

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022-2023

N° 30

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Eugénie LANSON, née le 10 janvier 1994 à Saint Jean de Braye

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 MAI 2023

**Comment l'empagliflozine a participé au changement de
paradigme de la prise en charge du diabète de type 2 ?**

JURY

Président :

Cécile Enguehard-Gueiffier, Pharmacien et Enseignant chercheur à l'Université de Tours

Membres :

Katel Hervé-Aubert, Pharmacie et Enseignant chercheur l'Université de Tours

Géraldine Lagrange, Associate Director Marketing chez Lilly France

Valérie Boissay, Pharmacien titulaire d'officine à La Ferté Saint Aubin (45)

Maylis Quedinel, Pharmacien réglementaire chez Glaxo Smith Kline France

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAIE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAIE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
UDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & Épidémiologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIostatistiques ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUF	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

***D'honorer** ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De ne jamais oublier** ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En aucun cas**, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De ne dévoiler** à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De faire preuve** de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De coopérer** avec les autres professionnels de santé ;*

***Que les Hommes** m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 30/05/23

L'étudiant

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

À ma présidente de Jury, Cécile Enguehard-Gueiffier je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury et de juger ce travail.

À mes directrices de thèse Katel Hervé-Aubert pour les heures de travaux pratiques de chimie-analytique durant mes études et pour votre disponibilité et vos conseils lors de la rédaction de cette thèse. Géraldine Lagrange, merci de m'avoir fait évoluer depuis le début et pour ta confiance dans la bienveillance pendant ses 2 ans. Merci à vous deux d'avoir accepté ce sujet.

Aux membres de mon jury, Valérie merci de m'avoir formé au sein de ta fidèle équipe et de m'avoir donné le gout de l'officine. Qui sait, peut-être un jour, j'y reviendrai ! Maÿlis de m'accompagner dans cette étape en tant qu'amie des plus fidèles. Je suis honorée que vous ayez accepté ma demande et de votre présence en tant que membre du jury.

À mes parents, je vous remercie d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir encouragée et soutenue pendant toutes mes études et même encore. Merci d'avoir toujours cru en moi.

A Léo pour ta vision critique, tes attentions et encouragements qui m'ont accompagné tout au long de ces années. En toute pudeur, merci pour ta présence au quotidien.

A mes collègues (et amis) pour leurs conseils et pour leur sympathie qui me permettent de travailler au quotidien pour des objectifs communs avec efficacité et bienveillance.

A ma famille, ma sœur, mes amis, pour leur présence, leur aide et leur soutien, les moments partagés, et ceux à venir.

Table des matières

Abréviations	9
Tableaux et figures.....	10
Introduction	11
I. Le diabète de type 2 : Généralités	12
A. Définition ³	12
B. Diagnostic.....	12
C. Epidémiologie	13
D. Les facteurs de risque	14
E. Physiologie et physiopathologie	15
1. Physiologie du métabolisme glucidique	15
a) Le glucose.....	15
b) Le pancréas	17
c) Les reins ¹⁹	21
2. Mécanisme physiopathologique du DT2 ²¹	23
a) L'insulinorésistance.....	24
b) L'insulinodéficience.....	26
c) Anomalie au niveau du rein	27
F. Complications.....	27
1. Micro-angiopathie ²⁷	28
a) Rétinopathie diabétique ^{28 29 30 31}	29
b) Néphropathie diabétique ^{32 33 34 35}	29
c) Neuropathie périphérique et végétative ³⁶	30
d) Pied diabétique ^{26 37}	31
2. Macro-angiopathies ^{4,26,27,38}	32
a) Atteintes Cardiaques ^{27,39,40}	33
b) Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ^{27,38,42}	34
c) Atteintes neurologiques centrales ^{43,44,45,46,47,48}	35
3. Complications métaboliques du diabète ^{26,27,49}	35
a) Le coma hyperosmolaire	35
b) Le coma acido-cétosique	36
4. Complications pouvant être liées au traitement du diabète.....	37
a) Hypoglycémie.....	37
b) Acidose lactique	38
5. Complications infectieuses ⁵²	39

G.	Surveillance glycémique.....	39
II.	Traitements.....	40
A.	Mesures hygiéno-diététiques	41
B.	Traitements antidiabétiques.....	42
a)	Metformine ^{54,55}	44
(1)	Mode d'action	44
(2)	Efficacité ⁵⁷	45
(3)	Effets indésirables, contre-indications et précaution d'emploi	45
(4)	Utilisation en pratique	45
b)	Les Inhibiteurs des alpha-glucosidases	46
(1)	Mode d'action	46
(2)	Efficacité.....	46
(3)	Effets indésirables, contre-indications et précaution d'emploi.....	46
(4)	Utilisation en pratique	47
c)	Les sulfamides hypoglycémiantes ^{57,60, 61, 62, 63}	47
(1)	Mode d'action	48
(2)	Efficacité.....	48
(3)	Effets indésirables, contre-indication et précaution d'emploi	48
(4)	Utilisation en pratique	48
d)	Les glinides	49
(1)	Mode d'action	49
(2)	Effets indésirables, contre-indication et précaution d'emploi	49
(3)	Effets indésirables	49
(4)	Utilisation en pratique	50
e)	Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4	50
(1)	Mode d'action	50
(2)	Efficacité.....	50
(3)	Effets indésirables, contre-indication et précaution d'emploi	51
(4)	Utilisation en pratique	51
f)	Les analogues du GLP-1	52
(1)	Mode d'action	52
(2)	Efficacité.....	52
(3)	Effets indésirables, contre-indication et précaution d'emploi	53
(4)	Utilisation en pratique	53
C.	Stratégie de prise en charge du diabète de type 2	54

III. Les inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT-2) : le cas de l'empagliflozine	57
A. L'empagliflozine	57
1. Mécanisme d'action.....	57
a) Physiologique	57
b) Action de l'empagliflozine.....	59
c) Chez le patient diabétique	60
2. Effets indésirables	61
a) Acidocétose diabétique	61
b) Infections génitales	61
c) Autres effets indésirables rares	62
3. Contre-indications et précautions d'emploi	62
4. Efficacité.....	62
B. L'accès au Marché.....	64
1. 2013 : Lancement dans le monde	64
2. 2014 : refus de mise sur le marché	66
3. 2015 : Empareg Outcome	68
a) Effets cardiovasculaires.....	68
b) Effet rénal.....	72
c) Début du changement de paradigme	73
4. 2020 : réévaluation HAS.....	75
IV. Conclusion.....	79
V. Bibliographie	80

Abréviations

AA.....	acides aminés
ADA	american diabetes association
ADO	antidiabétiques oraux
AIT	accident ischémique transitoire
AMM	autorisation de mise sur le marché
AOMI	artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ASMR.....	amélioration du service médical rendu
ATP	adénosine tri-phosphate
AVC.....	accident vasculaire cérébral
BNP	brain natriuretic peptid
CEPS	comité économique des produits de santé
CT	commission de la transparence
DFG.....	débit de filtration glomérulaire
DID.....	diabète insulino-dépendant
DNID	diabète non insulino-dépendant
DPP-4.....	dipeptidylpeptidase-4
DT1	diabète de type 1
DT2	diabète de type 2
EASD	european association for the study of diabetes
FEVG	fraction d'éjection du ventricule gauche
GIP.....	glucose-dependent insulintropic peptide
GLP-1	glucagon-like peptide-1
GLP1 RA.....	agonistes du récepteur du GLP-1
HAS.....	haute autorité de santé
HbA1c.....	hémoglobine glyquée
HGPO.....	hyperglycémie provoquée par voie orale
HTA.....	hypertension artérielle
IDM.....	infarctus du myocarde
iDPP4.....	inhibiteurs de DPP4
IGA.....	inhibiteurs des alphaglucosidases
IMC.....	indice de masse corporelle
IPS.....	index de pression systolique
i-SGLT2	inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2
IV	voie intraveineuse
OMS.....	organisation mondiale de la santé
SFD	société francophone du diabète
SGLT	sodium glucose linked transporters
SGLT1	sodium glucose linked transporter 1 protein
SMR	service médical rendu
SU	sulfamides hypoglycémiants
TG	triglycérides
UKPDS	United Kingdom prospective diabetes study
Uncam	union nationale des caisses d'assurance maladie

Tableaux et figures

Tableau I : Correspondance entre la glycémie moyenne et le taux d'HbA1c	40
Tableau II : Tableau comparatif des différents antidiabétiques	54
Tableau III : Évaluations par la CT de JARDIANCE 10mg et 25mg® (empagliflozine)	64
Tableau IV : Résultats du critère principal (critère composite 3P-MACE) et de ses composantes.....	71
Figure 1 : Mécanismes d'utilisation, stockage, synthèse et déstockage du glucose	17
Figure 2 : Régulation de la glycémie	20
Figure 3 : La réabsorption de glucose et de sodium dans le sang, au niveau du tubule proximal du rein	22
Figure 4 : Régulation de la glycémie et rôle du rein	23
Figure 5 : Coexistence de 2 anomalies : insulino-résistance et insulino-déficience	24
Figure 6 : Conséquences de l'insulino-résistance	25
Figure 7 : Schéma expliquant l'accroissement du risque d'acidose lactique sous metformine	39
Figure 8 : Les traitements du diabète de type 2	44
Figure 9 : Arbre de décision de la prise en charge du diabète de type 2 selon la HAS.....	56
Figure 10 : Schéma d'une cellule tubulaire proximale.....	58
Figure 11 : Effets des inhibiteurs de SGLT2.....	60

Introduction

Dans le monde, le diabète est l'une des pathologies chroniques des plus répandues et le nombre de personnes atteintes ne cessent d'augmenter. Selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on estimait que 108 millions d'adultes vivaient avec le diabète en 1980 contre 463 millions aujourd'hui et l'OMS prévoit 700 millions de diabétiques d'ici 2045. Aujourd'hui, on estime à 1,9 million par an le nombre de décès dans le monde liés au diabète.¹Ce premier rapport mondial de l'OMS sur le diabète souligne l'énorme ampleur du problème.

En France, cela concerne environ 3,5 millions de personnes traitées en 2020, soit une prévalence de 5,3 %.² Le diabète a d'ailleurs été reconnu, dès 1998 dans le rapport du Haut Comité de Santé Publique, comme un problème de santé publique majeur du fait de ses conséquences humaines et économiques.

Cette maladie chronique est d'origine multiple, c'est pourquoi on distingue différents types de diabète, dont les deux principaux sont le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2 (DT2).

Le DT2 est la forme la plus fréquente du diabète (plus de 92 % des cas de diabète traité chez l'adulte). Il est caractérisé par une résistance à l'insuline et/ou une carence relative de sécrétion de cette même hormone entraînant une hyperglycémie chronique (taux de glucose dans le sang trop élevé), qui avec le temps porte atteinte à de nombreux systèmes organiques et plus particulièrement les nerfs et les vaisseaux sanguins.

Les premières mentions du diabète remontent à 4000 ans avant J.C., en Chine. On parlait alors d'urine de miel. Puis en 1500 avant J.C., le papyrus d'Ebers décrit des symptômes de soif intense et un amaigrissement similaire à ceux du diabète. Depuis la découverte des îlots de Langerhans par Paul Langerhans en 1869, la recherche continue ses avancées technologiques avec pour objectif l'amélioration du quotidien des patients diabétiques et la guérison de la maladie.

Ces recherches aboutissent à la découverte récente de nouvelles classes d'antidiabétiques qui apportent de nouvelles solutions dans la prise en charge de cette maladie aux complications chroniques.

I. Le diabète de type 2 : Généralités

A. Définition³

Qu'il soit de type 1 ou de type 2, le diabète est une affection métabolique caractérisée par la présence, de façon chronique, d'un taux de sucre dans le sang trop important. On parle d'hyperglycémie chronique lorsque la glycémie $\geq 1,26$ g/L ou 7 mmol/L (glycémie normale à jeun 0,70 g/L et 1,10 g/L ou entre 3,5 mmol/L et 7,8 mmol/L) et on l'appelle souvent diabète sucré.

L'hyperglycémie résulte soit d'un problème de sécrétion d'insuline (plus assez, voire plus du tout) : on parle alors d'insulinodéficience soit d'un problème d'action de l'insuline sur les tissus cibles (foie, muscle, tissus adipeux) : c'est l'insulinorésistance.

La définition du diabète est donc avant tout une définition biologique et non clinique.

La classification du diabète comporte schématiquement deux formes : le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Cette classification repose sur la physiopathologie et non sur le traitement reçu (avec ou sans insuline), c'est pour cette raison que les appellations « diabète insulino-dépendant » (DID) et « diabète non insulino-dépendant » (DNID) ont disparu au profit de diabète de type 1 et diabète de type 2.

En effet le diabète de type 1 correspond à une insulinopénie c'est-à-dire à un défaut complet de sécrétion d'insuline (environ 10 % des patients diabétiques). Alors que le diabète de type 2, qui est la forme la plus répandue (environ 90 % des patients diabétiques), correspond à deux anomalies métaboliques : une moindre sensibilité des tissus cibles, tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux à l'action de l'insuline (insulinorésistance), associée à une sécrétion insuffisante d'insuline pour agir sur les tissus cibles (insulinodéficience).

B. Diagnostic

Dans le cas du diabète de type 1, plusieurs signes peuvent alerter et faire suspecter un diabète : le besoin d'uriner est beaucoup plus fréquent et le volume des urines plus abondant (polyurie) ; une sensation de soif intense (polydipsie) ; un amaigrissement important malgré une augmentation de l'appétit (polyphagie) ; une haleine à l'odeur fruitée de pomme verte. Mais un diabète de type 1 peut dans certains cas être découvert à l'occasion d'une complication aiguë comme un coma acido-cétosique (que nous définirons plus tard). Face à des symptômes sans complication, une prise de sang sera effectuée.

En ce qui concerne le diabète de type 2, les critères cliniques ne suffisent pas à poser le diagnostic car ils peuvent être absents. Le diabète de type 2 évolue souvent depuis plusieurs années au moment du

diagnostic puisqu'il est souvent asymptomatique. L'événement déclencheur du diagnostic peut être par exemple, un bilan de routine ou une consultation pour un autre problème comme une infection urinaire, ou suite à l'apparition de complications liées au diabète comme un Infarctus Du Myocarde (IDM), un Accident Vasculaire Cérébral (AVC), une rétinopathie. Dans ce cas, le diagnostic se fait de façon biologique, il faut simplement faire une prise de sang pour mesurer la glycémie.

La manière la plus fréquente pour diagnostiquer un diabète est la mesure de la glycémie sur plasma veineux après 8 heures de jeûne. Le diagnostic est posé lorsque la glycémie est supérieure ou égale à 1,26 g/L à deux reprises. Mais il est également diagnostiqué par la présence de symptômes (polyurie, polydipsie, polyphagie ...) et par la mesure d'une glycémie sur plasma veineux supérieure ou égale à 2 g/L, quel que soit le moment de la journée. Enfin, il existe ce qu'on appelle une hyperglycémie provoquée par voie orale ou HGPO qui consiste en un dosage de la glycémie 2 heures après l'ingestion en 5 à 10 minutes de 75 g de glucose dissout dans de l'eau. En l'absence de symptômes cliniques, le diagnostic de diabète, avant d'être retenu, doit être confirmé par une deuxième mesure montrant un nouveau résultat anormal.

Selon l'enquête épidémiologique ENTRED, le diabète est découvert lors d'un dépistage (bilan, analyse de sang, grossesse) pour plus des deux tiers des patients.⁴

C. Epidémiologie

On considère le diabète comme une véritable épidémie au niveau mondial. On estime que le nombre de personnes diabétiques va passer de 463 millions en 2019 à 700 millions en 2045 (augmentation de 51 %).⁵ La prévalence dans le monde était de 8,3 % en 2014⁶ et de 9,3 % en 2019 (+1 % en 5 ans). Et presque la moitié n'est pas diagnostiquée. On estime qu'en 2019, il y a 4,2 millions de morts (20-79 ans) liés au diabète, ce qui fait qu'une personne meurt du diabète toutes les 8 secondes.

L'augmentation du nombre de personnes diabétiques est beaucoup plus rapide dans les pays en voie de développement, et ceci est en grande partie lié aux changements des habitudes de vie, des habitudes alimentaires et à l'augmentation de la sédentarité...

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France est estimée à 5,2 % en 2019, soit plus de 3,5 millions de personnes traitées pour un diabète. En 2006, ce chiffre était de 3,8 % et de 4,7 % en 2013. Cette augmentation de l'incidence du diabète est en réalité liée à quatre facteurs principaux : l'augmentation du nombre de personnes en surpoids et/ou en obésité, le vieillissement, l'augmentation de la population et le dépistage plus fréquent.⁷

En France la répartition du diabète a été au cœur d'une étude nationale, l'étude Entred (l'échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) menée de 2007 à 2010. Parmi l'échantillon des répondants : 91,9 % étaient diabétiques de type 2, 5,6 % de type 1 et 2,5 % sont inclassables par manque d'information. Reprenons dans cette même étude les facteurs principaux de l'incidence du diabète et leur répartition. Si on regarde l'Indice de Masse Corporelle (IMC) des répondants par rapport aux différents types de diabète, on constate que chez les patients diabétiques de type 2, la majorité est en surpoids ou obèses ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$), qu'ils soient ou non traités par insuline. En revanche, 56 % des diabétiques de type 1 ont un IMC inférieur à 25 kg/m^2 .⁸ La prévalence du diabète dans la population française augmente avec l'âge, le pic de prévalence se situant dans les classes d'âge de 70 à 89 ans. A partir de 45 ans, la prévalence est plus élevée chez les hommes.⁹ De plus, l'étude de la répartition des patients diabétiques traités en France montre l'existence d'une forte variabilité géographique avec de fortes prévalences dans le Nord-est de la métropole et dans les régions d'outre-mer. Dans les DOM, les raisons en sont en partie connues : un risque génétique élevé, des conditions socio-économiques défavorables, des modifications rapides du mode de vie et, en particulier, une prévalence élevée de l'obésité, facteur de risque majeur du diabète de type 2.

D. Les facteurs de risque

Le diabète de type 2 est une maladie complexe, multifactorielle et résultant de l'interactions de divers facteurs génétiques et environnementaux.

Plusieurs facteurs de risque de développement d'un diabète de type 2 ont été identifiés et énoncés par la Haute Autorité de Santé mais aussi dans le traité de diabétologie de A. Grimaldi. Parmi ces facteurs de risque, on retrouve :

- L'âge supérieur à 45 ans, en effet le diabète de type 2 apparaît tardivement, le plus souvent après 40 ans ;
- L'origine géographique, notamment les personnes d'origine non caucasienne et/ou migrante ayant adopté un mode de vie occidental ;
- Le surpoids ou l'obésité qui est le facteur principal du diabète de type 2 ;
- La sédentarité, chez les personnes ne pratiquant pas une activité physique régulière (à savoir au moins 2 h par semaine), et entraînant souvent un surpoids ;
- Chez les femmes avec un antécédent de diabète gestationnel ou la naissance d'un enfant de poids de naissance supérieur à 4 kg (macrosomie fœtale) ;
- Un antécédent familial de diabète chez un membre de la famille du premier degré (parents, sœurs, frères). Avec un père ou une mère diabétique de type 2, les enfants ont 30 % de

risque de développer un diabète, ce risque peut monter à 50 % si les deux parents sont diabétiques ;

- L'état de prédiabète avec une hyperglycémie à jeun modérée comprise entre 1,10 g/l et 1,26 g/L. Cet état de prédiabète est également souligné par la présence de dyslipidémie ;
- Les dyslipidémies et les risques cardiovasculaires : l'hypercholestérolémie avec une diminution du HDL-cholestérol et l'hypertriglycéridémie apparaissent comme des conséquences de l'insulinorésistance. De plus, 50 à 74 % des patients diabétiques sont aussi hypertendus ;

Ces facteurs ont démontré un lien de causalité avec la maladie.

Une habitude de vie non saine comme le tabagisme chronique entraîne également un facteur de risque au développement du diabète, même si ce facteur n'a pas clairement démontré un lien de causalité direct.

E. Physiologie et physiopathologie

1. Physiologie du métabolisme glucidique

a) *Le glucose*

Notre organisme a besoin tous les jours d'énergie pour vivre. Le glucose est notre principale source d'énergie, il est indispensable d'en avoir un taux constant dans le sang pour pouvoir répondre en permanence aux besoins de l'organisme. Il permet à nos cellules d'obtenir suffisamment d'énergie pour remplir leurs différentes fonctions telles que la reproduction cellulaire, la réparation des tissus, le mouvement des muscles, le fonctionnement des nerfs.... Notre cerveau, par exemple, et nos neurones, sont de grands consommateurs de glucose.¹⁰

Pour maintenir le taux constant de sucre dans le sang, qu'on soit à jeun ou non, différents mécanismes de régulation vont entrer en jeu. Tout notre organisme va se mobiliser pour maintenir notre taux de glucose aux environs de 0,85 g/L.

Le glucose n'étant pas produit par l'organisme, sa principale source provient de notre alimentation. Au cours d'un repas, on consomme des aliments qui sont composés de différents nutriments. Parmi ces nutriments, on retrouve les sucres ou glucides (appelés aussi carbohydrates ou hydrates de carbones) qui lors de la digestion, seront transformés en glucose. Les glucides contenus dans les aliments sont classés en différentes catégories :

- Les sucres simples : le glucose, le galactose et le fructose,
- Les sucres composés : assemblage de deux sucres simples, comme le saccharose (sucre de table) qui est l'association du glucose et du fructose,

- Les sucres complexes : chaînes de sucres simples allant de quelques millions jusqu'à plusieurs dizaines ou centaines, comme l'amidon et le glycogène d'origine animale etc.¹⁴

Une fois arrivé dans les intestins, le glucose est absorbé et passe dans le sang : c'est la phase d'absorption ou phase « post-prandiale ». Au niveau de la lumière intestinale, le glucose est transporté de façon active par la protéine SGLT1 -Sodium Glucose Linked Transporter 1 Protein – de l'intestin vers le sang. Certains facteurs externes tels que l'alimentation ou l'effort physique peuvent donc influencer le taux de glucose dans le sang.¹⁵ En effet comme le glucose provient de l'alimentation, après un repas la glycémie augmentera. Différents mécanismes permettent ainsi d'abaisser la glycémie. D'une part, les cellules utiliseront le glucose, par un processus de dégradation appelé la glycolyse, pour fournir de l'énergie sous forme d'ATP (adénosine tri-phosphate). Cet ATP est l'unité de base de l'énergie de notre organisme, fournissant l'énergie nécessaire aux différentes réactions chimiques du métabolisme, à la division cellulaire, au transport des molécules etc. D'autre part, le glucose circulant non utilisé, peut être stocké sous deux formes : le glycogène ou sous forme de triglycérides. Au niveau du foie et des muscles, le glucose est stocké sous forme de glycogène, c'est la glycogénogénèse. Au niveau du tissu adipeux, le glucose est stocké sous forme de triglycérides (TG) via le processus de lipogénèse.

A l'inverse, pendant un effort physique ou entre deux repas (phase post-prandiale), pour maintenir un niveau de glycémie normal (entre 0,8 et 1,1 g/L), et éviter une hypoglycémie, l'organisme doit mobiliser les réserves de glucose pour répondre à ses besoins énergétiques. Le glucose va pouvoir alors être déstocké (ou synthétisé) au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux. Au niveau du foie, le glycogène est déstocké pour redonner du glucose via la glycogénolyse. Ces réserves de glycogène dans le foie, sont rapidement mobilisables pour permettre au glucose de repasser dans la circulation sanguine, stabiliser la glycémie et répondre aux besoins de l'organisme. Lorsque la totalité des réserves en glycogène du foie a été consommée, le foie a la capacité de produire du glucose par la néoglucogénèse. La néoglucogénèse transforme des substrats, qui ne sont pas d'origine glucidique, en glucose (acide pyruvique ou acide lactique provenant de la glycolyse musculaire par exemple).

Lorsque la glycémie est basse, l'organisme peut aussi mobiliser les réserves de triglycérides du tissu adipeux. Les triglycérides constituent une réserve énergétique plus lentement mobilisable. Ils sont dégradés en acides gras et glycérol, via la lipolyse. Le glycérol repart alors dans la circulation pour rentrer au niveau du foie et être transformé en glucose par la néoglucogénèse.

Le glucose stocké au niveau du muscle n'est quant à lui utilisable que par le muscle lui-même lors d'efforts physiques. En revanche, si les réserves énergétiques du glycogène hépatique et des TG du tissu adipeux sont insuffisantes, l'organisme dégrade les protéines musculaires en acides aminés via

la protéolyse. Ces acides aminés (AA) vont passer dans la circulation jusqu'au foie et certains d'entre eux pourront être transformés en glucose.

Le schéma suivant (Figure 1) résume l'utilisation du glucose par les différents organes, selon les besoins de stockage ou déstockage.

