

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024 - 2025

N° 06

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mathis BAETE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 février 2025

Place de la canagliflozine dans la prise en charge du diabète de type 2 par rapport à ses analogues dans un contexte de pénurie de médicaments.

JURY

Président :

Gildas PRIE, Maître de Conférences, Université de Tours

Membres :

Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER, Professeur des Universités, Université de Tours

Léa PELLE, Docteur en Pharmacie, adjointe dans une officine à Tours

Jérôme THOMAS DE VIGUERIE, Docteur en Pharmacie, Titulaire de la Pharmacie de Lorris

ANNEE : 2024 - 2025

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, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
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, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 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 & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	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	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUF	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

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

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres 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 : 10 février 2025

L'étudiant BAETE Mathis

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

REMERCIEMENTS

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de cette thèse.

Tout d'abord, je tiens à remercier sincèrement ma directrice de thèse, Pr Enguehard-Gueiffier Cécile, pour ses conseils éclairés et sa patience tout au long de ce travail. Sa rigueur scientifique et sa réactivité ont été essentielles à l'aboutissement de ce projet.

Je remercie également les membres de mon jury de thèse, Pr Prié Gildas pour présider ce jury ainsi que son soutien dans l'ensemble de mon parcours de thèse. Je remercie également Mme Pellé Léa qui aura su m'accompagner de mon entrée à la faculté jusqu'à sa fin et je l'espère dans nos vies futures. Enfin, je remercie également Mr Thomas De Viguerie Jérôme de l'ensemble de ses conseils dans la pratique de la profession et de contribuer à mon évolution professionnelle.

Je souhaite également exprimer ma gratitude à ma famille, en particulier à ma mère Baete Sophie, pour les nombreuses relectures et son soutien inconditionnel ainsi que sa patience. Sans toutefois oublier mon père Baete Patrick, ma sœur Ilona et mon frère Corentin, grâce à qui et avec leurs encouragements, je n'aurais pas pu mener ce projet à bien.

Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude à ma compagne, Mme Lecoq Camille. Ton amour, ton soutien et ta patience ont été inestimables tout au long de ce voyage. Merci d'avoir toujours cru en moi, même dans les moments de doute. Tes encouragements constants et ta présence bienveillante m'ont donné la force de poursuivre et de mener à bien ce projet.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers mes amis, pour leur soutien, leurs encouragements et leur compréhension tout au long de ce parcours. Merci pour les moments de détente et de rire qui m'ont permis de décompresser malgré les défis de cette thèse. Votre amitié est précieuse et je suis profondément reconnaissant de vous avoir à mes côtés.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX.....	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION	12
PARTIE 1 : LE DIABETE DE TYPE 2 ET SA PRISE EN CHARGE EN 2024	13
I. DEFINITION DU DIABETE	13
A. <i>Diabète de type 1</i>	13
B. <i>Diabète de type 2</i>	13
C. <i>Autres types de diabète</i>	14
II. ÉPIDEMIOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2	14
A. <i>Dans le monde</i>	14
B. <i>En France</i>	14
III. DIAGNOSTIC ET COMPLICATIONS DU DIABETE DE TYPE 2	15
A. <i>Diagnostic et évolution</i>	15
B. <i>Microangiopathies</i>	16
C. <i>Macroangiopathies</i>	16
D. <i>Neuropathies</i>	17
E. <i>Infections</i>	17
F. <i>Complications émergentes</i>	17
G. <i>Complications aiguës</i>	18
IV. PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2	18
A. <i>Non médicamenteuse</i>	18
B. <i>Médicamenteuse</i>	19
PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2 DANS UN CONTEXTE DE RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT EN MEDICAMENTS	24
I. AUGMENTATION DES SIGNALEMENTS DE RUPTURES.....	24
II. CAUSES DES PENURIES A L'OFFICINE	25
A. <i>Un déséquilibre entre l'offre et la demande mondiale</i>	25
B. <i>Les contraintes réglementaires</i>	26
C. <i>Les contraintes de production industrielle</i>	26
D. <i>Contraintes économiques et stratégiques</i>	28
III. REPERCUSSIONS DES PENURIES.....	29
A. <i>Pour les industriels</i>	29
B. <i>Pour les prescripteurs et leurs équipes</i>	30
C. <i>Pour les professionnels de santé à l'officine</i>	30
D. <i>Pour les patients</i>	31
E. <i>Un coût pour la société ?</i>	31
IV. CAS DES PENURIES DES ANALOGUES DU GLP-1 DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2	32
PARTIE 3 : LES GLIFLOZINES DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DIABETIQUES	34
I. FONCTIONNEMENT DU REIN ET DES SGLT.....	34
A. <i>Physiologie du rein</i>	34
B. <i>Sodium-glucose Linked cotransporteur (SGLT)</i>	35

