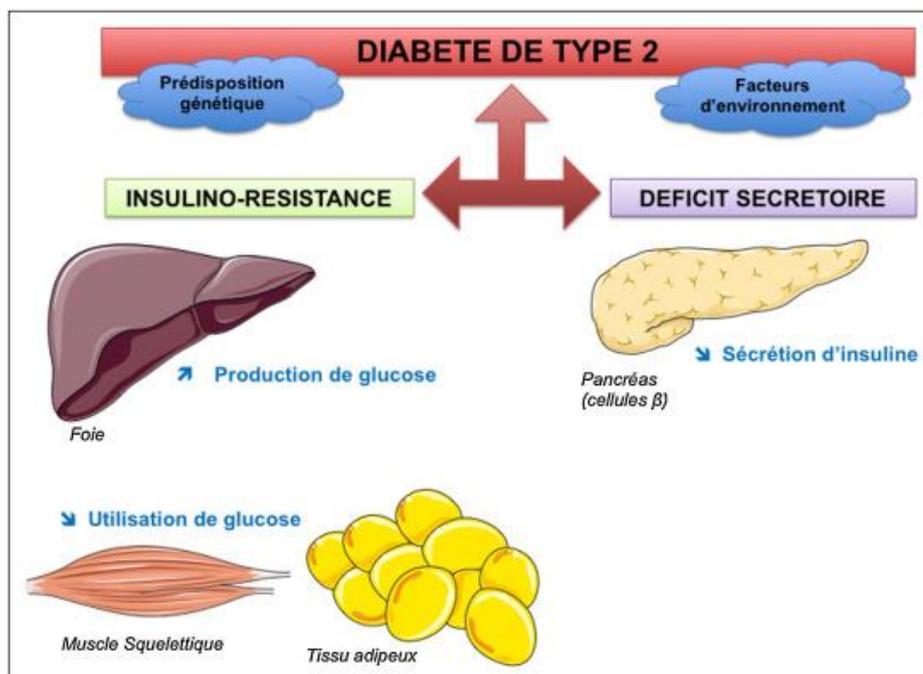


Figure 7 : Physiopathologie du diabète de type 2 [7]

## 6. Complications dégénératives du diabète

Une hyperglycémie chronique entraîne de graves complications pouvant toucher de multiples organes, notamment, les reins, les yeux, les nerfs et le système cardiovasculaire.

Elles sont souvent asymptomatiques et peuvent survenir après plusieurs années de déséquilibre glycémique. L'hyperglycémie affecte les micro-vaisseaux, à l'origine des complications microangiopathiques telles que la neuropathie, la rétinopathie et la néphropathie diabétique (Figure 8).

Elle affecte également les gros vaisseaux sanguins comme les artères coronaires, cérébrales et celles des membres inférieurs. Elle est à l'origine de complications macroangiopathiques telles que l'Infarctus Du Myocarde (IDM), Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) et artériopathie oblitérante des membres inférieurs (Figure 8).

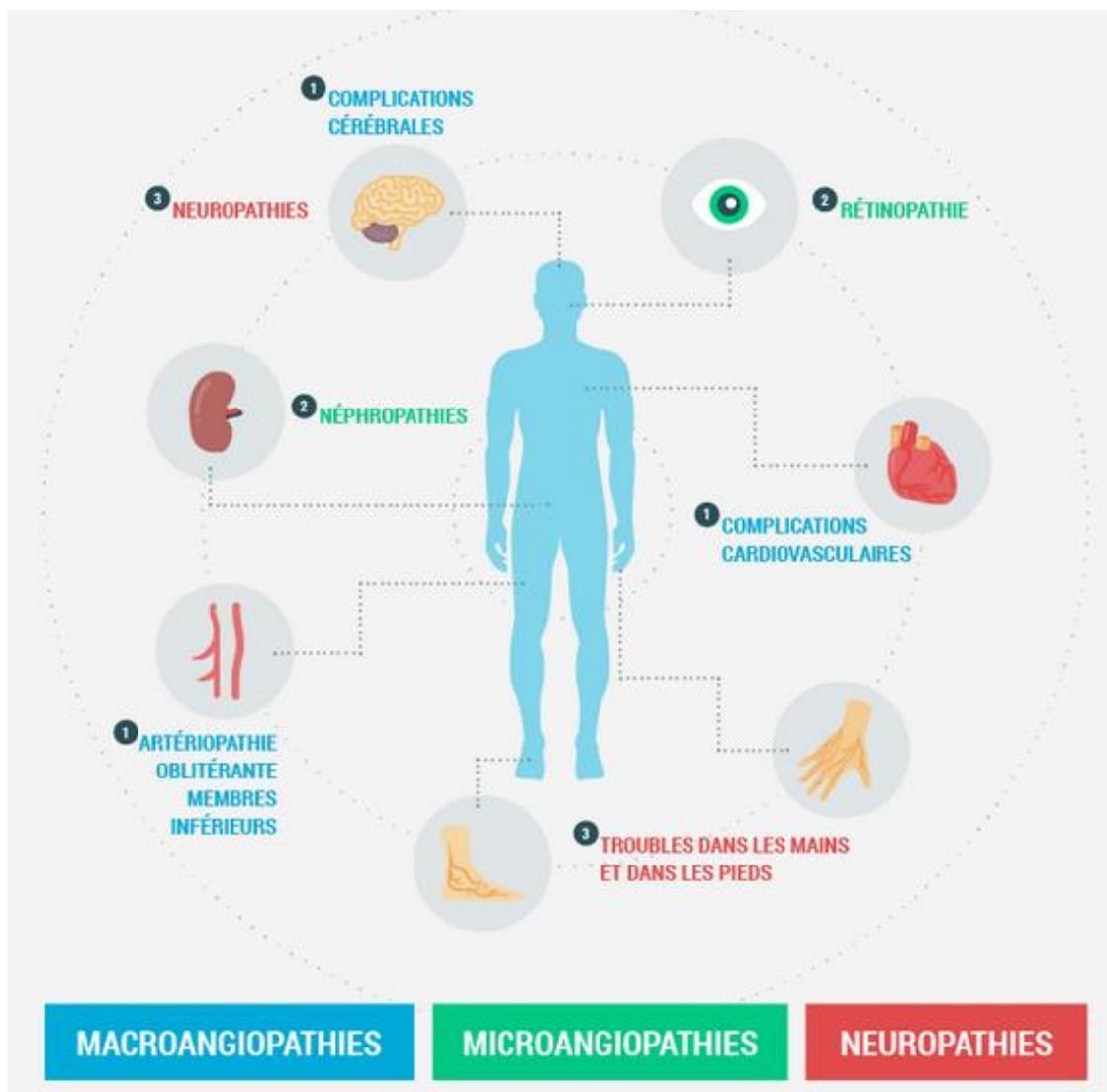


Figure 8 : Complications macroangiopathiques et microangiopathiques du diabète [8]

L'importance de l'équilibre glycémique et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire dans la prévention des complications a été démontrée dans une étude qui sert de référence dans la prise en charge du diabète : l'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). [9] [10]

Cette étude prospective, randomisée et comparative a inclus 3 867 patients, dans 23 centres en Grande-Bretagne, pendant 10 ans (entre 1988 et 1998) :

Son objectif était de comparer :

- l'effet d'un traitement hypoglycémiant **intensif** avec des sulfonylurées ou insuline (ayant pour objectif une glycémie à jeun inférieure à 6 mmol/l)
- l'effet d'un traitement **conventionnel** avec des mesures diététiques seules (ayant pour objectif une glycémie à jeun inférieure à 15 mmol/l)

Le but était de mesurer le risque de complications microangiopathiques et macroangiopathiques dans le diabète de type 2.

Les résultats ont démontré que le contrôle intensif de la glycémie, permet de diminuer la fréquence ou de freiner l'évolution des complications microangiopathiques.

Cependant, ne contrôler que le paramètre glycémique dans le diabète de type 2, ne permet pas d'obtenir un résultat suffisant pour prévenir du risque macroangiopathique. Il est alors nécessaire de contrôler aussi les autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Une seconde partie de l'étude de l'UKPDS montre également que la prise en charge de l'hypertension artérielle dans le diabète de type 2, associée au contrôle glycémique, permet de diminuer de manière significative le risque de complications macroangiopathiques et microangiopathiques.

Quelques chiffres [8] :

- Les complications cardiaques et vasculaires liées au diabète représentent 60 à 70% des causes de décès.
- Chez les diabétiques, plus de la moitié des interventions chirurgicales sont effectuées au niveau des membres inférieurs.
- Chez les personnes ayant subi une amputation du pied, dans 5 cas sur 6, 1 diabète est présent (près de 7750 amputations en 2013).
- Le diabète est la 1<sup>ère</sup> cause de cécité dans les pays industrialisés.

- Le diabète est la 1<sup>ère</sup> cause de dialyse en France. 1 personne dialysée sur 3 est diabétique.

### 6.1. Macroangiopathie

La macroangiopathie se définit comme l'atteinte des grosses artères. Dans le diabète de type 2, les artères coronaires (coronaropathie) et celles des membres inférieurs (artériopathie oblitérante des membres inférieurs) sont les plus touchées.

- *Coronaropathie*

La coronaropathie est une atteinte des artères coronaires qui se caractérise par un rétrécissement du diamètre ou une obstruction des artères.

Cette maladie est due au phénomène d'« artériosclérose » (épaississement et durcissement des artères) potentialisé par l'hyperglycémie chronique.

Cela entraîne un ralentissement de la circulation sanguine au niveau du cœur qui peut engendrer différents troubles cardiaques : douleurs thoraciques, insuffisance cardiaque ou encore infarctus du myocarde.

Cette complication cardiovasculaire est la plus difficile à prévenir chez les diabétiques de type 2. C'est la plus fréquente et la plus grave.

- *Artériopathie oblitérante des membres inférieurs*

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères qui irriguent les membres inférieurs.

En général, cette complication est découverte par observation d'une claudication intermittente (le patient se met à boiter) ou une augmentation de l'Indice de Pression Systolique (IPS) cheville/bras (rapport entre la pression artérielle systolique mesurée au bras et celle mesurée à la cheville).

## 6.2. Microangiopathie

La microangiopathie se définit comme l'atteinte des micro-vaisseaux. L'hyperglycémie chronique affecte majoritairement les reins (néphropathie), les yeux (rétinopathie) et les nerfs (neuropathie).

- *Néphropathie*

La néphropathie diabétique est une atteinte glomérulaire s'accompagnant d'une élévation de la pression intraglomérulaire due à l'hyperglycémie chronique.

Sous l'augmentation de la pression intraglomérulaire, les glomérules se dilatent (les reins deviennent plus gros) et entraînent une hyperfiltration.

Les glomérules réagissent, sur plusieurs années, par l'épaississement de leur membrane basale et progressivement les qualités fonctionnelles du filtre glomérulaire s'altèrent.

Les glomérules se sclérosent ce qui peut conduire à une insuffisance rénale terminale [11].

Cette maladie évolue de façon lente. Cependant, une fois installée, elle révèle très souvent une insuffisance rénale chronique qui imposera une dialyse ou une greffe.

- *Rétinopathie*

La rétinopathie se définit par une altération des capillaires de la rétine marquée par des phénomènes d'occlusion vasculaire. Deux formes graves peuvent menacer le pronostic visuel :

- La rétinopathie proliférante liée à une prolifération de néovaisseaux due aux occlusions capillaires rétiniennes.

Ces néovaisseaux fragiles peuvent facilement se rompre conduisant à des hémorragies.

- L'œdème maculaire causé par un épaississement de la région maculaire, lié à l'accumulation de sang et de liquide dans la macula.

L'œdème va entraîner une perte progressive de la vision au centre de la rétine [12].

La rétinopathie du diabétique reste encore la première cause de cécités acquises de l'adulte avant l'âge de 50 ans dans les pays industrialisés.

Elle reste silencieuse pendant de nombreuses années et ne devient symptomatique qu'au stade des complications.

- *Neuropathie*

La neuropathie diabétique est une complication que l'on classe au sein des micro-angiopathies, même si les mécanismes ne sont pas exclusivement microvasculaires.

Sa fréquence est sous-évaluée, car elle reste souvent asymptomatique avant qu'une complication secondaire ne survienne. [12]

Elle peut atteindre le système nerveux périphérique avec des poly ou mononévrites (inflammation d'une ou plusieurs fibres nerveuses).

Elle a tendance à toucher en priorité les fibres nerveuses les plus longues, ce qui explique que les membres inférieurs soient la cible la plus fréquente (pied du diabétique).

Le système nerveux autonome ou végétatif peut être, également, touché et entraîne des symptômes qui dépendent de l'organe concerné.

## 7. Facteurs de risque

L'hypertension artérielle, la dyslipidémie et l'obésité sont des facteurs qui accentuent le risque d'apparition des complications dégénératives. Ils sont très généralement associés à la pathologie du diabète de type 2.

### 7.1. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle se définit par une élévation anormale de la pression sanguine sur la paroi des artères.

Elle constitue un facteur de risque cardiovasculaire important, mais aussi un facteur contributif des insuffisances rénales et maladies oculaires (rétinopathie) chez les diabétiques.

Pour les patients diabétiques de type 2, une pression artérielle inférieure à 140/90 mmHg est recommandée pour éviter toutes complications cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque etc.) [13]

## 8. Surveillances

La surveillance du diabète de type 2 est fondamentale.

Elle a plusieurs objectifs :

- 1) suivre l'évolution de la pathologie grâce à différents contrôles et examens afin d'éviter toutes complications
- 2) évaluer l'efficacité et la bonne tolérance des soins
- 3) s'assurer de la bonne compréhension par le patient de sa maladie et de ses conséquences
- 4) vérifier la bonne observance du traitement
- 5) apprendre au patient à gérer sa maladie au quotidien

Le suivi médical se fait au moins 4 fois par an par le médecin traitant.

En fonction des examens prévus et des éventuelles complications, le médecin généraliste orientera le patient vers le diabétologue, cardiologue, ophtalmologiste, néphrologue, neurologue et podologue.

### 8.1.Court-terme : Auto-surveillance glycémique

L'auto-surveillance glycémique est pratiquée plus particulièrement chez les diabétiques sous insuline quotidienne. Pour les diabétiques de type 2, elle est parfois prescrite par le médecin généraliste dans certaines situations.

Elle peut permettre de confirmer des situations d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie ou encore de motiver le patient dans le suivi d'un régime adapté.

L'auto-surveillance glycémique consiste à mesurer soi-même sa glycémie sur un lecteur de glycémie grâce à une goutte de sang prélevée à l'extrémité d'un doigt (Figure 9).

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



**Figure 9 : Auto-surveillance glycémique [14]**

## 8.2.Moyen-terme : Mesure de l'HbA1c (Hémoglobine glyquée)

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

Cet examen sanguin reflète les variations glycémiques au cours des 2 à 3 derniers mois. Il donne une indication sur la bonne observance du traitement par le patient pendant un temps donné et aussi l'efficacité ou non des différents traitements antidiabétiques qu'il administre.

L'hémoglobine glyquée correspond à une molécule d'hémoglobine présente dans les globules rouges du sang, qui est capable de fixer une partie du glucose présent dans le sang. Si la glycémie dépasse la valeur normale, le phénomène de glycation est plus important et indique une augmentation de l'hémoglobine glyquée.

Plus la glycémie va tendre à augmenter, plus le taux d'hémoglobine glyquée va être élevé.

Ce dosage est effectué tous les trois mois en laboratoire.

Chez un sujet non diabétique, l'HbA1c est comprise entre 4 et 6%.

D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), pour un diabétique de type 2, l'objectif d'HbA1c dépend du profil du patient [15].

### 8.3.Long-terme : Surveillance des complications dégénératives

Plusieurs examens, bilans et consultations sont à effectuer afin de prévenir toutes complications :

- Une mesure régulière de sa tension artérielle, ainsi qu'à chaque consultation chez le médecin généraliste
- Un bilan sanguin lipidique au moins 1 fois par an
- Un ElectroCardioGramme (ECG), une épreuve d'effort et une coronarographie 1 fois par an.
- Un bilan rénal est recommandé 1 fois par an.
- Un examen ophtalmologique avec un fond d'œil est nécessaire au moment de la découverte du diabète. Il est renouvelable chaque année pour les diabétiques de type 2.
- Un dépistage de la neuropathie diabétique au moins 1 fois par an avec une évaluation de la sensibilité profonde et superficielle.
- Un examen de l'état des pieds doit être fait à chaque consultation par le médecin généraliste mais aussi quotidiennement par le patient diabétique pour éviter tout risque d'amputation.

## II. Prise en charge

La prise en charge du diabète de type 2 se déroule, dans un premier temps, par la mise en place de mesures hygiéno-diététiques.

Si ces mesures ne sont pas suffisantes à l'obtention d'un bon équilibre glycémique, un traitement médicamenteux devra être instauré.

### 1. Règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques sont la pierre angulaire du traitement du diabète de type 2.

Elles comprennent deux points essentiels :

- Une alimentation équilibrée
- La pratique d'une activité physique régulière

Cela permet d'en tirer deux bénéfices :

- Un meilleur équilibre glycémique
- La prévention des complications micro et macroangiopathiques

#### 1.1. Mesures diététiques

Une grande majorité des patients diabétiques de type 2 sont en surpoids ou en obésité (IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>, selon l'OMS). Chez ces derniers, une réduction pondérale même minime (entre 5 et 10% du poids du corps) suffit à améliorer les paramètres d'équilibre glycémique et, parfois même, à se passer de traitement médicamenteux pendant plusieurs mois. [12]

Avant toutes modifications, il est nécessaire de faire une enquête alimentaire afin de repérer les habitudes alimentaires du patient, ses erreurs et voir comment les corriger. Pour une meilleure observance, les mesures diététiques doivent être simples, réalistes, adaptées à l'âge, au poids et au mode de vie du patient. Elles doivent être modifiées progressivement (pour éviter des variations glycémiques trop brutales notamment).

Il est conseillé d'avoir une alimentation quotidienne qui permette la répartition des glucides, lipides et protides comme suit :

- 50% de glucides
- 35% de lipides
- 15% de protides.

Elle est répartie en 3 repas par jour aux heures habituelles, associant, si besoin, un en-cas pour éviter les hypoglycémies entre les principaux repas.

Pour les **glucides**, les sources de sucres complexes seront privilégiées (produits céréaliers, féculents) surtout si ces aliments sont riches en fibres alimentaires (pain complet, légumineuses). Les sucreries, pâtisseries, boissons sucrées devront être diminuées, du fait de leur pouvoir hyperglycémiant trop marqué. Il est important de bien répartir les glucides dans la journée pour contrôler au mieux sa glycémie (Figure 10).

Pour les **lipides**, on veillera à limiter l'apport des acides gras saturés (beurre, charcuteries, produits frits et panés, certains plats préparés). On préférera des matières grasses sous forme de poissons gras (sardines, maquereaux) ou huiles végétales (huile d'olive, colza ou tournesol), riches en oméga 3 et bénéfiques au bon fonctionnement du système cardiovasculaire.

Pour les **protéines**, mieux vaut diminuer les protéines animales au profit de celles d'origine végétales. Elles permettent de limiter l'apport en acides gras saturés.

L'alcool n'apportant aucun bénéfice et étant souvent riche en sucre, il convient d'en limiter sa consommation (Figure 10).

L'apport en sel journalier doit être réduit afin de diminuer les risques cardiovasculaires (surtout dans l'hypertension artérielle).

## 1.2. L'activité physique

Il faut bien distinguer l'activité physique liée à la vie quotidienne (marche, prendre les escaliers au lieu de l'ascenseur, jardinage) de l'exercice physique (vélo, natation, etc.).

L'activité physique est un facteur très positif dans l'amélioration du diabète. Elle permet à la fois d'améliorer la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques, mais aussi de prévenir des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémie).

Il est recommandé, pour un patient diabétique, d'effectuer 30 minutes d'activité physique par jour (Figure 10).

Le patient doit néanmoins faire attention à adapter sa thérapeutique en fonction de l'intensité et la durée de l'effort, tout en pensant au risque d'hypoglycémie.