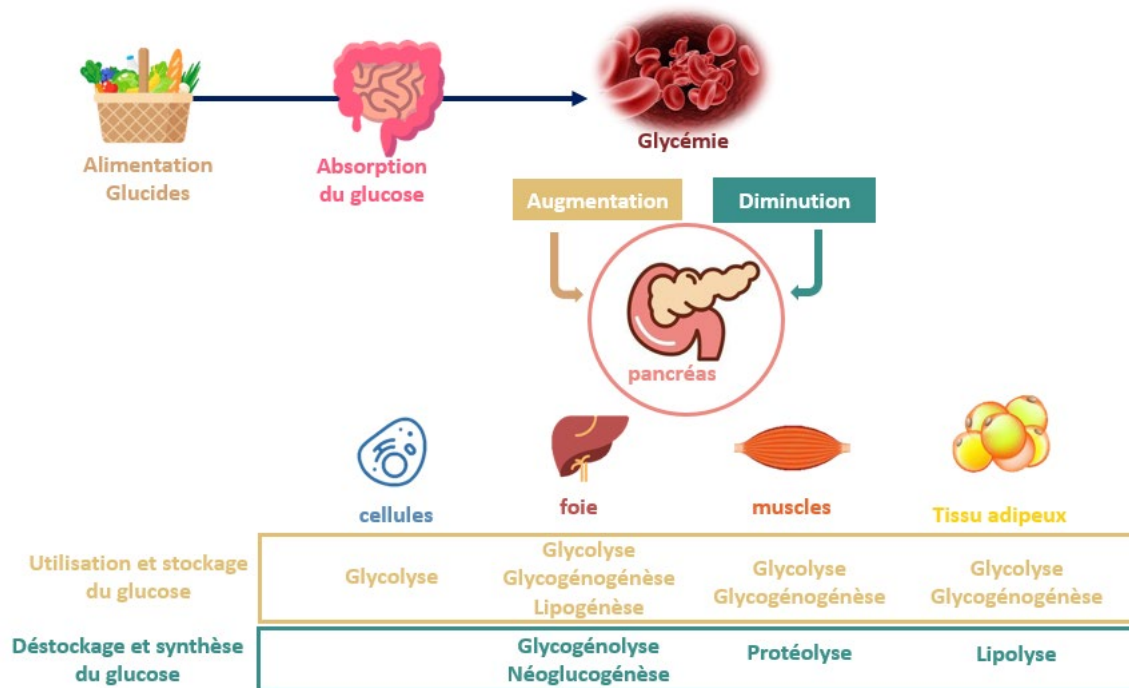


Figure 1 : Mécanismes d'utilisation, stockage, synthèse et déstockage du glucose

A travers ces différents mécanismes, l'homéostasie de la glycémie est alors régulée tout au long de la journée. A jeun, elle sera comprise entre 0,8 g/L et 1,1 g/L alors qu'après un repas, celle-ci sera d'environ 1,4 g/L. En effet, le glucose étant la principale source d'énergie de notre corps, il est indispensable d'en avoir un taux constant dans le sang pour pouvoir répondre en permanence aux besoins de l'organisme.

b) Le pancréas

Le pancréas, glande annexe de l'appareil digestif, joue un rôle clef dans la régulation de la glycémie. Il exerce une fonction exocrine pour la production d'enzymes digestives et une fonction endocrine pour la production des principales hormones impliquées dans la régulation de la glycémie, à savoir l'insuline et le glucagon. Le pancréas est constitué d'amas cellulaires appelés îlots de Langerhans, représentant 1 à 2 % de la masse du pancréas. On retrouve au sein de ces îlots de Langerhans, 5 types de cellules dont les deux principales sont les cellules alpha (15 à 20 % des cellules des îlots) qui sécrètent le glucagon et les cellules bêta (65 à 80 % des cellules des îlots) qui sécrètent l'insuline. ¹⁴

L'insuline sécrétée par le pancréas est une hormone majeure dans la régulation de la glycémie. En effet, pour pouvoir être utilisé comme combustible, le glucose doit pénétrer dans les cellules via les transporteurs "GLUT." Il en existe différents types, dont GLUT4 qui est insulino-dépendant et retrouvé sur les muscles ou le tissu adipeux. Lorsque l'insuline se fixe sur son récepteur à la surface de la cellule, cela active son récepteur. Le récepteur activé envoie un signal aux vésicules contenant les GLUT4 déclenchant leur migration vers la surface cellulaire. Le transporteur GLUT4 à la surface de la cellule facilite l'entrée de glucose à l'intérieur. L'un des rôles principaux de l'insuline est ainsi de faciliter la pénétration du glucose dans la cellule. Du fait de son mode d'action, l'insuline a ainsi un effet hypoglycémiant en stimulant les processus d'utilisation et de stockage du glucose et en inhibant les processus de libération du glucose dans le sang. L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme.

Quand la glycémie augmente après un repas, l'insuline intervient à 3 niveaux.

Premièrement, au niveau du foie, l'insuline stimule l'entrée de glucose dans les cellules hépatiques et donc l'utilisation du glucose par glycolyse qui fournit de l'énergie sous forme d'ATP. D'autre part, l'insuline permet le stockage du glucose sous forme de glycogène, par glycogénogénèse. L'insuline stimule également la lipogénèse, c'est-à-dire la synthèse de lipides sous forme d'acides gras et de triglycérides à partir de l'excès de glucose. Toujours dans le foie, l'insuline peut aussi inhiber le déstockage et la libération du glucose. Elle inhibe ainsi la glycogénolyse et la production hépatique de glucose en bloquant la néoglucogénèse, qui est la formation de glucose à partir de composés non glucidiques.

Deuxièmement, au niveau des muscles, l'insuline stimule l'entrée de glucose dans les cellules musculaires et donc l'utilisation du glucose par glycolyse, ainsi que son stockage sous forme de glycogène par glycogénogénèse.

Enfin, troisièmement, au niveau du tissu adipeux, l'insuline stimule l'entrée du glucose dans les cellules adipeuses et son utilisation par glycolyse (comme pour toutes les cellules). En même temps, elle favorise la lipogénèse, et elle inhibe la libération par les cellules adipeuses des acides gras dans la circulation.^{15 16}

L'insuline possède un niveau basal dans le sang. Cependant après les repas, l'augmentation du glucose dans le sang déclenche la libération d'insuline et donc des pics d'insuline. Ces pics d'insuline ont une phase précoce et une phase tardive.

La phase précoce apparaît dès les premières minutes du repas et est liée à la libération d'insuline stockée dans les cellules bêta. La phase tardive est quant à elle, liée à la libération d'insuline nouvellement synthétisée.

Il existe une hormone avec un effet opposé à celui de l'insuline : le glucagon. Le glucagon a une action hyperglycémisante ainsi il augmente la glycémie.

Une fois la phase post-prandiale terminée, le glucagon agit sur le foie et favorise la libération de glucose de 2 façons : par glycogénolyse, à partir du glycogène stocké, mais aussi par néoglucogenèse. Ces phénomènes permettent de libérer du glucose dans la circulation sanguine et ainsi favoriser un maintien de la glycémie, même entre les repas et pendant la nuit. En résumé, le glucagon favorise le déstockage du glucose et la fabrication de glucose pour faire augmenter la glycémie en période de jeun.¹⁰

Comme nous venons de le voir, l'insuline et le glucagon régulent la glycémie. Mais elles ne sont pas les seules. En effet, l'effet incrétine rentre aussi en jeu. L'effet incrétine correspond à la sécrétion des hormones incrétines par l'intestin, immédiatement après l'ingestion de nourriture. Cet effet a été mis en évidence au cours d'une expérience¹⁷ qui a comparé la libération d'insuline engendrée par l'administration de glucose par voie orale et par voie intraveineuse (IV). Lors de ces expériences, la glycémie était similaire pour les deux types d'administration, toutefois, ces glycémies n'ont pas déclenché la même insulinoémie. En effet, le glucose administré par voie orale a déclenché une production plus importante d'insuline que l'administration par voie intraveineuse. Cette différence de production d'insuline s'explique par ce qu'on appelle « l'effet incrétine ». Il est dû à la sécrétion des hormones incrétines (GLP-1 pour "glucagon-like peptide-1" ou GIP pour « glucose-dependent insulinotropic peptide ») par l'intestin immédiatement après l'ingestion de la nourriture, et qui ne serait pas sollicité lors de l'administration par voie IV. Cette libération est proportionnelle à l'importance du repas, et surtout à sa charge glycémique. L'effet des incrétines se traduit d'une part, par une stimulation gluco-dépendante de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas. En réponse à un repas, environ 50 % de la sécrétion d'insuline sont liés à l'effet des incrétines. D'autre part, le GLP-1 inhibe la sécrétion du glucagon, phénomène nécessaire pour abaisser la glycémie après un repas. En conclusion, les incrétines permettent d'abaisser la glycémie. Toutefois, l'effet du GLP-1 et du GIP est limité car ces incrétines, sous forme active, sont très rapidement dégradées en composés inactifs par une enzyme : la DPP-4 (la dipeptidylpeptidase-4). Cette enzyme rend inactifs le GLP-1 et le GIP. En dégradant ces incrétines, la DPP-4 interfère dans la boucle de régulation. La production d'insuline n'est plus stimulée et la production de glucagon n'est plus inhibée. Par conséquent la glycémie n'est plus abaissée. Cette découverte a permis de développer deux nouvelles classes thérapeutiques d'antidiabétiques : les inhibiteurs de la DPP-4 (iDPP-4) et les analogues du GLP-1 qui permettent de rétablir les effets des incrétines et donc d'abaisser la glycémie. Nous verrons ces deux classes plus en détail par la suite.¹⁸

Le GLP-1 intervient dans la régulation de la glycémie sur 3 organes cibles : le pancréas, le cerveau et l'estomac. Au niveau du pancréas, le GLP-1 augmente la prolifération des cellules bêta (qui sécrètent l'insuline) et diminue leur apoptose. Il stimule la synthèse et la sécrétion d'insuline de façon glucodépendante c'est-à-dire le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline quand la glycémie augmente. A l'inverse, quand la glycémie revient à la normale, l'effet stimulant du GLP-1 diminue. D'autre part, le GLP-1 diminue la sécrétion du glucagon par les cellules alpha. Par conséquent, le GLP-1 augmente l'utilisation et le stockage du glucose (en augmentant l'insulinémie) et réduit la production hépatique de glucose (en diminuant le glucagon). Le GLP-1 intervient aussi dans la régulation de la glycémie à travers ses actions sur le cerveau et l'estomac. Au niveau du cerveau, le GLP-1 stimule la sensation de satiété ce qui réduit la prise alimentaire. Au niveau de l'estomac, il ralentit la vidange gastrique, c'est-à-dire qu'il diminue la vitesse d'absorption des nutriments et diminue les pics glycémiques. En conséquence, le GLP-1 contribue à abaisser la glycémie.

La Figure 2 suivante résume la régulation de la glycémie en fonction de l'action de l'insuline, glucagon ou GLP-1.

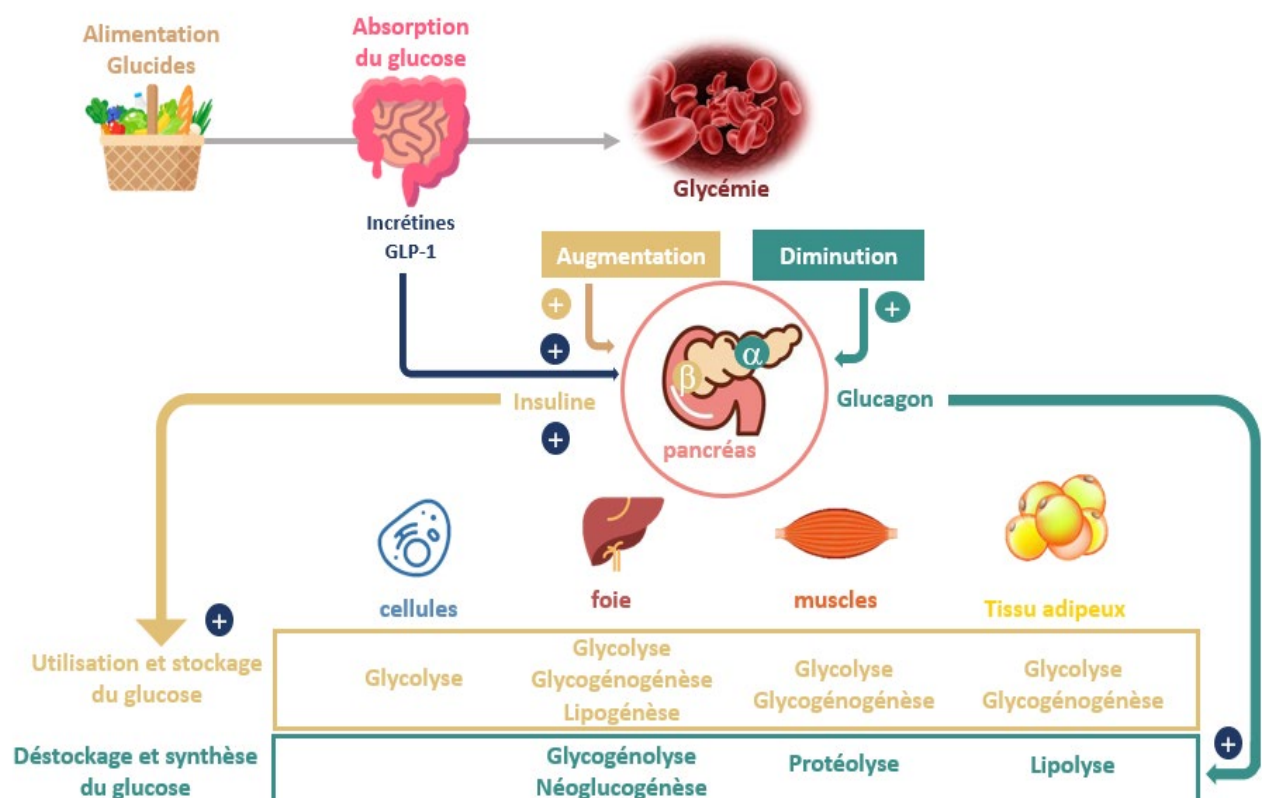


Figure 2 : Régulation de la glycémie

c) Les reins ¹⁹

Les reins jouent également un rôle dans la régulation de la glycémie, grâce aux co-transporteurs de sodium-glucose appelés les SGLT (Sodium Glucose Linked Transporters). Il existe plusieurs types de SGLT. Les SGLT1 et SGLT2 sont les principaux transporteurs de glucose car ils sont responsables respectivement de 90 % et de 10 % de la réabsorption du glucose. Le transporteur SGLT2 est retrouvé au niveau de la membrane des cellules tubulaires, au début du tubule proximal du rein. Le SGLT1 est quant à lui retrouvé majoritairement au niveau de l'intestin. Il existe d'autres co-transporteurs de glucose de type Glut (Glut2 –Glut4) ou SGLT (SGLT3 –4 –5 –6) pouvant être impliqués dans le transport du glucose dans les différents tissus de l'organisme. Dans la section suivante, nous nous intéresserons uniquement aux SGLT2. Grâce à ces co-transporteurs, le glucose va tout d'abord, passer de l'urine à l'intérieur de la cellule de la membrane du tubule puis va ensuite ressortir de cette cellule tubulaire vers la circulation sanguine par un autre transporteur GLUT.

Durant la première étape, les ions sodium Na^+ sont entraînés à l'intérieur de la cellule à travers le co-transporteur SGLT2 parce qu'il y a moins de Na^+ dans la cellule qu'à l'extérieur de celle-ci. La différence entre les taux de sodium crée un gradient de concentration qui entraîne le sodium dans la cellule. Au fur et à mesure que le sodium est entraîné dans la cellule à travers le co-transporteur SGLT2, le glucose est co-transporté avec lui dans la cellule. Ce phénomène permet aux SGLT2 de pomper le glucose dans la cellule de la membrane des tubules proximaux (cellule membranaire) quelle que soit la concentration intracellulaire de glucose. La concentration en sodium dans la cellule membranaire est maintenue basse car le sodium est pompé activement hors de la cellule du côté opposé (côté des vaisseaux sanguins). Cela est réalisé par le transporteur actif appelé pompe Na^+/K^+ ATPase (Figure 3). Si la pompe Na^+/K^+ ATPase ne pompait pas activement le sodium hors de la cellule, les SGLT ne pourraient pas pomper le sodium et le glucose dans la cellule depuis le côté de l'urine.

En ce qui concerne la deuxième étape, le glucose quitte les cellules membranaires en étant passivement transporté selon son gradient de concentration décroissant par les transporteurs de glucose (GLUT2) sur le côté du sang. Cela permet au glucose d'entrer à nouveau dans le sang. Ainsi, en réabsorbant le glucose au niveau des reins, les SGLT2 empêchent son élimination. L'excrétion du glucose dans l'urine (glycosurie) se produit lorsque le système SGLT2 dans les reins ne peut plus réabsorber l'excès de glucose dans les tubules rénaux, car la capacité de réabsorption a été dépassée.

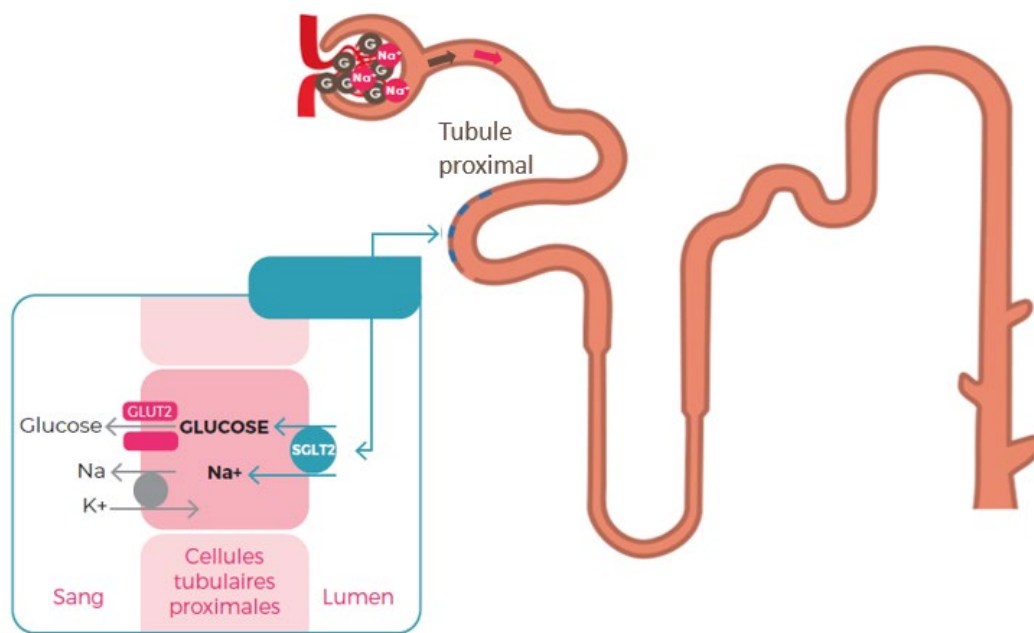


Figure 3 : La réabsorption de glucose et de sodium dans le sang, au niveau du tubule proximal du rein²⁰

Ainsi chez un sujet normoglycémique, la totalité du glucose filtré dans les glomérules est réabsorbée dans les tubules de telle sorte qu'il n'y a pas de glycosurie physiologique. La grande majorité (environ 90 %) du glucose filtré est réabsorbée dans la partie initiale (Segments S1 –S2) des tubules proximaux via des transporteurs de type SGLT-2. Le reste est réabsorbé dans la partie distale (Segment S3) des tubules proximaux via des transporteurs de type SGLT-1.

Comme ajouté dans la Figure 4, on voit bien le rôle des reins et de la réabsorption du glucose dans la régulation physiologique de la glycémie.

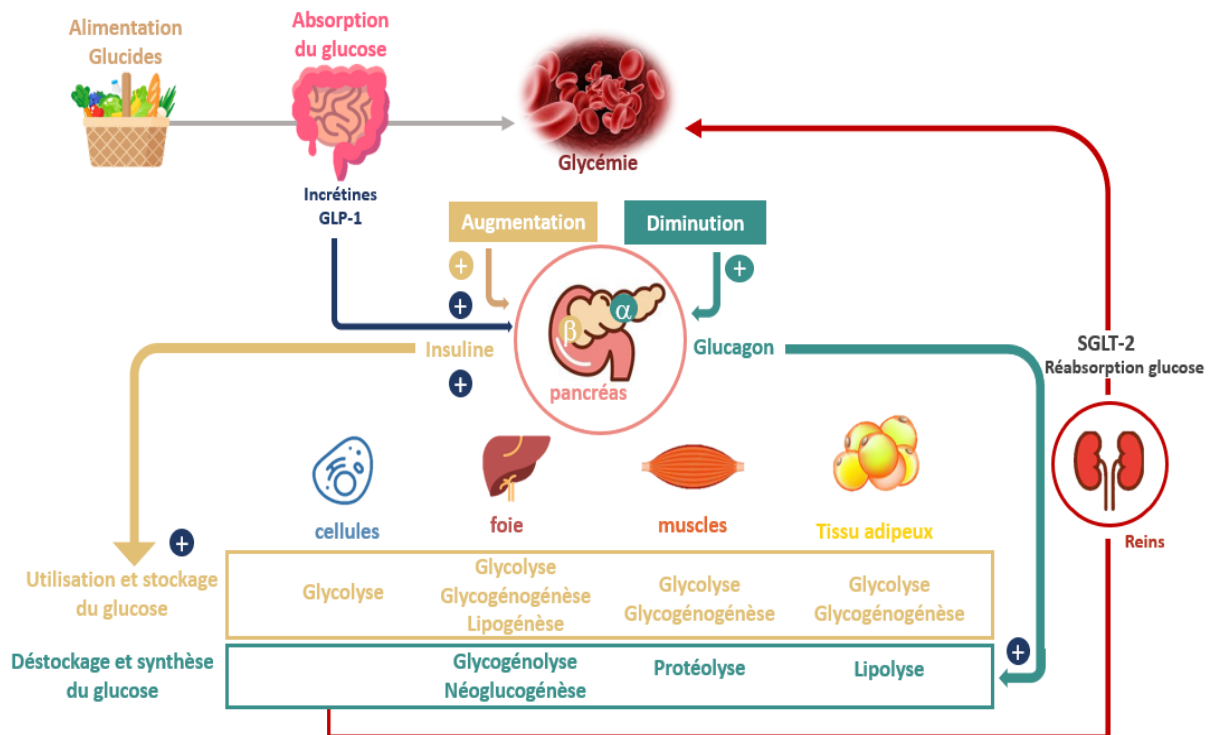


Figure 4 : Régulation de la glycémie et rôle du rein

2. Mécanisme physiopathologique du DT2²¹

Le développement du diabète se fait sur plusieurs années par l'intermédiaire de deux mécanismes qui se conjuguent et évoluent parallèlement :

- L'insulinorésistance : incapacité progressive de l'insuline à faire pénétrer le glucose dans les cellules des organes cibles que sont les muscles, le foie et le tissu adipeux.
- L'insulinodéficience : anomalies de l'insulinosécrétion.

Comme le montre la figure 5, le développement du diabète débute, tout d'abord, par l'apparition d'une insulinorésistance. Durant cette période, pour compenser la perte de sensibilité à l'insuline (insulinorésistance), le pancréas surproduit l'insuline. Cette hyperinsulinémie permet de ramener la glycémie à jeun à des valeurs normales. Puis, au fur et à mesure de la progression de la maladie, l'insulinorésistance continue à augmenter obligeant l'organisme à produire de plus en plus d'insuline pour maintenir la glycémie dans les limites normales.

Au fil du temps, la surproduction d'insuline par le pancréas entraîne son épuisement. On observe alors une perte progressive de la masse fonctionnelle des cellules β du pancréas et la sécrétion d'insuline commence à chuter. L'organisme n'est plus en mesure de produire suffisamment d'insuline pour

compenser la perte de sensibilité à l'insuline conduisant à l'apparition du diabète de type 2. Cette phase asymptomatique est caractérisée par une glycémie supérieure à la normale, associée à une absence de complications. Elle évolue sur une période relativement longue (une dizaine d'années) au cours de laquelle le diagnostic ne peut être réalisé que par le dépistage. Dans ce processus pathologique, la glycémie post-prandiale est la première affectée, puis la glycémie à jeun.

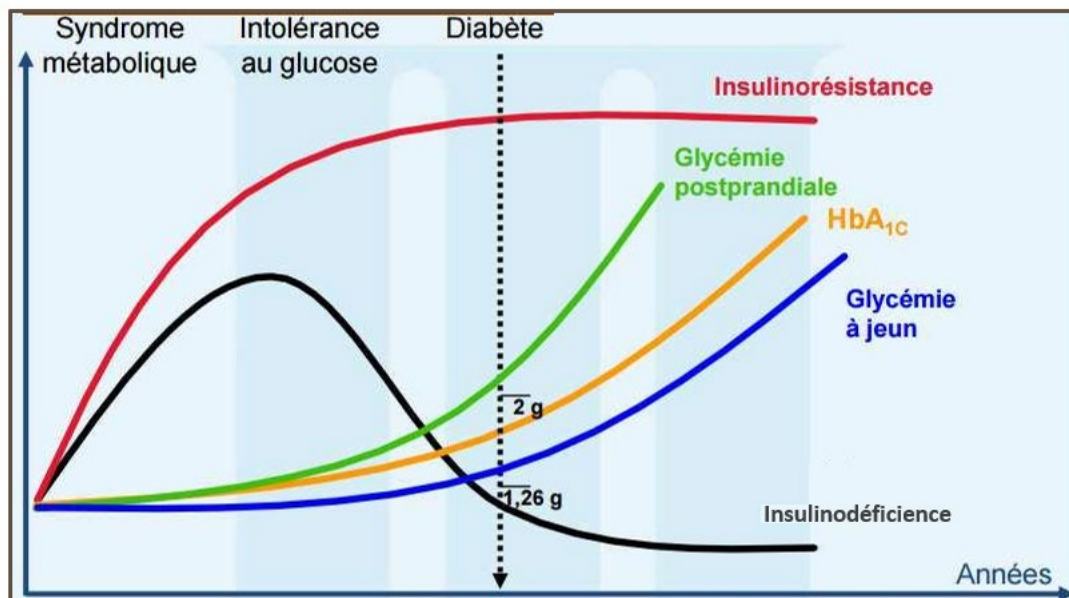


Figure 5 : Coexistence de 2 anomalies : insulino-résistance et insulino-déficience ²¹

On a longtemps pensé que l'insulino-résistance était l'élément essentiel, mais on sait maintenant que tant qu'un patient est capable d'augmenter son insulinosécrétion pour compenser l'insulino-résistance, il n'est pas diabétique. Au fil du temps l'insulino-résistance finit par atteindre un plateau alors que la dysfonction des cellules bêta continue de progresser. Ainsi, l'aggravation de la maladie n'est pas due uniquement à la majoration de cette insulino-résistance mais aussi à l'insulino-déficience, puis à l'insulinopénie.

a) L'insulino-résistance

Il est possible de corréler la physiopathologie à l'évolution de la dégradation du contrôle glycémique observée en clinique. Dans les 10 années qui précèdent le diagnostic, une intolérance au glucose apparaît progressivement se manifestant tout d'abord par l'altération de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose (glycémie post-prandiale). Puis la détérioration devient manifeste sur la sécrétion d'insuline basale, avec l'apparition d'une hyperglycémie à jeun élevée. Le diabète de type 2 est caractérisé par une dégradation progressive de la fonction cellulaire β pancréatique, qui commence des années avant le diagnostic clinique. Au moment du diagnostic clinique, la fonction cellulaire β est déjà diminuée de 50 % et environ 6 ans après le diagnostic, elle est seulement de 25 % par rapport à sa valeur basale. ²²

L'insulinorésistance se développe quand les cellules musculaires, hépatiques et adipeuses deviennent moins sensibles à l'insuline. Avec l'insulinorésistance, on observe une diminution de la pénétration de glucose dans les cellules, le principal responsable du déficit d'utilisation du glucose étant le muscle squelettique. Sur la Figure 6, on voit qu'au niveau du foie, la carence en insuline ou la résistance à l'insuline empêche de réduire la sécrétion du glucagon. Ceci entraîne d'une part une inhibition de la glycolyse, mais surtout une stimulation de la fabrication de glucose par le foie, c'est-à-dire de la néoglucogénèse. Cette stimulation de la néoglucogénèse induit une augmentation de la glycémie et une augmentation de la cétogénèse par oxydation des acides gras libres. Au niveau musculaire, la résistance ou la carence en insuline sont responsables d'une diminution de la captation du glucose, d'une diminution de la glycogénogénèse et d'une oxydation prioritaire des acides gras libres avec baisse de la glycolyse. L'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation des acides gras libres. Au niveau des adipocytes du fait de l'insulinorésistance, la lipolyse n'est pas inhibée ce qui entraîne une augmentation des concentrations en acides gras libres dans le sang. Les acides gras libres en excès dans le sang aggravent encore l'insulinorésistance au niveau des 3 tissus cibles (foie, muscle et tissus adipeux).