II.	HISTORIQUE DES GLIFLOZINES	37
A.	Découverte de la phlorizine.....	37
B.	La phlorizine précurseur d'une nouvelle famille d'antidiabétiques oraux	38
III.	INHIBITEUR DES SGLT2 : STRUCTURE ET FONCTION	39
A.	Structure et synthèse	39
B.	Pharmacodynamie	40
C.	Pharmacocinétique	42
IV.	EFFETS INDESIRABLES ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES GLIFLOZINES	43
A.	Les effets indésirables graves	43
B.	Effets indésirables non graves	45
C.	Interactions médicamenteuses des gliflozines.....	46
D.	Précautions d'emploi	47
V.	AMM DES GLIFLOZINES DANS L'INSUFFISANCE RENALE, L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET LE DIABETE DE TYPE 2	48
A.	AMM dans le diabète de type 2	48
B.	AMM dans l'insuffisance rénale.....	49
C.	AMM dans l'insuffisance cardiaque.....	50
VI.	DELIVRANCE DES GLIFLOZINES A L'OFFICINE	51
VII.	LES AUTRES GLIFLOZINES A L'ETUDE	52
PARTIE 4 : L'INVOKANA®, UNE INNOVATION THERAPEUTIQUE AU SERVICE DES PHARMACIENS DANS UN CONTEXTE DE RUPTURE D'APPROVISIONNEMENT POUR LES PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 2 ?		54
I.	L'INVOKANA, UNE INNOVATION THERAPEUTIQUE (SMR ET ASMR)	54
A.	Première évaluation en 2014	54
B.	Réévaluation en 2020	55
II.	PLACE DE L'INVOKANA® DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2	56
A.	Bithérapie.....	56
B.	Trithérapie.....	57
III.	PRINCIPALES ETUDES SUR LA CANAGLIFLOZINE	57
A.	CANVAS.....	58
B.	CREDENCE	59
C.	CANTATA-M.....	61
D.	Profil de tolérance	63
IV.	LA CANAGLIFLOZINE : 3EME GLIFLOZINE SUR LE MARCHE, QUELLE BALANCE BENEFICES/RISQUES POUR LES PATIENTS PAR RAPPORT A SES ANALOGUES ?	68
A.	Efficacité sur la réduction de la glycémie (hémoglobine glyquée)	68
B.	Efficacité sur la protection cardiovasculaire	69
C.	Efficacité sur la protection rénale	70
D.	Comparaison des effets secondaires	71
E.	Synthèse	71
V.	PLACE DE LA SUBSTITUTION DANS UN CONTEXTE DE PENURIE	72
CONCLUSION		74
BIBLIOGRAPHIE.....		75

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : MONOTHERAPIE ET BITHERAPIE RECOMMANDEES PAR L'HAS EN MAI 2024	22
FIGURE 2 : TRITHERAPIE AVEC OU SANS INSULINOTHERAPIE RECOMMANDEE PAR L'HAS EN MAI 2024.....	23
FIGURE 3 : ÉVOLUTION DES SIGNALEMENTS DE RISQUES DE RUPTURES ET RUPTURES DE STOCK DES MEDICAMENTS DE 2008 A 2023 SELON L'ANSM	24
FIGURE 4 : SCHEMA DE LA VULNERABILITE DE LA CHAINE D'APPROVISIONNEMENT DU MEDICAMENT	27
FIGURE 5 : SCHEMA ANATOMIQUE DU NEPHRON	34
FIGURE 6 : FONCTIONNEMENT DES COTRANSPORTEURS SGLT2 ET SGLT1 DANS LE TUBULE PROXIMAL	36
FIGURE 7 : REPRESENTATION DE LA MOLECULE DE PHLORIZINE.....	37
FIGURE 8 : REPRESENTATION DE LA MOLECULE DE CANAGLIFLOZINE	39
FIGURE 9 : REPRESENTATION DE LA MOLECULE DE DAPAGLIFLOZINE	39
FIGURE 10 : REPRESENTATION DE LA MOLECULE D'EMPAGLIFLOZINE	39
FIGURE 11 : REPRESENTATION DE LA MOLECULE D'ERTUGLIFLOZINE	39
FIGURE 12 : EVOLUTION DE L'HbA1c, DU POIDS ET DE LA PRESSION ARTERIELLE ENTRE PLACEBO ET CANAGLIFLOZINE	41
FIGURE 13 : INFLUENCE DE LA GLYCEMIE SUR LE CERCLE VICIEUX DE L'ACIDOCETOSE.....	44
FIGURE 14 : EVOLUTION DU DFG PAR RAPPORT AU TEMPS DANS L'ETUDE CREDENCE	60
FIGURE 15 : VARIATION DU TAUX D'HbA1c A LA SEMAINE 26 DE L'ETUDE CANTATA-M	62