Pour gérer son activité physique, quelques conseils pratiques [16] :

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

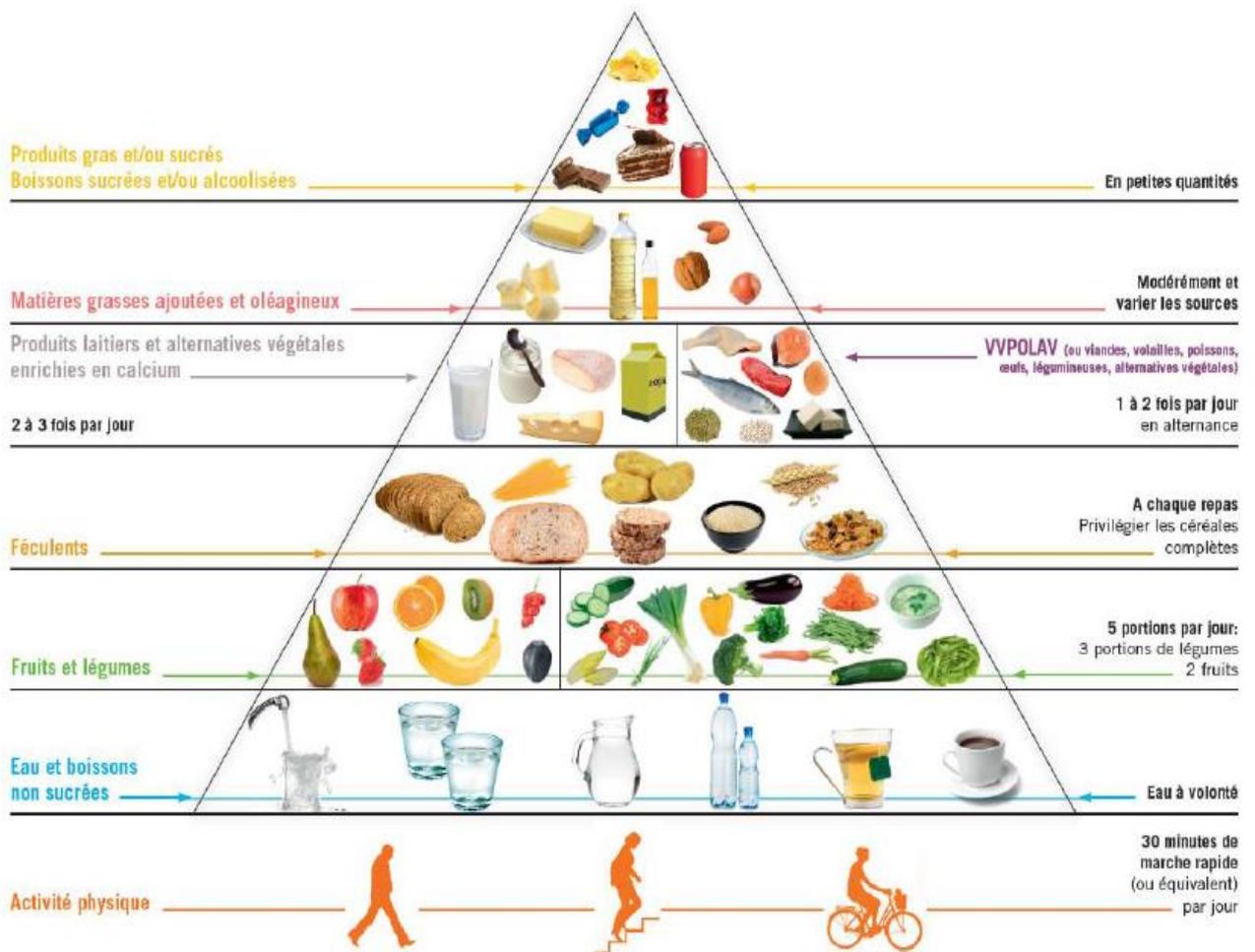


Figure 10 : Pyramide alimentaire pour un patient diabétique de type 2 [17]

## 2. Traitements médicamenteux

[18], [19] [15]

A ce jour, plusieurs familles de médicaments sont indiquées dans la prise en charge du diabétique de type 2 :

- les biguanides
- les inhibiteurs des alpha-glucosidases
- les sulfamides hypoglycémiants ou sulfonylurées
- les glinides
- les incrétinomimétiques

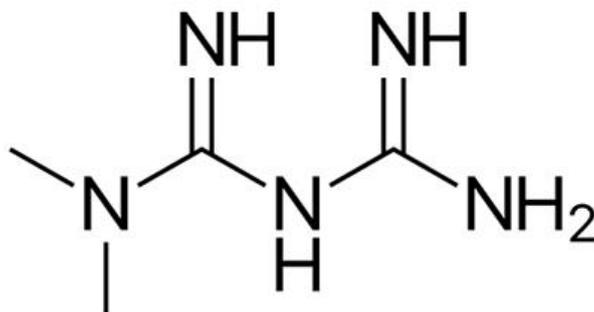
### 2.1. Biguanides

Les biguanides représentent une des principales classes des antidiabétiques oraux.

La metformine (ou diméthylbiguanide) (Figure 11) est la seule molécule de cette classe.

Deux spécialités se composant de deux sels différents sont, à ce jour, commercialisées :

- Glucophage® (metformine chlorhydrate)
- Stagid® (metformine embonate)



**Figure 11 : Molécule de metformine [20]**

- **Mécanisme d'action**

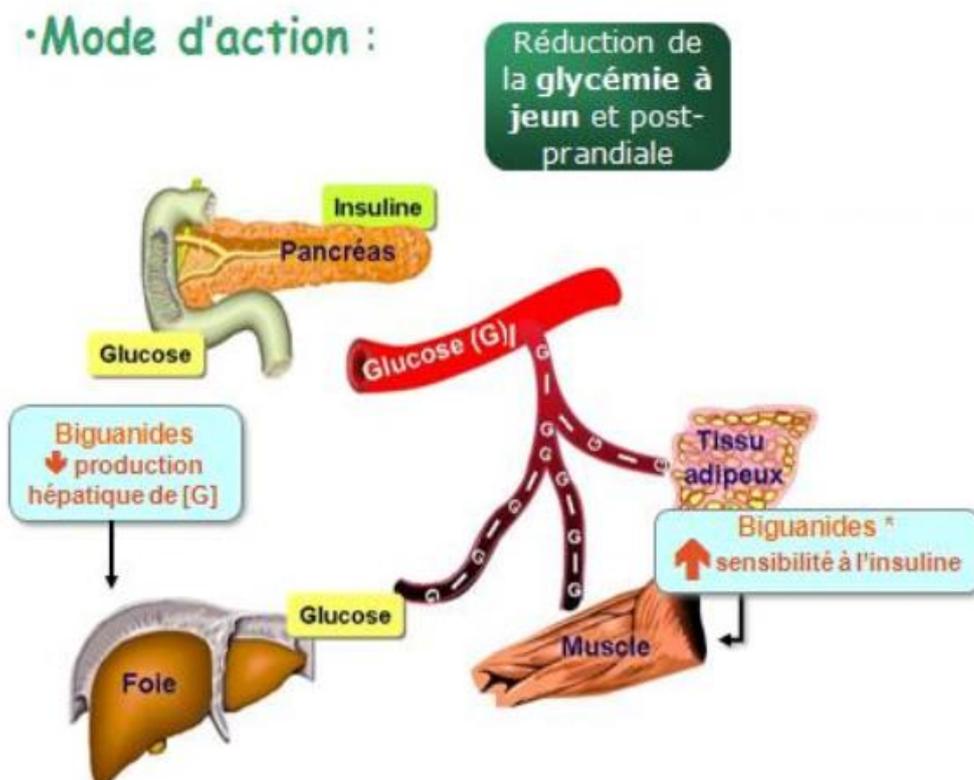
C'est une molécule anti-hyperglycémiante, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline, et par conséquent ne provoque pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir de 3 manières (Figure 12) :

- Diminution de la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse
- au niveau musculaire, augmentation de la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose
- en retardant l'absorption intestinale du glucose

Indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a démontré au cours d'études cliniques, des effets favorables sur le métabolisme lipidique.

Elle réduit notamment le cholestérol total et le LDL-cholestérol, ainsi que le taux de triglycérides. Cela conduit à une légère perte de poids.



**Figure 12 : Mécanisme d'action des Biguanides [21]**

- **Principaux effets indésirables**

- Les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit) sont très fréquents. Il est donc recommandé de prendre le traitement au moment des repas pour diminuer ces effets.
- L'acidose lactique est très rare, mais reste l'effet indésirable le plus grave. Il se produit lorsqu'il y a accumulation des biguanides dans l'organisme (en cas d'insuffisance rénale par exemple). Les biguanides inhibent la néoglucogenèse hépatique et rénale, ce qui provoque une augmentation de lactates par l'intestin.

- **Posologie et mode d'administration**

La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg, 2 ou 3 fois par jour, administrée par voie orale au cours ou à la fin des repas.

- **Contre-indications et précautions d'emploi**

La metformine est contre-indiquée dans certaines situations :

- Insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min)
- Pathologie aiguë ou chronique susceptible d'entraîner une hypoxie tissulaire c'est-à-dire une carence d'apport en oxygène des tissus (insuffisance cardiaque, respiratoire, hépatique, infarctus myocardique récent, déshydratation, fièvre, maladie infectieuse)
- Grossesse
- Alcoolisme chronique

Il faut arrêter le traitement sous metformine pendant 2 jours avant et après une intervention chirurgicale ou en cas d'examen radiologique avec injection de produit de contraste iodé. Il est possible de passer à l'insuline en cas d'intervention chirurgicale.

## 2.2. Inhibiteurs des alpha-glucosidases

Les alpha-glucosidases sont des enzymes qui hydrolysent des glucides complexes en monosaccharides absorbables (dont le glucose).

Deux molécules font partie de cette famille :

- Acarbose (Glucor®)
- Miglitol (Diastabol®)

- **Mécanisme d'action**

Ils agissent au niveau de la bordure en brosse de l'intestin de façon compétitive et réversible. L'objectif étant de retarder l'absorption des glucides pour aboutir à une réduction des hyperglycémies post-prandiales.

- **Principaux effets indésirables**

Ils peuvent entraîner des troubles digestifs (flatulences, douleurs abdominales, diarrhée) pouvant être minimisés par une posologie progressive permettant à la flore bactérienne intestinale de s'adapter au traitement

- **Posologie et mode d'administration**

Du fait de leur mécanisme d'action, l'administration par voie orale au début du repas est recommandée.

- **Contre-indications et précautions d'emploi**

- Hypersensibilité connue aux produits
- Insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min)
- Pathologies chroniques du tube digestif et maladies inflammatoires de l'intestin
- Grossesse et allaitement

En cas d'association avec d'autres antidiabétiques oraux, il est important d'adapter la posologie pour éviter d'augmenter leur effet hypoglycémiant.

*Remarque : Actuellement, de par leur faible intérêt thérapeutique, cette classe est de moins en moins utilisée.*

### 2.3. Sulfamides hypoglycémiantes

La famille des sulfamides hypoglycémiantes se divise en 2 générations.

A ce jour, seule une génération est commercialisée. Elle se constitue de quatre molécules : glipizide (Ozidia<sup>®</sup>, Glibénese<sup>®</sup>), glimépiride (Amarel<sup>®</sup>), glibenclamide (Daonil<sup>®</sup>), gliclazide (Diamicron<sup>®</sup>).

- **Mécanisme d'action**

Les sulfamides hypoglycémiantes diminuent la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas.

Ils se fixent sur les récepteurs Sulfonyl Urée Receptor 1 (SUR1) au niveau des membranes des cellules bêta. Ils bloquent les canaux potassiques ATP dépendants.

Cela induit une dépolarisation de la membrane des cellules avec ouverture des canaux calciques. Cette entrée massive de calcium active la sécrétion d'insuline (Figure 13).

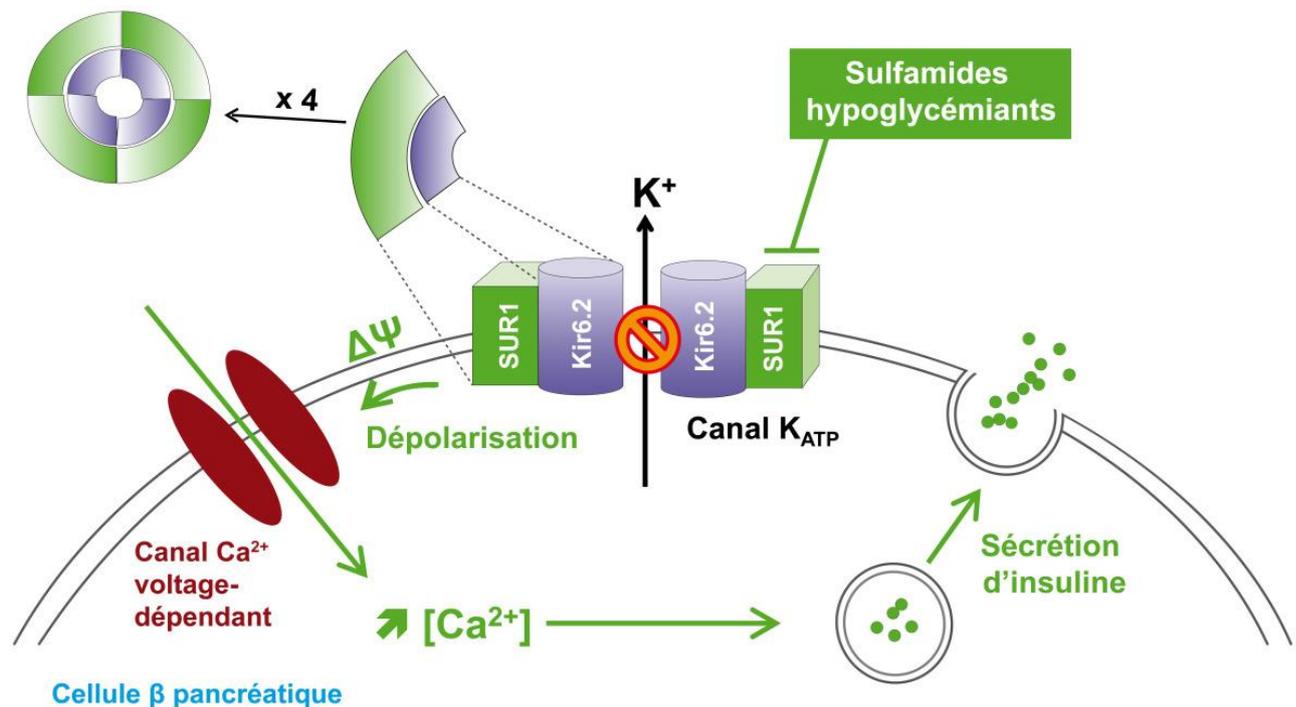


Figure 13 : Mécanisme d'action des Sulfamides hypoglycémiantes [22]

- **Principaux effets indésirables**

- Le plus fréquent et le plus grave est l'hypoglycémie. Elle est favorisée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, surdosage, certaines associations médicamenteuses, une activité physique inhabituelle ou une alimentation insuffisante ou déséquilibrée (notamment chez les sujets âgés).
- Un effet antabuse (rougissements, céphalée, nausées, tachycardie, dyspnée) peut apparaître si les sulfamides hypoglycémiantes sont associés avec de l'alcool. Il est donc contre-indiqué de consommer de l'alcool avec la prise du traitement.
- Ils peuvent entraîner une prise de poids de 2 à 5 kg en moyenne
- Les plus rares sont : les troubles digestifs, les hépatites et les réactions allergiques cutanées.

- **Posologie et mode d'administration**

Les sulfamides hypoglycémiantes s'administrent par voie orale avant le repas en général.

Les doses doivent être progressives et adaptées à la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c).

En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée.

- **Contre-indications et précautions d'emploi**

Les sulfamides hypoglycémiantes sont contre-indiqués dans certaines situations :

- Insuffisance rénale et hépatique sévère (surveillance régulière des fonctions rénales et hépatiques)
- Diabétique de type 1 (car il est nécessaire que les cellules bêta soient fonctionnelles pour utiliser le traitement)
- Association avec le miconazole (majoré le risque d'hypoglycémie)
- Grossesse et allaitement

Il est important de débiter à dose très progressive et avec la plus grande réserve chez le sujet âgé (>75 ans), car il y a un grand risque d'hypoglycémie.

En cas d'intervention chirurgicale, il est indiqué de passer à l'insuline.

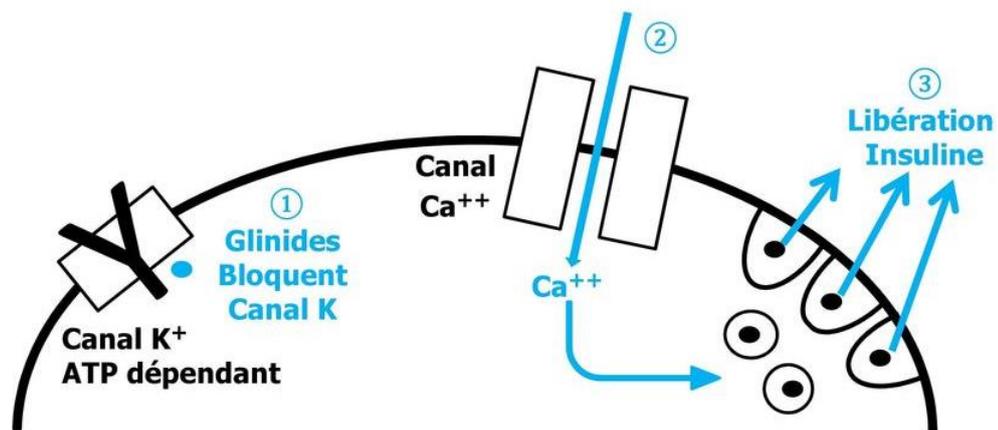
## 2.4. Glinides

La Répaglinide (Novonorm®) est le seul principe actif de cette famille.

- **Mécanisme d'action**

Les glinides ont une action hypoglycémiante puissante et brève. Elles stimulent la sécrétion d'insuline *via* les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas.

Les glinides agissent par un mécanisme d'action similaire à celui des sulfamides hypoglycémiants. Elles vont bloquer les canaux potassiques ATP dépendants par fixation à un récepteur SUR différent des sulfamides (① cf Figure 14). Les cellules bêta sont ainsi dépolarisées, entraînant l'ouverture des canaux calciques (② cf Figure 14). L'entrée massive de calcium conduit alors à une sécrétion d'insuline (③ cf Figure 14).



### Cellule $\beta$ du Pancréas

Figure 14 : Mécanisme d'action des Glinides [23]

- **Principaux effets indésirables**

- Hypoglycémies modérées, favorisées par une insuffisance rénale et/ou hépatique, une alimentation insuffisante ou déséquilibrée (notamment chez le sujet âgé), une activité physique inhabituelle ou encore par une association médicamenteuse ou surdosage.
- Troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées)

- **Posologie et mode d'administration**

Les glinides agissent très rapidement (réponse insulinique après 15-30 min) et ont une durée d'action très courte (demi-vie = 1h). La prise du médicament doit donc se faire obligatoirement juste avant le repas (pas de prise s'il n'y a pas de repas par la suite). Il faut adapter le traitement au rythme de vie du patient.

- **Contre-indications et précautions d'emploi**

La répaglinide est contre-indiquée dans plusieurs cas :

- Hypersensibilité à la molécule
- Diabétique de type 1 (car il est nécessaire que les cellules bêta soient fonctionnelles pour utiliser le traitement)
- Insuffisance hépatique sévère
- Grossesse et allaitement

En amont, il faut des bilans hépatiques et rénaux. On maintiendra une surveillance régulière tout au long du traitement.

L'utilisation des glinides n'est pas recommandée après 75 ans.

## 2.5. Les incrétinomimétiques

Les incrétinomimétiques sont des analogues aux incrétines. L'intestin produit deux sortes d'incrétines :

- Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP)
- Glucagon Like Peptide-1 et 2 (GLP-1 et 2)

Elles sont sécrétées physiologiquement, en réponse à l'arrivée de nourriture dans le tractus digestif. Elles vont alors stimuler la libération d'insuline par les cellules bêta de Langerhans du pancréas.

Ces incrétines sont très rapidement métabolisées par une enzyme, la DiPeptidyl Peptidase 4 (DPP-4).

Deux approches pharmacologiques différentes ont été développées :

- **Agonistes GLP-1** : Exénatide (BYETTA®), Liraglutide (VICTOZA®), Dulaglutide (TRULICITY®), Lixisénatide (LYXUMIA®)
- **Inhibiteurs de la DPP-4** : Sitagliptine (JANUVIA®), XELEVIA®), Vildagliptine (GALVUS®), Saxagliptine (ONGLYZA®), Linagliptine (TRAJENTA®), Alogliptine (VIPIDIA®)

- **Mécanismes d'action**

Les agonistes GLP-1 vont se fixer sur les mêmes récepteurs de GLP-1. Ils vont stimuler la sécrétion d'insuline au niveau des cellules bêta du pancréas.

Ces agonistes ont la particularité de présenter une stabilité plus importante comparée au GLP-1 endogène.

Ils permettent une perte de poids liée à leur action sur le centre de la satiété, mais aussi par le ralentissement de la vidange gastrique.

Les inhibiteurs de DPP-4, quant à eux, bloquent la dégradation des incrétines (GLP-1 et 2 et GIP) augmentant ainsi leur durée d'activité (Figure 15).