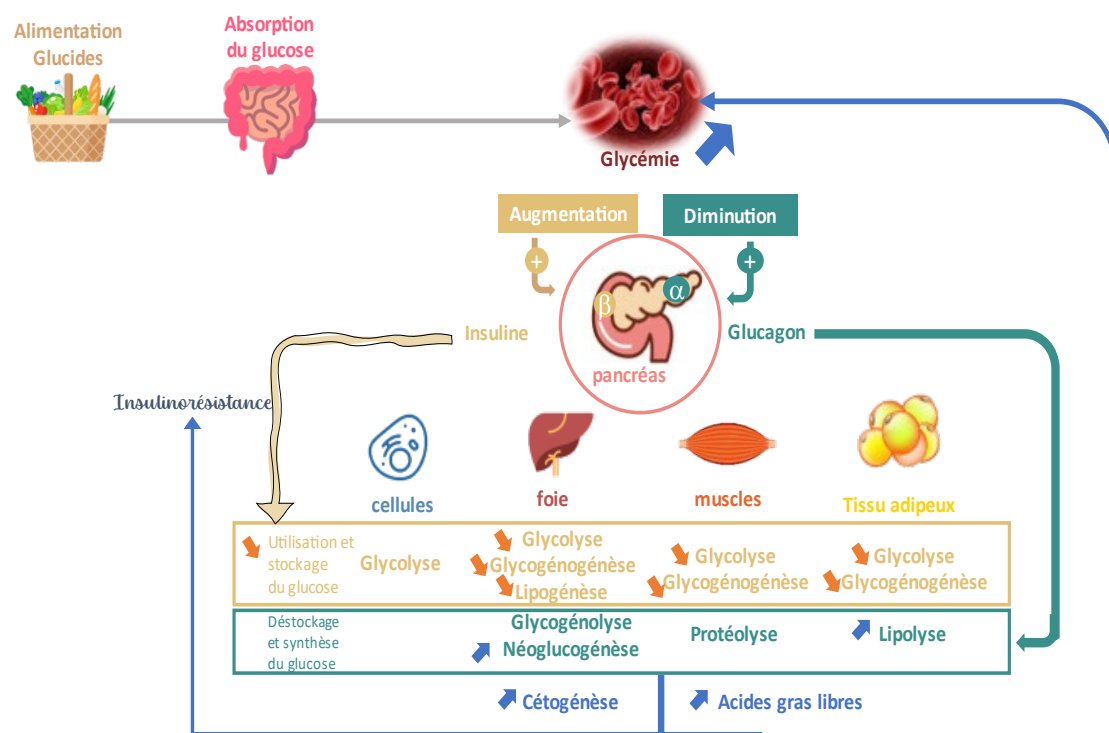


Figure 6 Conséquences de l'insulinorésistance

Du fait de la localisation intra-abdominale de la graisse viscérale, une partie des acides gras libres en excès atteint directement le foie (via la veine porte) et est responsable d'une stéatose hépatique (accumulation de lipides dans les hépatocytes). Il existe en effet une interaction réciproque entre la stéatose hépatique et l'insulinorésistance. En résumé, l'insulinorésistance ou carence en insuline est responsable d'une diminution de la captation musculaire du glucose, d'une augmentation de sa production au niveau du foie, et d'une absence d'inhibition de la lipolyse au niveau adipeux. Tout ceci contribue à l'hyperglycémie et à une augmentation des acides gras libres circulant. Les acides gras libres en excès aggravent encore ces phénomènes en diminuant le captage musculaire de glucose et en augmentant la production de glucose par le foie.

De plus, chez un sujet sain, le glucagon est normalement freiné par l'insuline. Chez le sujet diabétique de type 2, le glucagon est sécrété de façon trop importante. On observe une baisse de l'insulinosécrétion associée à une production de glucagon non freinée par l'élévation de la glycémie. Il n'y a pas de frein de la production de glucose par le foie alors qu'il y a déjà trop de glucose dans la circulation sanguine.¹⁶ Ce maintien du taux de glucagon participe à l'augmentation de la production hépatique de glucose. Normalement, la première phase de la sécrétion de l'insuline inhibe la production hépatique de glucose et la sécrétion de glucagon, tandis que la deuxième phase de la sécrétion favorise l'absorption du glucose par les tissus périphériques.

b) L'insulinodéficience

L'insulinodéficience ou l'insulinosécrétion est une altération également retrouvée chez le patient DT2. Les altérations de l'insulinosécrétion sont le dénominateur commun de toutes les formes de diabète. Elles apparaissent tôt dans l'histoire du diabète de type 2, dès le stade de l'hyperglycémie modérée à jeun et de l'intolérance au glucose et chez les parents au premier degré de patients atteints de diabète de type 2. La diminution de l'action de l'insuline sur les tissus cibles n'est pas responsable d'un diabète si elle est isolée c'est-à-dire sans déficit de l'insulinosécrétion. Normalement quand un stimulus de glucose est constant et se prolonge, le profil de la sécrétion d'insuline est biphasique avec un pic précoce (rapide) qui correspondrait à la libération d'insuline préformée contenue dans des granules matures proches de la membrane cellulaire, suivi d'un deuxième pic tardif (progressif, plus faible) qui dure jusqu'à l'arrêt du stimulus. Ce pic tardif correspondrait à la libération d'insuline déjà formée, mais dont les granules sont plus éloignés de la membrane plasmique, et à de l'insuline nouvellement fabriquée. Or, chez les patients diabétiques de type 2, l'une des caractéristiques majeures est la disparition du pic précoce d'insulinosécrétion en réponse au glucose intra-veineux et ce, dès que les glycémies à jeun dépassent 1,15 g/L.

La première phase de la sécrétion de l'insuline inhibe la sécrétion de glucagon, donc la production hépatique de glucose. Tandis que la deuxième phase de la sécrétion favorise l'absorption du glucose par les tissus périphériques.²³

Enfin, il faut savoir qu'il existe aussi chez le diabétique de type 2, une diminution de l'effet incrétine qui se traduit par la sécrétion d'insuline après ingestion de glucose.

c) Anomalie au niveau du rein

Chez les patients diabétiques de type 2, on notera une adaptation physiologique de l'organisme à l'hyperglycémie passant par une augmentation de l'expression du nombre de SGLT2 au niveau du tubule rénal. Cela augmente ainsi la capacité du rein à réabsorber le glucose depuis le tubule rénal vers le compartiment sanguin. Cette anomalie adaptative préserve ainsi, de façon paradoxale, l'excès de glucose plasmatique au lieu de permettre au rein d'accroître l'excrétion du glucose filtré, majorant ainsi les conséquences de la glucotoxicité. Toutefois, lorsque la glycémie augmente au-delà d'un certain seuil, la capacité de réabsorption (bien que supérieure à celle du sujet non diabétique) des transporteurs SGLT1 et 2 est dépassée, ce qui entraîne une glycosurie.

Cette anomalie a notamment conduit au développement des inhibiteurs de SGLT2. L'efficacité sur l'équilibre glycémique de ces produits est liée à leur capacité à induire une glycosurie majeure. En réduisant la glucotoxicité, ils permettent d'améliorer la sensibilité à l'insuline et la fonction beta-cellulaire.

F. Complications

Le diabète est une maladie lourde de conséquences par ses complications, c'est pourquoi il constitue un problème de santé publique dont les poids humain et économique vont croissants. Ses complications en font une des maladies dont la morbidité et la mortalité sont fortement accrues par rapport à la population générale. Et malgré une diminution de la mortalité de 10 % entre 2006 et 2009 et une amélioration du contrôle glycémique, on observe une augmentation des complications. Ainsi, 39 % des diabétiques vont développer une complication liée au diabète.²⁴

Dans une méta-analyse récente, l'effet de l'âge du diagnostic du diabète de type 2 sur le risque de complications vasculaires et de décès a été évalué d'après les données de 26 études observationnelles publiées entre 1989 et 2018. Ces études ont inclus un total de 1 335 493 patients, âgés en moyenne de 21,6 à 67,4 ans. Cette analyse a en outre montré chaque différence d'âge d'un an au moment du diagnostic de diabète de type 2 impacte le risque de complications vasculaires et celui de décès.²⁵

Au cœur des complications se trouve l'exposition à l'hyperglycémie chronique. L'intensité et la durée de l'hyperglycémie chronique vont être responsables d'une anomalie de l'écoulement du flux sanguin, d'un épaissement des membranes des capillaires, de la formation de thrombus (caillot) obstruant les petits vaisseaux, ou bien de l'athérosclérose (plaque de graisse) au niveau des moyens et gros vaisseaux.²⁶

Il existe 2 grands types de complications liées au diabète :

- Les complications chroniques qui regroupent les complications micro- et macrovasculaires. Les complications microvasculaires, touchent les petits vaisseaux, et peuvent provoquer des lésions des yeux, des reins et des nerfs. Les complications macrovasculaires affectent les moyens et gros vaisseaux qui alimentent les principaux organes tels que le cœur, le cerveau et les membres inférieurs.
- Les complications aiguës qui sont des complications métaboliques (le coma hyperosmolaire et l'acidocétose) ou des complications liées aux traitements (hypoglycémie ou acidose lactique). Ce sont des complications graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

La prévention des complications liées au diabète passe donc par :

- Un bon contrôle glycémique : L'impact d'un contrôle glycémique strict observé dans les essais cliniques a surtout été démontré pour la prévention des complications microvasculaires.
- Une surveillance des organes cibles (cœur, vaisseaux, rein, œil, pied, système nerveux, dents);
- La recherche des comorbidités pouvant aggraver le pronostic évolutif de la maladie et/ou le pronostic vital du sujet diabétique.

1. Micro-angiopathie²⁷

L'hyperglycémie chronique est la cause principale du développement de la micro-angiopathie diabétique.

La micro-angiopathie consiste en une atteinte diffuse des capillaires de l'organisme et ses répercussions cliniques sont surtout évidentes au niveau des yeux, des reins et des nerfs. Ainsi, le seuil glycémique à partir duquel apparaît le risque de rétinopathie diabétique correspond à une glycémie à jeun comprise entre 1,20 et 1,30 g/L. Le risque augmente ensuite de façon exponentielle avec l'augmentation de la glycémie. La définition actuelle du diabète prenant en compte ce risque de survenue de rétinopathie au-delà de ce seuil de glycémie à jeun, a retenu une valeur de glycémie $\geq 1,26$ g/L mesurée à deux reprises à jeun. La définition du diabète est donc fondée sur le seuil

glycémique à risque de micro- angiopathie en particulier de rétinopathie. Cette définition repose sur plusieurs études épidémiologiques prospectives.

a) Rétinopathie diabétique^{28 29 30 31}

La rétinopathie diabétique est l'une des micro-angiopathies majeures et fréquentes du diabète.

La rétinopathie diabétique est une complication évolutive sur 15 à 20 ans qui peut rester asymptomatique jusqu'à un stade avancé. En l'absence de traitement et d'une prise en charge suffisamment précoce, elle est responsable d'une altération de l'acuité visuelle qui peut aller jusqu'à la cécité. La rétinopathie diabétique se développe sur deux modes évolutifs secondaires, d'une part à l'ischémie (manque d'oxygène) et d'autre part à l'œdème. Ces deux modes sont fréquemment associés.

Des occlusions et dilatations des micro-vaisseaux surviennent au cours des premiers stades de la maladie. Elle peut évoluer vers des formes proliférantes caractérisées par le développement de nouveaux vaisseaux fragiles (néo vascularisation) pouvant provoquer des hémorragies intravitréennes et des décollements de rétine à l'origine de la cécité. L'œdème maculaire, caractérisé par un épaississement de la partie centrale de la rétine, peut aussi entraîner une baisse de l'acuité visuelle.

La rétinopathie diabétique est en général asymptomatique jusqu'à un stade avancé au cours duquel des signes tels qu'une vision trouble (associée à l'hyperglycémie), des taches, une perte de la vision centrale ou périphérique, des flashes, une altération de la vision des couleurs (perte de la vision du jaune/bleu) peuvent survenir.

La rétinopathie diabétique est associée à un mauvais contrôle glycémique et est aggravée par l'existence d'une hypertension artérielle. Sa prévention via un contrôle adéquat de la glycémie et de la pression artérielle ainsi que son dépistage et son suivi par des fonds de l'œil réguliers sont donc très importants.

b) Néphropathie diabétique^{32 33 34 35}

La néphropathie diabétique est une complication microvasculaire du diabète qui conditionne le pronostic vital du patient.

La néphropathie diabétique est susceptible d'évoluer vers l'insuffisance rénale chronique terminale nécessitant une dialyse ou une transplantation rénale des patients atteints.

Le diabète de type 2 représente en France 13 % des patients débutant une hémodialyse, il est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale dans les pays industrialisés.

Les facteurs de risques de développer une néphropathie diabétique sont :

- L'âge d'apparition du diabète : un diabète apparu tôt dans la vie du patient est un facteur de risque de voir apparaître une néphropathie diabétique,
- Le mauvais contrôle glycémique,
- L'hypertension artérielle qui accompagne et aggrave la néphropathie diabétique,
- Le tabagisme qui, en aggravant la micro-angiopathie rénale, a aussi été clairement identifié comme un facteur favorisant la survenue de la néphropathie.

Il est donc fondamental, outre le contrôle de la tension artérielle et de la glycémie, de limiter la consommation tabagique chez les patients diabétiques.

La néphropathie du diabète associe plusieurs mécanismes à des degrés divers. Au stade initial, l'hyperfiltration glomérulaire s'accompagne d'une augmentation de la pression capillaire glomérulaire qui va entraîner une altération des membranes du glomérule ou glomérulosclérose. Le rein progressivement perd ses capacités de filtration. La présence d'albumine dans l'urine est le signe de lésions glomérulaires et, à terme, de la destruction des néphrons.

Au cours du diabète de type 1 et de type 2, la microalbuminurie (30 à 300 mg/24h d'albumine dans l'urine) est un marqueur de risque cardiovasculaire et rénal et de la mortalité totale.

Le stade de la néphropathie avérée ou évoluée apparaît après 15 à 20 ans d'évolution du diabète. Il est caractérisé par la survenue d'une protéinurie (>500 mg/24h), et/ou par l'apparition d'une altération de la fonction rénale avec une réduction du débit de filtration glomérulaire DFG < à 60 mL/min/1,73 m². A ce moment-là, plus de 75 % des néphrons sont alors détruits.

La Maladie Rénale Chronique est définie par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale seuls (protéinurie, albuminurie) ou d'une baisse du DFG < 60 mL/min/1,73 m² plus ou moins associée à des marqueurs d'atteinte rénale. Une Insuffisance Rénale Chronique est donc définie par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire, due à une réduction permanente et définitive du nombre de néphrons fonctionnels. Elle est secondaire à une maladie rénale. Elle est dite chronique quand elle dure depuis au moins trois mois.

c) Neuropathie périphérique et végétative ³⁶

Les petits vaisseaux irriguant les nerfs périphériques (par opposition au système nerveux central) peuvent être touchés par la microangiopathie. Lorsqu'il s'agit d'une atteinte des nerfs sensitivo-moteurs des membres, on parle de neuropathie périphérique.

La neuropathie périphérique la plus fréquente est la polynévrite. L'atteinte des nerfs est alors bilatérale et symétrique, et elle débute au niveau des extrémités des membres inférieurs.

Les signes cliniques sont des douleurs particulières à type de décharges électriques, picotements, crampes, fourmillements : ce sont des douleurs neuropathiques.

La polynévrite peut également entraîner l'apparition de zones moins sensibles. Elle concourt ainsi au développement du pied diabétique.

Les autres neuropathies périphériques sont moins fréquentes comme la possibilité d'une atteinte isolée d'un nerf (mononévrite), en particulier le nerf crural (nerf qui innerve la face antérieure de la cuisse) responsable de douleurs à la cuisse appelées cruralgies.

Les nerfs permettant le bon fonctionnement végétatif (fonctions de vidange gastrique, vidange vésicale, contrôle de l'automatisme cardiaque...) peuvent aussi être le siège de la micro-angiopathie : on parle alors de neuropathie végétative. Les manifestations cliniques seront différentes selon le site atteint. Ainsi, une lésion des nerfs végétatifs à visée cardiaque entraînera des troubles du rythme. Une atteinte des nerfs à visée gastrique entraînera une mauvaise vidange de l'estomac : c'est ce qu'on appelle la gastroparésie diabétique avec un gros estomac qui se vide mal. L'atteinte des nerfs de la sphère urogénitale entraînera des troubles de la miction et de l'érection. Il peut exister également des troubles de la sudation.

d) Pied diabétique^{26 37}

Le pied diabétique est lié à la neuropathie générée par la micro-angiopathie et à la macro-angiopathie. A cause de la neuropathie, le patient ne va pas sentir les frottements et les points d'appui incorrects susceptibles, à force de répétition, d'entraîner une ulcération indolore sur ses pieds évoluant vers ce que l'on nomme le mal perforant plantaire.

Ne sentant pas la lésion, le patient la laisse évoluer et donc s'aggraver. La mauvaise vascularisation des tissus liée à la macro-angiopathie contribue à l'absence de cicatrisation. De plus, compte tenu de la plus grande susceptibilité aux infections du patient diabétique, la lésion de mal perforant peut se surinfecter conduisant à la destruction de l'os et de l'articulation avec un risque d'amputation. C'est ainsi que le diabète est responsable de 10 000 amputations chaque année en France.

Le dépistage annuel, vise à identifier parmi les patients, ceux à risque de présenter une ulcération du pied, et à évaluer l'importance de ce risque. Il doit déboucher sur des interventions actives de prévention, afin d'éviter autant que possible la survenue d'ulcère, et ainsi diminuer l'incidence des amputations des membres inférieurs. Un examen quotidien des pieds par le patient lui-même est également indispensable.

Quatre grands facteurs de risque d'ulcération du pied chez le diabétique sont identifiés :

- L'existence d'une neuropathie périphérique, recherchée notamment par le test au monofilament ;
- L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs,
- La présence de déformations du pied,
- Les antécédents d'ulcération et/ou d'amputation.

La recherche de ces différents facteurs amène à déterminer le risque auquel appartient le patient, et à prendre des mesures de prévention adaptées.

2. Macro-angiopathies ^{4,26,27,38}

Le risque de macro-angiopathie commence pour des valeurs glycémiques inférieures au seuil à risque pour la micro-angiopathie et augmente plus faiblement. Fixer une barre est forcément arbitraire, et cela peut amener à sous-traiter un certain nombre de patients à risque fort et à sur-traiter d'autres patients à risque faible. D'où la notion de risque cardiovasculaire global.

L'origine commune des macro-angiopathies est l'athérosclérose, c'est à dire l'apparition de "plaques d'athérome" dans l'intima (la couche interne) des artères de gros et moyen calibre. Ces plaques forment un dépôt lipidique riche en cholestérol, l'athérome, entouré d'une chape fibreuse ou sclérose. Ce dépôt réduit le calibre de l'artère, et diminue le flux sanguin, entraînant une ischémie. La plaque peut alors se déstabiliser conduisant à sa rupture. Le contact entre le sang circulant et le cœur de la plaque déclenche la cascade de la coagulation, et il se forme alors un thrombus. Le thrombus peut obstruer totalement l'artère, et c'est l'accident vasculaire cérébral constitué ou l'infarctus du myocarde. Si l'obstruction n'est que partielle, une partie du caillot peut être emportée pour aller bloquer un vaisseau de plus petit calibre : c'est l'embolie artérielle. Une obstruction totale d'un vaisseau peut entraîner une mort cellulaire : c'est la nécrose.

Les principaux organes cibles de l'athérosclérose sont le cœur, le cerveau et les membres inférieurs. Le diabète est un des facteurs de risque majeur de l'athérosclérose d'autant plus que le patient diabétique cumule fréquemment d'autres pathologies qui favorisent la formation de plaques d'athérome dans les vaisseaux tels que l'hypertension artérielle (HTA), les dyslipidémies ou les troubles de la coagulation.

La principale différence entre les patients diabétiques et non diabétiques est l'accélération chez les diabétiques de la formation et/ou de la progression des lésions d'athérosclérose. Enfin, il faut savoir que 75 % des diabétiques décèdent de complications de l'athérosclérose.

Les facteurs de risque associés au diabète et qui aggravent l'athérosclérose sont nombreux, le premier contre lequel nous ne pouvons rien : c'est l'âge. L'âge moyen des patients souffrant de diabète de type 2 est de 64 ans. Il s'agit donc d'une pathologie du sujet âgé.

Mais ces patients présentent aussi d'autres facteurs de risque : ils sont ainsi souvent en surpoids, voire obèse, et il s'agit d'un surpoids ou d'une obésité androïde. Cette obésité est corrélée à l'augmentation de la graisse viscérale, clairement visible par l'augmentation du périmètre abdominal.

L'hypertension artérielle, les dyslipidémies et le tabagisme sont également des facteurs de risque importants et doivent être pris en charge. Et tous ces facteurs de risques associés au diabète ont pour conséquence un surrisque cardiovasculaire, en particulier via la macro-angiopathie.

Les co-morbidités associées au diabète, entraînent également un surrisque chez le patient, notamment :

- La Maladie Rénale Chronique
- L'Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)
- L'insuffisance cardiaque
- L'Antécédent de maladie CV athéromateuse avérée tel qu'un IDM, un angor, un AVC, un AIT, etc.

a) Atteintes Cardiaques ^{27,39,40}

Les patients diabétiques ont un risque majoré de souffrir de cardiopathies ischémiques liées à l'athérosclérose atteignant les artères coronaires irriguant le cœur. Les symptômes et la gravité seront différents selon que l'obstruction de ces artères est partielle (angor) ou totale (infarctus du myocarde).

En cas d'obstruction partielle d'une artère coronaire, on parle d'angor (ou d'angine de poitrine). Cette pathologie se manifeste par des douleurs dans la poitrine et/ou une sensation d'oppression thoracique, survenant au cours d'un effort. Cette douleur est un signal d'alarme qui indique que le débit du sang est inadapté à la demande : le cœur ne reçoit plus suffisamment d'oxygène pour son fonctionnement normal.

En cas d'obstruction totale d'une artère coronaire en raison d'une rupture de la plaque d'athérome, avec formation d'un caillot, on parle d'infarctus du myocarde. Le sang et l'oxygène ne sont plus apportés dans la partie du muscle cardiaque irriguée par le vaisseau touché ce qui entraîne la mort cellulaire de cette partie du cœur et peut provoquer le décès du patient. Les patients diabétiques sont fortement exposés au risque d'infarctus du myocarde. Le plus souvent, l'infarctus se manifeste par une très violente douleur avec sensation d'étau dans la poitrine, pouvant irradier dans les bras et la mâchoire.

Du fait de la neuropathie diabétique, les patients peuvent ne pas ressentir de douleur alors que leurs cellules cardiaques sont en ischémie : c'est ce qu'on appelle l'ischémie silencieuse.

Ces cardiopathies ischémiques sont une cause majeure de morbidité et de mortalité par infarctus du myocarde chez les diabétiques : 75 % des diabétiques de type 2 meurent d'une maladie cardiovasculaire dont 50 % d'une ischémie myocardique.

L'insuffisance cardiaque est également une complication fréquente chez le patient diabétique. L'insuffisance cardiaque correspond à l'incapacité du muscle cardiaque à assurer normalement son rôle de propulsion du sang dans l'organisme.

Elle est caractérisée par différents symptômes qui sont : l'essoufflement, la fatigue et des œdèmes des membres inférieurs. Les symptômes permettent d'établir le diagnostic. Toutefois, en cas de doute, on peut réaliser un dosage sanguin d'un peptide natriurétique appelé le BNP (Brain Natriuretic Peptid). Enfin, une échocardiographie peut confirmer le diagnostic et permet de chiffrer la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). On peut ainsi préciser le type d'insuffisance cardiaque :

- Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire conservée
- Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée
- Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite

Le risque d'insuffisance cardiaque est multiplié par 2 à 5 fois chez le patient diabétique. En effet, le diabète constitue un facteur de risque de l'insuffisance cardiaque à cause du déséquilibre glycémique et de l'insulinorésistance. ⁴¹

b) Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ^{27,38,42}

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), est une des expressions de l'athérosclérose, caractérisée par le développement de plaques d'athérome sur la paroi interne des artères des membres inférieurs. Ce développement obstrue progressivement le passage du sang et l'apport d'oxygène aux tissus, d'où le terme d'oblitérante pour la qualifier.