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : TABLEAU DES DIFFERENTES SPECIALITES DE GLIFLOZINES ET LEURS ASSOCIATIONS REMBOURSEES AYANT L'AMM EN FRANCE	38
TABLEAU 2 : RECAPITULATIF DES PRECAUTIONS D'EMPLOI, AJUSTEMENT DE DOSAGE ET CONTRE-INDICATION DES GLIFLOZINES CHEZ L'INSUFFISANT RENAL	47
TABLEAU 3 : STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU DIABETE DE TYPE 2	56
TABLEAU 4 : EVOLUTION DE L'HEMOGLOBINE GLYQUEE DE L'ETUDE DIA3006 EN BITHERAPIE	56
TABLEAU 5 : EVOLUTION DE L'HEMOGLOBINE GLYQUEE DE L'ETUDE DIA3006 EN MONOTHERAPIE	56
TABLEAU 6 : EVOLUTION DE L'HEMOGLOBINE GLYQUEE DANS L'ETUDE DIA3002 EN TRITHERAPIE.....	57
TABLEAU 7 : EVENEMENT CARDIOVASCULAIRE DANS L'ETUDE CANVAS AVEC HAZARD RATIO (HR) ET L'INTERVALLE DE CONFIANCE (IC).....	59
TABLEAU 8 : EVENEMENT DANS L'ETUDE CREDENCE.....	60
TABLEAU 9 : EVOLUTION DU DFG DANS L'ETUDE CREDENCE	61
TABLEAU 10 : PROFIL DE TOLERANCE DANS CANVAS	64
TABLEAU 11 : PROFIL DE TOLERANCE DANS CREDENCE	65
TABLEAU 12 : PROFIL DE TOLERANCE DANS CANTATA-M	66
TABLEAU 13 : TABLEAU RECAPITULATIF DES FREQUENCES DES EFFETS INDESIRABLES A PARTIR DES DIFFERENTES ETUDES VS PLACEBO, DES COMPARATEURS ACTIFS ET DES RETOURS D'EXPERIENCE POST-COMMERCIALISATION	67
TABLEAU 14 : EVOLUTION DE L'HEMOGLOBINE GLYQUEE ET DU POIDS DES DIFFERENTES GLIFLOZINES.....	69
TABLEAU 15 : EVOLUTION DES MACE ET DE LA PRESSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE DES DIFFERENTES GLIFLOZINES	70
TABLEAU 16 : PROTECTION RENALE DES DIFFERENTES GLIFLOZINES	70
TABLEAU 17 : RISQUES DE RUPTURES ET RUPTURES DECLARES ET CLOTURES AU DP-RUPTURE ENTRE MAI 2021 ET DECEMBRE 2023 DE LA METFORMINE	72
TABLEAU 18 : RUPTURES ET TENSIONS D'APPROVISIONNEMENTS DE CHAQUE AGONISTE DES RECEPTEURS DU GLP-1 REMBOURSE EN FRANCE	72

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALD	: Affection de Longue Durée
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARA2	: Agoniste des Récepteurs à l'Angiotensine 2
ARGLP-1	: Agoniste du Récepteur au Glucagon-Like Peptide 1
ASC	: Aire Sous la Courbe
ASMR	: Amélioration du Service Médical Rendu
AVC	: Accident Vasculaire
CEPS	: Comité Economique des Produits de Santé
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CI	: Contre-Indication
CT	: Commission de Transparence
DFG	: Débit de Filtration Glomérulaire
DFGe	: Débit de Filtration Glomérulaire estimé
DKA	: Diabete KetoAcidose = Acidocétose Diabétique
DPP-4	: DiPeptidyl Peptidase 4
ECIM	: événements cardiovasculaires indésirables majeurs
EI	: Effet Indésirable
EMA	: European Medicines Agency
FEVG	: Fraction Ejection du Ventricule Gauche
GLUT	: Transporteur de GLucose Ubiquitaire
GLP-1	: Glucagon-Like Peptide 1
HAS	: Haute Autorité de Santé
HbA1c	: Hémoglobine Glyquée
HTA	: HyperTension Artérielle
HR	: Hazard Ratio
IC	: Intervalle de Confiance
iDPP-4	: inhibiteur de la DiPeptidyl Peptidase 4
iSGLT	: inhibiteur du Sodium – Glucose co-Transporteur

iSGLT2 : inhibiteur du Sodium – Glucose co-Transporteur 2

IGT : impaired glucose tolerance

IFG : impaired fasting glucose

IM : Interaction Médicamenteuse

IMAO : Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

LEEM : LEs Entreprises du Médicament

MACE : Major Adverse Cardiac Event

MITM : Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RAC : rapport albumine sur créatine

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SGLT : Sodium – Glucose co-Transporteur

SMR : Service Médical Rendu

UGT : glucuronosyltransférase

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie chronique qui touche des millions de personnes dans le monde. Cette maladie nécessite une approche multidisciplinaire dans sa prise en charge avec la mise en place d'une modification de l'hygiène de vie et l'introduction d'une prise en charge médicamenteuse lorsque celle-ci est indispensable. Parmi les traitements envisageables de cette maladie, les gliflozines, autrement appelées inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), ont émergé et commencent à prendre de plus en plus de place dans l'arsenal thérapeutique.