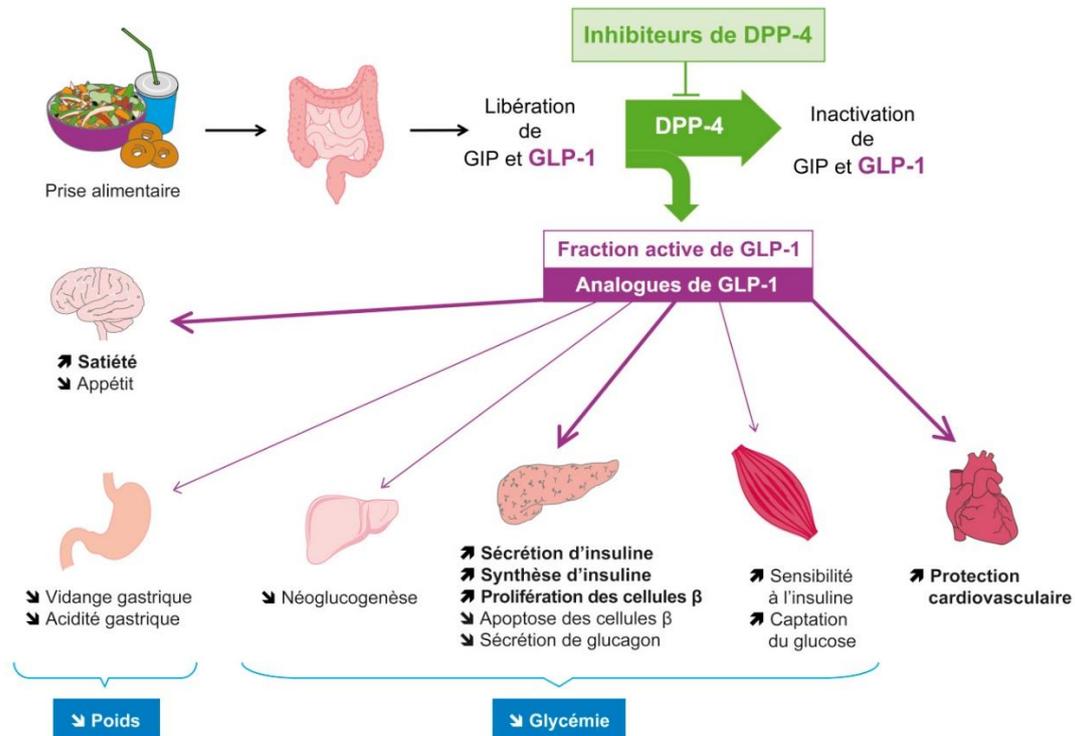


Figure 15 : Mécanisme d'action des incrétinomimétiques [24]

### ➤ Les agonistes GLP-1

- **Principaux effets indésirables**

- Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée)
- Hypoglycémie si associée aux sulfamides hypoglycémiants
- Risque de pancréatite

- **Posologies et mode d'administration**

Les agonistes GLP-1 s'administrent par voie sous-cutanée à une fréquence variable selon les molécules. Exénatide (BYETTA®) a une posologie de 2 injections par jour (dans l'heure qui précède le repas), contrairement, à Liraglutide (VICTOZA®), plus récemment sorti, qui s'administre en 1 injection par jour. Il y a également Dulaglutide (TRULICITY®) qui s'administre 1 fois par semaine.

Il est recommandé d'utiliser les agonistes GLP-1 en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant.

- **Contre-indications et précautions d'emploi**

Ils sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement.

Ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients âgés de plus de 75 ans.

### ➤ Les inhibiteurs de la DPP-4

- **Principaux effets indésirables**

- Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée)
- Hypoglycémie si association avec les sulfamides hypoglycémiants ou l'insuline

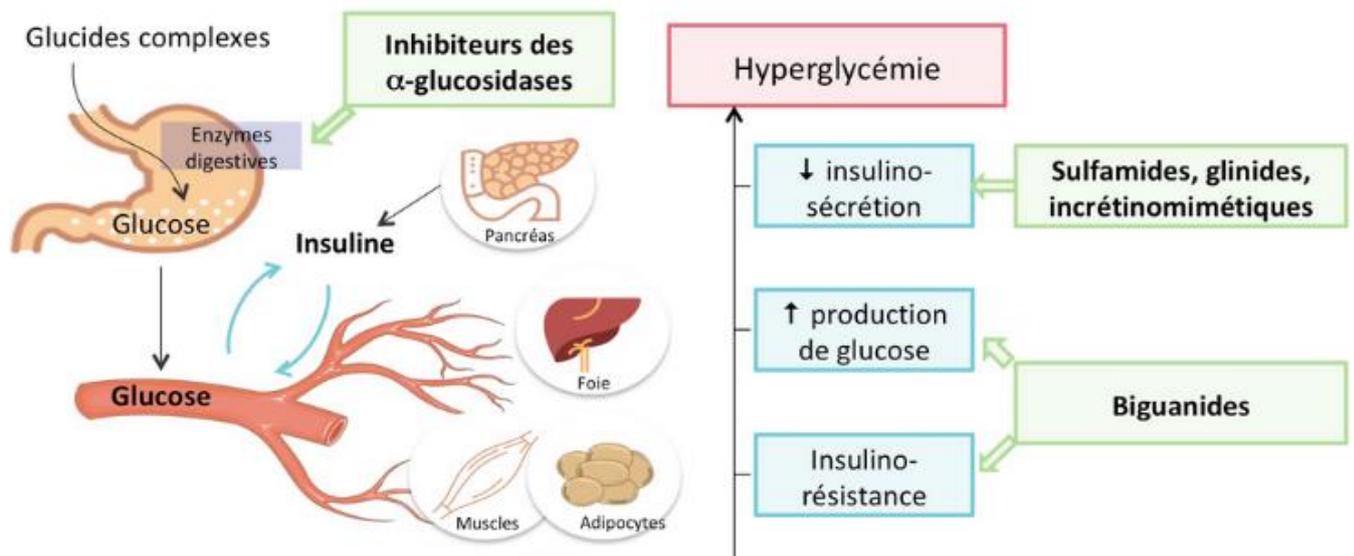
- **Posologies et mode d'administration**

Les inhibiteurs de la DPP-4 s'administrent par voie orale, en une ou deux prises par jour en fonction du principe actif. Il existe également plusieurs spécialités sur le marché, en association avec la metformine : Sitagliptine + Metformine (JANUMET®, VELMETIA®), Vildagliptine + Metformine (EUCREAS®, ICANDRA®), Saxagliptine + Metformine (KOMBOGLYZE®), Linagliptine + Metformine (JENTADUETO®), Alogliptine + Metformine (VIPDOMET®).

- **Contre-indications et précautions d'emploi**

En raison de l'élimination rénale des inhibiteurs de la DPP-4, ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min). Une surveillance de la fonction rénale est recommandée. En revanche, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients insuffisants hépatiques ou les sujets âgés.

Ils sont également contre-indiqués en cas de grossesse et d'allaitement, et de maladies pancréatiques.



**Figure 16 : Résumé des mécanismes d'action des antidiabétiques [25]**

### 3. Recommandations HAS

En janvier 2013, l'HAS a publié les recommandations de bonnes pratiques pour la pathologie du diabète de type 2 : « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ».

#### 3.1. Objectifs glycémiques selon le profil du patient

**Tableau 1 : Objectifs d'HbA1c selon le profil du patient [15]**

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

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

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

Les objectifs glycémiques sont basés sur le dosage de l'HbA1c.

D'après l'HAS, ce dosage doit être réalisé 4 fois par an.

L'équilibre glycémique a pour objectif à court terme :

- d'obtenir une amélioration des symptômes du diabète (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement...)
- la prévention des complications aiguës (infectieuses).

Sur du plus long terme, il a pour but de prévenir les complications chroniques macro et micro-vasculaires et de diminuer la mortalité. [15]

L'objectif glycémique doit être individualisé selon le profil du patient et peut donc évoluer au fil du temps.

Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7% est recommandée [15].

Cette cible peut varier dans différents cas :

- selon l'ancienneté du diabète et/ou si le patient présente des comorbidités ou complications (rubrique « cas général » Tableau I)
- si le patient est atteint d'une insuffisance rénale modérée ou sévère (rubrique « patients avec insuffisance rénale chronique » Tableau I)
- si des antécédents cardiovasculaires sont connus (rubrique « patients avec ATCD cardiovasculaires » Tableau I)

Les patientes enceintes ou envisageant de l'être, ainsi que les personnes âgées ont aussi un taux d'HbA1c cible qui leur est réservé (Tableau I).

### 3.2. Stratégie médicamenteuse

Afin de favoriser leur tolérance, les traitements doivent être instaurés aux doses minimales et ensuite augmentés progressivement jusqu'aux doses maximales tolérées.

La réévaluation du traitement est nécessaire après un intervalle de 3 à 6 mois mais aussi en cas d'intolérance au traitement (hypoglycémie, prise de poids) [15].

- **Monothérapie**

La metformine est le médicament de première intention en monothérapie.

Les sulfamides hypoglycémiantes sont recommandés en seconde intention, en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine. Il faudra alors surveiller et prévenir des risques d'hypoglycémie et de prise de poids.

En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiantes, deux recommandations en troisième intention sont possibles :

- Répaglinide si la prise alimentaire est irrégulière
- Inhibiteurs des alpha-glucosidases si les hypoglycémies se multiplient.

- **Bithérapie**

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint, on peut établir une bithérapie adaptée au profil du patient :

- En cas de monothérapie avec la metformine :

L'association metformine avec un sulfamide hypoglycémiant est recommandée en 1<sup>ère</sup> intention. En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiantes, il existe différents schémas thérapeutiques :

- si l'écart à l'objectif glycémique est **inférieur** à 1 % d'HbA1c : la metformine peut être associée soit à la répaglinide, soit aux inhibiteurs alpha-glucosidases ou encore aux inhibiteurs de la DPP-4.
- Si l'écart à l'objectif glycémique est **supérieur** à 1 % d'HbA1c ou en cas d'échec à la bithérapie orale, il est recommandé d'associer la metformine à une insuline ou aux agonistes GLP-1.

○ En cas de monothérapie avec un sulfamide hypoglycémiant :

- Si l'écart à l'objectif glycémique est **inférieur** à 1 % d'HbA1c, il est recommandé d'associer le sulfamide hypoglycémiant aux inhibiteurs de la DPP-4 ou aux inhibiteurs alpha-glucosidases.
- Si l'écart à l'objectif glycémique est **supérieur** à 1% d'HbA1c ou en cas d'échec à la bithérapie orale, il est recommandé d'associer le sulfamide hypoglycémiant à une insuline ou aux agonistes GLP-1.

○ En cas de monothérapie par un autre antidiabétique :

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par répaglinide, inhibiteurs des alpha-glucosidases ou inhibiteurs de la DPP-4, il est recommandé d'introduire l'insulinothérapie [15].

● **Trithérapie**

Si l'objectif d'HbA1c n'est toujours pas atteint avec une bithérapie, il est possible d'introduire un 3<sup>ème</sup> médicament. Deux stratégies thérapeutiques peuvent être proposées :

- Si l'écart à l'objectif glycémique est **inférieur** à 1 % d'HbA1c, il est recommandé d'ajouter soit un inhibiteur des alpha-glucosidases, soit un inhibiteur du DPP-4.
- Si l'écart à l'objectif glycémique est **supérieur** à 1% d'HbA1c ou en cas d'échec à la trithérapie orale, il est recommandé d'ajouter une insuline ou un agoniste GLP-1.

⇒ Un algorithme de la prise en charge du patient diabétique selon les dernières recommandations de l'HAS est présenté en Annexe 1.

Comme pour les objectifs glycémiques, cette stratégie médicamenteuse s'adapte au profil de chaque patient.

En effet, d'après les recommandations de l'HAS, quatre catégories de personnes possèdent des schémas thérapeutiques particuliers :

- Patients âgés de plus de 75 ans
- Patients ayant un antécédent cardiovasculaire connu
- Patients ayant une insuffisance rénale chronique
- Patientes enceintes ou envisageant de l'être

## PARTIE II : LES INHIBITEURS DU CO-TRANSPORTEUR

### SGLT2

#### I. La genèse d'un nouvel antidiabétique oral

Après un rappel sur la naissance et l'histoire des inhibiteurs du co-transporteur SGLT2, il sera développé le mécanisme d'action spécifique de cette nouvelle classe médicamenteuse.

##### 1. Rappel historique : Naissance des gliflozines

[26]

Le premier inhibiteur de SGLT2 est connu depuis plus de 150 ans. Il s'agit de la phlorizine, un flavonoïde présent dans l'écorce de plusieurs arbres fruitiers, dont il a été isolé en 1835 par des chimistes français.

Dans les années 1980, on découvre que cette molécule se montre efficace pour diminuer l'hyperglycémie en inhibant les co-transporteurs SGLT1 et SGLT2 chez le rat diabétique. Cependant, elle est abandonnée en raison de sa biodisponibilité orale limitée et d'importants effets secondaires digestifs.

A la fin des années 1990, un dérivé de la phlorizine est développé au Japon sous le nom de T-1095. Cette substance s'est montrée compétente dans le traitement du diabète avec notamment une diminution de l'hémoglobine glyquée et un retard dans l'apparition de la microalbuminurie, testée chez le rat et la souris diabétique. Néanmoins, la double inhibition sur les deux co-transporteurs SGLT1 et SGLT2, a mis en cause la sécurité de ce médicament en raison de la présence du co-transporteur SGLT1 au niveau cardiaque. Son développement a donc été stoppé.

Depuis cela, les inhibiteurs plus spécifiques du co-transporteur SGLT2, appelés aussi gliflozines, ont été créés.

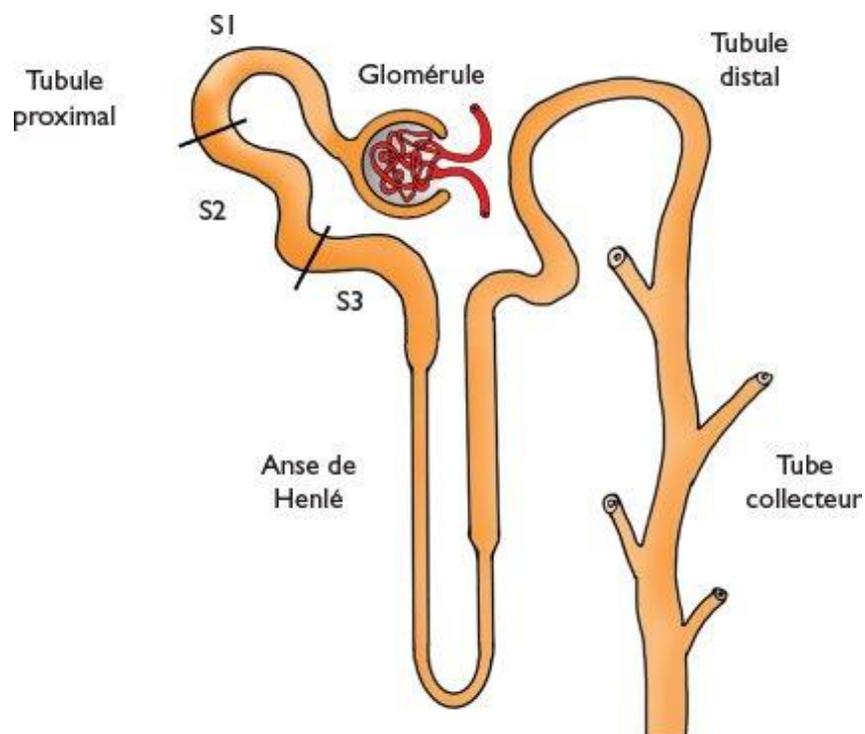
## 2. Mécanisme d'action

Le rein joue un rôle important dans le métabolisme du glucose.

D'une part, il contribue de 10 à 20% à la gluconéogenèse (les 80 à 90% restants étant assurés par le foie).

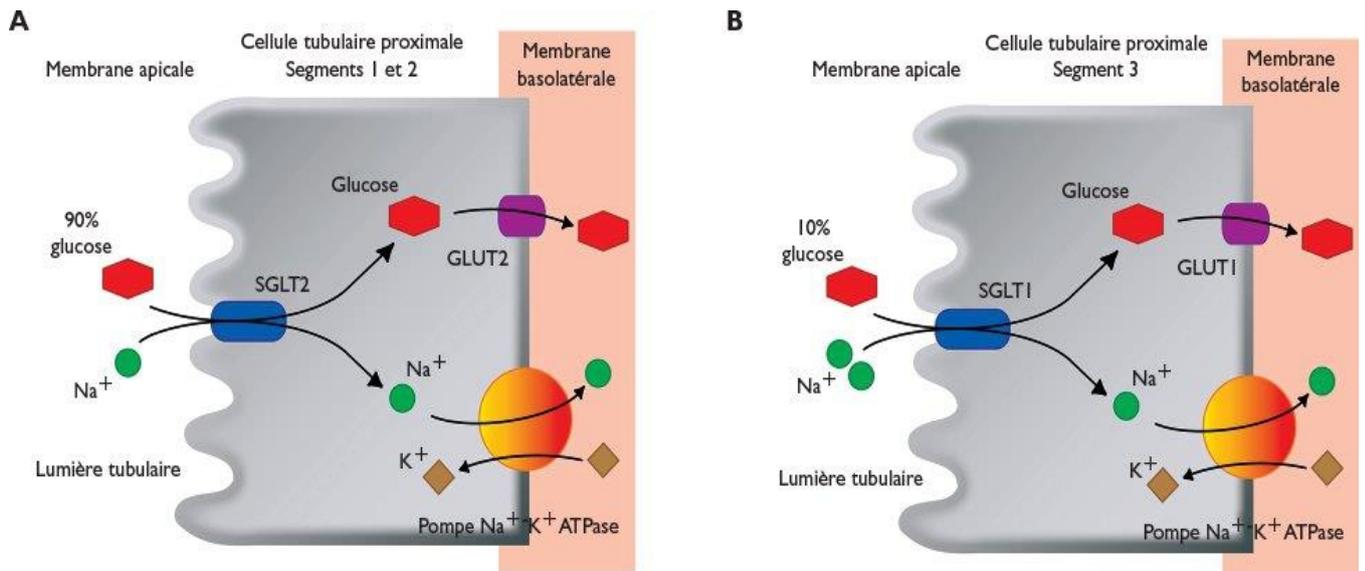
D'autre part, il assure la filtration et la réabsorption du glucose.

En situation physiologique, le glucose est filtré par le glomérule rénal et est ensuite réabsorbé à 90 % via le cotransporteur Sodium-dépendant Glucose Transporter 2 (SGLT2) localisé dans les deux premières parties du tubule proximal (S1 et S2 cf Figure 17) et à 10% via le cotransporteur Sodium-dépendant Glucose Transporter 1 (SGLT1) situé dans la troisième partie du tubule proximal (S3 cf Figure 17). [26]



**Figure 17 : Schéma d'un néphron (l'unité structurale et fonctionnelle du rein) [26]**

Grâce au gradient de sodium ( $\text{Na}^+$ ) instauré par la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase au niveau de la membrane basolatérale, pour chaque molécule de glucose, le cotransporteur SGLT2 (situé au niveau de la membrane apicale) fait entrer une molécule de sodium ( $\text{Na}^+$ ) alors que le cotransporteur SGLT1 fait entrer deux molécules de sodium ( $\text{Na}^+$ ) (Figure 18). Le glucose diffuse, ensuite, passivement selon son gradient de concentration *via* le transporteur de type Glucose Transporteur 2 (GluT2) dans les deux premières parties du tubule proximal et *via* GLUT1 dans la troisième partie du tubule proximal (Figure 18). [26]



**Figure 18 : Schéma des mécanismes d'action dans les cellules tubulaires proximales [26]**

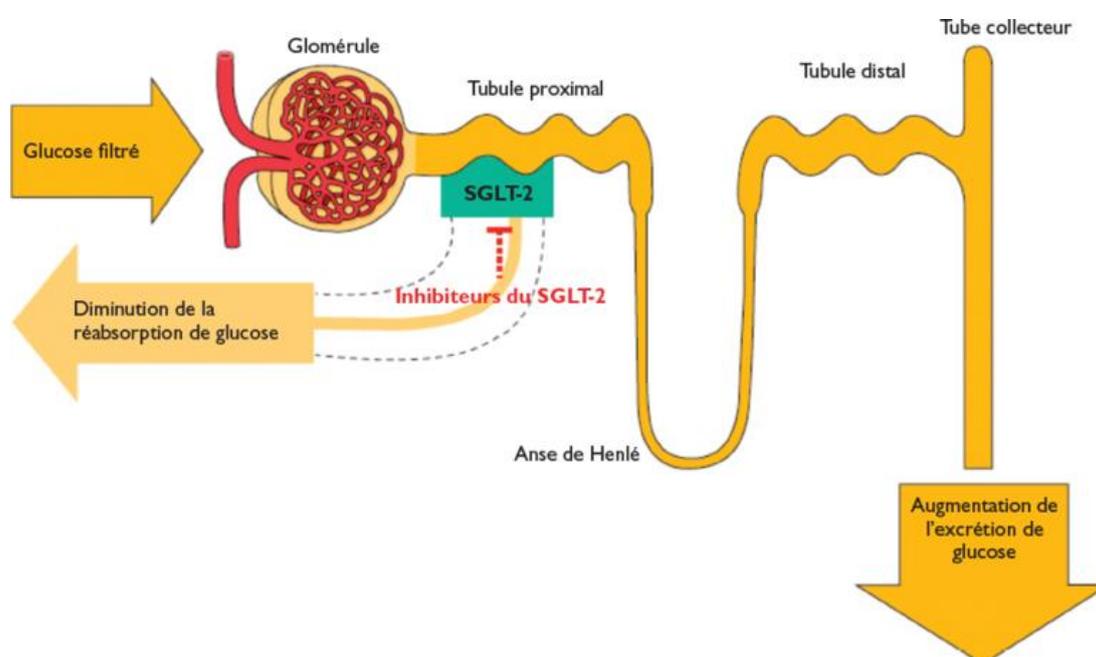
En inhibant le cotransporteur SGLT2 présent dans le tubule proximal du néphron, les gliflozines réduisent la réabsorption de glucose et augmentent ainsi l'excrétion urinaire du glucose (Figure 19).