L'AOMI est définie par la mesure d'un indice, l'index de pression systolique (IPS) : il s'agit de prendre la pression artérielle systolique au niveau des poignets ou des bras et au niveau des chevilles, on fait le rapport entre la pression artérielle systolique de la cheville droite sur la pression artérielle systolique du bras droit puis le même rapport pour le côté gauche. Quand ce rapport est inférieur à 0,9 à droite et/ou à gauche, on estime qu'il y a AOMI. Cette définition très précise, de type hémodynamique, a le mérite de repérer une personne atteinte d'artériopathie même lorsqu'elle ne ressent encore aucun symptôme, c'est ce qu'on appelle le stade infra-clinique. Un signe clinique de l'AOMI est la claudication intermittente. Une AOMI peut évoluer vers une obstruction complète qui peut entraîner une gangrène avec risque d'amputation.

La survenue d'une AOMI touche 4,4 % des patients diabétiques. Les patients diabétiques totalisent 10 000 amputations chaque année.

c) *Atteintes neurologiques centrales* ^{43,44,45,46,47,48}

Les atteintes neurologiques centrales et plus particulièrement en majorité les AVC, sont plus fréquentes chez les patients diabétiques. Les artères vascularisant le cerveau sont plus volontiers le siège de lésions athéromateuses chez le patient diabétique que chez les autres patients. L'obstruction vasculaire par un thrombus ou un embolie entraîne une ischémie dans le territoire que le vaisseau irrigue : c'est l'AVC ischémique.

Les signes cliniques varient suivant le territoire atteint, et également suivant l'étendue de l'atteinte. Dans les cas les plus graves, on peut voir un côté paralysé (hémiplégie) mais également des troubles de la parole (aphasie). Lorsque les signes cliniques régressent, on parle alors d'accident ischémique transitoire (AIT), et lorsqu'ils sont permanents, on parle d'AVC constitué. La majorité des AVC sont d'origine ischémique.

Les AVC sont 1,5 à 3 fois plus fréquents chez le patient diabétique que chez le patient non diabétique d'autant plus qu'il s'agit de patients jeunes ou de femmes.

Le diabète est ainsi responsable de 17 000 AVC chaque année en France. Le risque de handicap, de démence et de décès est important.

3. Complications métaboliques du diabète ^{26,27,49}

a) *Le coma hyperosmolaire*

Un patient diabétique peut souffrir de complications aiguës comme le coma hyperosmolaire. Le coma hyperosmolaire se développe en particulier chez le patient diabétique de type 2 ayant une hyperglycémie non contrôlée ou non traitée provoquant une polyurie extrême, associée à une prise de liquide insuffisante. Il en résulte une déshydratation sévère qui peut entraîner une confusion mentale pouvant aller vers le coma, voire le décès.

Dans un premier temps, l'hyperglycémie entraîne une hyperosmolarité extracellulaire entraînant une sortie d'eau et de potassium des cellules. Sans apport de liquide, le rein fonctionne mal : on parle d'insuffisance rénale fonctionnelle. Si l'insuffisance rénale fonctionnelle s'installe, la natrémie s'élève. La concentration en sels minéraux (Na^+ , K^+ , Cl^-) augmente dans le sang, on obtient alors une hyperosmolarité avec déshydratation intracellulaire responsable de troubles de la conscience. Il n'y a pas de corps cétoniques car il y a encore suffisamment d'insuline pour inhiber la lipolyse.

Cette complication survient préférentiellement chez les sujets ressentant peu ou mal la soif, comme les personnes âgées. Suite à un coup de chaleur, une infection ou une diarrhée, les besoins en eau augmentent mais les patients ne boivent pas plus. De plus, le stress fait sécréter des hormones qui aggravent l'hyperglycémie, comme le glucagon ou le cortisol.

Il s'agit d'une complication aigüe grave pouvant générer 20 à 30 % de mortalité. Le risque de décès est lié à la déshydratation et aux complications qui peuvent survenir : infections, escarres, thromboses veineuses...

Le traitement consiste en une hydratation massive de ces malades et une administration d'insuline. La prévention est importante en assurant une hydratation correcte, notamment en cas de situation à risque.

b) Le coma acido-cétosique

Il existe aussi le coma acido-cétosique, c'est la circonstance de découverte la plus fréquente du diabète de type 1. Le coma acido-cétosique est beaucoup moins fréquent dans le diabète de type 2 que dans le diabète de type 1 parce qu'il est lié à la carence en insuline. On sait que dans le diabète de type 2, il persiste longtemps une sécrétion d'insuline. Cela dit, dans certaines situations, elle ne suffit plus. Les situations déclenchantes peuvent être liées à une augmentation transitoire des besoins en insuline tels qu'une infection sévère ou une pathologie cardio-vasculaire et peuvent aussi être dues à un arrêt du traitement.

L'hyperglycémie engendre une déshydratation. Le patient a soif, il boit et urine beaucoup. Le sucre étant peu utilisable, l'énergie nécessaire va être apportée par les graisses (acides gras libres) d'où l'apparition de corps cétoniques dans le sang et dans l'urine (cétonurie) mise en évidence avec une bandelette urinaire. Ces composés ayant un pH bas, ils entraînent une acidose. Cette acidose étant due à la présence des corps cétonique dans le sang, on parle d'acido-cétose.

La cétose entraîne des douleurs abdominales et l'acidose la dyspnée (le patient respire plus fréquemment pour essayer d'éliminer les corps acides par la respiration). Une odeur acétonique de l'haleine est caractéristique (odeur « pomme verte »).

L'acidose est responsable de trouble de conscience pouvant conduire au coma. Elle est souvent compliquée de déshydratation et de déséquilibre en sels minéraux comme le potassium : on parle de désordres hydro-électriques qui aggravent encore les troubles de conscience.

Parmi ces désordres hydro-électriques, les anomalies de concentration du potassium intracellulaire et sanguin sont majeures et responsables de complications comme des troubles du rythme parfois mortels. Le taux de mortalité minimum est de 5 %.

Le risque d'acidose doit être envisagé en présence de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif excessive, difficultés à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. L'acidocétose doit être immédiatement recherchée chez les patients en cas de survenue de ces symptômes, indépendamment de la glycémie.

Le traitement consiste à administrer de l'insuline, traitement essentiel pour stopper la production de corps cétoniques et donc traiter l'acidose, à réhydrater le patient, à corriger les troubles hydro-

électriques (apport en potassium) et l'acidose si elle est trop profonde, et enfin à traiter le facteur déclenchant.^{26,27}

4. Complications pouvant être liées au traitement du diabète

Au-delà de ces complications intrinsèques, nous allons voir ici les complications pouvant être liées ou majorées par les traitements antidiabétiques des patients. Nous verrons dans un second temps, plus en détail les différents traitements et mode d'action de ceux-ci.

a) Hypoglycémie

Les hypoglycémies peuvent paraître paradoxales chez des patients diabétiques, ce sont pourtant les complications aiguës les plus fréquentes.

Elles sont en fait iatrogènes, favorisées par les traitements antidiabétiques insulino-sécréteurs (sulfamides hypoglycémiantes et plus rarement glinides) et l'insuline.

Ces hypoglycémies peuvent être favorisées par un repas insuffisant ou absent, un exercice physique non programmé, une consommation excessive d'alcool ou la prise d'un médicament qui interagit avec le traitement antidiabétique en augmentant son effet (le miconazole majore l'effet hypoglycémiant des sulfamides hypoglycémiantes).

Elles surviennent préférentiellement chez des sujets fragiles : personnes âgées, dénutries, insuffisants rénaux et hépatiques.

Les hypoglycémies sont souvent ressenties par deux types de signes :

- Les signes de stimulation du système nerveux autonome apparaissent pour des glycémies inférieures à 0,70 g/l. Il s'agit de sueurs, de palpitations, de tremblements, de fringale, de nausées et de vomissements.
- Les signes de neuroglycopénie apparaissent eux en dessous de 0,54 g/l. Il s'agit de sensation de malaise, de troubles de la concentration, visuels, psychiatriques, de confusion et de troubles neurologiques pouvant conduire au coma.

On distingue les hypoglycémies minimales ou modérées, où le patient peut se resucrer tout seul, des hypoglycémies sévères, où le patient a besoin d'un tiers. Ces dernières peuvent dans certains cas conduire au coma. Le traitement repose sur le resucrage (per os ou IV) ou sur l'administration de glucagon.

L'éducation est fondamentale pour éviter ces épisodes potentiellement graves. Les symptômes des hypoglycémies sont souvent reproductibles chez un même patient qui apprend à reconnaître ses propres signes d'alerte. L'entourage doit également apprendre à reconnaître les signes d'hypoglycémies afin de réagir rapidement.^{26, 27, 50}

b) Acidose lactique

Il existe une autre complication aiguë plus rare, l'acidose lactique. On parle d'acidose lorsque le pH sanguin devient inférieur à 7,32 et lactique car elle est due à l'accumulation d'acide lactique et donc de lactate.

L'acide lactique peut provenir du catabolisme anaérobie (sans oxygène) du glucose et peut être responsable des crampes musculaires en cas d'effort musculaire intense. Comme on peut le voir dans la Figure 7 l'hyperproduction d'acide lactique survient en cas de mauvaise oxygénation tissulaire (choc/défaillance circulatoire ou insuffisance cardiaque sévère), mais aussi en cas d'accumulation de metformine. En effet un foie normal, via la néoglucogénèse, est capable de métaboliser de fortes productions périphériques d'acide lactique. Or la metformine inhibe cette néoglucogénèse hépatique, entraînant donc une accumulation d'acide lactique non métabolisée, notamment en présence de néphropathie, déshydratation ou agents néphrotoxiques qui entraîneraient une insuffisance rénale. Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein, la fonction rénale sera mesurée avant la mise en place du traitement, et contrôlée ensuite régulièrement pour éviter l'accumulation du médicament.

Les signes sont des crampes musculaires, des douleurs abdominales et thoraciques, des nausées et des vomissements, une respiration rapide (polypnée) et des troubles de conscience avec risque de choc et de coma dans les formes extrêmes. La mortalité est élevée (environ 50 %).

Le traitement est surtout préventif avec un arrêt de la metformine en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <60 mL/mn), d'intervention chirurgicale (situation d'hypoxie, et défaillance circulatoire), ou d'injection d'iode (agents néphrotoxiques) pour un scanner pouvant majorer une insuffisance rénale pré-existante.

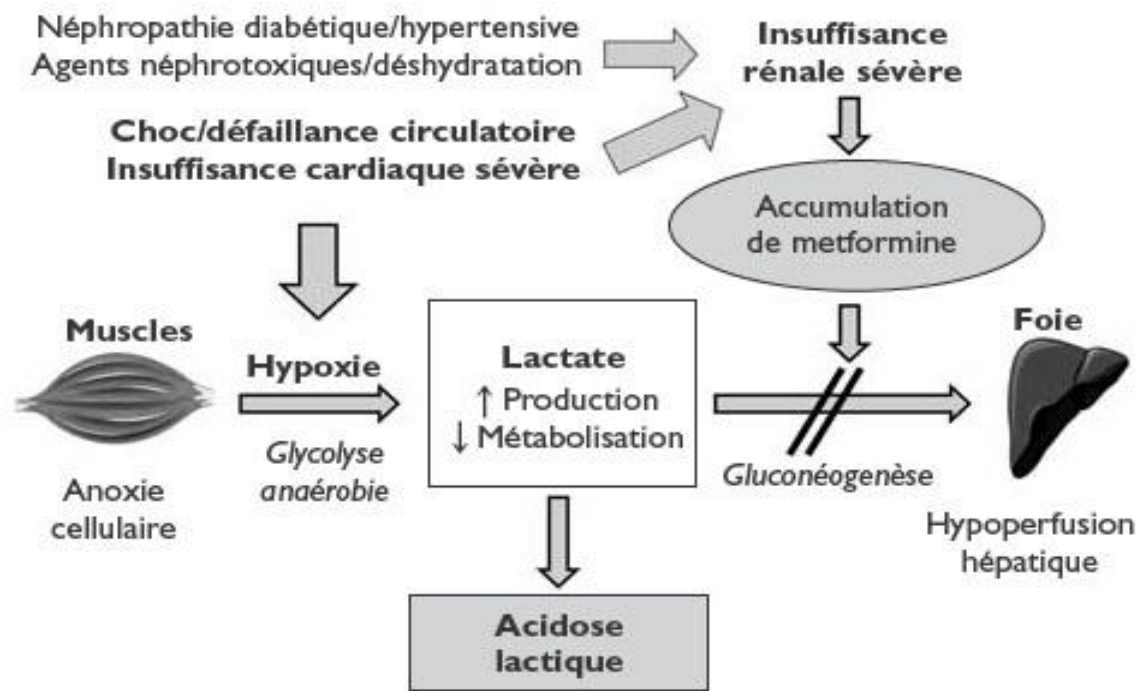


Figure 7 : Schéma expliquant l'accroissement du risque d'acidose lactique sous metformine ⁵¹

5. Complications infectieuses ⁵²

Les patients diabétiques ont une susceptibilité plus grande aux infections dues à l'hyperglycémie chronique, mais sont volontiers peu symptomatiques, en particulier les infections urinaires, pyélonéphrites et prostatites. Il faudra donc les rechercher systématiquement, en particulier en cas de décompensation du diabète.

Il existe aussi des infections cutanées à staphylocoque qui donnent des furoncles ou des érysipèles (une grosse jambe rouge avec de la fièvre). On peut voir également survenir des mycoses surtout au niveau des pieds, des abcès dentaires, des otites, sinusites, des pneumopathies...

G. Surveillance glycémique

La mesure de l'HbA1c est un critère de surveillance de l'évolution du diabète. Il s'agit du taux d'hémoglobine glyquée qui est le reflet de la glycémie pendant les trois mois précédant le dosage. Le glucose qui est dans le sang, se fixe sur l'hémoglobine, très lentement, pendant toute la vie des globules rouges, c'est le phénomène de glycation. L'âge moyen des globules rouges étant d'environ 2 à 3 mois, l'HbA1c est le reflet de la glycémie moyenne sur 2 à 3 mois. En l'absence de diabète, une partie seulement de l'hémoglobine, environ entre 4 et 6 %, a le temps de fixer le glucose. C'est le taux normal d'hémoglobine glyquée. Mais plus la glycémie est élevée, plus le glucose se fixe sur

l'hémoglobine, et plus le taux d'hémoglobine glyquée est élevé, elles peuvent atteindre des valeurs > 10 % chez un sujet avec un diabète non contrôlé. L'HbA1c est un bon critère d'évaluation de l'équilibre glycémique. Elle est indispensable pour évaluer le traitement du diabète. Le dosage de l'HbA1c doit être réalisé 4 fois par an (tous les 3 ou 4 mois). Une simple prise de sang suffit.

Tableau I : Correspondance entre la glycémie moyenne et le taux d'HbA1c

Valeurs HbA1c	Glycémie moyenne
6 %	1,2 g/L
7 %	1,5 g/L
8 %	1,8 g/L
9 %	2,10 g/L
10 %	2,40 g/L

1 % de plus d'HbA1c représente une augmentation moyenne de la glycémie de 0,30 g/l (Tableau I).

⁵³ Le développement des maladies liées au diabète dépend du degré d'hyperglycémie et de la durée d'exposition à cette hyperglycémie. L'objectif du contrôle glycémique est de prévenir la survenue et/ou de ralentir la progression des maladies liées au diabète.

II. Traitements

La prise en charge des patients avec diabète s'inscrit dans un parcours de soins et une stratégie thérapeutique incluant à la fois la prise en charge du diabète, à savoir l'hyperglycémie, les facteurs de risque associés et les éventuelles complications. Ainsi, cette stratégie thérapeutique globale implique plusieurs professionnels de santé.

Traiter le diabète de type 2 correspond à une stratégie de prise en charge multifactorielle ou globale pour prévenir les complications responsables d'une morbi-mortalité extrêmement importante qui grève la qualité et l'espérance de vie des patients.

Notons que les dépenses générées par l'assurance maladie pour les patients avec diabète sont principalement dues aux complications du diabète.

Il faut donc traiter le diabète car l'hyperglycémie chronique expose le patient à des complications sources de handicap et qui peuvent faire l'objet d'une stratégie de prévention.

Prendre en charge l'hyperglycémie, c'est prévenir les complications aiguës (ex : acidocétose, hyperosmolarité...) mais aussi prévenir ou retarder les complications chroniques : complications microvasculaires spécifiques du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et les

complications macrovasculaires responsables de la majorité des décès liés au diabète (accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, artériopathie oblitérante des membres inférieurs).

Le volet fondamental des traitements non médicamenteux est l'éducation thérapeutique mise en place dès le diagnostic de la maladie. Elle a pour objectif de permettre au malade chronique de gérer de manière optimale sa vie avec la maladie. L'éducation thérapeutique comporte l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient avec diabète : par exemple, l'intelligibilité de soi et de sa maladie, la maîtrise des gestes techniques d'auto-surveillance, la compétence d'autodiagnostic et l'autogestion d'une crise.

Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent la coordination de différents professionnels de santé et doivent faire l'objet, pour chaque patient d'une évaluation des résultats obtenus et des difficultés rencontrées.

Contrairement au diabète de type 1, le diabète de type 2 ne nécessite pas un recours systématique au diabétologue. Il est recommandé uniquement en cas de doute sur le diagnostic, de difficulté à équilibrer le diabète, pour adapter le traitement en cas d'insulinothérapie, en cas de survenue de complications, et si nécessaire pour l'éducation thérapeutique. En France, le recours au diabétologue s'avère donc peu fréquent. Cela a été confirmé par l'enquête épidémiologique ENTRED. Selon cette enquête, sur une période de deux ans, 82 % des patients diabétiques de type 2 se dirigent vers leur médecin généraliste et 18 % seulement vers un diabétologue. ⁴

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2013, le traitement de première intention du diabète consiste en des mesures hygiéno-diététiques, c'est-à-dire un changement de comportement alimentaire et l'amélioration de l'hygiène de vie. Si ces mesures ne permettent pas d'atteindre les objectifs glycémiques cible, elles sont alors associées à un traitement médicamenteux par voie orale. Les médicaments sont alors prescrits dans une logique progressive adaptée à l'état général du patient, aux pathologies associées, et aux résultats obtenus en matière de normalisation de la glycémie. On commence par des antidiabétiques oraux en monothérapie. Si cela ne suffit pas, une bi- ou trithérapie est envisagée, voire le recours à l'insuline. On parle d'escalade thérapeutique ou d'une approche par paliers.

A. Mesures hygiéno-diététiques

Selon le guide Parcours de soin du Diabète de type 2 de la HAS 2014, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces reste un préalable nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique et leur application doit être poursuivie tout au long de la prise en charge.

Les mesures hygiéno-diététiques (équilibre alimentaire, activité physique régulière) sont mises en œuvre en première intention, le traitement médicamenteux étant institué en seconde intention.

Quelles sont les modifications possibles du style de vie des patients avec diabète et en particulier le patient avec diabète de type 2 généralement en surpoids ?

Il faut promouvoir l'activité physique en tenant compte du mode de vie du patient. Idéalement 30 à 60 minutes, à raison de 2 ou 3 fois par semaine (*a minima* de la marche). Les mécanismes mis en jeu dans l'action préventive du diabète par l'activité physique sont l'amélioration du transport et de l'utilisation du glucose musculaire ainsi que de la sensibilité à l'insuline.

L'objectif de la prise en charge au niveau de l'alimentation est :

- La correction des principales erreurs alimentaires qualitatives comme la réduction des lipides notamment les graisses saturées ou la suppression des sodas et jus de fruits et la diminution de la consommation de sucres dits « raffinés » et de la consommation d'alcool ;
- L'amélioration de l'équilibre nutritionnel en répartissant les apports caloriques et notamment glucidiques en 3 repas et/ou collations par jour et en enrichissant l'alimentation en fibres (légumes) et en glucides complexes ;

L'observance à long terme des conseils diététiques étant généralement médiocre, il est recommandé, pour l'améliorer, de proposer un suivi diététique régulier. Une perte de poids, même modérée (5 % à 15 % du poids maximal initial), permet d'améliorer le contrôle glycémique chez un patient avec diabète de type 2.

Les objectifs pondéraux doivent être réalistes et individualisés, et s'inscrire dans la durée : perte de poids obtenue en 6 mois, maintien du poids atteint sur le long terme.

B. Traitements antidiabétiques

Un traitement insulinaire est débuté d'emblée chez un patient avec diabète de type 1 (insuline). En revanche, le patient avec diabète de type 2 en règle générale, ne prendra un traitement médicamenteux que si l'objectif glycémique n'est pas atteint par la mise en place de mesures hygiéno-diététiques.

Il y a tout d'abord des antidiabétiques oraux (ADO) :

- Les biguanides : agissent en améliorant la sensibilité à l'insuline ;
- Les inhibiteurs des alphaglucosidases (IGA) : réduisent l'absorption intestinale des sucres alimentaires ;
- Les sulfamides hypoglycémiantes : stimulent la production d'insuline ;
- Les glinides : stimulent la production d'insuline ;
- Les inhibiteurs de DPP4 (iDPP4) : agissent par le biais des incrétines ;
- Les inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) : augmentent la glycosurie en inhibant la réabsorption du glucose au niveau du tube contourné proximal rénal.

Il existe ensuite deux classes d'antidiabétiques injectables :

- Les analogues du GLP-1 : agissent par le biais des incrétines ;
- L'insuline (que nous ne détaillerons pas) : remplace une production d'insuline défaillante ou insuffisante. Elle est administrée en injections sous-cutanée pour augmenter directement les taux d'insuline. Elle est instaurée en dernière ligne de traitement lorsque les ADO ne suffisent plus à contrôler la glycémie ou lorsque l'HbA1c est très élevée. D'autres situations thérapeutiques expliquent une instauration d'insuline, parfois de façon ponctuelle, comme les contre-indications ou la non-tolérance à ces antidiabétiques oraux.

Le choix du traitement se fera de façon individuelle en fonction de chaque patient.

Le mode d'action complémentaire des différents traitements explique l'intérêt de les associer.

La prise en charge du diabète de type 2 débute dans la grande majorité des cas par un traitement de metformine (seule représentante de la famille des biguanides) dont la dose peut être augmentée (jusqu'à 3 x 1 g/jour). Lorsque la metformine et les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent plus, l'addition d'un sulfamide hypoglycémiant reste l'option de premier choix (selon la HAS). Bien que cette option soit favorable en ce qui concerne le coût et les effets secondaires, elle n'est pas exempte d'inconvénients. En effet, la combinaison metformine + sulfamide hypoglycémiant donne d'excellents résultats, rapides, sur le contrôle glycémique. Néanmoins, on constate un échappement progressif au traitement combiné malgré la remise en place des mesures hygiéno-diététiques. L'addition d'un autre agent thérapeutique devient alors la règle.

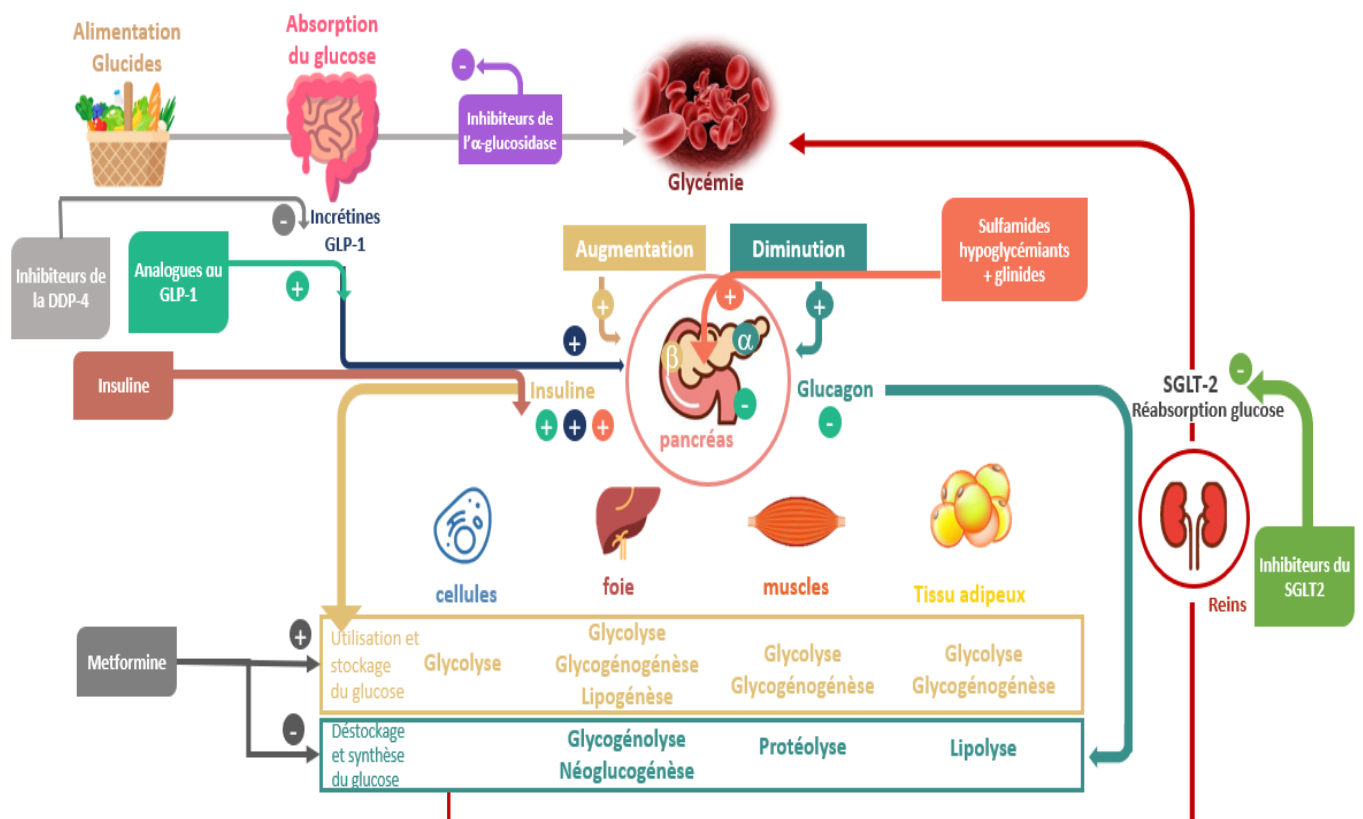


Figure 8 : Les traitements du diabète de type 2

a) Metformine^{54,55}

La metformine est le traitement de première intention recommandé en monothérapie.⁵⁶ La metformine, utilisée depuis les années 50, est un antidiabétique oral (ADO) de la famille des biguanides. Elle en est d'ailleurs la seule représentante. La metformine est disponible sous forme de comprimés à différents dosages. La posologie maximale est de 3 g par jour.