La canagliflozine, commercialisée sous le nom d'Invokana®, est la troisième gliflozine recevant un remboursement par la sécurité sociale après la dapagliflozine (Forxiga®) et l'empagliflozine (Jardiance®). Elle permet l'excrétion du sucre et du sodium dans les urines ce qui permet une amélioration dans la gestion de la glycémie. Elle présente aussi un fort intérêt dans la réduction du risque cardiovasculaire et rénal chez les patients.

Cette thèse explore la place des gliflozines dans le traitement des diabétiques de type 2, ainsi que la place de la canagliflozine par rapport à ses sœurs que sont la dapagliflozine, l'empagliflozine ainsi que l'ertugliflozine (Steglatro®). Cependant, cette dernière possède l'autorisation de mise sur le marché (AMM) mais pas de remboursement en France.

L'optique de cette thèse est d'explorer la famille des gliflozines dans la prise en charge du diabète de type 2 et de voir la potentielle innovation apportée par la canagliflozine qui est la toute dernière gliflozine obtenant un remboursement en France.

Nous aborderons tout d'abord le diabète de type 2 à travers les différents diabètes qui existent ainsi que les traitements et le schéma thérapeutique de prise en charge en 2024, le tout, dans un contexte de pénurie de médicaments, fortement présente dans les traitements du diabète. Ensuite, nous examinerons en détail les gliflozines en général et leur utilisation dans la prise en charge du diabète de type 2. Puis nous verrons la place de la canagliflozine dans son apport en tant que nouvelle gliflozine, sa place dans les traitements du diabète ainsi que ses différences avec ses analogues. Enfin nous concluons, par rapport à l'ensemble des éléments que nous aurons vu, tout au long de cette thèse.

Partie 1 : Le diabète de type 2 et sa prise en charge en 2024

I. Définition du diabète

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le diabète de type 2 se définit par « une maladie chronique qui se déclare lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit » (1).

Il est considéré comme un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation et se traduit par un taux de glucose dans le sang trop important.

Lors de l'alimentation, les glucides sont transformés essentiellement en glucose ce qui augmente la glycémie. Ainsi les cellules bêta du pancréas, regroupées en amas appelés îlots de Langerhans, sécrètent de l'insuline qui permet au glucose de pénétrer dans les cellules de l'organisme (muscles, tissus adipeux, foie...) où il va pouvoir y être transformé et stocké. L'hyperglycémie post-prandiale est ainsi corrigée : la concentration du glucose diminue dans le sang.

En dehors des repas, le glucagon permet de libérer le glucose stocké dans le foie lorsque le corps en a besoin (baisse énergétique ou baisse de la glycémie).

Ainsi l'équilibre de ces deux hormones permet de maintenir une glycémie stable dans le corps, mais en cas de diabète, cette régulation ne fonctionne pas.

A. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 est décrit comme une maladie auto-immune : les cellules bêta du pancréas ne sont plus reconnues par l'organisme, qui les détruit, ce qui entraîne une carence totale en insuline (2).

B. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 est lui, décrit par l'OMS comme « une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme ». L'organisme ne réussit pas à utiliser correctement l'insuline ce qui amène l'hyperglycémie chronique. Cette hyperglycémie se caractérise par une élévation supérieure à 1,26 g/L de la glycémie à jeun (3,4).

Le développement du diabète de type 2 s'étale sur plusieurs années (5) :

- Les cellules de l'organisme deviennent résistantes à l'insuline (phénomène aggravé par l'âge mais aussi l'excès de tissus gras), c'est l'insulino-résistance. Petit à petit, le glucose s'accumule dans le sang provoquant une hyperglycémie chronique.

- L'organisme s'adapte à cette hyperglycémie et à cette insulino-résistance, en produisant une quantité plus importante d'insuline. On appelle cela l'hyper-insulinisme.
- Enfin, le pancréas étant sollicité de façon importante et prolongée, il s'épuise et ne produit plus assez d'insuline. C'est le stade de l'insulino-déficience.

L'évolution du diabète est dépendante de la précocité de la prise en charge et de l'hygiène de vie. S'il est pris en charge trop tard ou mal, il peut conduire à un épuisement complet du pancréas et donc une insulino-pénie.