De par cet effet, la concentration plasmatique élevée de glucose, chez les diabétiques de type 2, diminue.

Cette augmentation de l'excrétion urinaire du glucose entraîne plusieurs autres effets :

- un effet diurétique qui induit une baisse de la tension artérielle systolique.
- une perte calorique et par conséquent une perte pondérale. [27]

L'effet hypoglycémiant des gliflozines est indépendant de la sécrétion d'insuline.

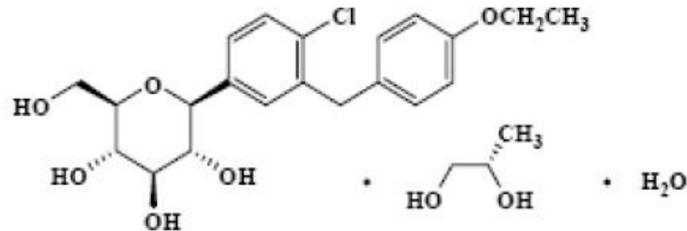


**Figure 19 : Schéma du mécanisme d'action des inhibiteurs du co-transporteur SGLT2 [28]**

## II. Présentation des différentes molécules sur le marché

Trois molécules ont actuellement une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

### 1. Dapagliflozine



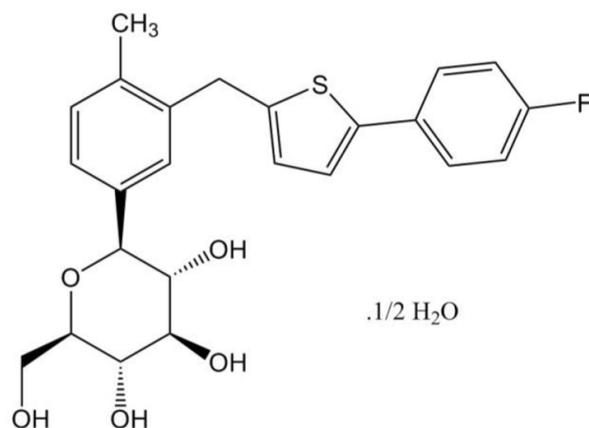
**Figure 20 : Formule développée de la molécule dapagliflozine [29]**

La molécule Dapagliflozine ou FORXIGA® (Figure 20) fabriquée par le laboratoire AstraZeneca, a obtenu son AMM en 2012. [30]

Elle est déjà commercialisée dans plusieurs pays européens mais pas encore en France.

Aux Etats-Unis, en raison d'effets secondaires, la Food and Drug Administration ou FDA, (l'organisme qui autorise ou non la commercialisation des médicaments aux Etats-Unis) a rejeté sa commercialisation.

### 2. Canagliflozine

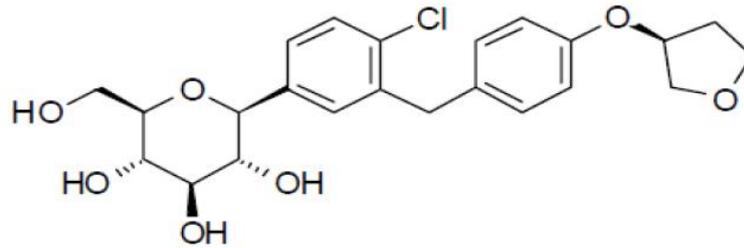


**Figure 21 : Forme développée de la molécule Canagliflozine [27]**

La molécule Canagliflozine ou INVOKANA® (Figure 21) fabriquée par le laboratoire Janssen, a obtenu son AMM en 2013. [31]

Elle est déjà commercialisée aux Etats-Unis et dans certains pays de l'Europe. Cependant en France, elle n'est toujours pas commercialisée.

### 3. Empagliflozine

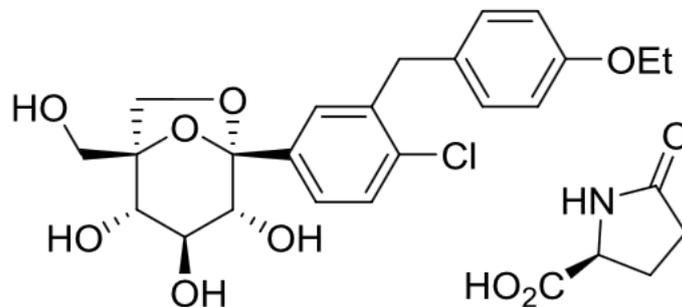


**Figure 22 : Formule développée de la molécule Empagliflozine [32]**

La molécule Empagliflozine ou JARDIANCE® (Figure 22) fabriquée par le laboratoire Boehringer Ingelheim, a obtenu son AMM en 2014. [33]

Elle est déjà commercialisée dans certains pays d'Europe, au Canada et au Japon, mais pas encore en France.

### 4. Ertugliflozine



**Figure 23 : Formule développée de la molécule Ertugliflozine [34]**

La molécule Ertugliflozine ou STEGLATRO® (Figure 23) fabriquée par le laboratoire MSD France a obtenu son AMM il y a peu de temps en 2018.

Elle est déjà commercialisée aux Etats-Unis et est en cours de commercialisation dans certains pays d'Europe.

Les différents inhibiteurs de SGLT2 ont une similarité structurelle, mais se distinguent par leurs profils de sélectivité pour le récepteur SGLT2 : l'empagliflozine possède le plus haut degré de sélectivité pour SGLT2 (environ 2 500 fois), suivi par l'ertugliflozine (environ 2 000 fois) et la dapagliflozine (environ 1 200 fois), loin devant la canagliflozine (environ 250 fois). [35]

Ces 4 molécules ont toutes prouvé, dans un premier temps, leur efficacité glycémique et leur tolérance par le biais d'études cliniques de phase III.

Dans un deuxième temps, pour répondre aux exigences de la FDA, elles ont également été dans l'obligation de démontrer leur innocuité cardiovasculaire (études détaillées plus loin dans ce rapport).

Dans la suite de ce rapport, nous nous pencherons plus particulièrement sur l'étude de la canagliflozine : ses indications, sa posologie et son mode d'administration, sa pharmacocinétique, ses études d'efficacité glycémique, ses différents effets indésirables et enfin son étude d'innocuité cardiovasculaire « CANagliflozin cardioVascular Assessment Study » (CANVAS) qui a révélé des manifestations indésirables inattendues encore jamais observées dans la classe des gliflozines.

Ces découvertes ont-elles un impact sur la commercialisation de la classe des gliflozines en France ?

### III. Canagliflozine (INVOKANA®) : une molécule qui suscite le débat dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2

#### 1. Indication

D'après le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la canagliflozine (INVOKANA®) peut être utilisée en monothérapie et en association avec d'autres médicaments antidiabétiques (la metformine, les sulfamides hypoglycémifiants, la sitagliptine et également l'insuline) chez les adultes âgés de plus de 18 ans atteints de diabète de type 2, qui malgré un régime alimentaire et un exercice physique régulier ne parviennent pas à obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. [27]

#### 2. Posologie et mode d'administration

La canagliflozine existe en deux dosages : 100 mg et 300 mg. Elle est présentée sous forme de comprimés pelliculés à libération immédiate pour une administration orale.

La dose initiale recommandée est de 100 mg une fois par jour. Elle peut être augmentée à 300 mg par jour chez les patients qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict.

Cette augmentation de dosage se fait sous deux conditions :

- Le patient doit bien tolérer le dosage initial de 100 mg
- Le patient doit avoir un DFG  $\geq$  60 ml/min

Son mode d'administration est simple : le comprimé doit être pris par voie orale une fois par jour, de préférence avant le premier repas de la journée.

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient ; cependant, aucune dose double ne doit être prise dans les 24 heures. [31]

### 3. Pharmacocinétique

[27]

- **Absorption**

Après administration, la canagliflozine est rapidement absorbée par voie orale. Elle atteint une concentration plasmatique maximale en 1 à 2 heures.

Sa biodisponibilité orale absolue est d'environ 65 %.

Son temps de demi-vie est d'environ 13 heures, ce qui permet une posologie d'un comprimé par jour.

Un repas riche en lipides n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la canagliflozine. Par conséquent elle peut être prise avec ou sans aliments.

- **Distribution**

Le volume moyen de distribution tissulaire est d'environ 83 litres, ce qui suggère que la molécule de canagliflozine est absorbée de façon importante au niveau des tissus dans l'organisme.

La canagliflozine se lie aussi fortement aux protéines plasmatiques (environ 90%).

- **Biotransformation**

La réaction d'O-glucuronidation est la voie d'élimination métabolique principale de la canagliflozine. Les métabolites sont principalement inactifs.

- **Elimination**

La voie d'élimination principale de la canagliflozine est les fèces sous forme inchangée et en faible proportion de métabolites hydroxylés et de métabolites O-glucuronide.

La 2<sup>ème</sup> voie d'élimination est urinaire principalement sous forme de métabolites O-glucuronide.

#### 4. Données cliniques sur la régulation glycémique

L'efficacité de la canagliflozine a été démontrée dans de nombreuses études cliniques de phase III, réalisées chez des patients diabétiques de type 2 n'atteignant pas un contrôle glycémique adéquat.

Le Tableau II, ci-dessous, résume les données démographiques et la méthodologie de ces essais cliniques.

**Tableau II : Résumé de la méthodologie et des données démographiques des patients dans les essais cliniques de la canagliflozine [27]**

Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n=nombre)	Age moyen (fourchette)	Sexe (% F/H)
<b>Monothérapie</b>				
Multicentrique Répartition aléatoire A double aveugle Contrôlée par placebo	Canagliflozine (INVOKANA®) à 100 ou à 300 mg/jour, ou placebo  Voie orale  26 semaines	Total : 584  Canagliflozine 100 mg : 195  Canagliflozine 300 mg : 197  Placebo : 192	55,4 (24 à 79)	55,8 / 44,2
<b>En association avec la metformine</b>				
Multicentrique Répartition aléatoire A double aveugle Contrôlée par un placebo	Canagliflozine (INVOKANA®) à 100 ou à 300 mg/jour, ou placebo  Voie orale  26 semaines	Total : 918  Canagliflozine 100 mg : 368  Canagliflozine 300 mg : 367  Placebo : 183	55,4 (21 à 79)	52,9 / 47,1
Multicentrique Répartition aléatoire A double aveugle Contrôlée par un traitement actif	Canagliflozine (INVOKANA®) à 100 ou à 300 mg/jour, ou glimépiride à 1 à 8 mg (protocole d'ajustement posologique)  Voie orale  52 semaines	Total : 1 450 Canagliflozine 100 mg : 483  Canagliflozine 300 mg : 485  Glimépiride : 482	56,2 (22 à 80)	47,9 / 52,1

<b>En association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant</b>				
Multicentrique Répartition aléatoire A double aveugle Contrôlée par un placebo	Canagliflozine (INVOKANA®) à 100 ou à 300 mg/jour, ou placebo  Voie orale  26 semaines	Total : 469  Canagliflozine 100 mg : 157  Canagliflozine 300 mg : 156  Placebo : 156	56,8 (27 à 79)	49,0 / 51,0
Multicentrique Répartition aléatoire A double aveugle Contrôlée par un traitement actif	Canagliflozine (INVOKANA®) à 300 mg/jour ou sitagliptine à 100 mg/jour  Voie orale  52 semaines	Total : 755  Canagliflozine 300 mg : 377  Sitagliptine à 100 mg : 378	56,7 (21 à 91)	44,1 / 55,9
<b>Sécurité cardiovasculaire et rénale (CANVAS et CANVAS-R)</b>				
Multicentrique Répartition aléatoire A double aveugle Contrôlée par un placebo	Canagliflozine (INVOKANA®) à 100 ou à 300 mg/jour, ou placebo  Voie orale  Exposition moyenne de 223 semaines au médicament à l'étude	Total : 4 330  Canagliflozine 100 mg : 1 445  Canagliflozine 300 mg : 1 443  Placebo : 1 442	62,4 (32 à 87)	33,9 / 66,1
Multicentrique Répartition aléatoire A double aveugle Contrôlée par un placebo	Canagliflozine (INVOKANA®) à 100 augmenté à 300 mg/jour à la semaine 13 ou plus tard à la discrétion des investigateurs  Voie orale  Exposition moyenne de 94 semaines au médicament à l'étude	Total : 5 812  Canagliflozine 100 mg avec augmentation de la dose : 2 907  Placebo : 2 906	64 (30-90)	37,2 / 62,8

L'efficacité de la canagliflozine a été principalement évaluée :

- En monothérapie *versus* placebo (cf Tableau II)
- En bithérapie avec la metformine dans deux études, *versus* les associations suivantes :
  - Metformine + placebo (cf Tableau II)
  - Metformine + Glimépiride (sulfamide hypoglycémiant) (cf Tableau II)
- En trithérapie avec l'association metformine et sulfamide dans deux études, *versus* :
  - Metformine + sulfamide + placebo (cf Tableau II)
  - Metformine + sulfamide + Sitagliptine (inhibiteur de la DPP-4) (cf Tableau II)

#### 4.1. Efficacité de la canagliflozine en monothérapie

[36]

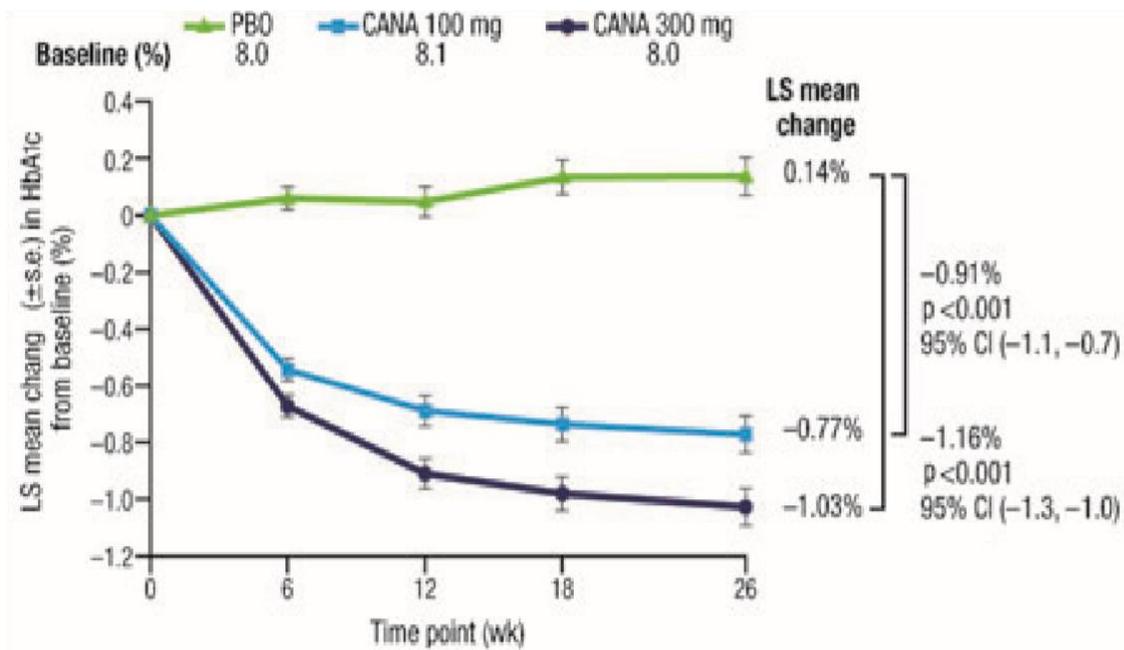
Cette étude de phase III a comparé l'efficacité de la canagliflozine par rapport à un placebo, sur une durée de 26 semaines, chez des sujets présentant un diabète de type 2 mal contrôlé (taux d'HbA1c entre 7 et 10 %) malgré un régime alimentaire et une activité physique régulière.

Au total, 584 patients ont participé à une étude multicentrique entre février 2010 et août 2011, avec répartition aléatoire, à double aveugle, selon la distribution suivante :

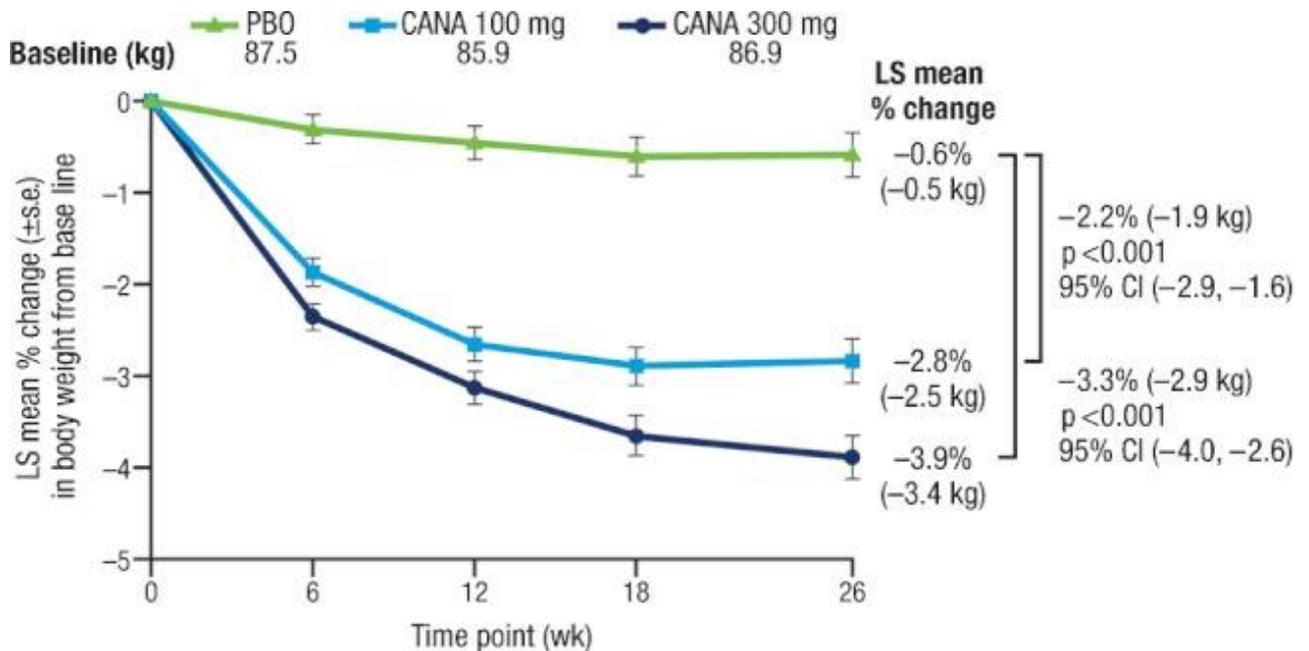
- 195 sujets ont reçu un dosage de 100 mg de canagliflozine une fois par jour
- 197 sujets ont reçu un dosage de 300 mg de canagliflozine une fois par jour
- 192 sujets ont reçu le placebo une fois par jour

Le critère d'évaluation primaire était la variation d'HbA1c à la 26<sup>ème</sup> semaine.

Les critères d'évaluation secondaire comprenaient la variation par rapport au départ de la glycémie à jeun, de la glycémie postprandiale (2 h), de la tension artérielle (TA) systolique et du poids corporel à la 26<sup>ème</sup> semaine.