(1) Mode d'action

La metformine agit en améliorant la sensibilité des cellules insulino-dépendantes, donc diminue l'insulinorésistance ; elle est donc normoglycémiante. Son mode d'action implique 3 mécanismes :

- Elle augmente la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire ;
- Elle diminue la production hépatique de glucose ;
- Elle retarde l'absorption intestinale du glucose.

La metformine est commercialisée en France sous 2 noms de marque : Glucophage® et Stagid® et existe en générique.

(2) Efficacité ⁵⁷

Parce qu'elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline, la metformine ne provoque pas d'hypoglycémie et n'entraîne pas de prise de poids. La metformine est l'antidiabétique oral recommandé en 1^{ère} intention dans la prise en charge du diabète de type 2 avec une efficacité sur la réduction du taux d'HbA1c d'environ 1 % comparé au placebo. Elle peut être prescrite seule ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux et même avec l'insuline.

Il n'existe pas de preuve solide disponible pour pouvoir affirmer que la metformine est associée à une protection cardiovasculaire mais on peut considérer que son profil cardiovasculaire est favorable. En effet, les résultats d'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)⁵⁸ montrent qu'un traitement intensif de la glycémie par metformine chez des patients DT2 en surpoids est associé à un bénéfice sur les complications macro et micro vasculaires. Cependant, une relation de causalité ne peut pas être établie car l'étude UKPDS a été faite pour évaluer les effets du contrôle strict de la glycémie et non pas les effets des médicaments.

(3) Effets indésirables, contre-indications et précaution d'emploi

Les effets secondaires les plus fréquents sont les troubles digestifs. L'effet indésirable le plus grave, mais rare, est l'acidose lactique.

La metformine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère. La fonction rénale doit être évaluée avant l'initiation du traitement, et contrôlée 1 fois/an chez les sujets ayant une fonction rénale normale, et 2 à 4 fois/an si la fonction rénale est légèrement altérée. Une adaptation posologique est nécessaire en cas d'insuffisance rénale modérée (DFG entre 30 et 60 mL/min). Il existe d'autres contre-indications : affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, insuffisance respiratoire, infections grave, insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, et alcoolisme.

Pour prévenir les troubles digestifs il est recommandé d'utiliser des posologies croissantes guidées par la tolérance de la molécule par paliers de 15 jours à 1 mois et de prendre les comprimés au cours ou en fin de repas.

(4) Utilisation en pratique

Actuellement la metformine est la meilleure option thérapeutique de par son efficacité, son effet neutre sur le poids, son profil d'effets secondaires et sa large expérience clinique.

Le positionnement de la metformine en première intention chez le patient avec DT2 et en surpoids viendrait également du fait que les résultats pour le groupe metformine dans l'étude UKPDS sont globalement similaires à ceux obtenus avec un traitement par sulfamides ou insuline mais à une moindre fréquence d'hypoglycémie et sans prise de poids.

Avec un profil de tolérance gérable à l'égard des patients et une prise orale 2 fois par jour au moment du repas, la metformine est l'antidiabétique de premier choix du point de vue de l'observance patient.

De plus, il s'agit d'un traitement peu onéreux sur le plan médico-économique du diabète, qui peut être associé, en deuxième intention à n'importe quel autre antidiabétique. Etant la molécule de première intention (sauf si intolérance ou contre-indication), il existe de nombreuses associations combinées de la metformine à d'autres classes d'ADO.

A noter qu'il s'agit cependant d'un médicament qui ne peut être majoritairement prescrit dans une population de patients âgés en raison de leur fonction rénale abaissée et du risque d'acidose lactique.

b) Les Inhibiteurs des alpha-glucosidases

Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase sont représentés par l'acarbose, le miglitol et le voglibose. L'acarbose est le premier inhibiteur des alpha-glucosidases (IAG) introduit dans les années 90, et le seul commercialisé en France sous le nom de Glucor® par Bayer et en générique.

Utilisé à la posologie de 150 à 300 mg/j en 3 prises, ce médicament doit être pris au début de chaque repas.

(1) Mode d'action

Ils inhibent les alpha-glucosidases intestinales, enzymes responsables de la dégradation des polysaccharides en monosaccharides, qui sont les seuls à franchir la barrière intestinale. En ralentissant la vitesse de digestion des sucres alimentaires, ils retardent l'absorption du glucose. Ils réduisent ainsi l'hyperglycémie post-prandiale et doivent donc être pris au début de chaque repas.

(2) Efficacité

Les IAG ont une efficacité moyenne sur la réduction du taux d'HbA1c d'environ -0,5 % à -0,8 %. Ils sont à risque hypoglycémique nul ou très faible et sont neutres sur le plan pondéral. Si certaines données pouvaient suggérer un bénéfice cardiovasculaire de l'acarbose chez les patients intolérants au glucose ou diabétiques, l'étude chinoise ACE⁵⁹ a récemment démontré la neutralité cardiovasculaire de l'acarbose versus placebo chez des patients coronariens intolérants au glucose.

(3) Effets indésirables, contre-indications et précaution d'emploi

Les oligosaccharides non-digérés sous l'effet du médicament, continuent leur chemin dans l'intestin et leur stagnation et la fermentation bactérienne occasionnée entraînent des effets indésirables fréquents de type troubles gastro-intestinaux tels que flatulences, douleurs digestives, inconforts

gastriques, douleurs abdominales, nausées ou diarrhées. Ces effets indésirables poussent à l'échappement thérapeutique.

Les IAG sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, de maladies inflammatoires intestinales chroniques et autres troubles de l'appareil digestif.

(4) Utilisation en pratique

L'efficacité modeste sur l'HbA1c de ces molécules n'en fait pas une thérapie de première intention, elle intervient en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants, en bithérapie ou en trithérapie.

Les alpha-glucosidases étant rapidement métabolisés dans l'intestin, ils doivent être pris 3 fois par jour ce qui est responsable d'une observance médiocre au traitement.

Cependant, l'innocuité de ces molécules permet de les utiliser chez les patients présentant des contre-indications aux autres antidiabétiques oraux, chez les patients pour qui l'insulinothérapie ne semble pas nécessaire ou encore comme traitement d'appoint chez des patients dont l'HbA1c est proche de l'objectif fixé.

A noter que les inhibiteurs des alpha-glucosidases sont peu utilisés dans les autres pays du monde en raison de leur rapport efficacité/effets indésirables faible. Ils ne sont donc pas repris dans les prises de position successives de l'ADA (American Diabetes Association) et de l'EASD (European Association for the Study of Diabetes), depuis 2015.

c) Les sulfamides hypoglycémiants ^{57,60, 61, 62, 63}

Les sulfamides hypoglycémiants (ou sulfonylurées ou SU) sont largement utilisés dans les traitements du diabète de type 2 depuis les années 50. Les sulfamides hypoglycémiants de 2^{ème} génération ont été introduits dans les années 1970 et ont apporté une amélioration du profil d'effets indésirables et moins d'interactions médicamenteuses que les traitements de 1^{ère} génération.

De nombreuses molécules sont actuellement disponibles, les principales étant le gliclazide, le glimepiride, le glipizide, et le glibenclamide. Il existe également une association fixe de glibenclamide et metformine : Glucovance®.

Tous les sulfamides hypoglycémiants sont pris par voie orale, avec une fréquence d'administration fonction de la demi-vie du produit.

(1) Mode d'action

Les sulfamides hypoglycémiants agissent en augmentant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques en se liant à un récepteur spécifique présent sur la membrane. Leur action est indépendante du niveau de la glycémie. Les sulfamides hypoglycémiants ont une efficacité sur la réduction du taux d'HbA1c d'environ 1 %, du même ordre de grandeur que la metformine. Ils agissent principalement sur les glycémies à jeun.

(2) Efficacité

Ils perdent de leur efficacité au fil du temps car leur effet est directement lié à l'activité pancréatique du sujet qui se dégrade au cours de l'évolution de la maladie. De plus, ils ont tendance à épuiser la fonction endocrine pancréatique résiduelle.

L'étude UKPDS a montré une réduction des complications micro et macrovasculaires associées à un contrôle intensif de la glycémie par sulfamides ou insuline. Cette étude ne permet pas de conclure à un effet des sulfamides mais d'un contrôle glycémique strict.

D'après la prise de position de la SFD (Société Francophone du Diabète) en 2019, un essai cardiovasculaire appelé "CAROLINA" a démontré la non-infériorité de la linagliptine (un i-DPP4 non commercialisé en France) versus glimépiride sur le plan cardiovasculaire. Malgré une surmorbidity liée à la fréquence accrue des hypoglycémies sous sulfamide, la sécurité cardiovasculaire de cette classe (du moins du glimépiride) peut être inférée de cet essai.

(3) Effets indésirables, contre-indication et précaution d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents sont les hypoglycémies et la prise de poids. Concernant le risque hypoglycémique, les sujets les plus à risque sont les patients insuffisants rénaux et les sujets âgés. D'autres facteurs participent à cet effet secondaire : la longue durée d'action de certains sulfamides hypoglycémiants, la prise de boissons alcoolisées, la suppression d'un repas, un exercice physique inhabituel, la prise de médicaments potentialisateurs, une pathologie au niveau hépatique. Selon leur voie d'élimination, les sulfamides sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance hépatique sévère.

(4) Utilisation en pratique

En France, les SU gardent une place dans le traitement du DT2, mais, force est de constater qu'elle devient de plus en plus limitée et la commercialisation de nouveaux antidiabétiques oraux, a fortement modifié la donne. En effet, malgré le fait qu'ils bénéficient d'une longue expérience d'utilisation, un faible prix et une efficacité anti-hyperglycémique correcte (mais avec une faible durabilité et une tendance à l'échappement thérapeutique), leur utilisation s'accompagne d'un

risque hypoglycémique élevé ainsi que d'une prise pondérale faisant pencher le choix d'utilisation envers d'autres molécules pour le patient.

d) Les glinides

Les glinides ou analogues de la méglitinide (répaglinide et natéglinide) ont été introduits dans les années 90. Le seul représentant en France est le répaglinide ou Novonorm® de chez Novo Nordisk. La posologie est de 1 comprimé 3 fois par jour avant chaque repas.

(1) Mode d'action

Comme les sulfamides hypoglycémiants, les glinides stimulent la libération d'insuline par les cellules bêta, indépendamment du niveau de glycémie, en se liant au récepteur des sulfamides, par inhibition des canaux potassiques ATP-sensibles de ces cellules. Cette stimulation de la libération d'insuline risque cependant d'épuiser à terme le pancréas.

Leur durée d'action étant plus courte, avec une action plus rapide que celles des sulfamides hypoglycémiants, ils sont administrés selon un schéma différent qui cible principalement les glycémies post-prandiales : ils seront donc pris avant le repas (30 min avant chaque repas).

(2) Effets indésirables, contre-indication et précaution d'emploi

L'effet thérapeutique du répaglinide est plus court que celui des sulfamides hypoglycémiants. Il existe une flexibilité posologique centrée sur les repas. Ainsi, les patients qui sautent un repas suppriment la dose correspondant à ce repas. Ceux qui prennent un repas supplémentaire prennent une dose de plus.

Les glinides ont une efficacité sur la réduction du taux d'HbA1c d'environ 1 %.

Le répaglinide ne dispose d'aucune étude de sécurité ou de morbi-mortalité cardiovasculaire.

(3) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les hypoglycémies et la prise de poids. Les effets secondaires sont des hypoglycémies mineures, des infections des voies aériennes supérieures, des sinusites, de la constipation, des arthralgies, des céphalées et des vomissements. Le répaglinide est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale terminale.

(4) Utilisation en pratique

Tout comme les sulfamides, les glinides provoquent une prise de poids ainsi qu'un risque d'hypoglycémie (non-négligeable si associés à un sulfamide hypoglycémiant).

D'un point de vue observance, les glinides doivent être pris 15 minutes avant chacun des repas de la journée, pour avoir une efficacité optimale, ce qui complique l'observance.

Ils n'agissent que sur le pic d'hyperglycémie post-prandiale sans effet sur la glycémie à distance des repas et ne sont pas toujours suffisants seuls pour prendre en charge un diabète déclaré. En revanche, étant peu influencée par une IRC minime ou modérée, les glinides peuvent être prescrits jusqu'au stade d'IRC terminale.

e) Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4

Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4, ou iDPP4, représentent une classe plus récente d'antidiabétiques oraux, apparue dans les années 2000.

Les IDPP4 actuellement commercialisés sont la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine. Il existe des associations fixes d'IDPP4 avec la metformine.

(1) Mode d'action

Les IDPP4 favorisent l'équilibre glycémique en inhibant l'enzyme DPP4 qui dégrade normalement les hormones incrétines, c'est-à-dire le glucagon-like peptide-1 (GLP1), et le glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP). En inhibant la dégradation du GLP-1 et du GIP, les IDPP4 augmentent la libération d'insuline et diminuent les taux de glucagon dans la circulation, de façon glucodépendante. Ils favorisent ainsi l'utilisation et le stockage du glucose et réduisent le déstockage et la synthèse du glucagon.

Par leur mécanisme d'action, les IDPP4 contribuent à diminuer la glycémie à jeun et la glycémie post-prandiale. La modulation de la sécrétion de l'insuline et du glucagon étant dépendante du glucose, le risque d'hypoglycémie induite par les IDPP4 utilisés seuls est bien plus faible qu'avec les sulfamides hypoglycémiant ou les glinides.

(2) Efficacité

L'efficacité anti-hyperglycémiant des IDPP4 est relativement bonne, avec une réduction du taux d'HbA1c de l'ordre de 0,7 à 0,9 %.

Les IDPP4 ne sont pas associés à un risque d'hypoglycémie, sauf en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline. Ils n'ont pas d'impact sur le poids.

Les études de sécurité cardiovasculaire menées avec les iDPP4 sont favorables, retrouvant une neutralité versus placebo sur le critère composite primaire de jugement – décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatals, AVC non fatals.

L'étude, TECOS ⁶⁴, a été conduite pour s'assurer du profil cardiovasculaire de la sitagliptine. Il n'y a pas eu de différence *versus* placebo sur l'incidence des événements cardiovasculaires et aucune différence concernant le risque d'insuffisance cardiaque n'a été constatée pour la sitagliptine, que ce soit chez les patients ayant ou n'ayant pas d'antécédent cardiovasculaire.

Une autre étude, SAVOR TIMI 53 ⁶⁵, a été menée avec la saxagliptine. Les résultats n'indiquent pas d'augmentation mais pas de diminution non plus des événements cardio-vasculaires ischémiques avec la saxagliptine. Le taux d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque était toutefois accru dans le groupe traité par la saxagliptine par rapport au placebo.

Il n'y a pas eu d'étude avec la vildagliptine et il n'y a pas d'effets « classe » sur la sécurité cardiovasculaire des iDPP4 chez le patient diabétique.

(3) Effets indésirables, contre-indication et précaution d'emploi

La tolérance générale des iDPP4 est bonne, les effets indésirables les plus fréquents, tout en restant assez exceptionnels, sont des réactions d'hypersensibilité. Des cas rares de pemphigoïde bulleuse et de douleurs articulaires, parfois sévères, ont aussi été rapportés depuis la commercialisation des iDPP4. Les rapports de pharmacovigilance évoquent un risque de pancréatite.

Les iDPP4 sont contre-indiqués ou non recommandés en cas d'insuffisance hépatique. Une adaptation posologique est nécessaire en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.

(4) Utilisation en pratique

La bonne tolérance des iDPP4 et l'existence de formes combinées avec la metformine favorisent l'adhésion au traitement, tout comme leur efficacité anti-hyperglycémique relativement bonne, leur effet pondéral neutre et leur risque hypoglycémique nul (en dehors de l'association aux sulfamides ou à l'insuline).

Ils représentent une thérapeutique de choix dans les populations fragiles, âgées avec ou sans insuffisance rénale chronique associée.

On notera qu'à efficacité égale sur l'HbA1c, il y a un avantage médical à choisir un iDPP4 plutôt qu'un sulfamide. Ainsi l'association metformine + iDPP4 doit être préférée à une bithérapie metformine + sulfamide lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous metformine en monothérapie, en raison d'un haut niveau de preuve en faveur des iDPP4 sur l'absence de risque hypoglycémique et un excellent profil de tolérance. Le coût journalier de traitement est modéré avec désormais la disponibilité de produits génériques.

En revanche on notera que le Journal officiel de février 2022 a publié deux avis abaissant les taux de remboursement aux assurés sociaux des inhibiteurs de la DPP4. Ces décisions de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) tirent les conséquences d'une réévaluation des médicaments de cette classe fin août 2021, par la commission de la transparence, abaissant le service médical rendu (SMR) de plusieurs spécialités de la classe des iDPP4, du niveau important à modéré. Cette réévaluation est due à un manque d'intérêt clinique démontré dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire.

f) Les analogues du GLP-1

Il existe à ce jour, 5 agonistes du récepteur du GLP-1 (GLP1 RA) commercialisés en France :

- Liraglutide plus connu sous son nom de marque Victoza® ;
- Sémaglutide, Ozempic® le dernier arrivé dans la classe des agonistes du GLP-1. A noter qu'il existe également le Sémaglutide orale (Rybelsus®), non commercialisé en France ;
- Exénatide, Byetta® (deux injections par jour) ;
- Exénatide à libération prolongée, Bydureon® (une injection par semaine) ;
- Dulaglutide, Trulicity®.

Il existe également des associations de GLP-1 RA et insuline combinés.

(1) Mode d'action

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 appartiennent à la famille des « incrétinomimétiques » et agissent par l'activation des récepteurs du GLP-1. Ils augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta-pancréatiques et inhibent celle de glucagon par les cellules alpha-pancréatiques de façon glucose-dépendante, contrôlant ainsi les glycémies à jeun et post-prandiales. Ils ralentissent la vidange gastrique et augmentent la sensation de satiété.

Il s'agit de médicaments injectables, en administration sous-cutanée quotidienne ou hebdomadaire.

(2) Efficacité

L'efficacité des GLP-1 RA sur la diminution de l'HbA1c est importante (-0,8 à 1,9 % vs placebo), avec par ailleurs un effet favorable de perte pondérale et de baisse tensionnelle.

Les études de sécurité cardiovasculaire ont démontré une neutralité cardiovasculaire après syndrome coronarien aigu pour tous, et un bénéfice cardiovasculaire chez des diabétiques de type 2 en prévention secondaire ou à haut risque cardiovasculaire pour deux GLP-1 RA : sémaglutide et dulaglutide.

(3) Effets indésirables, contre-indication et précaution d'emploi

Les principaux effets indésirables sont gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées et ralentissement du transit). Comme pour les iDPP4, le risque hypoglycémique est faible et est principalement rapporté en cas d'association à un sulfamide ou à l'insuline. Les GLP-1 RA entraînent également une légère augmentation de la fréquence cardiaque.

(4) Utilisation en pratique

Nous venons donc de voir deux approches différentes sur la voie des incrétines :

- Les iDPP4 qui augmentent la concentration du GLP-1 endogène via l'inhibition de la DPP-4, enzyme qui l'inactive.
- Les agonistes du récepteur du GLP-1 qui miment les actions du GLP-1 endogène par activation directe de ses récepteurs

Si nous comparons donc ses 2 classes en termes d'efficacité au niveau de :

- La réduction de l'HbA1c : elle est plus importante avec les agonistes des récepteurs GLP-1 que les iDPP-4 ;
- La perte de poids est possible avec les AR GLP-1 mais pas avec les iDDP4 ;
- Les effets indésirables gastro-intestinaux sont très fréquents avec les AR GLP-1 et rares avec les iDPP-4.

Nous pouvons donc conclure sur les GLP-1 RA qu'ils ont une efficacité supérieure à celle des sulfamides et des iDPP4 sur l'HbA1c, sans entraîner de risque hypoglycémique et en s'accompagnant d'une perte de poids. Mais ceux-ci ont cependant un prix public particulièrement élevé et la nécessité pour le patient de devoir s'injecter 1-2 x/jour ne facilite pas l'observance thérapeutique. Un agoniste du GLP-1 sera donc envisagé chez les patients obèses ($IMC \geq 30$) et chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire.⁵⁷

Le Tableau II résume ainsi les différences d'efficacité sur la glycémie, le poids, les effets indésirables et les bénéfices cardiovasculaires et rénaux entre les différentes classes que nous venons de détailler.

Tableau II : Tableau comparatif des différents antidiabétiques ⁶⁶

	Efficacité sur la baisse de la glycémie	Risque d'hypoglycémie	Effet sur le poids	Modalité d'administration	Bénéfices CV en cas de maladie CV avérée		Progression de la maladie rénale	Principaux effets indésirables
					IDM, AVC ou décès CV	IC		
Metformine	↓↓	Non	↔ (ou ↓ modeste)	Comprimés 2 à 3 prises/jour	Sécurité démontrée		Absence de données	Effets digestifs fréquents (diarrhées, douleurs abdominales...)
Sulfamides et glinides	↓↓	Oui + (glibenclamide ++)	↑	Comprimés 1 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée pour glimépiride	(si IC NYHA I ou II)	Absence de données	Hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	↓	Non	↔	Comprimés 3 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée chez des patients intolérants au glucose (si IC NYHA I ou II)		Absence de données	Effets digestifs très fréquents (flatulences)
Inhibiteurs de la DPP4 (gliptines)	↓↓	Non	↔	Comprimés 1 à 2 prises/jour	Sécurité démontrée	Sécurité démontrée pour sitagliptine Risque potentiel pour saxagliptine	Effet neutre	Risque très rare de pancréatite aiguë et d'arthralgies
Agonistes des récepteurs du GLP-1	↓↓↓	Non	↓↓ à ↓↓↓	Injections sous-cutanées 2/jour à 1/semaine	Bénéfices démontrés pour liraglutide, dulaglutide et niveau de preuve moins élevé pour sémaglutide	Sécurité démontrée si IC NYHA I à III Doute sur la sécurité si FEVG < 40%	Bénéfices sur l'albuminurie démontrés pour liraglutide, dulaglutide et sémaglutide	Effets digestifs fréquents (nausées, vomissements, diarrhées...) Lithiases vésiculaires

C. Stratégie de prise en charge du diabète de type 2

Lors du diagnostic du diabète de type 2, le premier traitement mis en place est presque systématiquement la metformine conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS). Sauf cas d'intolérance, la metformine sera administrée assez rapidement à 2 g par jour. Elle peut être augmentée au maximum à 3 g même si des études montrent que le rapport gain sur la normalisation glycémique / augmentation des effets indésirables est beaucoup moins intéressant entre 2 et 3 g. La metformine permettra, dans de nombreux cas, de maintenir le patient à l'objectif sur plusieurs années. Certains patients ne passeront même jamais à une autre ligne de traitement. Dans la plupart des cas, le diabète étant une maladie évolutive en fonction de l'augmentation de l'insulino-résistance et donc des fonctions pancréatiques, une deuxième ligne de traitement sera mise en place. A ce stade, les recommandations de la HAS recommandent l'introduction d'un sulfamide hypoglycémiant si l'écart à l'objectif d'HbA1c est inférieur à 1 %. Si le risque d'hypoglycémie est préoccupant alors l'association à un inhibiteur de la DPP4 est recommandée. Si le diabète se dégrade encore, un nouveau traitement est mis en place. Plusieurs possibilités existent à ce stade et les pratiques diffèrent selon les médecins et les patients traités. La première consiste en l'introduction d'un troisième antidiabétique oral : sulfamide hypoglycémiant ou gliptine selon le traitement introduit en deuxième ligne pour une trithérapie d'ADO. Une autre possibilité consiste en l'introduction d'un inhibiteur de la DPP4, qui est recommandée par la HAS lorsque l'écart à l'objectif d'HbA1c est inférieur à 1 %.

Enfin, une quatrième ligne de traitement existe. Il s'agit du dernier outil disponible en France, l'introduction de l'insuline basale de type Lantus® +/- analogue de l'insuline rapide type Humalog® selon le patient. Les doses d'insulines seront ensuite adaptées selon l'évolution du diabète. Elle est généralement introduite en plus des antidiabétiques oraux précédemment prescrits.

La Figure 9 ci-dessous résume les stratégies de prise en place du diabète sous forme d'arbre de décision.