C. Autres types de diabète

D'autres types de diabète existent comme le diabète gestationnel, diagnostiqué pendant la grossesse et qui disparaît généralement après, mais aussi le diabète lié à des effets iatrogènes (notamment les neuroleptiques) ou dû à certaines pathologies (2).

II. Épidémiologie du diabète de type 2

Le diabète de type 2 apparaît souvent insidieusement et progressivement, généralement après 40 ans et est diagnostiqué en moyenne à 65 ans. L'incidence est maximale entre 75 et 79 ans avec 14% des femmes et 20% des hommes (6).

A. Dans le monde

Le diabète de type 2 est une épidémie mondiale. La fédération internationale du diabète estime qu'environ 537 millions d'adultes (20-79 ans) vivent avec le diabète et que le nombre de diabétiques devrait augmenter jusqu'à 643 millions d'ici 2030 et 783 millions d'ici 2045. La prévalence augmente plus rapidement dans les pays à faible revenu et revenu intermédiaire plutôt que dans les pays à revenu important. La fédération internationale du diabète estime que 3 adultes diabétiques sur 4 vivent dans des pays à revenu faible et intermédiaire (7).

B. En France

Le diabète de type 2 correspond à 90% des diabétiques en France et 5% de la population générale. Mais on estime que 20 à 30% des adultes diabétiques ne sont pas diagnostiqués même si les patients non diagnostiqués diminuent avec l'âge (13% chez les 55 – 74 ans)(6).

En 2021, en France, 4,2 millions de personnes étaient identifiées diabétiques par l'assurance maladie et selon Santé publique France, la prévalence du diabète traité par médicaments était estimée à 5,4% de la population, soit 3,6 millions de personnes. En 2020 en France, un homme sur cinq âgé de 70 à 85 ans et une femme sur sept âgée de 75 à 85 ans étaient traités pharmacologiquement pour un diabète (8).

La prévalence de la maladie a beaucoup augmenté ces dernières années et surtout chez certaines populations : dans les départements d'outre-mer ou les zones les moins favorisées socio-économiquement (6).

Le diabète de type 2 a une prévalence qui augmente avec l'âge et on observe une population vieillissante. Cependant c'est la présence de déséquilibres nutritionnels et la sédentarité grandissante qui participent le plus à l'augmentation de cette prévalence. Il faut noter aussi l'augmentation récente des diabètes médicamenteux (6).

III. Diagnostic et complications du diabète de type 2

A. Diagnostic et évolution

Depuis 1999, selon l'OMS, un diabète est avéré lorsque la glycémie à jeun est égale ou supérieure à 1,26 g/L ou 7,0 mmol/L à deux reprises, ou lorsque la glycémie est égale ou supérieure à 2 g/L à n'importe quel moment de la journée (4).

Une glycémie qualifiée de normale doit être inférieure à 1,1 g/L. Lorsque la glycémie est comprise entre 1,1 g/L et 1,26 g/L, un suivi régulier est recommandé (4).

Le diabète de type 2 est une pathologie silencieuse qui peut évoluer durant des années sans symptômes, ce qui explique le nombre de patients non diagnostiqués ou les retards de diagnostic. La découverte d'un diabète de type 2 est souvent fortuite à l'occasion d'une prise de sang (4).

On distingue trois phases dans l'évolution du diabète de type 2 (4).

Une première phase avec des anomalies de glycorégulation ou appelée aussi état de prédiabète : la glycémie à jeun est supérieure à la normale mais reste en dessous des 1,26 g/L. Ces anomalies sont considérées comme des facteurs de risque de diabète et semblent être associées à une augmentation du risque ultérieur d'accident vasculaire cérébral (AVC).

Deux situations sont décrites comme intermédiaires entre la glycémie normale et l'hyperglycémie qui atteint le seuil de diabète :

- L'intolérance au glucose (IGT ou impaired glucose tolerance) définie par une glycémie 2 heures après ingestion de 75 g de glucose, comprise entre 1,4 et 2 g/l (7,8 et 11,1 mmol/L).
- L'hyperglycémie modérée à jeun (IFG ou impaired fasting glucose) définie par une glycémie à jeun comprise entre 1,10 et 1,26 g/L (6,0 et 7,0 mmol/L).

Une deuxième phase infraclinique asymptomatique, peut être relativement longue (une dizaine d'années) : la glycémie à jeun est au-dessus des normales mais aucun symptôme ne laisse supposer l'existence de la maladie. Seul le dépistage permet le diagnostic.

Enfin une troisième phase clinique apparaît avec des symptômes et complications chroniques ou même parfois aiguës.

Le diabète de type 2 expose à de nombreuses complications avec comme origine une hyperglycémie et une insulino-résistance. Elles peuvent prendre la forme d'une inflammation de bas-grade, d'une athérogénèse accélérée ou encore d'une sensibilité aux infections plus importantes (4,9).