PBO : Placebo  
 CANA : Canagliflozine  
 LS : Least squares (moindres carrés)  
 Wk : week (semaine)



PBO : Placebo  
 CANA : Canagliflozine  
 LS : Least squares (moindres carrés)  
 Wk : week (semaine)

**Figure 24 : Résultats du pourcentage d'HbA1c et du poids corporel après 26 semaines dans l'étude clinique comparant la canagliflozine en monothérapie à un placebo [36]**

**Tableau III : Résultats de l'étude clinique à 26 semaines contrôlée par placebo portant sur canagliflozine (INVOKANA®) administré en monothérapie [27]**

Paramètre d'efficacité	INVOKANA® à 100 mg (n = 195)	INVOKANA® à 300 mg (n = 197)	Placebo (n = 192)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,06	8,01	7,97
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,77	-1,03	0,14
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,91 <sup>2</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>2</sup> (-1,34; -0,99)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	44,5 <sup>2</sup>	62,4 <sup>2</sup>	20,6
<b>Glycémie à jeun (mmol/l)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	9,57	9,57	9,20
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,51	-1,94	0,46
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,97 <sup>2</sup> (-2,34; -1,60)	-2,41 <sup>2</sup> (-2,78; -2,03)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Glycémie postprandiale (2 h) (mmol/l)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	13,87	14,10	12,74
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-2,38	-3,27	0,29
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-2,67 <sup>2</sup> (-3,28; -2,05)	-3,55 <sup>2</sup> (-4,17; -2,94)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	85,9	86,9	87,5
Variation en % par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-2,8	-3,9	-0,6
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-2,2 <sup>2</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>2</sup> (-4,0; -2,6)	s.o. <sup>3</sup>

<sup>2</sup>  $p < 0,001$  par rapport au placebo

<sup>3</sup> s.o = sans objet

Après 26 semaines, des baisses statistiquement significatives de la valeur d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au placebo ont été observées pour les deux dosages de Canagliflozine (-0,77 % pour 100 mg, -1,03 % pour 300 mg et 0,14 % pour le placebo respectivement ;  $p < 0,001$  pour les deux) (Figure 24 et Tableau III).

Les deux dosages de Canagliflozine ont également entraîné une diminution significative de la glycémie à jeun, de la glycémie postprandiale (2h), du poids corporel ( $p < 0,001$  pour tous) par rapport au placebo (Figure 24 et Tableau III).

Comparativement au placebo, des baisses significatives de la TA systolique de -3,7 mmHg et de -5,4 mmHg avec 100 mg et 300 mg de Canagliflozine ont été observées à la 26<sup>ème</sup> semaine de l'étude clinique.

En conclusion de cette étude, la canagliflozine 100 mg et 300 mg en monothérapie améliore nettement le contrôle glycémique, réduit le poids corporel (-2,5 kg et -3,4 kg) et a une action bénéfique sur la TA systolique chez les sujets diabétiques de type 2 mal contrôlés malgré les mesures hygiéno-diététiques.

#### 4.2. Efficacité de la Canagliflozine en association avec la metformine

L'efficacité de la Canagliflozine 100 et 300 mg a également été démontrée dans deux études de phase III randomisées, en double aveugle et multicentrique internationale (169 centres dans la 1<sup>ère</sup> étude et 157 dans la 2<sup>ème</sup>) entre les années 2009 et 2012.

L'objectif principal de ces études était d'évaluer, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie, l'efficacité de la bithérapie canagliflozine/metformine par rapport à [31] :

- l'association placebo/metformine après 26 semaines de traitement dans l'étude n°1 [37]
- l'association glimépiride (sulfamide hypoglycémiant)/metformine après 52 semaines de traitement dans l'étude n°2 [38]

L'étude n°1 a regroupé 918 diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique était inadéquat (HbA1c entre 7 et 10 %) avec un traitement par metformine en monothérapie (2 000 mg/jour ou au moins 1500 mg/jour). [37]

Le critère d'évaluation primaire était la variation d'HbA1c à la 26<sup>ème</sup> semaine.

Les critères d'évaluation secondaire étaient la variation par rapport à la valeur de départ de la glycémie à jeun, de la tension artérielle (TA) systolique et du poids corporel à la 26<sup>ème</sup> semaine.

**Tableau IV: Résultats de l'étude clinique contrôlée par placebo portant sur la canagliflozine (INVOKANA) administré en association à la metformine [27]**

Paramètre d'efficacité	INVOKANA® + metformine 26 semaines		Placebo + metformine (n = 183)
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	7,94	7,95	7,96
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,79	-0,94	-0,17
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,62 <sup>2</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>2</sup> (-0,91; -0,64)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	45,5 <sup>2</sup>	57,8 <sup>2</sup>	29,8
<b>Glycémie à jeun (mmol/l)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	9,36	9,59	9,12
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,52	-2,10	0,14
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,65 <sup>2</sup> (-1,99; -1,32)	-2,23 <sup>2</sup> (-2,57; -1,90)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Glycémie postprandiale (2 h) (mmol/l)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	14,30	14,54	13,81
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-2,66	-3,17	-0,55
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-2,12 <sup>2</sup> (-2,73; -1,51)	-2,62 <sup>2</sup> (-3,24; -2,01)	s.o. <sup>3</sup>
<b>Poids corporel</b>			
Valeur initiale (moyenne) en kg	88,7	85,4	86,7
Variation en % par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-3,7	-4,2	-1,2
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-2,5 <sup>2</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>2</sup> (-3,5; -2,3)	s.o. <sup>3</sup>

<sup>2</sup>  $p < 0,001$  par rapport au placebo

<sup>3</sup> s.o. = sans objet

Comme on peut le voir sur la Tableau IV, cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine, en association à la metformine, par rapport au placebo à 26 semaines, en terme de variation du taux d'HbA<sub>1c</sub>.

On observe une différence statistiquement significative de -0,62 entre la Canagliflozine 100 mg et le placebo et de -0,77 entre la Canagliflozine 300 mg et le placebo.

De plus, comparativement au placebo, des baisses significatives ( $p < 0,001$ ) du taux de la glycémie à jeun, postprandiale, du poids corporel (Tableau IV) et de la tension artérielle systolique (-5,4 mmHg et -6,6 mmHg) ont été observées avec la Canagliflozine 100 mg et 300 mg. [37]

L'étude n°2 a réuni 1 450 patients diabétiques de type 2 traités avec de la metformine à une dose stable supérieure ou égale à 1 500 voire 2 000 mg/jour et présentant un taux d'HbA1c compris entre 7 et 9,5%.

Les patients ont été répartis selon un ratio 1 : 1 : 1 dans le groupe canagliflozine à 100 mg (N = 483), à 300 mg (N = 485) ou glimépiride (N = 482) à raison d'une prise une fois par jour. [39]

L'objectif primaire d'efficacité était la variation de la valeur d'HbA1c à la 52<sup>ème</sup> semaine.

Les objectifs secondaires d'efficacité comprenaient la variation du poids corporel et la survenue d'hypoglycémie.

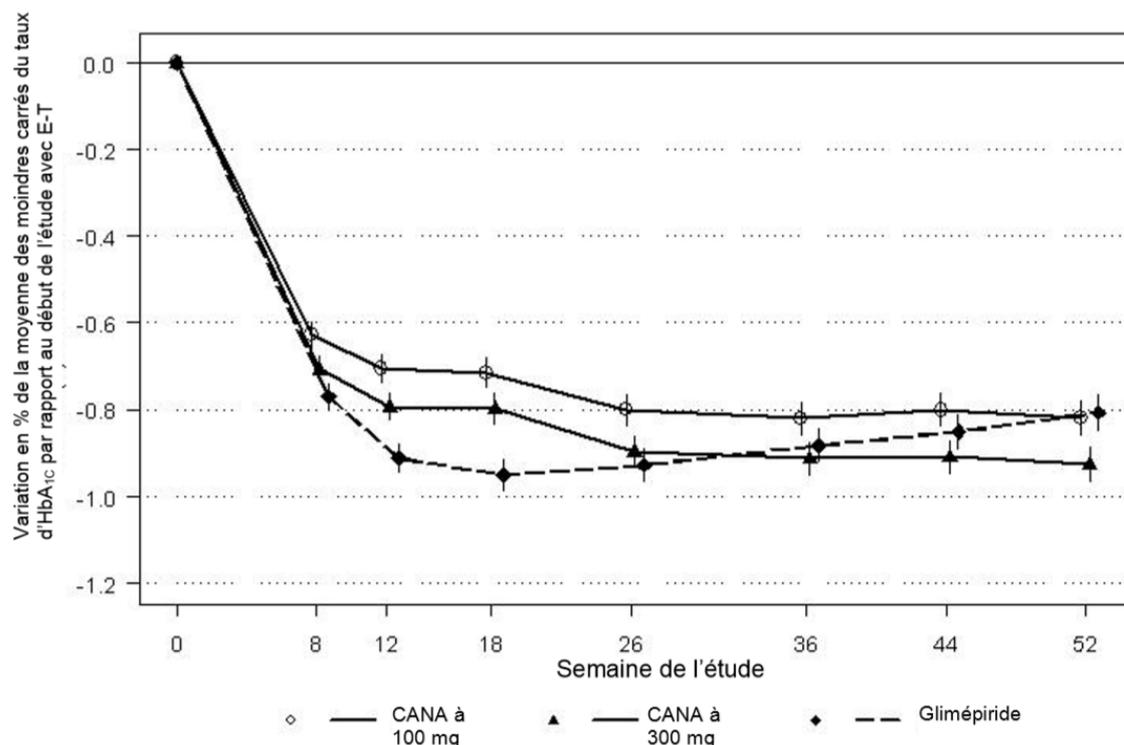
La proportion de patients atteignant un pourcentage d'HbA1c inférieur à 7,0 % ou à 6,5 %, la variation de la glycémie à jeun et de la tension artérielle systolique étaient, quant à eux, des objectifs d'efficacité supplémentaires.

**Tableau V: Résultats de l'étude clinique à 52 semaines comparant la canagliflozine au glimépiride en traitement d'appoint à la metformine [39]**

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

CANA : canagliflozine; HbA1c : hémoglobine glyquée; IC : intervalle de confiance; ND = données non disponibles. Données présentées sous la forme n (%) ou moyenne ± écart-type

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

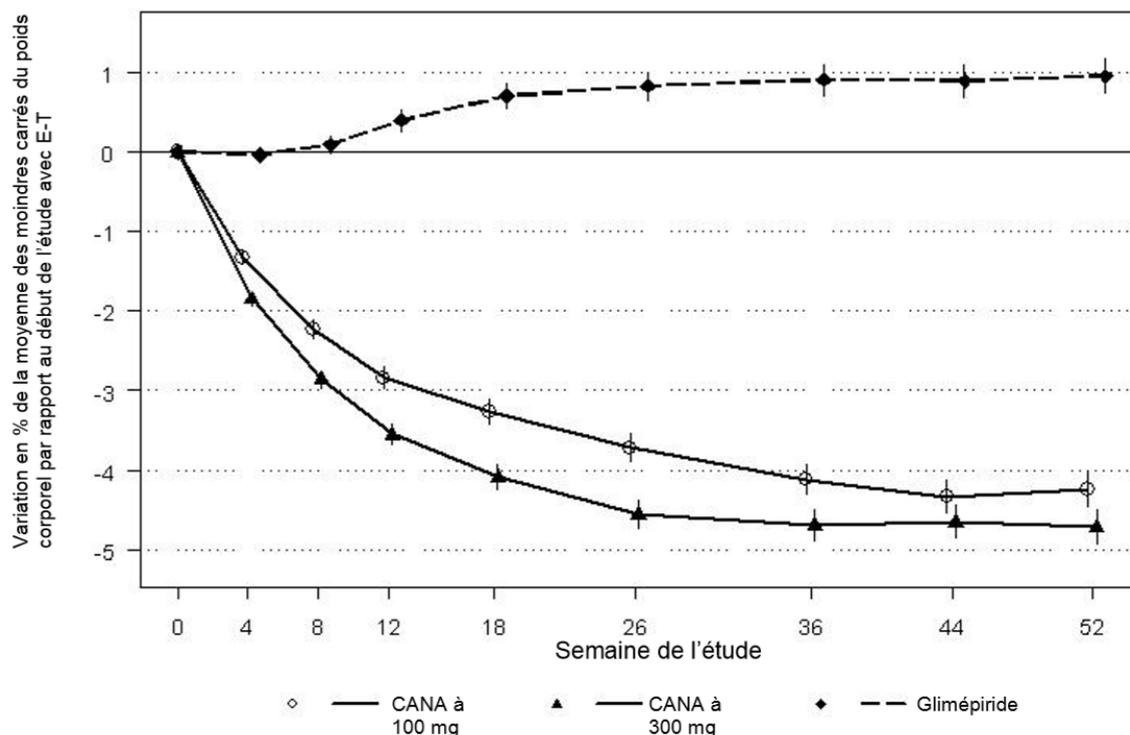


**Figure 25: Variations moyennes par rapport au début de l'étude du taux d'HbA1c (%) sur une période de 52 semaines dans une étude comparant la canagliflozine au glimépiride en traitement d'appoint à la metformine [27]**

Après 52 semaines, une baisse de la valeur d'HbA1c par rapport à la valeur initiale a été observée dans les trois groupes, soit de -0,82 % pour la canagliflozine 100 mg, -0,93 % pour la canagliflozine 300 mg et -0,81 % pour la glimépiride (Tableau V et Figure 25).

La variation de l'HbA1c sous l'effet de la canagliflozine, en comparaison au glimépiride démontre une non-infériorité de la canagliflozine à 100 mg (une différence de -0,01 % entre les deux) et une supériorité de la canagliflozine à dose de 300 mg (une différence de -0,12 % entre les deux). Cependant, il s'agit de différences qui n'apparaissent pas comme statistiquement significatives (Tableau V).

En revanche, le nombre d'hypoglycémie avec la canagliflozine 100 et 300 mg n'est significativement inférieur qu'en présence du glimépiride. Les résultats figurent dans le Tableau V ci-dessus.



**Figure 26 : Variations moyennes par rapport au début de l'étude du poids corporel sur une période de 52 semaines dans une étude comparant la canagliflozine au glimépiride en traitement d'appoint à la metformine [27]**

Comme on peut le voir sur la Figure 26 et le Tableau V, les deux doses de canagliflozine ont démontrés une réduction statistiquement significative du poids, avec une diminution du poids corporel à 52 semaines de 5,2 % ( $p < 0,001$ ) dans le groupe canagliflozine 100 mg et de 5,7 % ( $p < 0,001$ ) dans le groupe canagliflozine 300 mg par rapport au glimépiride. [39]

En conclusion de ces deux études, la canagliflozine 100 mg et 300 mg a su démontrer son efficacité en association avec la metformine.

En comparaison avec un placebo, il a été observé une réduction statistiquement significative de la valeur d'HbA1c, du poids corporel et de la tension artérielle après 26 semaines.

En revanche, en comparaison avec la glimépiride (sulfamide hypoglycémiant), il n'a pas été démontré une diminution statistiquement significative de la canagliflozine 300 mg pour la valeur d'HbA1c. Par contre, la canagliflozine offre un avantage significatif pour la perte de poids et l'incidence des hypoglycémies par rapport au glimépiride.

Ces résultats d'études confortent l'intérêt de l'utilisation de la canagliflozine comme une option thérapeutique viable pour les patients qui n'obtiennent pas un contrôle glycémique suffisant avec la metformine.

### 4.3. Efficacité de la Canagliflozine en trithérapie

L'efficacité de la Canagliflozine a été évaluée dans deux études de phase III randomisées, en double aveugle et multicentrique internationale (85 centres dans la 1<sup>ère</sup> étude et 140 dans la 2<sup>ème</sup>) entre les années 2010 et 2012.

L'objectif principal de ces études cliniques était d'évaluer, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant, l'efficacité de la trithérapie canagliflozine/metformine/sulfamide hypoglycémiant par rapport à : [31]

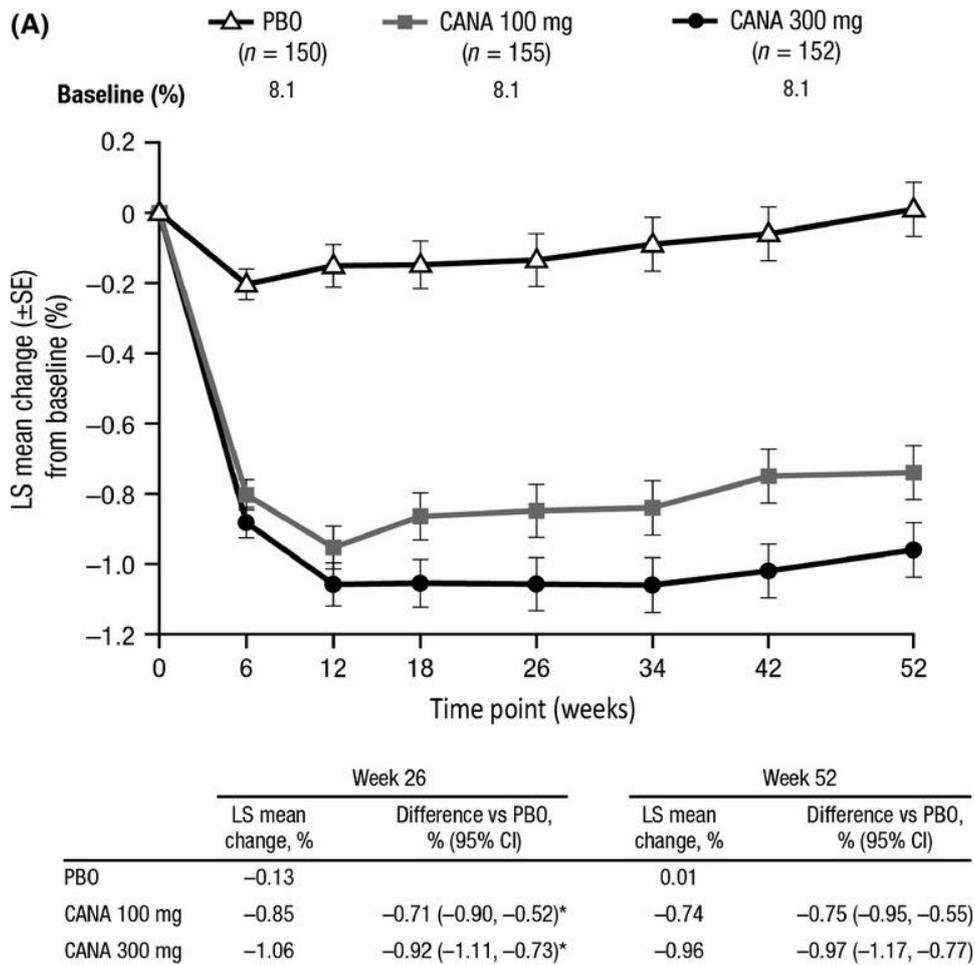
- L'association placebo/metformine/sulfamide hypoglycémiant après 26 semaines de traitement dans l'étude n°1 [40]
- L'association sitagliptine/metformine/sulfamide hypoglycémiant après 52 semaines de traitement dans l'étude n°2 [41]

L'étude n°1 a regroupé 469 patients dont le contrôle glycémique était inadéquat (taux d'HbA1c entre 7 % à 10,5 %) avec un traitement par metformine (2 000 mg/jour ou au moins 1500 mg/jour) en association avec un sulfamide hypoglycémiant.

157 d'entre eux ont reçu 100 mg de canagliflozine et 156 ont reçu 300 mg de canagliflozine ou un placebo une fois par jour pendant une période de base de 26 semaines avec une prolongation de 26 semaines.

Le critère d'évaluation principal dans cette étude était la variation du taux d'HbA1c à la 26<sup>ème</sup> semaine.

La variation de la glycémie à jeun, du poids corporel et de la tension artérielle (semaine 26 et 52) font partie des critères d'évaluation secondaire.