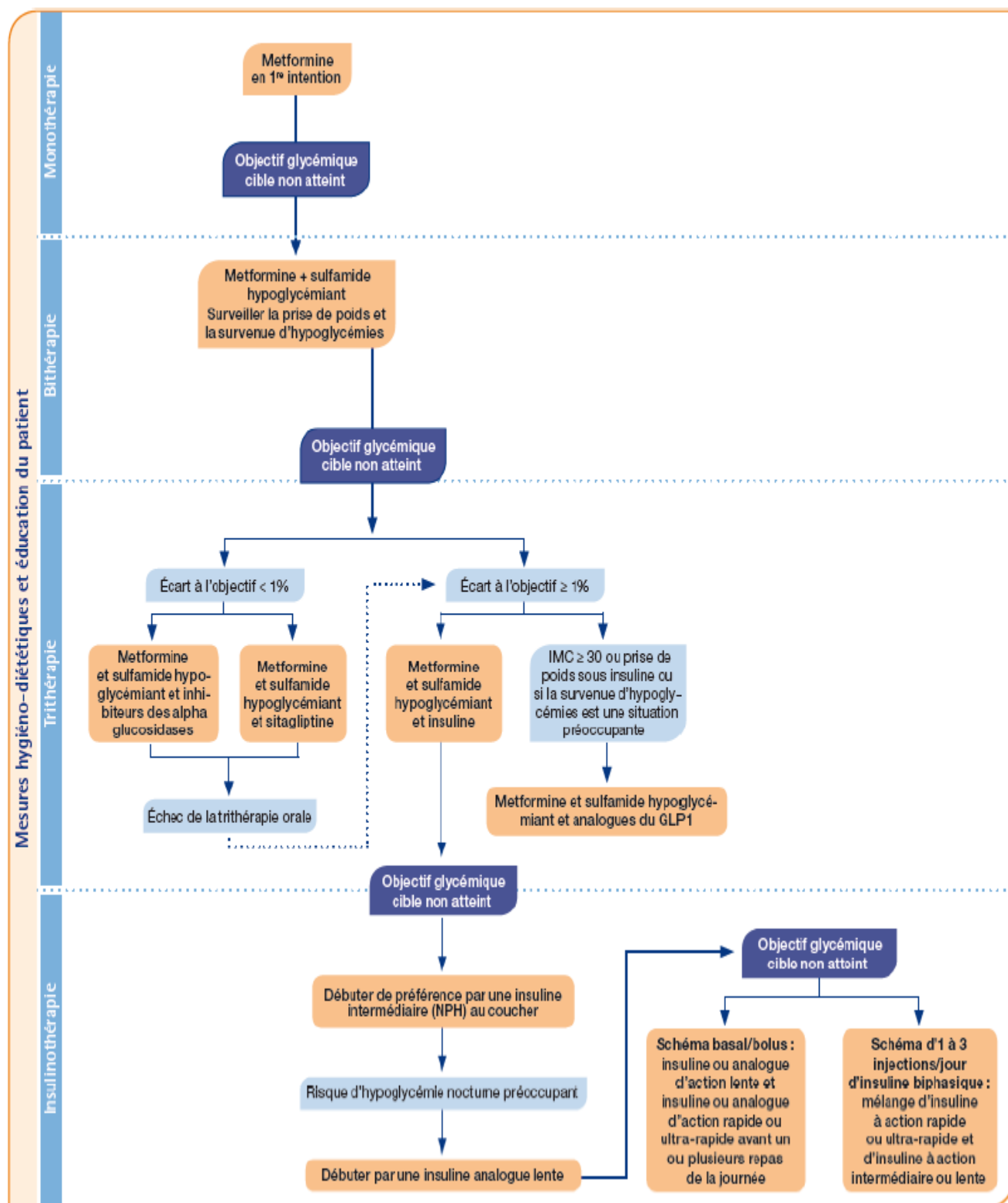


Figure 9 : Arbre de décision de la prise en charge du diabète de type 2 selon la HAS

III. Les inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT-2) : le cas de l'empagliflozine

Comme nous venons de le voir, les dernières recommandations officielles dans la prise en charge du diabète de type 2 datent de 2013.

Or depuis, de nouveaux traitements et classes d'antidiabétiques sont venus s'ajouter à l'arsenal thérapeutique. Nous avons également vu, précédemment que les complications chez le patient diabétique étaient fréquentes et avaient un impact sur l'espérance et la qualité de vie du patient. Nous allons donc parler maintenant d'une nouvelle classe d'antidiabétiques orale : les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 et plus particulièrement l'empagliflozine. Cette molécule prend en charge les patients dans leur globalité (diabète de type 2 + co-morbidités).

Faisons-en premier lieu, un point sur la molécule et son mécanisme d'action, ce qui nous permettra par la suite d'introduire son histoire quant à son arrivée sur le marché français et comment sa prise en charge dans le diabète a participé au changement de paradigme.

A. L'empagliflozine

En 1835, la phloridzine a été isolée par un chimiste belge, à partir de l'écorce de la racine de pommier. Des études animales ont montré que la phloridzine induit l'excrétion urinaire de glucose, normalise les glycémies à jeun et post-prandiales, et rétablit les pics précoces et secondaires d'insulinosécrétion. Il a été découvert que le blocage du récepteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) de façon sélective et réversible, empêche la réabsorption du glucose au niveau du tubule proximal rénal. Cependant, le potentiel thérapeutique de la phloridzine est limité, en raison des effets indésirables gastro-intestinaux, probablement attribués à l'inhibition du SGLT-1. Depuis, des composés bloquants plus spécifiquement le SGLT-2, ont été développés : les gliflozines.

Ainsi la dernière classe d'antidiabétiques oraux apparue sur le marché est celle des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (i-SGLT2).

1. Mécanisme d'action

a) Physiologique

Les SGLT sont appelés des symporteurs car ils déplacent simultanément deux composés dans le même sens à travers la membrane cellulaire. Ils cotransportent les molécules de glucose avec des ions sodium Na^+ depuis le tubule proximal à travers les cellules de la membrane pour rejoindre ensuite la circulation sanguine. Il y a donc 2 étapes : (i) le glucose passe de l'urine à l'intérieur de la cellule de la membrane du tubule grâce au transporteur SGLT ; (ii) il ressort ensuite de cette cellule

tubulaire vers la circulation sanguine par un transporteur GLUT (Figure 10). Durant la première étape, le sodium Na^+ est entraîné à l'intérieur de la cellule à travers le cotransporteur SGLT parce qu'il y a moins de Na^+ dans la cellule qu'à l'extérieur de celle-ci. La différence entre les taux de sodium crée un gradient de concentration qui entraîne le sodium dans la cellule. Au fur et à mesure que le sodium est entraîné dans la cellule à travers le cotransporteur SGLT, le glucose est cotransporté avec lui dans la cellule. Ce phénomène permet aux SGLT de pomper le glucose dans la cellule de la membrane des tubules proximaux (cellule membranaire) quelle que soit la concentration intracellulaire de glucose. La concentration en sodium dans la cellule membranaire est maintenue basse car le sodium est pompé activement hors de la cellule du côté opposé (côté des vaisseaux sanguins). Cela est réalisé par le transporteur actif appelé pompe Na^+/K^+ ATPase. Si la pompe Na^+/K^+ ATPase ne pompait pas activement le sodium hors de la cellule, les SGLT ne pourraient pas pomper le sodium et le glucose dans la cellule depuis le côté de l'urine. En ce qui concerne la deuxième étape, le glucose quitte ensuite les cellules membranaires en étant passivement transporté selon son gradient de concentration décroissant par les transporteurs de glucose (GLUT2) sur le côté du sang. Cela permet au glucose d'entrer à nouveau dans le sang.

Ainsi, en réabsorbant le glucose au niveau des reins, les SGLT empêchent son élimination.

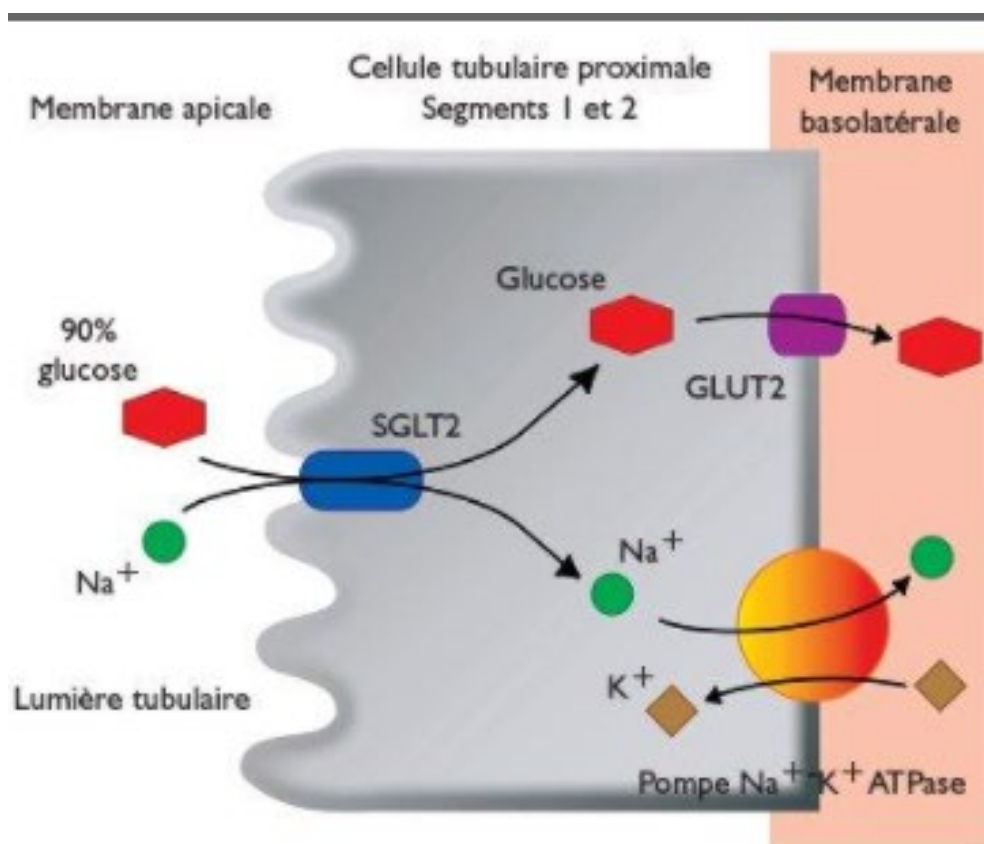


Figure 10 : Schéma d'une cellule tubulaire proximale ⁶⁷

L'excrétion du glucose dans l'urine (glycosurie) se produit lorsque le système SGLT dans les reins ne peut plus réabsorber l'excès de glucose dans les tubules rénaux, car la capacité de réabsorption a été dépassée.

b) Action de l'empagliflozine

L'empagliflozine est un inhibiteur compétitif sélectif, réversible et très puissant du cotransporteur sodium-glucose de type 2 : SGLT2. En entrant en compétition avec le glucose pour les sites de liaison du glucose sur le SGLT2, l'empagliflozine bloque le transport du glucose par le SGLT2. Comme le SGLT2 est le principal transporteur pour la réabsorption du glucose, son inhibition réduit la réabsorption rénale du glucose. Conduisant à une élimination dans les urines de glucose (glycosurie) mais aussi de sodium (natriurèse).

Cette glycosurie améliore à la fois la glycémie à jeun et la glycémie post-prandiale. La quantité de glucose éliminée par le rein via ce mécanisme est dépendante de la glycémie mais aussi de la fonction rénale et notamment du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) du patient. En cas d'hyperglycémie, l'empagliflozine conduit à l'élimination du glucose excédentaire dans les urines et permet ainsi d'abaisser la glycémie pour retrouver une glycémie normale. De plus, la glycosurie induit une perte de calories associée à une perte de tissu graisseux, ceci entraînant une réduction du poids corporel. Ainsi, du fait de son mode d'action, l'empagliflozine n'entraîne pas seulement une baisse de la glycémie. Parallèlement à l'élimination du glucose, l'empagliflozine entraîne une augmentation de l'élimination de sodium dans les urines (natriurèse) et par conséquent une augmentation de l'élimination d'eau dans les urines. Le volume urinaire éliminé est donc augmenté, on parle de diurèse osmotique. Cette dernière entraîne une réduction du volume intravasculaire (volémie). Ces deux phénomènes peuvent contribuer à réduire modérément et durablement la pression artérielle. Au bilan, l'empagliflozine permet donc de diminuer la glycémie, le poids ainsi que la pression artérielle (Figure 11). Enfin, la glycosurie, la natriurèse et la diurèse osmotique observées avec l'empagliflozine peuvent également contribuer à l'amélioration des résultats cardiovasculaires.

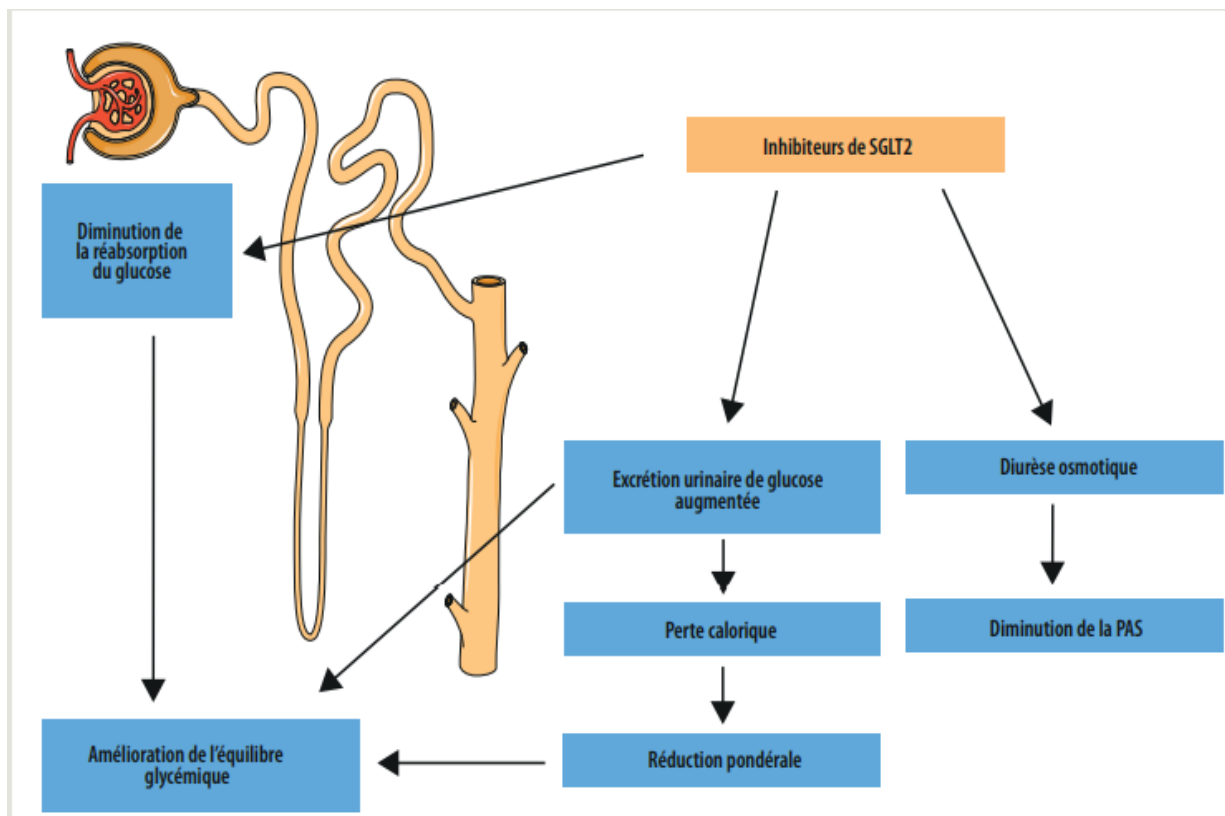


Figure 11 : Effets des inhibiteurs de SGLT2 ⁶⁸

c) Chez le patient diabétique

Chez un sujet diabétique de type 2, on constate une anomalie physiopathologique avec une augmentation de l'expression des récepteurs SGLT2, ce qui augmente ainsi la capacité du rein à réabsorber le glucose depuis le tubule rénal vers le compartiment sanguin. Cette anomalie adaptative préserve ainsi, de façon paradoxale, l'excès de glucose plasmatique au lieu de permettre au rein d'accroître l'excrétion du glucose filtré, majorant ainsi les conséquences de la glucotoxicité. Cette anomalie a conduit au développement des i-SGLT2. L'efficacité sur l'équilibre glycémique de ces produits est liée à leur capacité à induire une glycosurie majeure.

L'importance de la glycosurie dépend du niveau de l'hyperglycémie du sujet diabétique et de la valeur du DFG. L'effet anti-hyperglycémiant de l'empagliflozine diminuera cependant en présence d'une dégradation de la fonction rénale. L'instauration de l'empagliflozine n'est d'ailleurs pas recommandée pour une efficacité anti-hyperglycémiante maximale lorsque le DFG se situe en-dessous de 45 mL/min/1,73 m² et ils doivent être interrompus si la valeur atteint le seuil de 30 mL/min/1,73 m².

Compte tenu de son mode d'action totalement indépendant de la fonction des cellules bêta du pancréas et des voies d'action de l'insuline, l'empagliflozine peut être utilisée avec succès aux différentes étapes de l'histoire naturelle du DT2, quels que soient les niveaux d'insulinosécrétion

résiduelle et d'insulinorésistance. Ceci explique que cette classe puisse avoir un intérêt y compris chez des patients avec diabète de type 2 insulino-traités, sans perte d'effet à long terme.

De plus, le risque hypoglycémique sera faible (sauf lors d'association à un sulfamide ou à l'insuline) et permettra de réduire la glucotoxicité rénale et d'améliorer la sensibilité à l'insuline et la fonction beta-cellulaire.

Par ailleurs, la fuite calorique entraînée par la glycosurie permet une perte de poids d'environ 2 à 4 kg en moyenne, bénéfique chez le patient diabétique de type 2 souvent en surpoids.¹⁹

2. Effets indésirables

a) *Acidocétose diabétique*

Le risque d'acidocétose est pratiquement doublé avec les i-SGLT2 (y compris avec l'empagliflozine) par rapport à la metformine. La présentation clinique est atypique car il s'agit d'une acidocétose dite « euglycémique », caractérisée par l'absence d'hyperglycémie majeure (glycémies modérément augmentées, inférieures à 14 mmol/L). La physiopathologie de ces acidocétoses est de mieux en mieux comprise : élévation des taux de glucagon, hypovolémie, baisse de l'excrétion urinaire des corps cétoniques.... L'incidence reste cependant très faible chez les patients diabétiques de type 2, ne survenant que dans des situations à risque, par exemple en cas de déshydratation sévère, de diminution de la prise alimentaire, de sepsis ou de période post-chirurgicale immédiate. Ces différentes situations doivent faire interrompre le traitement ainsi que chez des patients très insulinopéniques et privés d'insuline.⁶⁹

b) *Infections génitales*

En favorisant l'excrétion urinaire du glucose, les inhibiteurs du SGLT2 fournissent les conditions favorables au développement de certains pathogènes aboutissant à des infections génitales. Il s'agit d'une complication fréquente. Les infections génitales les plus fréquentes sont des balanites pour les hommes et des vulvo-vaginites pour les femmes.

Certaines populations spécifiques sont plus touchées par les infections génitales : il s'agit des femmes en post-ménopause et des hommes non circoncis.

Afin de prévenir au mieux la survenue de ces infections génitales, l'éducation du patient notamment sur l'hygiène intime est primordiale.

Les cas d'infections génitales rapportés sous inhibiteurs de SGLT2 sont souvent d'intensité légère à modérée et répondent très bien au traitement conventionnel (antifongique topique ou oral pour les infections récurrentes).⁷⁰

c) *Autres effets indésirables rares*

D'autres effets indésirables rares peuvent être observés comme :

- Amputations distales des membres inférieurs observées dans certaines études avec des résultats parfois discordants, tantôt rassurants tantôt inquiétants. Ces résultats ont motivé des mises en garde de la FDA et de l'EMA dans le RCP des produits.
- Fasciite nécrosante périnéale (gangrène de Fournier) : Dans un rapport récent, la FDA a identifié 55 cas de gangrène de Fournier chez des patients traités par iSGLT2 entre le 1^{er} mars 2013 et le 31 janvier 2019, dont trois décès. Le RCP des gliflozines informe désormais de ce risque et incite les patients présentant des signes inflammatoires des régions génitales ou une fièvre élevée à consulter au plus vite.

3. Contre-indications et précautions d'emploi

En raison du mécanisme d'action, l'efficacité des inhibiteurs du SGLT2 sur la glycémie est dépendante de la fonction rénale. De ce fait, les inhibiteurs du SGLT2 ne doivent pas être instaurés chez des patients présentant une clairance à la créatinine inférieure à 60 mL/min. De plus, une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration du traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement. Une évaluation est également nécessaire avant l'instauration de tout traitement médicamenteux concomitant pouvant avoir un impact négatif sur la fonction rénale.

4. Efficacité

Il n'y avait jusqu'alors pas de consensus en France quant à l'intérêt thérapeutique de ces traitements de la classe des iSGLT2 face à leurs effets indésirables potentiels. Face aux demandes d'experts en diabétologie, au premier rang desquels les experts de la Société Francophone du Diabète, la réévaluation de ces produits a donc été mise en place.

Si nous reprenons les études menées sur l'empagliflozine dans le cadre de son indication et de son remboursement, à savoir en bithérapie (avec la metformine) ou en tri -thérapie (metformine + sulfamide hypoglycémiant), les résultats sur la glycémie sont les suivants.

Dans l'étude EMPA-REG MET^{71, 72} où l'objectif principal de l'étude était d'évaluer, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une dose efficace de metformine en monothérapie, l'efficacité et la tolérance de l'association empagliflozine + metformine par rapport à l'association placebo + metformine, après 24 semaines de traitement. Les critères d'évaluation de l'étude étaient la variation de l'hémoglobine glyquée (critère principal), la variation du poids en kg et la variation de la glycémie quotidienne moyenne (critères secondaires).

Concernant les résultats sur le critère principal de l'étude, il a été observé une réduction statistiquement supérieure de l'empagliflozine (10 et 25 mg) versus le bras placebo. Avec une

variation de l'HbA1c par rapport à l'inclusion de -0,70 % pour le bras empagliflozine 10 mg + metformine, et de -0,77 % pour le bras empagliflozine 25 mg + metformine. Concernant le bras placebo + metformine, la différence par rapport à l'inclusion n'était que de -0,13 %. Parmi les critères exploratoires, il est intéressant de regarder le pourcentage de patients ayant atteint une valeur du HbA1c inférieure à 7 % alors que leur valeur basale était supérieure ou égale à 7 %. Ainsi, si seulement 12,5 % des patients sous placebo ont atteint la valeur cible, ils sont respectivement 37,7 % et 38,7 % à l'atteindre sous empagliflozine 10 mg et 25 mg. La différence est significative avec un $p < 0,001$. Les auteurs (Haring HU et al) concluent cette étude en soulignant l'efficacité de l'empagliflozine associée à la metformine pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2. L'empagliflozine apparaît comme une nouvelle option de traitement en association à la metformine chez les patients non contrôlés par la metformine en monothérapie.

Dans l'étude EMPA-REG MET SU ⁷² menée chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la bithérapie metformine-sulfamide hypoglycémiant, l'objectif principal et les critères d'évaluations secondaires étaient identiques à l'étude précédente EMPAREG-MET. Cette étude a été menée sur l'association empagliflozine+ metformine + sulfamide, par rapport à l'association placebo + metformine + sulfamide. À la 24^{ème} semaine, une réduction statistiquement supérieure dans les deux bras empagliflozine versus le bras placebo était observée. Les différences moyennes ajustées par rapport au placebo, étaient de 0,64 % pour empagliflozine 10 mg et de 0,59 % pour empagliflozine 25 mg. Le pourcentage de patients ayant atteint une valeur du HbA1c inférieure à 7 %, était de 9,3 % des patients sous placebo et respectivement de 26,3 % et 31,2 % pour les patients sous empagliflozine 10 mg et 25 mg. La différence est significative avec un $p < 0,001$.

Les auteurs concluent cette étude en soulignant que l'empagliflozine en trithérapie, associée à la metformine et à un sulfamide améliore significativement le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2. Cette étude démontre le potentiel de l'empagliflozine en 3^{ème} ligne de traitement chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine et un sulfamide.

A noter que ses 2 études ont également démontré que cette efficacité glycémique s'accompagnait d'une perte de poids et d'une diminution de la pression artérielle systolique.

L'empagliflozine, et plus largement la classe des iSGLT2, ont donc une efficacité sur la réduction du taux d'HbA1c de l'ordre de 0,5 à 0,9 %, associée à une fuite calorique conduisant à une perte de poids de 2 à 4 kg en moyenne. Ils exercent un effet favorable sur la pression artérielle, du fait de l'augmentation de la natriurèse et de la diurèse osmotique induite par la glycosurie. Enfin, les

différentes études réalisées avec cette classe ont montré une absence de risque accru d'hypoglycémie. Les études d'événements cardiovasculaires menées avec les iSGLT2 retrouvent des résultats globalement homogènes, en faveur d'une cardio- et d'une néphroprotection.

B. L'accès au Marché

1. 2013 : Lancement dans le monde

L'empagliflozine (tout comme la dapagliflozine et la canagliflozine) a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2013 par procédure centralisée, lui permettant d'avoir une seule AMM valable dans tous les états membres de l'Union européenne. L'empagliflozine commercialisée sous le nom de marque JARDIANCE®, a donc l'AMM en France dans le traitement du diabète de type 2 en monothérapie et en association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

Depuis l'obtention de son AMM en 2013, l'empagliflozine a fait l'objet de 4 évaluations médico-économiques par la Commission de la Transparence (CT) en 6 ans, la première en 2014 et la dernière en 2020. Les résultats de ces évaluations sont présentés dans le Tableau III ci-dessous.