Les complications chroniques du diabète de type 2 sont principalement dues à une atteinte de la paroi des vaisseaux sanguins et sont classées en 2 groupes en fonction de la taille des vaisseaux : microangiopathies et macroangiopathies. La microangiopathie et la macroangiopathie interviennent selon des dynamiques différentes mais sont indissociables, la première prenant le pas sur la seconde (10).

B. Microangiopathies

La microangiopathie (atteinte des petits vaisseaux sanguins) se retrouve surtout au niveau des yeux et du rein.

La rétinopathie peut entraîner une baisse de la vision. La rétinopathie diabétique est la quatrième cause de perte de l'acuité visuelle chez les diabétiques de plus de 65 ans. D'autres atteintes des yeux comme la cataracte et le glaucome sont aussi plus fréquents en cas de diabète (9–11).

La néphropathie est l'atteinte des petits vaisseaux des reins qui participent à leur bon fonctionnement, des substances passent dans le sang alors qu'elles ne le devraient pas et d'autres ne sont pas correctement éliminées. Avec le temps, une insuffisance rénale chronique peut apparaître. Elle est actuellement la première cause d'insuffisance rénale terminale, multipliant son incidence par un facteur 3. En France, en 2011, 31 % des patients en dialyse étaient atteints d'un diabète de type 2 et seulement 4 % d'un diabète de type 1 et aujourd'hui, le diabète de type 2 est la première cause d'entrée en dialyse en Europe (12).

C. Macroangiopathies

La macroangiopathie (atteinte des gros vaisseaux sanguins) se retrouve surtout au niveau des artères des membres inférieurs, du cœur et du cerveau.

L'hyperglycémie peut fragiliser leur paroi et favoriser la formation de plaque d'athérome. À la longue, les zones organiques mal irriguées ne reçoivent plus assez d'oxygène pour leur fonctionnement normal ; on parle d'ischémie. Les tissus risquent d'être endommagés (9–11). Mais d'autres facteurs peuvent favoriser les macroangiopathies : hypertension artérielle (HTA), hypercholestérolémie, stéatose hépatique ou encore le tabac.

- Au niveau des membres inférieurs, des douleurs peuvent apparaître à cause d'une artériopathie des membres inférieurs, ce qui limite le périmètre de marche et ne permet pas aux plaies de cicatriser rapidement.
- Au niveau des artères coronaires, une hyperglycémie peut entraîner la formation de plaque d'athérome. Ces plaques vont induire une mauvaise circulation sanguine et créer une ischémie au niveau des coronaires et donc du cœur. Un infarctus du myocarde à lieu.

- Au niveau des artères cérébrales, l'atteinte peut aller jusqu'à l'accident vasculaire cérébral. Il est généralement dû à un morceau de plaque d'athérome qui se détache et interrompt brutalement la circulation du sang. Le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique est augmenté de 2 à 5 fois dans le diabète et davantage chez la femme que chez l'homme.

D. Neuropathies

Les complications chroniques du diabète de type 2 peuvent aussi être responsables de neuropathies périphériques ou autonomes selon les nerfs atteints.

La neuropathie périphérique peut atteindre un ou plusieurs nerfs. Elle se traduit par des douleurs sans cause apparente ou par une perte de sensibilité (au froid ou au chaud, au toucher, à la douleur). La neuropathie autonome peut perturber différentes fonctions automatiques de l'organisme. Elle se traduit, par exemple, par des problèmes digestifs, cardiovasculaires ou urinaires (9–11).

Certaines complications peuvent être mixtes, par exemple le pied du diabétique, lié à la fois à une atteinte des nerfs et des artères des membres inférieurs. Les nerfs atteints empêchent que la douleur joue son rôle d'alerte, que la marche soit bien ressentie, que le poids du corps soit bien réparti sur les zones du pied et des déformations peuvent apparaître. Des blessures peuvent aussi passer inaperçues. On estime que 15 % des diabétiques de type 2 présenteront des ulcérations du pied dans leur vie (9–11).

E. Infections

De plus, le diabète de type 2 prédispose aux infections : pneumopathies, infections urinaires, ulcères... L'hyperglycémie exerce de nombreux effets délétères sur l'immunité innée et adaptative en perturbant, entre autres, la fonction cellulaire des leucocytes, la production des cytokines et les lignes de défense locales et générales. Les troubles de la microcirculation favorisent la dissémination infectieuse en limitant l'action des antibiotiques. Les infections sont plus fréquentes, plus graves, avec une mortalité légèrement accrue résultant de germes inhabituels (9–11).

Le diabète de type 2 mal contrôlé est aussi un facteur de risque de gingivite et de parodontite. Il fragilise les attaches dentaires et accroît la résorption osseuse due à l'épaississement des vaisseaux qui réduit le flux de nutriments et l'élimination des déchets, ce qui entraîne un risque plus important d'infection (9–11).