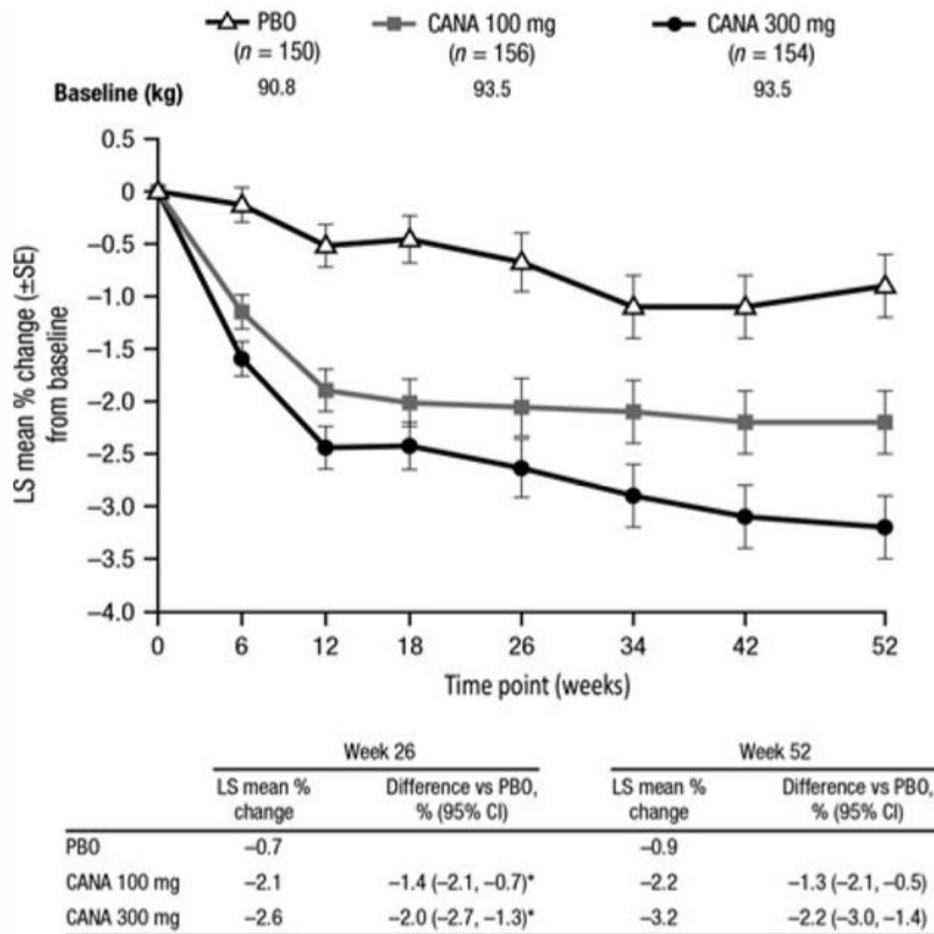


PBO : Placebo  
 CANA : Canagliflozine  
 LS : Least Squares (moindres carrés)  
 SE : Standard Error  
 CI : Confidence Interval. \* $p < 0.001$  par rapport au placebo

**Figure 27 : Variations moyennes et résultats du pourcentage d'HbA1c à la semaine 26 et 52 de l'étude clinique comparant la canagliflozine en trithérapie a un placebo [40]**

Après 26 semaines, le pourcentage d'HbA1c a été significativement réduit avec la canagliflozine 100 et 300 mg comparé au placebo (-0,85 %, -1,06 % et -0,13 % ;  $p < 0,001$ ).

Cependant, ces réductions n'ont pas été statistiquement significatives à la semaine 52 (-0,74 %, -0,96 % et 0,01 %) (Figure 27)



PBO : Placebo  
 CANA : Canagliflozine  
 LS : Least Squares (moindres carrés)  
 SE : Standard Error  
 CI : Confidence Interval. \* $p < 0.001$  par rapport au placebo

**Figure 28 : Variations moyennes et résultats du pourcentage de poids corporel à la semaine 26 et 52 de l'étude clinique comparant la canagliflozine en trithérapie à un placebo [40]**

Comme on peut le voir sur la Figure 28, la canagliflozine à dosage quotidien de 100 mg et 300 mg a diminué de façon significative le poids corporel par rapport au placebo à la semaine 26 (-2,1 %, -2,6 % et -0,7 % ;  $p < 0,001$ ). A la semaine 52, ces réductions se sont poursuivies mais de façon non significatives (Figure 28).

Des baisses de la tension artérielle systolique ont été observées avec la canagliflozine 100 et 300 mg (-2,2 mmHg et -1,6 mmHg) par rapport au placebo.

Au cours de l'étude n°2, 755 patients ayant un diabète de type 2 mal contrôlé (HbA1c de 7 % à 10 %) avec une bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant ont participé.

Le but de cette étude consistait à évaluer l'efficacité de la canagliflozine 300 mg comparativement à la sitagliptine 100 mg (inhibiteur de la DPP-4), toutes deux en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant pendant une durée de 52 semaines.

L'objectif principal était la variation de la valeur d'HbA1c à la semaine 52.

Les objectifs secondaires comprenaient la variation du poids corporel, de la glycémie à jeun et de la tension artérielle à la 52<sup>ème</sup> semaine.

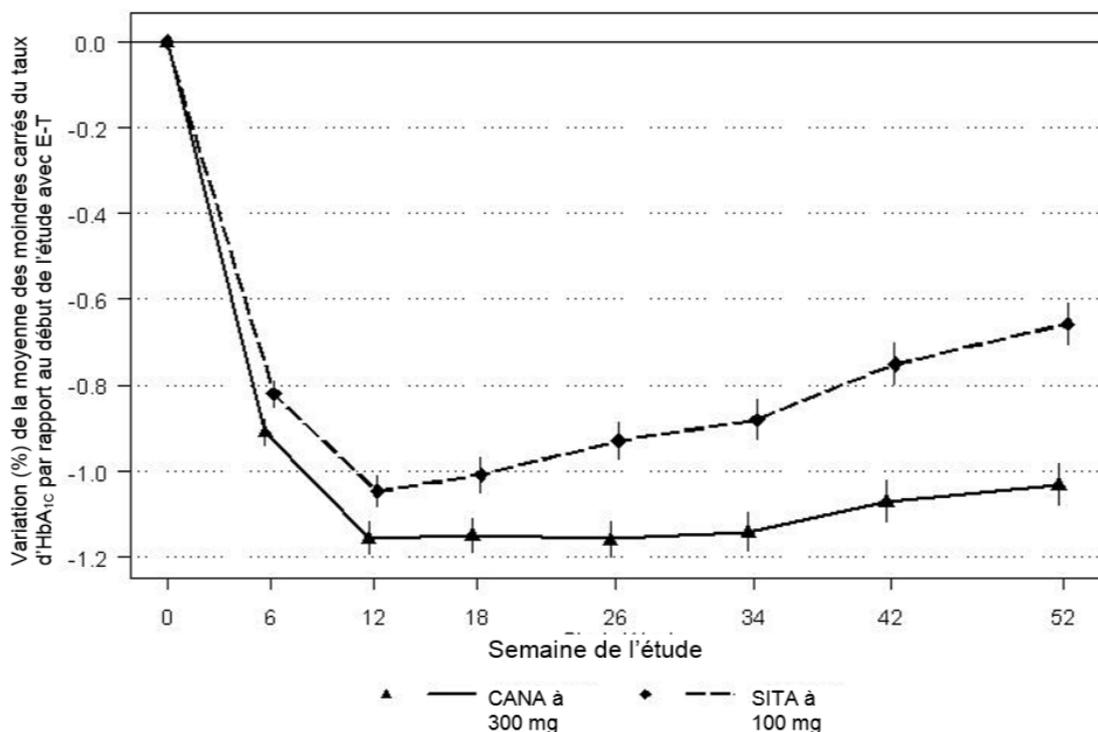
**Tableau VI: Résultats de l'étude clinique de 52 semaines comparant INVOKANA® (canagliflozine) à la sitagliptine en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant [27]**

<b>Paramètre d'efficacité</b>	<b>INVOKANA® à 300 mg + metformine et sulfonylurée (n = 377)</b>	<b>Sitagliptine à 100 mg + metformine et sulfonylurée (n = 378)</b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	8,12	8,13
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,03	-0,66
Différence par rapport à la sitagliptine (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,37 <sup>2</sup> (-0,50; -0,25)	s.o. <sup>4</sup>
<b>Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA1c &lt; 7 %</b>	47,6	35,3
<b>Glycémie à jeun (mmol/l)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	9,42	9,09
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,66	-0,32
Différence par rapport à la sitagliptine (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,34 (-1,66; -1,01)	s.o. <sup>4</sup>
<b>Poids corporel</b>		
Valeur initiale (moyenne) en kg	87,6	89,6
Variation en % par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-2,5	0,3
Différence par rapport à la sitagliptine (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-2,8 <sup>3</sup> (-3,3; -2,2)	s.o. <sup>4</sup>

<sup>2</sup> A rempli le critère prédéfini de non-infériorité par rapport à la sitagliptine (la limite supérieure de l'IC à 95 % de la différence observée entre les groupes est inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de < 0,3 %). Les résultats d'une évaluation prédéfinie indiquaient que la limite supérieure de l'IC 95 % pour INVOKANA® à 300 mg était < 0, ce qui signifie que le traitement par INVOKANA® à 300 mg a entraîné une réduction supérieur ( $p < 0,05$ ) du taux d'HbA1c par rapport à la sitagliptine.

<sup>3</sup>  $p < 0,001$

<sup>4</sup> s.o = sans objet



**Figure 29 : Variation moyenne par rapport au début de l'étude du taux d'HbA1c (%) sur une période de 52 semaines dans une étude comparant la canagliflozine 300 mg à la sitagliptine en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant [27]**

Après 52 semaines de traitement, la canagliflozine 300 mg a prouvé sa non-infériorité par rapport à la sitagliptine vis-à-vis de la diminution de l'HbA1c. En effet, d'après le Tableau VI et la Figure 29 ci-dessus, à la 52<sup>ème</sup> semaine, on observe bien une baisse de la valeur d'HbA1c de -1,03 pour la canagliflozine 300 mg et de -0,66 pour la sitagliptine 100 mg. Cependant, cette baisse est statistiquement non significative par rapport à la baisse induite par la sitagliptine.

Comparativement aux patients traités sous sitagliptine 100 mg, les patients traités sous canagliflozine 300 mg ont présenté une réduction significativement plus importante du poids corporel après 52 semaines (-2,5 % vs 0,3 ;  $p < 0,001$ ) (Tableau VI).

Une baisse statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) de la tension artérielle systolique (-5,9 mmHg) a été démontrée avec la canagliflozine 300 mg par rapport à la sitagliptine 100 mg. [41]

La hausse du nombre d'épisodes d'hypoglycémie a été comparable dans les deux groupes traités par la canagliflozine 300 mg et la sitagliptine au cours de cette étude, ce qui concorde avec la hausse attendue des épisodes d'hypoglycémie lorsqu'un agent qui induit peu d'hypoglycémie est associé avec un sulfamide hypoglycémiant. [27]

Dans ces deux études cliniques, la canagliflozine en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, a su prouver son efficacité dans l'amélioration du contrôle glycémique et de la réduction du poids corporel et de la tension artérielle.

Ces résultats positifs suggèrent que la canagliflozine pourrait être un outil thérapeutique intéressant à associer chez les patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine et sulfamide hypoglycémiant.

## 5. Données cliniques sur la sécurité cardiovasculaire et rénale : CANVAS et CANVAS-R

A ce jour, l'objectif principal du traitement du diabète de type 2 n'est pas seulement la diminution de la glycémie, mais aussi la prévention de la mortalité et des complications cliniques liées à la maladie.

Le diabète de type 2 est associé à une morbidité et mortalité élevées, principalement de causes cardiovasculaires et rénales.

En 2015, l'étude « EMPAgliflozin cardiovascular OUTCOME event trial in type 2 diabetes mellitus patients » (EMPA-REG OUTCOMES) [42] de phase III démontre que l'empagliflozine est capable de réduire significativement le risque de décès de cause cardiovasculaire de 38 % par rapport à un placebo.

En 2017, la sécurité et les bénéfices cardiovasculaires et rénaux de la canagliflozine sont également démontrés dans le programme CANVAS. [43]

### 5.1. Présentation de l'étude

Ce programme se compose de deux études de phase III randomisées, en double aveugle et multicentriques internationales (667 centres dans 30 pays) :

- L'essai « CANagliflozine cardioVascular Assessment Study » (CANVAS) : étude de la sécurité cardiovasculaire de la canagliflozine comparée à un placebo.
- L'essai « CANagliflozine cardioVascular Assessment Study Renal » (CANVAS-R) : étude de la protection rénale de la canagliflozine par rapport à un placebo.

L'objectif principal de cette étude était de comparer par rapport à un placebo, la survenue d'Evènements Cardiovasculaires Indésirables Majeurs (ECIM) (le décès cardiovasculaire, l'IDM non mortel et l'AVC non mortel) chez des diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire traités par canagliflozine.

Au total 10 142 participants (4330 dans CANVAS et 5812 dans CANVAS-R) ont été suivis pendant une période moyenne de 3,6 années.

Les participants à l'étude CANVAS ont été répartis au hasard (selon une répartition 1:1:1) pour recevoir 300 mg de canagliflozine, 100 mg de canagliflozine ou le placebo correspondant, à une posologie d'une fois par jour.

Les participants à l'étude CANVAS-R, quant à eux, ont été répartis au hasard (selon la répartition 1:1) pour recevoir la canagliflozine à une dose initiale de 100 mg par jour, avec

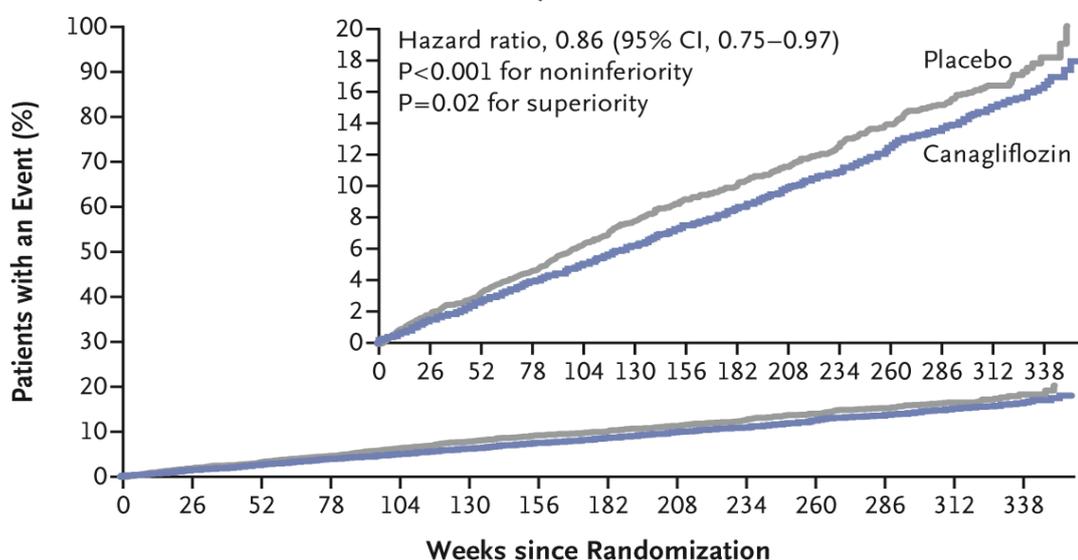
possibilité d'augmenter à 300 mg à partir de la 13<sup>ème</sup> semaine, ou le placebo correspondant, à une posologie d'une fois par jour. [43]

Le critère primaire de jugement de cette étude était la survenue d'ECIM (le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel et l'accident vasculaire cérébral non mortel) pendant la durée de l'étude.

Les critères secondaires étaient la survenue de décès quel que soit la cause (IDM, AVC), d'une hospitalisation pour n'importe quelle cause ou pour insuffisance cardiaque, la progression d'albuminurie et d'autres.

## 5.2. Données cliniques cardiovasculaires

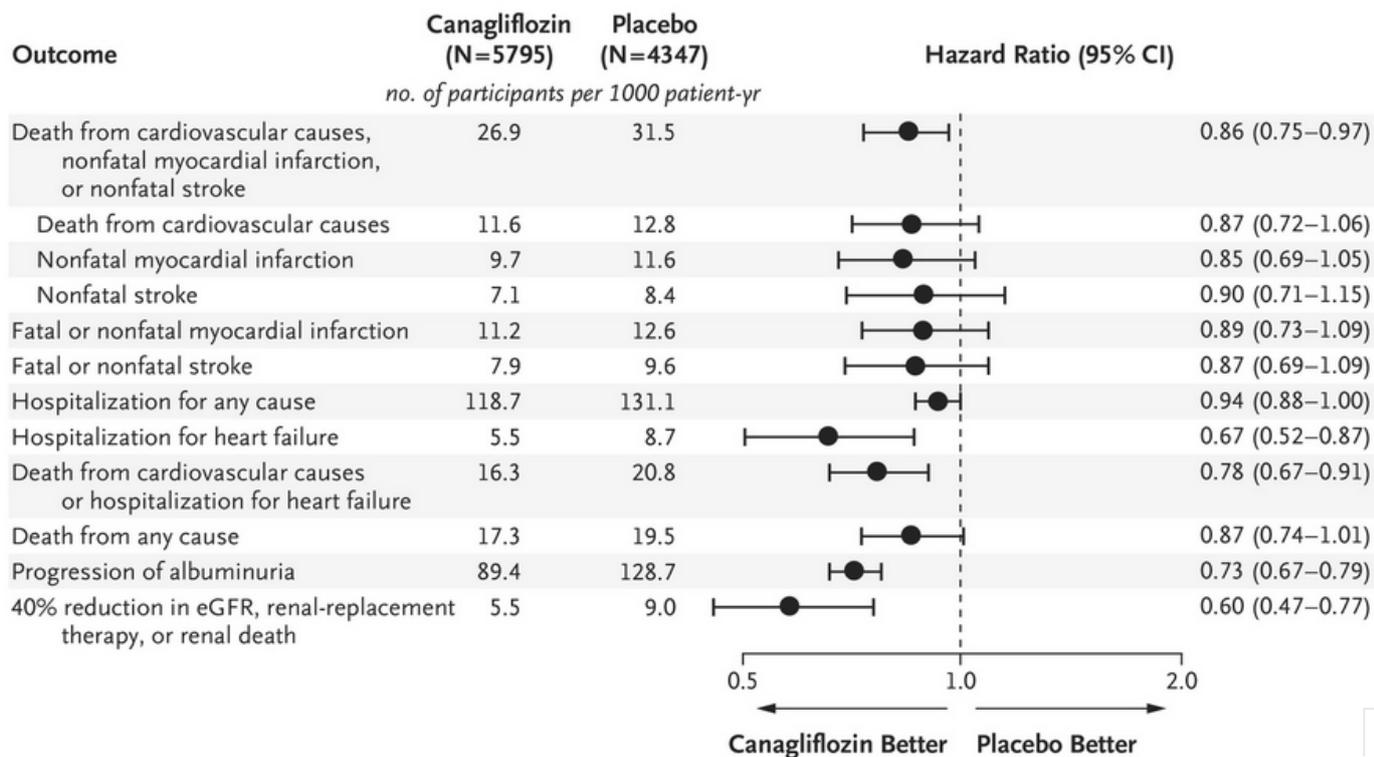
### Death from Cardiovascular Causes, Nonfatal Myocardial Infarction, or Nonfatal Stroke



**Figure 30 : Résultats des ECIM du programme CANVAS [43]**

Comme on peut le voir sur les Figures 30 et 31, le groupe ayant administré la canagliflozine a présenté moins d'ECIM que le groupe ayant pris le placebo (26,9 par rapport à 31,5 participants ayant présenté un évènement pour 1 000 patients-années ; Hazard Ratio de 0,86 ; IC à 95 %, 0,75 à 0,97 ;  $p < 0,001$  pour la non-infériorité ;  $p = 0,02$  pour la supériorité).

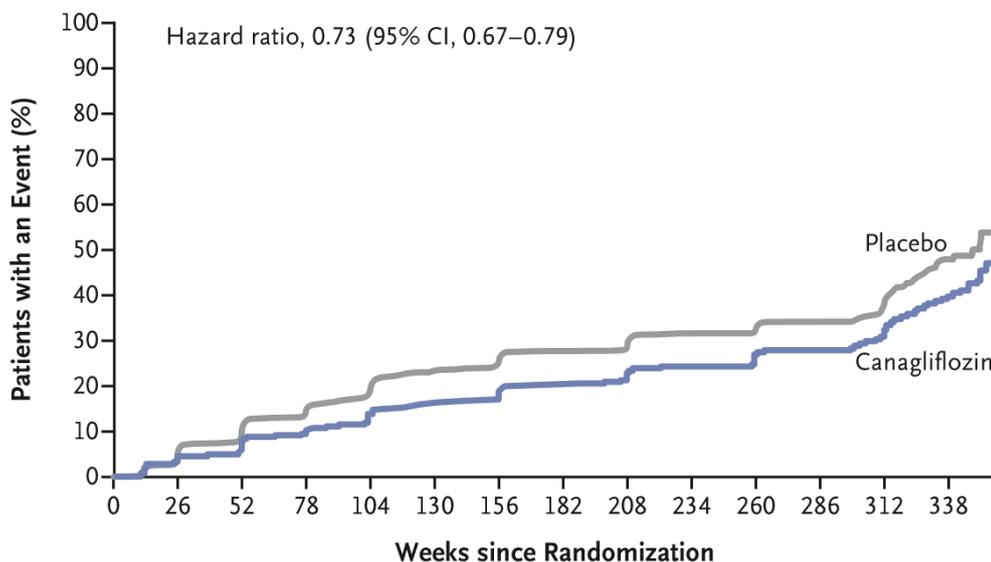
Il est également observé que les patients sous canagliflozine présentent un risque moindre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (5,5 contre 8,7 patients ayant présenté un évènement pour 1 000 patients-années ; Hazard Ratio de 0,67 ; IC à 95%, 0,52 à 0,87) (Figure 31).