Tableau III : Évaluations par la CT de JARDIANCE 10mg et 25mg® (empagliflozine)

Date de l'avis	Monothérapie	Bithérapie			Trithérapie	
		+ Metformine	+ Sulfamide	+ Insuline	+ metformine + sulfamide	+ metformine + insuline
17/12/2014	SMR Insuffisant	SMR Modéré ASMR V	SMR Insuffisant	SMR Insuffisant	SMR Modéré ASMR V	SMR Modéré ASMR V
19/10/2016		SMR Important ASMR V			SMR Important ASMR V	SMR Important ASMR V
27/02/2019		SMR Insuffisant			SMR Insuffisant	SMR Insuffisant
21/10/2020		SMR Important ASMR IV	SMR Important ASMR IV	SMR Insuffisant	SMR Important ASMR IV	SMR Important ASMR IV

Pour rappel, la Commission de la Transparence est une instance française scientifique de la HAS (Haute Autorité de Santé) composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle évalue les médicaments ayant obtenu leur AMM, lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables. Pour soutenir sa demande, le laboratoire dépose un dossier qui est examiné par les membres de la Commission avec le soutien du service évaluation des médicaments (SEM) de la Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique (DEMESP) de la Haute Autorité de santé, et le recours, si le besoin se fait sentir, à des rapporteurs externes.

L'analyse des différentes études cliniques permettent à la commission de donner un avis au ministre de la Santé et à la Sécurité sociale, sur la prise en charge de ces médicaments (par la sécurité sociale et /ou pour leur utilisation à l'hôpital).

Pour cela, la commission utilise deux critères :

- Le service médical rendu (SMR) qui prend en compte la gravité de la pathologie, l'efficacité, les effets indésirables du médicament et sa place dans la stratégie thérapeutique. Il existe plusieurs niveaux de SMR : important, modéré, faible ou insuffisant. Un SMR insuffisant signifie que la CT recommande de ne pas rembourser le médicament.
- L'amélioration du service médical rendu (ASMR) que le médicament est susceptible d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles. L'ASMR attribuée se décline en cinq niveaux : ASMR I : progrès majeur ; ASMR II : progrès important ; ASMR III : progrès modeste ; ASMR IV : progrès minime ; ASMR V : pas de progrès. Il contribue, pour partie, à la fixation des prix des médicaments.

Nous verrons et détaillerons par la suite le premier avis de la HAS en 2014 ainsi que le dernier avis en 2020.

A noter qu'à la suite de l'avis de CT rendu en 2016 où les SMR de l'empagliflozine étaient considérées comme important avec un ASMR V (Tableau III.), pouvant alors faire bénéficier l'empagliflozine d'un remboursement, le laboratoire Boehringer Ingelheim n'a pas donné suite à la commercialisation. Cette décision reflète ainsi un contexte de négociation des prix avec le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) où les enjeux pour le laboratoire sont importants, tant au niveau économique avec retour sur investissement en France et à l'étranger. En effet, les prix fixés en France peuvent entraîner des répercussions sur les négociations des prix dans les autres pays européens. Les négociations avec le CEPS étant couvertes par le secret des affaires, il est impossible de savoir précisément pourquoi les négociations ont échoué, mais l'innovation n'étant pas reconnue par la HAS, le CEPS négocie légitimement des prix bas auxquels les laboratoires ne peuvent consentir afin

de maximiser leurs résultats. D'un point de vue de la maîtrise des coûts de santé, le meilleur prix est le plus bas, néanmoins une position trop ferme sur un prix bas peut limiter l'accès au marché d'un médicament et donc les potentiels gains issus d'une meilleure prise en charge des patients.

2. 2014 : refus de mise sur le marché

En 2014, la Commission de la Transparence rend l'avis suivant concernant l'empagliflozine sur le marché des antidiabétiques français :

- Le SMR par JARDIANCE est modéré en bithérapie avec la metformine et en trithérapie avec l'association de metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant ou avec l'association de metformine et d'insuline. Le SMR est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en monothérapie et en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant ou avec l'insuline.
- L'ASMR est de niveau V, inexistante, dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés, en bithérapie orale en association avec la metformine et en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide ou en association avec la metformine et l'insuline.

Cette évaluation est appuyée par les raisons suivantes :

En monothérapie : le SMR est insuffisant et donc non remboursable car le rapport efficacité/effets indésirables était non quantifiable en monothérapie due à l'absence de données dans l'indication de l'AMM.

Pourquoi pas de remboursement en monothérapie ? Si nous prenons l'étude de l'empagliflozine en monothérapie, EMPA-REG MONO, son objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine versus placebo et versus sitagliptine (i-DPP4) chez des patients diabétiques de type 2 et naïfs de tout traitement depuis au moins 12 semaines. Ces patients étaient insuffisamment contrôlés malgré des mesures hygiéno-diététiques et n'étaient pas intolérants à la metformine. À 24 semaines, la supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo a été montrée en termes de variation de l'HbA1c par rapport à l'inclusion. Mais il est à noter que si cette étude a permis l'indication de l'empagliflozine en monothérapie chez les patients intolérants à la metformine, elle n'a pas été retenue dans le dossier de transparence car les patients inclus dans cette étude n'étaient pas intolérants à la metformine, qui reste le traitement en monothérapie de premier choix et le moins coûteux.

En bithérapie : le SMR est modeste en bithérapie avec la metformine, néanmoins l'empagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire en association à la metformine, parmi les

antidiabétiques oraux disponibles en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants.

Sur la base d'une étude de non-infériorité puis de supériorité versus glimépiride (sulfamide hypoglycémiant) et en l'absence de résultats d'études robustes disponibles en 2014, l'empagliflozine ne peut être recommandée en bithérapie avec les sulfamides hypoglycémiants.

En association avec l'insuline, les résultats d'analyses en sous-groupes non prévues à priori dans le protocole, n'ont qu'un caractère exploratoire et ne peuvent, par conséquent, pas être pris en compte. De plus, l'évaluation de l'efficacité de l'empagliflozine en association avec l'insuline a été réalisée sur une durée courte de 18 semaines. Compte tenu des difficultés de transposabilité de ces résultats sur les patients en bithérapie avec insuline, l'empagliflozine ne peut être recommandée en bithérapie avec l'insuline.

En trithérapie : Dans les études cliniques fournies, l'empagliflozine 10 ou 25 mg, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant a été supérieure au placebo à 24 semaines, avec une diminution plus importante de l'HbA1c dans le groupe traité par 10 mg/jour par rapport au groupe traité par 25 mg/jour. Le niveau d'efficacité apparaît cependant modeste. Compte tenu de ces données, l'empagliflozine est une solution supplémentaire en trithérapie en association à la metformine et au sulfamide parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés.

Avec l'insuline et la metformine, l'empagliflozine constitue également un moyen supplémentaire en trithérapie. Les résultats d'études de ces 3 associations mettent en évidence l'intérêt glycémique, mais aussi une baisse des hypoglycémies et des doses d'insuline quotidiennes qui étaient significativement diminuées sous empagliflozine vs placebo. En parallèle, une perte pondérale significative, de l'ordre de 2,0 à 2,5 kg par rapport à un gain pondéral de 0,34 à 0,70 kg sous placebo. De plus, cette évaluation globale est appuyée par un rapport bénéfice/risque jugé insuffisant compte tenu des risques graves d'acidocétose diabétique sous iSGLT-2. En effet, comme nous l'avons vu plus haut, l'acidocétose est un effet indésirable de l'empagliflozine pouvant menacer le pronostic vital des patients. Mais aussi des effets indésirables d'infections génitales sont très fréquents chez les patients sous iSGLT-2.

En conclusion pour les experts de la CT : Les données cliniques disponibles reposent essentiellement sur des études versus placebo, alors que des comparateurs actifs existent. Seule une étude a mis en évidence une efficacité modeste de JARDIANCE à 25 mg/jour versus glimépiride (sulfamide hypoglycémiant) de 1 à 4 mg/jour alors que sa posologie maximale est de 6 mg/jour. De plus, en 2014, les données de morbi-mortalité (mortalité due à des maladies) n'étaient pas disponibles mais

attendues. D'un point de vue de l'intérêt de la santé publique et économique, la CT estime qu'il existe déjà des alternatives médicamenteuses efficaces et bien tolérées chez les patients diabétiques de type 2 préférées à cette spécialité et qu'il n'y aura pas d'impact attendu sur l'organisation des soins, quelle que soit la stratégie thérapeutique en bi ou trithérapie. Ces conclusions lui confèrent donc un ASMR inexistant, malgré des améliorations sur la qualité de vie des patients de l'empagliflozine, notamment en retardant le passage à l'injectable sous bithérapie ou trithérapie metformine/sulfamides ou en réduisant le nombre d'hypoglycémie et de dose d'insuline par jour. On comprend donc bien que malgré un remboursement de 30 % (SMR modéré), possible en bithérapie avec la metformine, et en trithérapie avec un SU ou l'insuline, l'ASMR étant jugé inexistant, le laboratoire aurait dû se contenter du prix du plus ancien traitement (metformine), soit quelques 6 euros par mois hors taxe, ne permettant donc pas une mise sur le marché français.

3. 2015 : Empareg Outcome

Nous avons vu que la prise en charge du patient avec diabète de type 2 s'inscrit dans une stratégie de prise en charge multifactorielle ou globale. La mise au point de thérapeutiques antidiabétiques ayant des points d'impact complémentaires, apparaît désormais comme une nécessité.

Cette prise en charge globale inclut le traitement de l'hyperglycémie que nous avons vu, mais aussi le traitement des facteurs de risque associés tels que : l'hypertension artérielle (HTA), le tabagisme, les dyslipidémies, l'obésité et le traitement des éventuelles complications micro et macrovasculaires telles que les rétinopathies, néphropathies, neuropathies, et complications cardio-vasculaires.

Nous allons donc détailler les résultats remarquables de l'empagliflozine, reflétant une avancée majeure pour les patients diabétiques, avec des bénéfices cardiovasculaires et rénaux. Les résultats de l'essai clinique EMPA-REG OUTCOME ont été présentés au congrès de l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) à Stockholm le 17 septembre 2015 et publiés simultanément dans le New England Journal of Medicine. S'agissant de la première étude démontrant un effet sur la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes, la présentation de ces résultats a valu une standing ovation des diabétologues du monde entier, présents dans la salle ce 17 septembre 2015.

a) Effets cardiovasculaires

Compte tenu de la gravité potentielle des complications et des facteurs de risque associés et leurs conséquences, le patient diabétique est un patient à haut risque de complications.

Les risques cardiovasculaires sont particulièrement importants en étant 2 à 3 fois plus fréquents chez les personnes diabétiques que dans le reste de la population.

On note aussi une forte augmentation du risque d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) chez le patient avec diabète. Chaque année en France, il y a environ 17 000 AVC chez les patients diabétiques.⁷³

Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, étude menée sur l'empagliflozine versus placebo, l'objectif était d'évaluer, chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés et à haut risque cardiovasculaire, la non-infériorité de l'empagliflozine (doses groupées) versus placebo - en association à un traitement antidiabétique standard - sur la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Suite à la survenue de problèmes de tolérance cardiovasculaire avec la rosiglitazone (thiazolidinedione), la FDA, depuis 2008⁷⁴, et l'EMA⁷⁵, depuis 2012, exigent que les laboratoires fournissent en vue de l'obtention d'une AMM une étude de tolérance CV afin de démontrer que le médicament n'augmente pas les événements cardio-vasculaires par rapport au placebo sur la base d'un critère de jugement cardiovasculaire composite, à savoir le critère composite 3P-MACE (« 3 points Major Adverse Cardiac Events »).

Le critère principal de l'étude EMPA-REG OUTCOME était donc le délai de survenue de l'un des 3 événements cardiaques majeurs confirmés par un comité externe indépendant et qui constituaient le critère composite 3P-MACE. Ces 3 événements étaient :

- Les décès d'origine cardiovasculaire incluant les accidents vasculaires cérébraux fatals et les infarctus du myocarde fatals ;
- Les infarctus du myocarde non fatals (en excluant les silencieux) ;
- Les accidents vasculaires cérébraux non fatals.

Parmi les critères d'évaluation secondaire, il y en a un majeur qui correspond au délai de la survenue d'un des 4 événements majeurs composant le critère composite 4P-MACE, c'est-à-dire les 3 événements composant les critères composite 3P-MACE auxquels s'ajoute un quatrième critère : l'hospitalisation pour angor instable.

La significativité du 3P ou 4P-MACE correspond à la moyenne de la significativité de chaque événement les composant. Ainsi, le 3P-MACE peut sortir significatif sans que les 3 événements le composant le soient individuellement. En effet dans le Tableau IV, ci-dessous, on voit que tous les critères du 3P-MACE ne sont pas tous significatifs.

Si la non-infériorité de l'empagliflozine était établie sur le critère principal (3P-MACE) et sur le critère secondaire majeur (4P-MACE), la supériorité était testée sur ces 2 critères. La non-infériorité a été établie sur le critère principal et également démontrée sur le critère secondaire majeur (4P-MACE). Ensuite, la supériorité de l'empagliflozine sur la survenue des événements 3P-MACE a été également démontrée. Ainsi l'empagliflozine réduit de 14 % (HR 0,86 dans le Tableau IV) le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs par rapport au placebo. La réduction statistiquement

significative du critère de jugement principal a reposé principalement sur un nombre de décès cardiovasculaires significativement moins important dans le groupe empagliflozine tous dosages que dans le groupe placebo. En revanche, il n'y a pas de différence significative entre les groupes sur la survenue des infarctus non fatals ou des AVC non fatals.

Concernant le critère secondaire 4P-MACE, la supériorité de l'empagliflozine n'a pas été démontrée. Sur les autres critères secondaires de l'étude, l'empagliflozine a également démontrée les résultats suivants :

- L'empagliflozine réduit significativement de 38 % (HR 0,62 dans le Tableau IV) la survenue du risque de mortalité cardiovasculaire par rapport au placebo.
- Le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque est réduit significativement de 35 % dans le groupe empagliflozine tous dosages par rapport au placebo.
- L'empagliflozine a réduit de 34 % par rapport au placebo les événements du critère composite : hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire (excluant les AVC fatals)
- Le risque de mortalité toute cause est réduit significativement de 32 % dans le groupe empagliflozine tous dosages par rapport au placebo, ce qui signifie qu'il faut traiter 39 patients pendant 3 ans pour éviter un décès.

Il n'a pas été observé de différences significatives entre le groupe empagliflozine tous dosages et le placebo sur la survenue des infarctus du myocarde fatals et non fatals, les infarctus silencieux, les procédures de revascularisation coronaire, les AVC fatals ou non fatals et les accidents ischémiques transitoires.

Les auteurs (Zinman et Wanner) concluent sur le fait que cette étude apporte des données à long terme sur l'utilisation de l'empagliflozine, sur la réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs (critère composite 3P-Mace dans le Tableau IV) par l'empagliflozine chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, ainsi que sur la réduction des décès toutes causes (décès de causes cardiovasculaires dans le Tableau IV).^{76, 77}

Tableau IV Résultats du critère principal (critère composite 3P-MACE) et de ses composantes⁷⁶

Patients avec événement, n(%)	Placebo (n=2333)	JARDIANCE® tous dosages (n=4687)	Hazard Ratio (IC 95%)		P
Critère composite 3P-MACE	282 (12,1)	490 (10,5)	0,86 (0,74-0,99)		0,04
Décès de causes cardiovasculaires (incluant AVC fatal et IM fatal)	137 (5,9)	172 (3,7)	0,62 (0,49-0,77)		< 0,001
AVC non fatal	60 (2,6)	150 (3,2)	1,24 (0,92-1,67)		0,16 (NS)
IM non fatal	121 (5,2)	213 (4,5)	0,87 (0,70-1,09)		0,22 (NS)



0,25 0,50 1,00 2,00

← EN FAVEUR D'EMPAGLIFLOZINE EN FAVEUR DU PLACEBO →

Dans cette étude, les mécanismes expliquant les bénéfices sur le plan cardiovasculaire de l'empagliflozine sont spéculatifs mais plusieurs hypothèses ont été évoquées : des modifications sur la rigidité artérielle, sur la fonction cardiaque et sur la demande en oxygène du cœur ainsi que des effets cardiovasculaires liés à la fonction rénale, la réduction de l'albuminurie, de l'acide urique et des effets sur l'hypoglycémie, la perte de poids et de graisse abdominale et la variation sur la pression sanguine.

Dans son avis du 19 octobre 2016 repris ensuite dans celui du 27 février 2019, la commission de transparence souligne que cette étude n'a pas été conçue pour démontrer un bénéfice sur les événements cardiovasculaires avec l'empagliflozine mais pour démontrer que l'empagliflozine n'induisait pas un surcroît d'événements cardiovasculaires.⁷⁸

Comme vu précédemment, la classe des iDDP4 démontrent une sécurité de ces médicaments sans permettre d'obtenir un bénéfice supplémentaire sur le plan cardiovasculaire. Toutefois, les résultats cardiovasculaires de ses 2 classes d'antidiabétiques, méritaient d'être complétés et confirmés par des enquêtes observationnelles menées dans la vraie vie. Ces études avaient pour objectif de comparer les résultats de l'utilisation des iSGLT2 par rapport aux iDPP4 sur le risque de maladie cardio-rénale, d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale chez des patients diabétiques de type 2 indemnes de maladies cardiovasculaire et rénale et sans antécédent de ce type. Avec un suivi total de 187 955 années-patients, cette enquête observationnelle multinationale confirme les résultats des grandes études contrôlées. Les iSGLT2 sont spécialement associés à un risque plus faible

d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale comparativement aux iDPP4 chez les patients atteints de diabète de type 2 indemnes de maladies cardiovasculaires et rénales.⁷⁹

A ce jour, depuis juin 2021, l'empagliflozine est aussi indiquée chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique. Cette indication vient donc renforcer l'intérêt de cette molécule dans d'autres aires thérapeutiques que le diabète, notamment au niveau cardiovasculaire.

b) Effet rénal

Dans l'étude EMPAREG OUTCOME vue précédemment, l'évolution de la fonction rénale était un objectif exploratoire pré-spécifié de l'étude, étudié lors d'une analyse statistique secondaire.

La survenue d'un événement de type néphropathie était un des critères exploratoires.

La survenue ou l'aggravation d'une néphropathie sont apparues chez 12,7 % des patients sous empagliflozine et 18,8 % sous placebo, ce qui se traduit par une diminution significative du risque de néphropathie de 39 %.

Chez les patients diabétiques de type 2 et à haut risque cardiovasculaire, l'empagliflozine est associée à une progression plus lente des maladies rénales que sous placebo et à un taux plus faible des événements rénaux.

Si nous étudions l'étude EMPA-REG Rénal dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine 10 mg et 25 mg par rapport au placebo, après 52 semaines de traitement chez des patients insuffisants rénaux et diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un traitement antidiabétique adéquat. A noter que les deux doses d'empagliflozine 10 mg et 25 mg pouvaient être utilisées chez les patients avec une insuffisance rénale légère. Pour les patients avec insuffisance rénale modérée ou insuffisance rénale sévère, seule l'empagliflozine 25 mg a été évaluée. Le choix de cette dose repose sur le constat que l'insuffisance rénale réduit l'efficacité des antidiabétiques et qu'en conséquence des doses plus importantes sont nécessaires.

Le critère principal de l'étude était la variation de l'hémoglobine glyquée à 24 semaines par rapport à l'inclusion dans les groupes d'insuffisants rénaux de stade léger et modéré. Le groupe de patients insuffisants rénaux de stade sévère était un groupe exploratoire.

Si nous regardons le résultat sur le critère principal d'évaluation. Conformément à l'analyse statistique prévue au protocole, le résultat poolé de la réduction de l'HbA1c de l'empagliflozine 25 mg, à 24 semaines chez les patients avec insuffisance rénale légère ou modérée, était statistiquement supérieur par rapport au placebo.

La série des tests hiérarchiques a donc été poursuivie et a montré de manière statistiquement significative :

- La supériorité de l'empagliflozine 25 mg versus placebo chez les patients avec IR légère,
- La supériorité de l'empagliflozine 10 mg versus placebo chez les patients avec IR légère,
- La supériorité de l'empagliflozine 25 mg versus placebo chez les patients avec IR modérée.

Ces effets se sont maintenus jusqu'à la 52^{ème} semaine.

Concernant les résultats sur les critères secondaires exploratoires, il y a une efficacité de l'empagliflozine sur la réduction du poids corporel et de la pression artérielle systolique par rapport au placebo. Plus de patients insuffisants rénaux légers ou modérés ont atteint la valeur cible d'HbA1c. Les auteurs concluent sur l'efficacité supérieure de l'empagliflozine chez les patients diabétiques de type 2 et insuffisants rénaux légers ou modérés par rapport au placebo avec une tolérance favorable au long des 52 semaines.^{80, 81}

Depuis août 2021, la dapagliflozine est le seul i-SGLT2 de la classe à avoir une AMM dans l'insuffisance rénale chronique. Néanmoins, les laboratoires Boehringer Ingelheim et Lilly ont annoncé en février 2022, l'arrêt précoce de leur étude EMPA-KIDNEY en phase 3, en raison d'une efficacité clairement positive chez les personnes atteintes d'une maladie rénale chronique. Nous pouvons donc imaginer que l'empagliflozine obtiendra également, courant 2023, une AMM dans l'insuffisance rénale chronique.⁸²

c) Début du changement de paradigme

En conclusion, l'étude EMPA-REG OUTCOME, située aux confins de la diabétologie et de la cardiologie, appelle sans doute encore davantage à une collaboration étroite entre les acteurs de ces deux disciplines et ouvre, de nouvelles portes pour optimiser la prise en charge des patients diabétiques de type 2. On comprendra donc qu'à la suite des résultats probants de l'étude, cette dernière fera date dans l'histoire de la diabétologie et de la prise en charge du diabète de type 2.

À la suite de ces résultats, nous pouvons alors déjà voir apparaître un changement de paradigme du point de vue des sociétés savantes. Ces données nouvelles ont propulsé cette classe thérapeutique dans les recommandations internationales de l'ADA (American Diabetes Association) et de l'EASD (European Association for the Study of Diabetes), dès la bithérapie après échec de la metformine, comme dans les associations thérapeutiques plus complexes. Jusqu'alors, le consensus ADA-EASD⁸³ de 2012 portait essentiellement sur une approche centrée sur le patient. Elle concernait la cible glycémique à atteindre (niveau d'hémoglobine glyquée ou HbA1c à viser en fonction des caractéristiques propres au patient) et le choix individualisé des médications anti-hyperglycémiantes (selon le profil d'efficacité et de sécurité des molécules disponibles). Plus précisément, les critères utilisés étaient, principalement, la réduction du taux d'HbA1c de façon à atteindre l'objectif fixé en termes de contrôle glycémique, le risque d'hypoglycémie, l'évolution du poids corporel, la tolérance

et le coût du médicament. Depuis 2015, deux éléments nouveaux ont modifié l'approche thérapeutique du DT2. D'une part, de nouveaux médicaments ont été commercialisés (iSGLT2 et nouvelles formulations pour les AR-GLP1). L'éventail des options thérapeutiques s'est ainsi élargi, avec la possibilité de nombreuses combinaisons thérapeutiques. D'autre part, les résultats d'essais cardiovasculaires ont été publiés démontrant qu'ils étaient capables d'améliorer le pronostic CV, de réduire la mortalité des patients DT2 avec maladie CV établie ainsi que des critères d'événements rénaux (déclin de la progression vers une insuffisance rénale terminale).

Côté français, en 2017, la Société Francophone du Diabète (SFD) publie sa première « Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 ». Cette prise de position rédigée par un groupe de travail et d'avis d'experts, s'appuie sur les principes de la médecine fondée sur les preuves (evidence-based medicine), prenant en compte les preuves scientifiques, l'expertise du clinicien et la préférence des patients, pour la mise en œuvre d'une médecine personnalisée et centrée sur le patient. Dans cette première version, les i-SGLT2 n'étant pas commercialisés en France, ces derniers n'apparaissent pas dans les recommandations. Il est ainsi indiqué « aucun médicament n'a montré, à ce jour, de bénéfice particulier sur les événements liés à l'insuffisance cardiaque, à l'exception de l'empagliflozine et de la canagliflozine, inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (i-SGLT2) non commercialisés en France actuellement ». Concernant la prévention cardiovasculaire, la SFD recommande alors un AR-GLP1 (liraglutide) associé à de la metformine, il n'existe pas alors de recommandation quand à la prévention rénale. En 2019, la SFD réactualise sa prise de position en y ajoutant des recommandations concernant les risques cardiovasculaire et rénal, mais en y ajoutant la classe des i-SGLT2, bien que toujours non disponibles en France. Les i-SGLT2 y sont alors recommandés dès l'échec de la metformine, en particulier chez le patient obèse présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique. Lors de la publication de ses recommandations, la SFD ajoute également la mention suivante concernant la classe des i-SGLT2 : « Même si celle-ci n'est toujours pas disponible en France, il nous a paru indispensable de décrire la place de cette classe thérapeutique, commercialisée aujourd'hui dans plus de cent pays dans le monde et pour laquelle les données de la littérature permettent d'envisager un positionnement préférentiel chez de nombreux patients, comme cela est proposé depuis 2018 dans le consensus d'experts de l'ADA et de l'EASD. [...] Nous espérons également que ce texte permettra de contribuer au dialogue avec la Haute Autorité de Santé dans la perspective d'une révision de ses recommandations de 2013 ».

A la suite de cette prise de position, la SFD publie également en mars 2019 « Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de

SGLT2 ». Cette publication vient renforcer l'appel des spécialistes quant à la nécessité de cette classe pour leurs patients diabétiques français privés de cette avancée : « Les en priver serait consacrer une réelle perte de chance ».

Concernant les autres pays, les recommandations au Canada⁸⁴, en Italie⁸⁵, en Suisse⁸⁶, ou en Écosse⁸⁷, se rapprochent du consensus ADA/EASD en préconisant l'utilisation préférentielle des i-SGLT2 chez les patients en prévention CV secondaire. Notons également que la société européenne de cardiologie (ESC) a reconnu, dans ses recommandations de 2016, l'intérêt de l'empagliflozine chez les patients DT2 pour réduire ou retarder le risque de développer une insuffisance cardiaque⁸⁸.