F. Complications émergentes

Certaines complications, tels que certains cancers, sont de plus en plus mises en lien avec la présence d'un diabète de type 2 car leur relation repose sur une interprétation complexe (présence de facteurs de confusion dans les études prospectives)(12). De plus, le diabète de

type 2 est associé à des situations à risque telles que la stéatohépatite non alcoolique, la thrombophilie, la dyslipidémie ou encore le syndrome d'apnée du sommeil (9–11).

Le diabète de type 2 est associé à un déclin cognitif, à des troubles de l'humeur mais aussi à une altération du métabolisme osseux (9–11).

G. Complications aiguës

Il existe des complications aiguës mais plus anecdotiques. Les complications aiguës du diabète de type 2 sont des urgences métaboliques (malaises voire coma) par hyperglycémie et acidocétose (insuline non prescrite ou insuffisamment dosée), mais aussi par hypoglycémie résultant de l'administration de quantités inadaptées d'insuline ou d'insulinosécréteurs par voie orale (sulfamides hypoglycémiantes ou glinides)(9–11).

L'acidose lactique aussi exceptionnelle que gravissime est avant tout secondaire au non-respect des contre-indications (CI) de la metformine.

Le syndrome hyperosmolaire est un mode de décompensation métabolique qui est caractérisé par une hyperglycémie sévère, une déshydratation extrême, une hyperosmolarité, sans cétose importante et une altération de la conscience. Il survient le plus souvent dans un contexte de stress physiologique chez les patients isolés, en carence de soins, déments, âgés ou encore fragiles (9–11).

Il faut savoir que les complications du diabète de type 2 peuvent être prévenues par une prise en charge précoce grâce aux dépistages et les différentes interventions thérapeutiques.

IV. Prise en charge du diabète de type 2

A. Non médicamenteuse

La prise en charge d'un diabète de type 2 repose en première intention sur les règles hygiéno-diététiques, le but est de prévenir les complications cardiovasculaires, rénales ou encore rétinienne et de conserver une meilleure qualité de vie au patient. Elle doit prendre en compte le surpoids ou l'obésité et les autres comorbidités (risques cardiovasculaires, neuropathies, rétinopathies, néphropathies, grade de risque podologique) de façon personnalisée et individualisée dès le diagnostic jusqu'à la fin de vie du patient. Son environnement social, familial et culturel doit être pris en compte ainsi que son profil médico-psychologique (fragilité, isolement, précarité...)(13).

Le patient doit être acteur de sa prise en charge : l'adhésion, l'observance et l'éducation thérapeutique par une équipe multidisciplinaire sont les clés de cette prise en charge.

- Programme nutritionnel individualisé et adapté (poids initial, comportement alimentaire, niveau socioéconomique...). Une perte de 5 % du poids ou plus au diagnostic, permet une amélioration métabolique significative (glycémique, lipidique,

tensionnelle) pour la plupart des personnes vivant avec un diabète et en situation de surpoids ou d'obésité.

- Lutte contre la sédentarité avec la promotion de l'activité physique adaptée. La marche régulière est encouragée ainsi qu'un entraînement en endurance et en résistance lorsque cela est possible. La kinésithérapie permet enfin, chez les sujets fragiles, de maintenir la masse musculaire.
- Arrêt du tabac.

B. Médicamenteuse

Il existe plusieurs classes de médicaments avec des mécanismes d'action très différents qui peuvent être associées entre elles sans associer deux médicaments de même mécanisme d'action.

1) Les biguanides

La metformine fait partie de la famille des biguanides. Elle va avoir pour rôle de diminuer la néoglucogénèse hépatique et d'augmenter la sensibilité des cellules musculaires à l'insuline et la glycogénogénèse ainsi que la capacité de transport de tous les transporteurs de glucose ubiquitaire (GLUT). Elle a aussi pour effet de retarder l'absorption digestive des glucides. L'élimination de la metformine sera presque exclusivement urinaire (14).

La metformine existe sur le marché sous deux noms de spécialités : le Glucophage® sous forme de chlorhydrate de metformine et le Stagid® qui est de l'émbonate de metformine.

- EI (effets indésirables) : troubles digestifs (diarrhées) qui justifient une prise au moment des repas, acidose lactique.
- CI (contre-indications) : hypoxie tissulaire, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, diabète acidocétosique, grossesse, allaitement.
- IM (interactions médicamenteuses) : avec les produits de contraste iodés, risque d'insuffisance rénale donc arrêt de la metformine le jour de l'examen, reprise 48h après si fonction urinaire normale.

2) Les sulfamides hypoglycémiantes

Les sulfamides hypoglycémiantes vont avoir pour rôle de stimuler la sécrétion d'insuline par le pancréas. Ils vont venir se fixer sur les cellules β -pancréatiques (14).