**Figure 31 : Effets de la canagliflozine sur les événements cardiovasculaires, rénaux, hospitaliers et mortels dans le cadre du programme CANVAS [43]**

### 5.3. Données cliniques rénales

#### Progression of Albuminuria



**Figure 32 : Résultats rénaux du programme CANVAS [43]**

La progression de l'albuminurie a été moins fréquente chez les participants recevant la canagliflozine que chez ceux recevant le placebo (89,4 contre 128,7 participants ayant présenté un évènement pour 1000 patients-années) ; Hazard Ratio de 0,73 ; IC à 95%, 0,67 à 0,79) [43] (Figures 31 et 32).

## 5.4. Résultats des effets indésirables survenus pendant l'étude

**Tableau VII : Proportions d'évènements indésirables au cours du programme CANVAS [43]**

Event	Canagliflozin	Placebo	P Value†
	<i>event rate per 1000 patient-yr</i>		
All serious adverse events	104.3	120.0	0.04
Adverse events leading to discontinuation	35.5	32.8	0.07
Serious and nonserious adverse events of interest recorded in the CANVAS Program			
Acute pancreatitis (adjudicated)	0.5	0.4	0.63
Cancer			
Renal cell	0.6	0.2	0.17
Bladder	1.0	1.1	0.74
Breast	3.1	2.6	0.65
Photosensitivity	1.0	0.3	0.07
Diabetic ketoacidosis (adjudicated)	0.6	0.3	0.14
Amputation	6.3	3.4	<0.001
Fracture (adjudicated)‡			
All	15.4	11.9	0.02
Low-trauma	11.6	9.2	0.06
Venous thromboembolic events	1.7	1.7	0.63
Infection of male genitalia§	34.9	10.8	<0.001
Serious and nonserious adverse events of interest collected in CANVAS alone¶			
Osmotic diuresis	34.5	13.3	<0.001
Volume depletion	26.0	18.5	0.009
Hypoglycemia	50.0	46.4	0.20
Acute kidney injury	3.0	4.1	0.33
Hyperkalemia	6.9	4.4	0.10
Urinary tract infection	40.0	37.0	0.38
Mycotic genital infection in women	68.8	17.5	<0.001
Severe hypersensitivity or cutaneous reaction	8.5	6.1	0.17
Hepatic injury	7.4	9.1	0.35
Renal-related (including acute kidney injury)	19.7	17.4	0.32

\* Analyses were performed on data from the on-treatment data set (patients who had a safety outcome while they were receiving canagliflozin or placebo or within 30 days after discontinuation of the drug or placebo), except for fracture, amputation, cancer, and diabetic ketoacidosis outcomes, which included all events at any time point in all patients who underwent randomization and received at least one dose of canagliflozin or placebo.

† P values were estimated from Cox regression models.

‡ Low-trauma fracture was the prespecified primary fracture outcome, and all fracture was a secondary outcome.

§ Infection of male genitalia included balanitis, phimosis, and events leading to circumcision.

¶ For these adverse events, the annualized incidence rates are reported with data from CANVAS alone through January 7, 2014, because after this time, only serious adverse events or adverse events leading to discontinuation were collected. In CANVAS-R, only serious adverse events or adverse events leading to discontinuation were collected. Owing to the differences between the two trials in methods of collection of the data, an integrated analysis of these adverse events is not possible.

Comme le montre le Tableau VII, les effets indésirables graves étaient moins fréquents chez les participants recevant la canagliflozine que chez ceux ayant reçu le placebo (104,3 contre 120,0 participants ayant présenté un effet indésirable pour 1 000 patients-années) [43]

Cependant, le groupe sous canagliflozine a démontré un nombre d'amputations significativement plus élevé que le groupe sous placebo (6,3 contre 3,4 participants avec amputation pour 1 000 années-patients ;  $p < 0,001$ ) (Tableau VII).

Des risques déjà connus d'évènements indésirables comme les infections génitales, la déplétion volémique ont également été observés (Tableau VII).

En résumé, le programme CANVAS a montré que parmi les patients atteints de diabète de type 2 qui possèdent un risque accru de maladies cardiovasculaires, les patients traités par la canagliflozine présentaient un risque significativement plus faible de décès d'origine cardiovasculaire, d'IDM non fatal ou d'AVC non fatal que ceux ayant reçu le placebo. [47]

Il a été également démontré durant cette étude, que les patients sous canagliflozine présentaient un risque moindre de progression d'albuminurie et de perte importante de la fonction rénale comparativement au groupe de patients sous placebo. Malgré que ces résultats ne soient pas statistiquement significatifs selon l'étude, cela confirme quand même la possibilité d'un effet protecteur rénal des gliflozines chez le patient diabétique de type 2.

Les effets indésirables observés dans le cadre de ce programme CANVAS concordent avec le profil d'innocuité déjà connu de la canagliflozine et des autres inhibiteurs du co-transporteur SGLT-2. [47]

En revanche, le taux important d'amputation est une nouvelle découverte pour laquelle le mécanisme est inconnu.

## 6. Effets indésirables

Pour déterminer le profil de tolérance et de sécurité de la canagliflozine, deux grands types de données-sources ont été analysés :

- Les essais cliniques contrôlés de phase III, mais aussi le grand essai de sécurité cardiovasculaire (CANVAS), du fait du nombre important de sujets et de la longue durée d'exposition (3-4 ans)
- Les rapports de pharmacovigilance auprès des agences réglementaires. [35]

➤ *De par le mécanisme d'action spécifique des inhibiteurs SGLT2 (majoration de la glycosurie avec effet diurétique), certaines manifestations indésirables peuvent être tout de suite redoutées :*

### 6.1. Infections urogénitales

L'élévation du glucose dans les urines favorise la prolifération des bactéries. La canagliflozine peut donc entraîner des infections urinaires mais aussi génitales.

Les infections urinaires sont peu fréquentes comparées aux infections génitales qui, elles, sont plus répandues chez les patients sous canagliflozine.

Dans les essais cliniques de phase III :

- des infections génitales, de type mycoses ou vulvo-vaginites (inflammation de la vulve et parfois du vagin) ont été signalées chez 10,4 % et 11,4 % chez des femmes traitées par la canagliflozine 100 mg et 300 mg comparativement à 3,2 % des femmes sous placebo. [27]
- des cas de balanites (inflammation du gland et du pénis) chez 4,2 % et 3,7 % des hommes ayant pris la canagliflozine 100 mg et 300 mg ont été observés, en comparaison à 0,6 % des hommes sous placebo. [27]

Ces infections génitales surviennent majoritairement lors des premiers mois de traitement. Elles sont généralement bénignes, facilement traitables et rarement récurrentes.

Cependant, d'après la revue « Prescrire », au milieu de l'année 2017, le centre de pharmacovigilance d'Uppsala (en Suède) a analysé 99 observations de prurits génitaux imputées à la dapagliflozine (FORXIGA®), la canagliflozine (INVOKANA®) et l'empagliflozine (JARDIANCE®). Pour la moitié des patients cela a conduit à l'arrêt du traitement. [44]

Ces effets indésirables génitaux ne sont pas catégorisés comme graves. Cependant, ils peuvent altérer la qualité de vie du patient jusqu'à conduire à l'arrêt du traitement.

## 6.2. Hypoglycémie

Au cours des études cliniques de phase III, des épisodes d'hypoglycémie ont été signalés plus fréquemment lorsque la canagliflozine était administrée en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline qu'avec un placebo.

En effet, du fait que l'inhibition de la canagliflozine n'interfère ni sur la production de glucose endogène en réponse à l'hypoglycémie, ni sur la stimulation de la sécrétion d'insuline, le risque d'hypoglycémie de la canagliflozine en monothérapie est très faible.

Par conséquent, il sera recommandé de réduire la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline s'ils sont associés à la canagliflozine dans le traitement du patient.

## 6.3. Baisse du volume intravasculaire

L'élévation d'excrétion de l'urine par la canagliflozine entraîne une perte d'eau et de sodium importante pouvant provoquer une baisse du volume intravasculaire et par conséquent une baisse du débit cardiaque et de la pression artérielle.

Cette déplétion volémique se manifeste par différents symptômes : hypotension orthostatique, déshydratation, syncopes.

Cet effet secondaire est plus fréquent chez :

- les patients âgés de plus de 65 ans
- les patients qui prennent comme traitement des diurétiques de l'anse ou des médicaments qui perturbent le système rénine-angiotensine-aldostérone
- les patients qui ont tendance à avoir une tension artérielle systolique basse

#### 6.4. Affection des reins

De par son mécanisme d'action agissant sur les reins, l'efficacité de la canagliflozine dépend de la fonction rénale.

C'est pour cela, qu'un traitement par canagliflozine ne doit pas être prescrit chez les patients présentant un DFG inférieur à 60 ml/min (insuffisance rénale modérée).

De plus, la canagliflozine est contre-indiquée chez les patients [27] :

- atteints d'insuffisance rénale dont le DFG est inférieur à 45 ml/min
- atteints de néphropathie terminale
- sous dialyse

D'autant plus qu'au cours des essais cliniques, une augmentation de la créatininémie et une diminution du DFG ont été observées avec la canagliflozine 100 et 300 mg. Ces variations ont généralement été constatées au cours des six premières semaines de traitement. Par la suite, les concentrations de créatininémie se sont rapprochées des valeurs initiales. [27]

➤ *Des manifestations indésirables, moins évidentes de prime abord, ont été également observées :*

#### 6.5. Acidocétose diabétique

Quelques cas d'acidocétose diabétique (une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence) ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par la canagliflozine et d'autres inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 au cours d'études cliniques et après commercialisation dans certains pays. [27]

Un risque accru d'acidocétoses a été rapporté dans CANVAS *versus* placebo, mais sans atteindre la signification statistique et avec une incidence très basse.

D'après la revue « Prescire », en mai 2015, l'agence du médicament aux Etats-Unis (FDA) a rapporté 20 notifications d'acidocétose diabétique imputées à une gliflozine chez les patients diabétiques de type 2 dans la majorité des cas. [45]

Certaines précautions, pour éviter l'apparition de cet effet secondaire grave, ont été rajoutées dans le Résumé des Caractéristiques de la canagliflozine [27] :

- En cas de symptômes non spécifiques tels que difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleurs abdominales, confusion, anorexie, soif excessive et fatigue inhabituelle ou somnolence, et ce, indépendamment du taux de glucose sanguin, le patient doit être évalué immédiatement pour s'assurer qu'il ne présente pas d'acidocétose diabétique et la canagliflozine doit être arrêtée rapidement.
- La canagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.
- La canagliflozine n'est pas indiquée, et ne doit pas être utilisée, chez les patients atteints de diabète de type 1.

➤ *A la suite de l'essai clinique CANVAS, une manifestation indésirable assez inattendue, a été notifiée :*

#### 6.6. Amputation d'un membre inférieur

Un risque d'amputation d'un membre inférieur a été découvert dans l'étude clinique CANVAS (6,3 contre 3,4 participants pour le placebo avec amputation pour 1 000 années-patients ;  $p < 0,001$ ).

Les amputations les plus fréquentes ont été observées au niveau du pied du patient diabétiques de type 2. Toutefois des amputations de la jambe ont également été signalées.

Depuis cette découverte, certaines mises en garde et précautions ont été rajoutées dans le Résumé des Caractéristiques de la canagliflozine [27] :

- Avant l'instauration d'un traitement par canagliflozine, il faudra tenir compte des antécédents d'amputation, de maladie vasculaire périphérique, de neuropathie et de pied diabétique du patient.
- En cas de symptômes alarmants tels que l'apparition d'une douleur, d'une sensibilité ainsi que des plaies ou des ulcères au niveau des membres inférieurs, l'administration de la canagliflozine devra être stoppée.

## IV. Place de inhibiteurs de SGLT2 dans l'arsenal des antidiabétiques oraux

Au cours de ces dernières années, les stratégies de prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 se sont enrichies de l'apport de nouvelles classes pharmacologiques, et en particulier celle des inhibiteurs du co-transporteur SGLT2.

Alors que la metformine représente toujours le médicament de premier choix par son excellent rapport bénéfices/risques et son faible coût, les inhibiteurs SGLT2 possèdent des perspectives intéressantes.

### 1. Bénéfices métaboliques des inhibiteurs de SGLT2

De par leur mécanisme d'action indépendant de la sécrétion résiduelle d'insuline ou de son action périphérique, les inhibiteurs SGLT2 peuvent agir quels que soient la qualité de la fonction des cellules  $\beta$  pancréatiques et le degré d'insulino-résistance.

Ceci explique le faible risque d'hypoglycémie sous cette classe médicamenteuse.

Les données des études cliniques de phase III ont démontré une efficacité hypoglycémiante assez constante et similaire quel que soit l'inhibiteur SGLT2 utilisé, avec une réduction d'HbA1c de 0,5 à 0,9 % en moyenne. [35]

Cet effet glycémique favorable s'accompagne d'une perte de poids de 2 à 4 kg en moyenne, expliquée par la perte calorique secondaire à la glycosurie.

Les inhibiteurs SGLT2 exercent aussi un effet bénéfique sur la pression artérielle du fait de l'augmentation de la natriurèse et de la diurèse osmotique induite par la glycosurie. En moyenne, ils induisent une réduction de 4,0 mm Hg de la pression artérielle systolique et une diminution de 1,6 mm Hg de la pression artérielle diastolique. [35]

### 2. Protection cardiovasculaire et rénale

Obéissant aux recommandations de la FDA aux Etats-Unis, les inhibiteurs de SGLT2, comme tous les autres antidiabétiques, ont dû prouver leur sécurité cardiovasculaire dans de grandes études prospectives contrôlées.

Les caractéristiques essentielles et les principaux résultats de ces trois essais sont résumés dans le Tableau VIII, ci-dessous. [35]

**Tableau VIII: Résumé des résultats des études de sécurité cardiovasculaire ayant testé un inhibiteur de SGLT2 versus placebo [35]**

Études	EMPA-REG OUTCOME [42]	CANVAS [43]	DECLARE-TIMI 58 [46]
Suivi médian (années)	3,1	3,6	4,2
Patients (n) iSGLT2 versus placebo	4 687 versus 2 333	5 795 versus 4 247	8 582 versus 8 578
Prévention CV secondaire versus primaire (%)	> 99 versus < 1	65 versus 35	40 versus 60
HbA <sub>1c</sub> moyenne (%)	8,1	8,2	8,3
Inhibiteur de SGLT2	Empagliflozine 10 ou 25 mg	Canagliflozine 100-300 mg	Dapagliflozine 10 mg
Critère primaire composite CV	MACE 3 points 0,86 [0,74–0,99] <i>p</i> < 0,001	MACE 3 points 0,86 [0,75–0,97] <i>p</i> = 0,02	MACE 3 points 0,93 [0,84–1,03] <i>p</i> = 0,17 ----- Autre critère primaire CV pré-spécifié (mortalité CV ou hospitalisation pour IC) 0,83 [0,73–0,95] <i>p</i> = 0,005
IDM	0,87 [0,70–1,09] <i>p</i> = 0,23	0,85 [0,69–1,05] <i>p</i> = NT	0,89 [0,77–1,01] <i>p</i> = NT
AVC	1,18 [0,89–1,56] <i>p</i> = 0,26	0,87 [0,69–1,09] <i>p</i> = NT	1,01 [0,84–1,21] <i>p</i> = NT
Mortalité CV	0,62 [0,49–0,77] <i>p</i> < 0,001	0,87 [0,72–1,06] <i>p</i> = NT	0,98 [0,82–1,17] <i>p</i> = NT
Mortalité globale	0,68 [0,57–0,82] <i>p</i> < 0,001	0,87 [0,74–1,01] <i>p</i> = 0,24	0,93 [0,82–1,04] <i>p</i> = NT
Hospitalisation pour IC	0,65 [0,50–0,85] <i>p</i> = 0,002	0,78 [0,67–0,91] <i>p</i> = NT (a)	0,73 [0,61–0,88] <i>p</i> = NT
Critère composite rénal	0,61 (b) [0,53–0,70] <i>p</i> < 0,001	0,60 (c) [0,47–0,77] <i>p</i> < 0,001	0,53 (d) [0,43–0,66] <i>p</i> = NT

Les résultats sont exprimés par le *hazard ratio* (HR) versus placebo [avec intervalles de confiance à 95 %]

- (a) Combiné à la mortalité CV
- (b) Progression vers la macroalbuminurie, doublement de la créatininémie, recours à la thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale.
- (c) Réduction soutenue du DFG ( $\geq 40\%$ ), recours à la thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale.
- (d) Diminution de 40 % du DFG, progression vers une insuffisance rénale terminale ou décès d'origine rénale.

AVC : accident vasculaire cérébrale ; CV : cardiovasculaire ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée ; iSGLT2 : inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 ; IC : insuffisance cardiaque ; IDM : infarctus du myocarde ; NT : non testé compte tenu de la séquence hiérarchique pré-spécifiée (positionné après la mortalité totale, non significative) ; MACE (« Major Adverse Cardiovascular Events 3 points ») : mortalité CV, IDM non fatals, AVC non fatals.

Plusieurs conclusions peuvent être tirées de ces trois études : [35]

- Ces trois essais ont rempli leur contrat principal vis-à-vis de la FDA, en démontrant la non-infériorité des différents inhibiteurs SGLT2 versus placebo et en prouvant, de fait, l'innocuité cardiovasculaire de cette classe médicamenteuse.

- Ces trois essais ont démontré une supériorité des différents inhibiteurs SGLT2 *versus* placebo en ce qui concerne le critère composite primaire (MACE 3 points équivalent à ECIM) (pour l'étude « Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 » (DECLARE-TIMI 58), seulement une réduction significative du co-critère de jugement primaire combinant la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été démontrée). Les trois essais ont également montré de façon concordante une forte réduction de l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (30 à 40 %).
- Il existe une remarquable correspondance des résultats en ce qui concerne la protection rénale, avec une réduction symétrique d'environ 40 %.  
Ces effets protecteurs rénaux viennent pondérer la notion selon laquelle les inhibiteurs SGLT2 ne seraient pas indiqués chez les patients possédant une réduction du DFG (limitation imposée initialement pour cause de perte relative d'efficacité dans le contrôle de la glycémie).

Malgré les différences dans les critères d'inclusion des patients et dans les résultats entre ces trois grandes études, la cohérence de l'ensemble des données en faveur d'un bénéfice cardiovasculaire et rénal important et spécifique indique que la classe des inhibiteurs SGLT2 n'apporte pas seulement un meilleur contrôle glycémique et tensionnel.

A ce jour, la classe des inhibiteurs SGLT2 est la classe médicamenteuse la plus investiguée en raison de leur grand intérêt vis-à-vis de différentes comorbidités atteignant le patient diabétique de type 2 (complications cardiovasculaires et néphropathies), et ce, quel que soit le traitement de base déjà mis en place.

Cette nouvelle option thérapeutique a déjà été reconnue comme choix préférentiel chez les patients diabétiques de type 2 en prévention cardiovasculaire secondaire, avec insuffisance cardiaque ou atteinte rénale, dans la prise de position de l'American Diabete Association-European Association for the Study of Diabetes (ADA-EASD) en 2018 et dans de nombreuses autres recommandations internationales.

D'après la Société Francophone du Diabète (SFD), le rapport bénéfices-risques des inhibiteurs SGLT2 apparaît aujourd'hui très favorable et la fréquence des effets indésirables rapportés ne devrait pas priver les patients français diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire ou rénal de cette nouvelle option thérapeutique.

# PARTIE III : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS L'ACCOMPAGNEMENT ET LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2 TRAITE SOUS GLIFLOZINES

Le diabète de type 2 est une maladie chronique en pleine progression. Ses conséquences en termes de complications et de mortalité nécessitent une mobilisation de tous les professionnels de santé.

Le pharmacien d'officine remplit un rôle tout au long du parcours de soins du patient, en passant de la prévention au dépistage et à l'éducation thérapeutique.

Il se situe au carrefour de la chaîne des soins et contribue par ses compétences à aider le patient dans la compréhension de sa maladie et à le motiver dans la prise de son traitement.

Dans cette 3<sup>ème</sup> partie, même si la commercialisation des inhibiteurs de SGLT2 n'est pas encore active en France, nous allons décrire les différents rôles et dispositions qu'un pharmacien d'officine devrait adopter dans la prise en charge du patient diabétique de type 2 traités sous gliflozines.

# I. Contexte réglementaire des gliflozines

## 1. Situation des inhibiteurs SGLT2 en France et en Europe

Actuellement (premier trimestre 2019), les inhibiteurs SGLT2 sont commercialisés dans plus de 80 pays à travers le monde, mais toujours pas en France en dépit des AMM qu'elles ont obtenue entre les années 2012 et 2014. [35]

Depuis leur AMM, la dapagliflozine, la canagliflozine et l'empagliflozine ont fait l'objet d'une étude par la Commission de la Transparence de l'HAS.