Si l'approche initiale reste inchangée, à savoir un renforcement des mesures hygiéno-diététiques et la prescription de la metformine, l'orientation ultérieure du choix des médicaments anti-hyperglycémiant est, dorénavant, guidée par la présence ou non de comorbidités, qu'il s'agisse d'une maladie CV athéromateuse, d'une insuffisance cardiaque ou d'une atteinte rénale.

Ainsi, d'une vue glucocentrique et métabolique prédominante dans les recommandations précédentes, un changement de paradigme mondial est proposé, centré sur la prévention des maladies cardiovasculaires et de l'insuffisance rénale, dans une approche personnalisée du patient. Cependant, ces recommandations n'ont pas été adoptées par les instances françaises jusqu'en 2019.

4. 2020 : réévaluation HAS

Sur la base de nouvelles données cliniques dont notamment l'étude de sécurité cardiovasculaire EMPA-REG, le laboratoire Boehringer Ingelheim a sollicité une réévaluation du SMR et de l'ASMR dans la prise en charge du patient diabétique à haut risque cardiovasculaire. Les conclusions ont été rendues dans l'avis de la CT du 21 octobre 2020. Au vu des résultats positifs de l'étude EMPA-REG, la CT a réévalué les SMR et ASMR de Jardiance (cf Tableau III : Évaluations par la CT de JARDIANCE 10mg et 25mg® (empagliflozine) vu en début de partie), que nous allons détailler.

En monothérapie : Le SMR en monothérapie reste insuffisant et donc l'empagliflozine non remboursable en monothérapie, toujours due à l'absence de données dans l'indication de l'AMM.

En bithérapie : lors de son association avec la metformine, le SMR passe, depuis l'avis de CT de 2016, de modéré à important, et ceci grâce aux résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME apportant la démonstration de la tolérance et de l'efficacité cardiovasculaire de l'empagliflozine et du rapport efficacité/effets indésirables jugé convenable de celle-ci. L'ASMR, quant à lui, passe de V à IV, selon

l'avis de CT de 2016, compte tenu des nouvelles données disponibles, à savoir la réduction des événements cardiovasculaires et de la mortalité avec l'empagliflozine.

En association avec un sulfamide, nous avons là un vrai changement. En effet le laboratoire ayant fourni des études démontrant l'efficacité de l'empagliflozine en association à d'autres traitements, par rapport au placebo ou à un sulfamide hypoglycémiant, sur la réduction du critère de jugement biologique de l'HbA1c, l'empagliflozine obtient un SMR important, inexistant depuis 2014. De plus, l'empagliflozine obtient un ASMR IV sur la base des données des études de sécurité cardiovasculaire EMPA-REG OUTCOME.

En trithérapie : que ce soit en association metformine + sulfamide ou metformine + insuline, l'empagliflozine obtient un SMR important ainsi qu'un ASMR IV, selon les critères donnés dans l'avis de CT de 2016 et des nouvelles données.

En conclusion à la suite de l'avis de la CT de la HAS en 2020, l'empagliflozine a obtenu un SMR important dans les principales indications correspondant à sa place dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge des patients diabétiques de type 2. Cette réévaluation lui donne un accès à un remboursement par la collectivité et permet donc la poursuite du processus de commercialisation, avec la négociation du prix avec le CEPS. L'ASMR est, quant à lui, passé pour toutes les indications d'un niveau V à un niveau IV, reflétant le besoin médical de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une protection cardiovasculaire et rénale, pour une prise en charge efficiente et optimale du patient diabétique de type 2. On peut noter toutefois, que la HAS semble sévère quant à l'attribution de l'ASMR où les données d'EMPA-REG, qui n'ont pas d'équivalent pour aucun traitement dans le diabète, auraient peut-être mérité une meilleure qualification versus les autres molécules de la même classe.

À la suite de la publication au journal officiel, Jardiance a été mis sur le marché et remboursé le 16 mars 2021. Cette mise sur le marché s'est cependant faite avec certaines conditions. En effet pour des raisons de sécurité sur la classe des iSGLT2, l'empagliflozine a fait l'objet d'une prescription initiale annuelle restreinte à certains spécialistes (spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne), mais avec un renouvellement de la prescription possible par tout autre professionnel de santé prescripteur. A noter que depuis novembre 2021, il y a eu un élargissement de la prescription initiale de l'empagliflozine. À l'appui de cet assouplissement des règles de prescription initiale, l'ANSM avance les arguments suivants : la place de l'empagliflozine est de mieux en mieux précisée dans la stratégie thérapeutique et le profil de sécurité est de mieux en mieux connu, sur la base notamment des données de pharmacovigilance nationales (après plus de 6

mois de commercialisation) et internationales (6 années de recul de vraie vie). Cette levée de restriction vise également à apporter une meilleure prévention et réduire les disparités de prise en charge, en particulier dans les territoires où l'accès à un médecin spécialiste est limité. Ainsi, le médecin généraliste peut désormais initier un i-SGLT2 chez ses patients diabétiques et non plus seulement renouveler les prescriptions initiales d'experts en diabétologie.

Malgré cette mise sur le marché, l'ANSM a souhaité souligner les risques d'effets indésirables de la classe des i-SGLT2, après la remontée de cas de pharmacovigilance, sur le risque d'acidocétose diabétique et le risque de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale) signalés en 2016 et 2018 par l'EMA, puis suite à une analyse des registres nationaux suédois et danois sur la tolérance. En novembre 2020, sous l'autorité de l'ANSM, le laboratoire Astra Zeneca, commercialisant la dapagliflozine, a dû transmettre une lettre d'information sur la sécurité des patients, aux professionnels de Santé susceptibles de prescrire, renouveler ou délivrer la dapagliflozine. Peu de temps après la levée de restriction d'initiation, le 1^{er} décembre 2021, l'ANSM réinsiste sur son site internet concernant l'importance de la bonne information de tous, professionnels et patients, quant à des effets indésirables spécifiques pouvant entraîner des conséquences graves et qui devront être surveillés. Ainsi, elle demande aux laboratoires commercialisant les molécules de la classe des i-SGLT2, d'indiquer dans leur communication promotionnelle, auprès des professionnels de santé, de relayer le lien d'information sur son site concernant la prévention de ses risques.⁸⁹

Cette nouvelle attribution d'ASMR et SMR a de plus été réévaluée avec l'audition de parties prenantes (sociétés savantes et associations de patients) et l'éclairage de cinq experts externes (deux diabétologues, deux néphrologues et un méthodologiste). Concernant les sociétés savantes, on comprend bien, dans la partie 3.c, que la prise de position de la SFD de 2019 a joué un rôle en faveur de ce remboursement, même si la HAS délimite le périmètre de prescription de la classe. La SFD apporte en complément une précision quant au choix de l'arsenal thérapeutique, pour le professionnel de santé, selon le profil de son patient.

Au sujet des associations de patients, La Fédération Française des Diabétiques (FFD) a été auditionnée dans le cadre de la réévaluation de ces molécules par la HAS. Elle a particulièrement insisté sur le poids des complications rénales et cardio-vasculaires liées au diabète et le besoin crucial d'améliorer la qualité de vie des patients. Quant au risque de développer des effets indésirables graves, la Fédération a rappelé l'enjeu très important d'information, de la part du professionnel de santé à l'égard du patient et ses proches, pour favoriser une décision partagée. Dans la mesure où ceux-ci surviennent rarement, le rapport bénéfice/risques de ces traitements semblent clairement bénéficier aux patients. Enfin la FFD, même s'il n'est pas évident d'évaluer le montant de ces

économies, estime qu'il est légitime de penser que cette dernière molécule pourrait avoir un impact positif sur les dépenses liées aux complications du diabète de type 2. Lors de son audition, la FFD salue donc une avancée importante pour tous les patients diabétiques qui entrent dans ces indications de prescription.

La présence lors de l'audition de CT de 5 experts externes et indépendant de la HAS, a également permis de mettre en avant les bénéfices de la molécule du point de vue de leur pratique quotidienne.⁹⁰ Du point de vue des néphrologues, les 2 experts ont expliqué un point important : même si le traitement par gliflozine entraîne une baisse du débit de filtration glomérulaire dans un premier temps, on voit un effet néphroprotecteur qui apparaît assez vite, même s'il n'est pas immédiat. Les néphrologues indiquent même lors de l'entretien avec le président de la commission en charge du dossier que « ce traitement représente pour cette spécialité un réel progrès dans la prise en charge des patients ayant une néphropathie diabétique ». Du point de vue des diabétologues, comme vu lors de la prise de position de la SFD, le contrôle glycémique n'est plus le critère premier lors de la prise en charge de leur patient. En effet compte tenu de la prévalence élevée de l'incidence cardiaque dans cette population, les résultats sur la morbi-mortalité ont un impact particulier dans leur prise de décision ainsi que l'aspect de la néphroprotection, critère de traitement également important pour ses spécialistes.

IV. Conclusion

L'algorithme proposé pour le choix des médicaments antidiabétiques est donc maintenant fortement orienté par la présence de comorbidités (maladie athéromateuse, insuffisance cardiaque, maladie rénale) et par l'objectif prioritaire d'éviter leur progression. Le niveau de contrôle glycémique n'est cependant pas complètement abandonné. Ainsi, à la place d'une vue glucocentrique, un changement de paradigme est maintenant proposé pour la prise en charge d'un DT2. Chez les patients à haut risque CV où la prévention des maladies CV, de l'insuffisance cardiaque et/ou de l'insuffisance rénale devient prioritaire, il est donc proposé de privilégier la prescription de médicaments ayant démontré une protection, dans le cadre d'une approche personnalisée centrée sur le patient. Ce nouveau paradigme devrait amener un renforcement de la collaboration entre cardiologue et diabétologue, sans oublier le médecin généraliste. La mise au point de thérapeutiques antidiabétiques ayant des points d'impact complémentaires, apparaît désormais comme une nécessité, tant pour les patients que pour les professionnels de santé.

Bien que citée actuellement dans les différentes prises de positions de comités scientifiques, l'empagliflozine, et la classe des i-SGLT2 de manière générale, restent absentes dans l'arbre décisionnel de traitement de la HAS 2013. La réévaluation de cet arbre décisionnel était initialement prévue pour fin 2021, avec la situation sanitaire, on s'attend à une recommandation prochaine dans le diabète.⁹¹ Cependant, compte tenu des nouvelles données mettant en évidence un bénéfice cardiovasculaire et rénal et, une mise sur le marché des gliflozines, la Commission a souhaité réévaluer la classe des inhibiteurs de DPP-4 et des AR-GLP-1. Un courrier a alors été adressé à tous les laboratoires concernés le 11 décembre 2020, leur demandant de déposer l'ensemble des données cliniques permettant de réévaluer le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu des spécialités concernées. A la suite d'une réévaluation par la Commission de la transparence du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu de ces spécialités⁹², le taux de remboursement en ville des iDDP4 a été revu à la baisse. Pour la classe des AR-GLP1, compte tenu des résultats d'études, seul le sémaglutide a vu son SMR abaissé à modéré. On peut donc imaginer que les molécules à venir sur le marché des antidiabétiques devront donc désormais apporter des résultats d'études de sécurité cardiovasculaire, voire même d'efficacité cardiovasculaire et rénale à l'avenir... ? De même pour les molécules comme la metformine et les sulfamides hypoglycémiantes, médicament en première ligne de traitement des diabétiques type 2 qui n'ont pas été réévalués sur un de ses critères.

V. Bibliographie

1. IDF diabetes atlas. 1st ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2017. pp.p. 350, 362-367.
2. Santé Publique France - Prévalence et incidence du diabète [Internet]. Disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete>
3. Haute Autorité de Santé HAS - Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète – Octobre 2014
4. Fagot-Campagna A et al. Que retenir du bilan d'ENTRED 2007-2010 ? Médecine des Maladies Métaboliques 2010; 4: 212-8.
5. Fédération Internationale du Diabète. *Atlas du diabète de la FID, 9^{ème} édition*. Bruxelles, Belgique. 2019
6. Fédération Internationale du Diabète. *Atlas du diabète de la FID, 7^{ème} édition*. Bruxelles, Belgique. 2016
7. Gusto G, Vol S, Copin N, Bedouet M, Leglu C, Royer B. Impact d'une intervention nutritionnelle en centres d'exams de santé chez des consultants français recrutés entre 2005 et 2007 et présentant une hyperglycémie modérée à jeun. Bull Epidemiol Hebd. 2014;(30-31):522-9.
8. Fosse S, Romon I, Druet C, Fagot-Campagna A. Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010. Rapport méthodologique. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2012. 73 p.
9. Mandereau-Bruno L, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en France en 2015. Disparités territoriales et socio-économiques. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(27-28):586-91.
10. Nirmalan N, Nirmalan M, Hormonal control of metabolism: regulation of plasma glucose, Anaesthesia and intensive care medicine, 2020
11. L'Observatoire des aliments – Principaux nutriments [internet]. Disponible sur : <https://observatoire-des-aliments.fr/sante-dico/principaux-nutriments>
12. Chevallier L. Les glucides. In: Nutrition : principes et conseils (3e édition) . Paris: Elsevier Masson; 2009
13. Vasilis Tsimihodimos, Sebastien Filippas-Ntekouan, Moses Elisaf, SGLT1 inhibition: Pros and cons, European Journal of Pharmacology, Volume 838, 2018, Pages 153-156.
14. Röder, Pia V., et al. "Pancreatic regulation of glucose homeostasis." *Experimental & molecular medicine* 48.3. 2016.
15. Seematter, G., R. Chioléro, and L. Tappy. "Métabolisme du glucose en situation physiologique." *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. Vol. 28. No. 5. Elsevier Masson, 2009.
16. Burnol a-f. Traité de diabétologie coordonné par Grimaldi A. Ed flammarion. 2007, chapitre 2:78
17. Nauck, M. K., et al. "Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes." *Diabetologia* 29.1 (1986): 46-52.
18. Drucker, Daniel J. "Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes." *Expert opinion on investigational drugs* 12.1 (2003): 87-100.
19. Girard, Jean. "Rôle des reins dans l'homéostasie du glucose. Implication du cotransporteur sodium-glucose SGLT2 dans le traitement du diabète." *Néphrologie & Thérapeutique* 13 (2017): S35-S41.
20. Bakris, George L et al. "Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications." *Kidney international* vol. 75,12 (2009)

21. Rabasa-Lhoret R, Laville M. Physiopathologie des obésités et du diabète de type 2. EMC Endocrinologie-Nutrition 2003.
22. Guillausseau, P-J., et al. "Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus." *Diabetes & metabolism* 34 (2008): S43-S48.
23. MAGNAN C et coll. Traité de diabétologie coordonné par Grimaldi A. Ed flammarion. 2007, Chapitre 2:60,
24. Ricci, Pauline, et al. "Diabète traité: quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France." *Bull Epidemiol Hebd* 42.43 (2010): 425-431.
25. Nanayakkara, Natalie, et al. "Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses." *Diabetologia* 64 (2021): 275-287.
26. Monnier, Louis, and Jean-François Thuan. "Diabète sucré de type 1 de l'enfant et de l'adulte. Diabète sucré de type 2 de l'adulte. Complications du diabète. 3e Partie--Complications du diabète". La Revue du praticien vol. 57,6 (2007): 653-64.
27. Guide pratique du diabète. A.Grimaldi ed.Masson 4e édition 2009 p198-199
28. Dépistage de la rétinopathie diabétique. Recommandation émise par l'HAS en décembre 2010. Accessible depuis le site de l'HAS :<http://www.has-sante.fr/portail/>
29. Klein, Ronald, Barbara EK Klein, and Scot E. Moss. "Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy." *Diabetes care* 15.12 (1992): 1875-1891.
30. Hainsworth, Dean P., et al. "Risk factors for retinopathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study." *Diabetes Care* 42.5 (2019): 875-882
31. Care, Diabetes. "Standards of medical care in diabetes-2020." *Diabetes Care* 43 (2020): S1-S224.
32. Villar, Emmanuel, and Philippe Zaoui. "Diabète et maladie rénale chronique: ce que nous apprend l'épidémiologie." *Néphrologie & thérapeutique* 6.7 (2010): 585-590.
33. Mogensen, C E et al. "The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy." *Diabetes* vol. 32 Suppl 2 (1983): 64-78.
34. Sociétés de Néphrologie (S.N.) et de Diabétologie (S.F.D).Prise en charge du patient diabétique présentant une atteinte de la fonction rénale version courte – 2010 p 5
35. Haute Autorité de Santé HAS - Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC) – Juillet 2021
36. Massini Traité de diabétologie coordonné par Grimaldi,ed. Flammarion 2007.Chapitre 21
37. Haute Autorité de Santé HAS - Service des affections de longue durée et accords conventionnels– Juillet 2007
38. Vergès. B; Traité de diabétologie coordonné par Grimaldi ed. Flammarion 2007.Chapitre 25
39. Bauduceau.B; Traité de diabétologie coordonné par Grimaldi ed. Flammarion 2007.Chapitre 30
40. Gray RP. Et coll. Cardiovascular disease in diabetes mellitus, in textbook of diabetes 2nd édition 1997. Black well science
41. Gilbert, Richard E., and Henry Krum. "Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy." *The Lancet* 385.9982 (2015): 2107-2117.
42. Fédération Française de Cardiologie. L'artériopathie oblitérante [Internet]. Disponible sur : <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/larteriopathie-oblitterante>
43. Mazighi.M et Amarenco.P; Traité de diabétologie coordonné par Grimaldi ed. Flammarion 2007.Chapitre 31
44. Tuomilehto, Jaakko, et al. "Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke: prospective study of the middle-aged Finnish population." *Stroke* 27.2 (1996): 210-215.
45. Almdal, Thomas, et al. "The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13 000 men and women with 20 years of follow-up." *Archives of internal medicine* 164.13 (2004): 1422-1426.

46. Kissela, Brett M., et al. "Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study." *Diabetes care* 28.2 (2005): 355-359.
47. Lecoffre, Camille, et al. "L'accident vasculaire cérébral en France: patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014." *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire-BEH* (2017).
48. Gauthier, Victoria, et al. "Létalité à 28 jours après un accident vasculaire cérébral selon l'étiologie et le sexe, registre des AVC de Lille, 2008-2017." *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire-BEH* 17.1 (2020): 336-43.
49. Barot S; Aitouares.M et Penfornis.A ; traité de diabétologie coordonné par Grimaldi ed. Flammarion 2007. Chapitre 16
50. La croix A ; traité de diabétologie coordonné par Grimaldi ed. Flammarion 2007.chapitre 7
51. Scheen, André, and Nicolas Paquot. "Utilisation de la metformine chez le patient diabétique cardiaque: balance bénéfices-risques." *Revue Médicale Suisse* 9.395 (2013).
52. Izzedine.traité de diabétologie coordonné par Grimaldi ed. Flammarion 2007.Chapitre22
53. *Équilibre*, n°310, septembre-octobre 2010, Hémoglobine glyquée ou HbA1c
54. Résumé des caractéristiques du produit Glucophage [Internet]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0187344.htm>
55. Résumé des caractéristiques du produit Stagid [Internet]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0299716.htm>
56. Haute Autorité de Santé HAS - Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013
57. Darmon, Patrice, et al. "Prise de position de la Société francophone du diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2-2019." *Med Mal Metab* 13 (2019): 711-732.
58. Evans, Mark. "The UK prospective diabetes study." *UKPDS The Lancet* 352.9144 (1998): 1932-1933.
59. Holman, Rury R., et al. "Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *The lancet Diabetes & endocrinology* 5.11 (2017): 877-886.
60. Résumé des caractéristiques du produit Héli-daonil. [Internet]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=61380058>
61. Résumé des caractéristiques du produit Diamicon. [Internet]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222665.htm>
62. Résumé des caractéristiques du produit Glibenese. [Internet]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0215137.htm>
63. Résumé des caractéristiques du produit Amarel. [Internet]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0314923.htm>
64. JGreen, Jennifer B., et al. "Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine* 373.3 (2015): 232-242.
65. Scirica, Benjamin M., et al. "Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus." *New England Journal of Medicine* 369.14 (2013): 1317-1326.
66. Darmon, Patrice, et al. "Prise de position de la Société francophone du diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2-2019." *Med Mal Metab* 13 (2019): 711-732.
67. Beaud, Floriane, et al. "Les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 comme nouveau traitement du diabète: aspects rénaux." *Rev Med Suisse* 11 (2015): 488-92.
68. Prevost Gaëtan. Inhibiteurs de SGLT2 : le rein comme nouvelle cible thérapeutique pour le diabète de type 2. Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes & Nutrition N° 7 septembre. 2015

69. Résumé des caractéristiques du produit Jardiance.[Internet]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_fr.pdf
70. Unnikrishnan, A. G., et al. "Genital infections with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: Occurrence and management in patients with type 2 diabetes mellitus." *Indian journal of endocrinology and metabolism* 22.6 (2018): 837.
71. Haute Autorité de Santé HAS - Avis de la commission de transparence Jardiance®. 17 décembre 2014
72. Häring, Hans-Ulrich et al. "Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Diabetes care* vol. 36,11 (2013)
73. Jarrett, R. J. "Epidemiology and public health aspects of non-insulin-dependent diabetes mellitus." *Epidemiologic Reviews* 11 (1989): 151-171.
74. US Department of Health and Human Services. Guidance for industry. Diabetes mellitus - Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December, 2008.
75. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 14 May 2012. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
76. Zinman, Bernard, et al. "Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes." *New england journal of medicine* 373.22 (2015): 2117-2128.
77. Wanner, C., S. E. Inzucchi, and J. M. Lachin. "L'empagliflozine prévient-elle la néphropathie chez les patients atteints de diabète de type 2?." *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 323-34
78. Haute Autorité de Santé HAS - Avis de la commission de transparence Jardiance®. 19 octobre 2016
79. Bauduceau Bernard. Sans surprise, les iSGLT2 sont plus efficaces que les iDPP4 sur le plan cardiovasculaire et rénal chez les patients diabétiques de type 2 dans une grande étude observationnelle. *Diabétologie Pratique*. Mai 2021
80. Haute Autorité de Santé HAS - Avis de la commission de transparence Jardiance®. 17 décembre 2014
81. Barnett, Anthony H., et al. "Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *The lancet Diabetes & endocrinology* 2.5 (2014): 369-384.
82. Boehringer Ingelheim. Jardiance® phase III EMPA-KIDNEY trial will stop early due to clear positive efficacy in people with chronic kidney disease. [Internet]. Disponible sur : <https://www.boehringer-ingelheim.com/us/press-release/phase-iii-empa-kidney-trial-will-stop-early>
83. Davies, Melanie J., et al. "Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." *Diabetes Care* 45.11 (2022): 2753-2786.
84. Lipscombe, Lorraine, et al. "Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults." *Canadian journal of diabetes* 42 (2018): S88-S103.
85. Bolli, Geremia, et al. "Position Statement sull'appropriatezza nella prescrizione degli esami di laboratorio in diabetologia." (2016).
86. Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie (SGED/ SSED). Swiss Recommendations 2016 for the medical treatment of type 2 diabetes.
87. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 154 - Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes: a national clinical guideline. November 2017.

88. Ponikowski, P., et al. "The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure." *Eur Heart J* 37 (2016): 2129-2200.
89. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ANSM - Gliflozines (dapagliflozine et empagliflozine) : prévenir les risques d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale) Gliflozines (dapagliflozine et empagliflozine) : prévenir les risques d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale) [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/forxiga-r-10-mg-dapagliflozine-xigduo-r-dapagliflozine-metformine-recommandations-pour-prevenir-les-risques-dacidocetose-diabetique-et-de-gangrene-de-fournier-fasciite-necrosante-perineale>
90. Haute Autorité de Santé HAS – Réévaluation des gliflozines, transcription avis de la commission de la transparence. [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/reevaluation_gliflozines_07102020_transcription_cteval506.pdf
91. Haute Autorité de Santé HAS - « Stratégie thérapeutique du diabète du type 2 » : Fiche mémo et Parcours de soins intégrés. Juin 2020
92. Haute Autorité de Santé HAS. Réévaluation des Gliptines, avis de la commission de la transparence. [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19184_GLIPTINES_REEVAL_PIC_%20Avis%20def_CTEVAL520.pdf

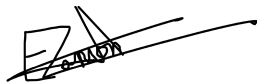
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée LANSON Eugénie,

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N°ETUDIANT : 21202259

N°THESE : 30

Nom et Prénom : LANSON Eugénie

Sujet : **Comment l'empagliflozine a participé au changement de paradigme de la prise en charge du diabète de type 2 ?**

Tours, le : 30/05/23

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :

Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



LANSON Eugénie

N 30

TITRE DE LA THÈSE**Comment l'empagliflozine a participé au changement de paradigme de la prise en charge du diabète de type 2 ?****RÉSUMÉ DE LA THÈSE**

Dans le monde, le diabète est l'une des pathologies chroniques les plus répandues et le nombre de personnes atteintes ne cesse d'augmenter. Traiter le diabète de type 2 demande une prise en charge multifactorielle et multidisciplinaire qui permet de prévenir les complications responsables d'une morbi-mortalité importante grevant la qualité et l'esprance de vie des patients.

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 et l'empagliflozine avec son étude EMPAREG-OUTCOME reflètent une avancée majeure pour les patients diabétiques, avec des bénéfices cardiovasculaires et rénaux démontrés.

Depuis, la mise au point de thérapeutiques antidiabétiques ayant une protection complémentaire, a révolutionné la prise en charge du patient diabétique de type 2 et apparait désormais comme une nécessité.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Diabète de type 2 ; iSGLT2, protection cardiovasculaire et rénale

JURY

PRÉSIDENT : Cécile Enguehard-Gueiffier, Pharmacien et Enseignant chercheur à l'Université de Tours

MEMBRES :

Katel Hervé-Aubert, Pharmacie et Enseignant chercheur l'Université de Tours

Géraldine Lagrange, Associate Director Marketing chez Lilly France

Valérie Boissay, Pharmacien titulaire d'officine à La Ferté Saint Aubin (45)

Ma ylis Quedinel, Pharmacien réglementaire chez Glaxo Smith Kline France

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 30 mai 2023, Faculté de pharmacie (Tours).