Celle-ci consiste à l'évaluation des différentes spécialités en vue d'un remboursement par l'Assurance maladie et de sa prise en charge à l'hôpital.

Pour cela, certaines études cliniques sur l'efficacité et l'innocuité des molécules ont été réétudiées et leur place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 a été discutée avec l'analyse de leur rapport bénéfices/risques.

Dans la conclusion des différents dossiers des gliflozines, écrit par la Commission :

- La canagliflozine a obtenu un SMR :
  - Important en bithérapie en association à la metformine et en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant
  - Modéré en trithérapie en association à la metformine et à l'insuline
  - Insuffisant en monothérapie, en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiantes ou à une insuline [31]
  
- La dapagliflozine a obtenu un SMR :
  - modéré en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant et en trithérapie avec la metformine associée à une insuline ou un sulfamide hypoglycémiant,
  - insuffisant en monothérapie, en bithérapie avec l'insuline, et en trithérapie avec la metformine associée à un inhibiteur de la DPP-4. [30]

- L'empagliflozine a obtenu un SMR :
  - Important en bithérapie avec la metformine et en trithérapie avec la metformine associée avec une insuline ou un sulfamide hypoglycémiant
  - Insuffisant en monothérapie et en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline. [33]

Cependant, la Commission de la Transparence considère à ce jour, dans l'attente d'une prochaine réévaluation, que la classe des gliflozines n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistant) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés.

D'après l'article R.163-5 du code de la Sécurité sociale, les médicaments qui n'apportent pas spécifiquement d'Amélioration du Service Rendu (ASMR V) ne seront inscrits sur la liste des médicaments remboursables que s'ils permettent d'alléger le coût global du traitement.

Le Comité des Produits de Santé a donc proposé aux fabricants un prix bien en deçà de ceux acceptés par les pays voisins pour ces molécules. Les industriels ont refusé cette proposition.

De ce fait, les gliflozines ne sont pas commercialisées en France alors qu'elles représentent de 3 à 8 % du marché des antidiabétiques hors insuline dans les pays limitrophes.

## 2. Conditions de prescription

Ces médicaments appartiennent à la liste I.

Leur prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en diabétologie, endocrinologie et médecine interne. Le renouvellement peut être fait par un médecin généraliste.

## II. Les différents rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge d'un patient diabétique de type 2 traité par une gliflozine

### 1. Rôle dans la prévention et le dépistage du diabète

Le pharmacien d'officine étant le professionnel de santé le plus accessible au public, a un rôle primordial dans la prévention et le dépistage du diabète de type 2.

A l'occasion de la journée mondiale du diabète, chaque année, le 14 novembre (Figure 33), il peut organiser un dépistage gratuit du diabète dans son officine. A la demande du patient, le pharmacien réalise un contrôle de la glycémie capillaire avec un lecteur de glycémie prévu à l'officine. Les patients dépistés devront par la suite confirmer le diagnostic du diabète par une prise de sang en laboratoire de biologie médicale.

Une semaine nationale de prévention au diabète est également organisée chaque année début juin par la Fédération Française des Diabétiques (Figure 33). Elle a pour objectif de sensibiliser le grand public aux facteurs de risque du diabète de type 2, et de l'informer sur les comportements à adopter afin de prévenir la maladie.

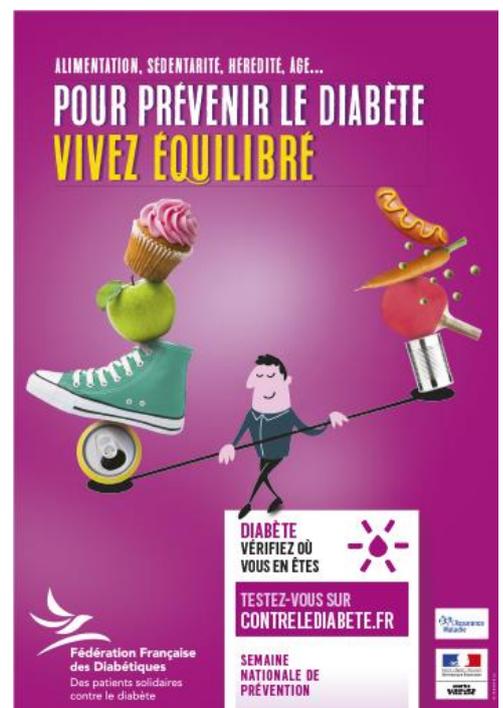


Figure 33 : Affiches journée mondiale du diabète et semaine prévention au diabète [47] [48]

## 2. Rôle d'accompagnement durant la prise en charge du patient diabétique de type 2 traité avec une gliflozine

Une fois le diagnostic du diabète de type 2 validé, le patient devra respecter dans un premier temps des règles hygiéno-diététiques (décrites en partie I de ce rapport). Si celles-ci ne suffisent pas, un traitement médicamenteux sera mis en place.

Le pharmacien d'officine est le spécialiste de la délivrance des médicaments.

Il doit, lors de sa dispensation, expliquer le plan de prise de chaque médicament, prévenir des effets secondaires éventuels et donner les conseils associés afin de favoriser le bon usage des médicaments délivrés. Il devra, par la suite, s'assurer de la bonne compréhension du traitement par le patient.

Le pharmacien dispose du Dossier Pharmaceutique (DP) de chaque patient grâce à sa carte vitale, qu'il peut consulter afin de vérifier la bonne observance du patient à son traitement.

Ce DP permet également de repérer et de prévenir des interactions médicamenteuses quelconques que le patient pourrait rencontrer pendant la prise de son traitement.

### 2.1. Prévention des effets indésirables

Quelques recommandations devraient être précisées lors de la délivrance d'une molécule de la famille des gliflozines :

- le patient devra être plus vigilant aux signes d'infections urinaires (polyurie, brûlure à la miction, fièvre, douleurs aux lombaires) et génitales (pertes inodores ou odorantes, démangeaisons, brûlure, rougeurs). Si celles-ci deviennent trop fréquentes et gênantes, le pharmacien réorientera le patient vers son médecin traitant afin qu'il prenne la décision de l'arrêt ou pas du traitement.
- un bilan rénal devra être effectué avant la mise en place du traitement et aussi régulièrement afin de vérifier la bonne fonctionnalité des reins.
- un bilan de l'état volémique du patient devra être fait avant l'instauration du traitement mais aussi pendant la prise en charge.

Il faudra être d'autant plus vigilant chez les patients de plus de 65 ans, traités sous diurétiques de l'anse ou des médicaments qui perturbent le système-angiotensine-aldostérone (inhibiteur de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine) et les patients qui ont tendance à avoir une tension artérielle systolique basse.

Il sera rappelé à ces patients les signes de déplétion volémique : hypotension orthostatique, déshydratation, syncopes.

- le patient devra avoir connaissance des symptômes qui pourraient révéler une acidocétose diabétique tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, difficulté à respirer, confusion, anorexie, soif excessive et fatigues inhabituelles.
- le patient devra adopter une hygiène soignée de ses pieds, surveiller les signes d'infection (douleur, rougeur, chaleur et gonflement) pouvant amener à une amputation.

## 2.2. Prévention des hypoglycémies et hyperglycémies

Le pharmacien pourra rappeler les signes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie que peut rencontrer le patient durant la prise de son traitement :

- les signes d'hypoglycémie : maux de tête, vertiges, tachycardie, sueurs, pâleur
- les signes d'hyperglycémie : polyurie (besoin fréquent d'uriner), polydipsie (besoin fréquent de boire), bouche sèche, somnolence, maux de ventre

Il est important que le patient diabétique de type 2 apprenne à repérer ces symptômes pour :

- gérer une crise d'hypoglycémie en mangeant un sucre rapide ou en s'injectant du glucagon
- être hospitalisé en cas de crise d'hyperglycémie afin d'être pris en charge rapidement

### 2.3. Précautions pour populations particulières

**Personnes âgées de plus de 65 ans :** comparativement aux patients plus jeunes, les patients âgés de 65 ans et plus, traités par gliflozines peuvent présenter plus d'effets secondaires liés à une baisse intravasculaire (hypotension et étourdissements orthostatiques, déshydratation etc) [27], mais aussi liés à une diminution de la fonction rénale.

**Femmes enceintes :** Il n'existe pas de données sur l'utilisation des gliflozines chez les femmes enceintes. Cependant, les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, notamment des retards d'ossification ou de développement rénal chez le rat.

Il est donc évident que les gliflozines sont contre-indiquées pendant la grossesse.

**Femmes qui allaitent :** on ignore encore si les gliflozines sont excrétées dans le lait maternel humain. Selon les données pharmacodynamiques et toxicologiques recueillies chez les animaux, les gliflozines seraient excrétées dans le lait.

Ils ne doivent donc pas être administrés pendant l'allaitement en raison d'un risque d'effets indésirables graves pouvant survenir chez le nourrisson. [27]

### 2.4. Interactions médicamenteuses

En termes d'interactions avec d'autres médicaments, le pharmacien pourra rappeler aux patients traités sous diurétiques et/ou antihypertenseurs d'être plus vigilant sur les signes de déshydratation et d'hypotension majorés par les gliflozines.

Les hypoglycémies, sont quant à elle, plus fréquentes en cas d'association avec une insuline ou un sulfamide hypoglycémiant.

# CONCLUSION

Le diabète est devenu une véritable « épidémie mondiale ». Sa prévalence ne cesse d'augmenter chaque année. L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la 7<sup>ème</sup> cause de décès dans le monde.

De nos jours, il est important d'utiliser des traitements qui, non seulement permettent une diminution de la glycémie, mais aussi préviennent la mortalité et les complications cliniques liées à la pathologie.

Pour un grand nombre de patients diabétiques de type 2, le traitement est souvent insuffisant, mal toléré ou diminue d'efficacité avec l'évolution de la maladie et ce, malgré l'existence de nombreuses classes d'antidiabétiques.

Depuis quelques années, une nouvelle classe médicamenteuse est entrée sur le marché mondial des antidiabétiques oraux, les inhibiteurs SGLT2 ou gliflozines.

Ils représentent une perspective intéressante grâce à leur mécanisme d'action indépendant de la sécrétion d'insuline. En augmentant l'excrétion urinaire du glucose, ils induisent une diminution de la glycémie, de la pression artérielle et favorise la perte de poids. De plus, ils ont prouvé lors d'essais cliniques récents, leurs effets protecteurs et bénéfiques sur la fonction cardiovasculaire et rénale.

Néanmoins, la présence de manifestations indésirables comme des infections urogénitales, des hypotensions orthostatiques et des risques d'acidocétoses et d'amputations pour certaines molécules, peuvent freiner son utilisation.

En France, cette nouvelle classe thérapeutique n'est pas encore mise en place, du fait, d'un avis défavorable à un remboursement par la Sécurité Sociale prononcée par la Commission de la Transparence de l'HAS.

Cependant l'étude, parue en mars 2019, de la Société Francophone du Diabète montre un rapport hautement favorable sur l'évaluation bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. De plus, la présence d'effets indésirables ne devrait pas priver les patients français diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire ou rénal de cette nouvelle option thérapeutique. [35]

Pour le moment aucune application de cette thèse n'est possible pour le pharmacien d'officine. Cependant, dans un contexte de croissance constante et conséquente du diabète de type 2, il ne fait aucun doute que les entreprises pharmaceutiques et l'HAS remettront

régulièrement leur décision en question. Le pharmacien d'officine aura alors toute sa place dans le parcours de soin du patient traité par inhibiteurs SGLT2. Son rôle sera essentiel pour prévenir des interactions médicamenteuses et des effets indésirables.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. Grimaldi, *Traité de diabétologie*, 2ème édition. Medecine-Sciences Flammarion, 2009.
- [2] S. User, « International Diabetes Federation diabetes atlas - Across the globe ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>.
- [3] « Diabète OMS ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- [4] Santé Publique France, « Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique », p. 8, 2018.
- [5] « La régulation de la glycémie ». 2011
- [6] Faculté de Médecine de Toulouse, « Physiopathologie du diabète de type 2 », nov-2018. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap04\\_DIABETE\\_TYPE2.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap04_DIABETE_TYPE2.pdf).
- [7] N. Chevalier et P. Fénichel, « Obésité, diabète de type 2 et perturbateurs endocriniens », *Presse Médicale*, vol. 45, n° 1, p. 88-97, janv. 2016.
- [8] « Diabètes et complications », *Centre Européen d'Etude du Diabète*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ceed-diabete.org/fr/le-diabete/diabete-et-complications/>.
- [9] P. King, I. Peacock, et R. Donnelly, « The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 48, n° 5, p. 643-648, nov. 1999.
- [10] « Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 352, n° 9131, p. 837-853, sept. 1998.
- [11] « Société Française d'Endocrinologie ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.s fendocrino.org/article/394/item-233-c-ndash-complications-degeneratives-et-metaboliques-du-diabete>.

- [12] J.-L Wémeau, B. Viallettes, et J.-L Schlienger, *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le praticien*, Elsevier Masson. 2014.
- [13] « VIDAL - HTA (hypertension artérielle) - Prise en charge ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/1640/hta\\_hypertension\\_arterielle/prise\\_en\\_charge/#d1894e295](https://www.vidal.fr/recommandations/1640/hta_hypertension_arterielle/prise_en_charge/#d1894e295).
- [14] Fédération Française des Diabétiques, « Ma glycémie ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/glycemie>.
- [15] « Haute Autorité de Santé - Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-contrrole-glycemique-du-diabete-de-type-2?xtmc=&xtcr=5](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-contrrole-glycemique-du-diabete-de-type-2?xtmc=&xtcr=5).
- [16] MECHELEN Agathe, « Apport des gliflozines dans la prise en charge du diabète de type 2 », Université de Lille, 2017.
- [17] « Alimentation », *Centre Européen d'Etude du Diabète*. [En ligne]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/traitements/alimentation/>.
- [18] « Répertoire des médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments>.
- [19] D. Vital Durand et C. Le Jeunne, *DOROSZ 2017 Guide pratique des médicaments*, 36ème édition. Maloine.
- [20] « Metformin Hydrochloride European Pharmacopoeia Identification Test C using Silica gel G TLC Plates », *Sigma-Aldrich*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/analytical-applications/tlc/metformin-identification.html>.
- [21] « Les antidiabetiques ». 2016
- [22] S. Faure, « Les insulinosécréteurs, sulfamides et glinides », *Actual. Pharm.*, vol. 56, n° 571, Supplement, p. 7-11, déc. 2017.
- [23] Professeur Montastruc-CHU Faculté de Médecine Toulouse, « Actualités 2014-2015 en Pharmacologie Clinique ». .

- [24] S. Faure, « Les incrétines », *Actual. Pharm.*, vol. 56, n° 571, Supplement, p. 13-17, déc. 2017.
- [25] « \*Antidiabétiques : Les points essentiels ». [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidiabetiques-les-points-essentiels>.
- [26] F. Beaud, M. Pruijm, A. Humbert, M. Burnier, et A. Zanchi, « Les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 comme nouveau traitement du diabète : aspects rénaux », *Rev. Médicale Suisse*, p. 5, 2015.
- [27] Janssen Inc. Résumé des Caractéristiques du Produit - INVOKANA ; 2018.
- [28] A. R. Forte, « Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs du SGLT-2 pour les diabétiques de type 2 obèses », p. 6, 2015.
- [29] AstraZeneca Canada Inc. Résumé des Caractéristiques du Produit - FORXIGA ; 2018.
- [30] Commission de la Transparence. Avis de la Commission de la Transparence - FORXIGA. HAS ; 2015.
- [31] Commission de la Transparence. Avis de la Commission de la Transparence - INVOKANA. HAS ; 2014.
- [32] Boehringer Ingelheim. Résumé des Caractéristiques du Produit - JARDIANCE ; 2019.
- [33] Commission de la Transparence. Avis de la Commission de la Transparence - JARDIANCE. HAS ; 2016.
- [34] Merck Canada Inc. Résumé des Caractéristiques du Produit - STEGLATRO ; 2018.
- [35] B. Bauduceau *et al.*, « Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2 », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 13, n° 2, p. 195-209, mars 2019.
- [36] K. Stenlöf *et al.*, « Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise », *Diabetes Obes. Metab.*, vol. 15, n° 4, p. 372-382, avr. 2013.
- [37] F. J. Lavalley-González *et al.*, « Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial », *Diabetologia*, vol. 56, n° 12, p. 2582-2592, déc. 2013.

- [38] W. T. Cefalu *et al.*, « Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 382, n° 9896, p. 941-950, sept. 2013.
- [39] C. Bolduc, B. Pharm, T. Lefebvre, B. Pharm, J. Turcotte, et B. Pharm, « Efficacité et innocuité de la canagliflozine comparativement au glimépiride comme traitement d'appoint pour les patients atteints de diabète de type 2 non stabilisé par la metformine : étude CANTATA-SU », p. 7, sept 2014.
- [40] J. P. H. Wilding *et al.*, « Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial », *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 67, n° 12, p. 1267-1282, déc. 2013.
- [41] G. Schernthaner *et al.*, « Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial », *Diabetes Care*, vol. 36, n° 9, p. 2508-2515, sept. 2013.
- [42] B. Zinman *et al.*, « Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes », *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, n° 22, p. 2117-2128, 26 2015.
- [43] B. Neal *et al.*, « Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes », *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, n° 7, p. 644-657, 17 2017.
- [44] La Revue Prescrire, « Gliflozines : prurits génitaux », n° N°407, p. Page 669, sept. 2017.
- [45] La Revue Prescrire, « Gliflozines : acidocétoses », n° N°383, p. Page 673, sept. 2015.
- [46] S. D. Wiviott *et al.*, « Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes », *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, n° 4, p. 347-357, janv. 2019.
- [47] Fédération Française des Diabétiques. « 14 novembre 2018 : Journée mondiale du diabète ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actions/journee-mondiale-du-diabete>.
- [48] Fédération Française des Diabétiques. « La semaine nationale de prévention du diabète 2018: pour prévenir le diabète, vivez équilibré ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actions/semaine-nationale-de-prevention>.

# TABLE DES ANNEXES

<b>Annexe 1 : Algorithme du traitement de diabète de type 2 selon les dernières recommandations de l'HAS [15].....</b>	<b>97</b>
--	-----------



**Vu, le Président du jury,**

Jean-Michel ROBERT

**Vu, le Directeur de thèse,**

Christine BOBIN-DUBIGEON

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

**Nom – Prénoms :** BELLIER Charlotte, Eve, Marie

**Titre de la thèse :** Les inhibiteurs de SGLT2 : nouveaux antidiabétiques ? Rôle futur du pharmacien d'officine

---

**Résumé de la thèse :**

Le diabète de type 2 est une pathologie en pleine expansion dans le monde. Cette maladie se définit par une hyperglycémie chronique associée à une insulino-résistance et une diminution de l'insulino-sécrétion. A long-terme, elle entraîne de graves complications (cécité, amputation, insuffisance rénale chronique, problèmes cardiovasculaires).

Les traitements antidiabétiques sont nombreux mais, dans l'immense majorité des cas, l'efficacité du traitement a tendance à diminuer et/ou à être de plus en plus mal toléré par le patient.

Les inhibiteurs SGLT2 sont arrivés sur le marché depuis quelques années et représentent, dans les pays où ils sont commercialisés, une vraie solution complémentaire aux traitements antidiabétiques. Grâce à leur mécanisme d'action innovant (augmentation de l'excrétion urinaire du glucose), ils induisent une diminution de la glycémie, de la pression artérielle et favorisent la perte de poids, cela, sans avoir d'influence sur la sécrétion d'insuline.

Ils ont prouvé lors d'études cliniques récentes leurs effets protecteurs et bénéfiques sur la fonction cardiovasculaire et rénale.

Ils sont actuellement non commercialisés en France, cependant, nous devons en tant que pharmacien d'officine comprendre son mécanisme et nous approprier cette classe médicamenteuse. Ceci afin d'être en mesure de conseiller le patient et de le prévenir des risques d'effets secondaires potentiels.

---

**MOTS CLES :** DIABETE DE TYPE 2, ANTIBIADÉTIQUES, INHIBITEUR SGLT2, ÉTUDES CLINIQUES, PHARMACIEN D'OFFICINE

---

**JURY :**

**PRESIDENT :** Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur Universitaire de Chimie thérapeutique  
Faculté de pharmacie de Nantes

**ASSESEURS :** Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences de Pharmacologie  
Faculté de pharmacie de Nantes  
Mme Charlotte HENAULT, Pharmacien d'officine, Nantes

---

**Adresse de l'auteur :** 95 rue de la Patouillerie, bâtiment 13, 44700 ORVAULT