Il existe 3 composés : gliclazide, glimépiride et le glibenclamide.

- EI : prise de poids, troubles digestifs (prise avant les repas), hypoglycémie.
- CI : allergie, diabète de type 1, insuffisance rénale et hépatique, grossesse, allaitement.
- IM : miconazole (inhibition des Cytochromes P450 qui métabolisent les sulfamides).

3) Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

Les alpha-glucosidases sont des enzymes qui vont avoir pour rôle l'hydrolyse terminale des sucres dans l'intestin, c'est-à-dire que sans eux, il ne peut pas y avoir une absorption des sucres. L'inhibition de cette enzyme va avoir pour effet de venir ralentir l'absorption des sucres et lisser l'hyperglycémie après un repas (14).

Petite astuce : un patient qui fait une hypoglycémie et qui est sous inhibiteur des alpha-glucosidases, il ne faudra pas lui donner de sucres complexes mais des sucres simples, comme le sirop de glucose, car il ne pourra pas les absorber.

Ce médicament existe sous le nom de spécialité Acarbose®.

- EI : douleurs abdominales, diarrhées et flatulences (car les sucres restent dans les intestins et finissent par fermenter sous l'action du microbiote intestinal).
- CI : troubles digestifs, insuffisance rénale et hépatique. Enfant de moins de 15 ans.

4) Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (iDPP-4 ou Gliptines)

La DPP-4 est une enzyme qui vient inactiver le glucagon-like peptide 1 (GLP-1), dont le rôle est d'augmenter la sécrétion d'insuline pancréatique. Les gliptines inhibent la DPP-4 et donc prolongent le temps d'action de la GLP-1 augmentant ainsi la sécrétion d'insuline (14).

Ils existent sous les noms de Januvia® (sitagliptine), Galvus® (vildagliptine) ou encore Onglyza® (saxagliptine).

- EI : troubles digestifs (nausées, vomissements, obstructions intestinales), hypersensibilité, infections (urinaires et respiratoires hautes).
- CI : diabète de type 1 et acidocétose.

5) Les analogues de la Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1 ou Incrétines)

Les analogues de la GLP-1 vont venir augmenter la sécrétion d'insuline. Leur administration se fait actuellement exclusivement par voie sous-cutanée (14).

Ils existent sous les noms de Victoza® (liraglutide), Trulicity® (dulaglutide) ou encore Ozempic® (sémaglutide).

- EI : troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), pertes de poids, trouble de la thyroïde.
- CI : hypersensibilité, diabète de type 1 et acidocétose.

6) Les inhibiteurs des co-transporteurs sodium/glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines)

Ils sont très récents. Ce sont des inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), localisés au niveau du rein. Ces co-transporteurs permettent la réabsorption de 90% du glucose rénal. Donc en venant les inhiber, il y aura une augmentation de la sécrétion de glucose dans les urines (14).

Il existe le Forxiga® (dapagliflozine), Jardiance® (empagliflozine) et Invokana® (canagliflozine). Des associations avec certaines autres molécules existent et notamment avec la metformine.

- EI : infections urinaires, acidocétose euglycémique.
- CI : hypersensibilité.

7) Les insulines et analogues d'action rapide, intermédiaire et lente

Les insulines sont utilisées en injection sous-cutanée. Il existe trois grands types d'insuline qui vont être différenciés par leur cinétique. Les insulines rapides et ultra rapides ont la cinétique la plus courte, de ½ heure à quelques heures. Les insulines intermédiaires ont une cinétique d'environ 12 heures. Enfin, les insulines lentes ont la cinétique la plus longue aux alentours de 24 heures (14).

- EI : hypoglycémie.

8) Schéma thérapeutique

La prise en charge du patient diabétique de type 2 a beaucoup évolué ces dernières années notamment avec l'arrivée sur le marché des inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) et des agonistes du récepteur au GLP-1 (ARGLP-1) grâce à leurs propriétés majeures sur les complications cardiovasculaires et rénales. Les figures 1 et 2 (15) présentent ainsi les recommandations stratégiques thérapeutiques actuelles de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour ces patients (16).

La metformine reste la première ligne de traitement. Elle présente une longue expérience clinique (commercialisée depuis 1959) et un faible coût. Elle possède aussi une bonne efficacité anti-hyperglycémique sans hypoglycémie et sans prise de poids, ainsi qu'un effet protecteur cardio-vasculaire et rénal (17).

Il apparait que l'évaluation du statut cardiovasculaire et rénal est nécessaire pour définir la deuxième molécule de la bithérapie. La prescription des sulfamides hypoglycémiants en monothérapie n'est plus la stratégie préférentielle recommandée en raison des risques d'hypoglycémies sévères et de l'existence des nouvelles molécules ayant des effets bénéfiques clairement démontrés sur les complications cardiovasculaires et rénales.

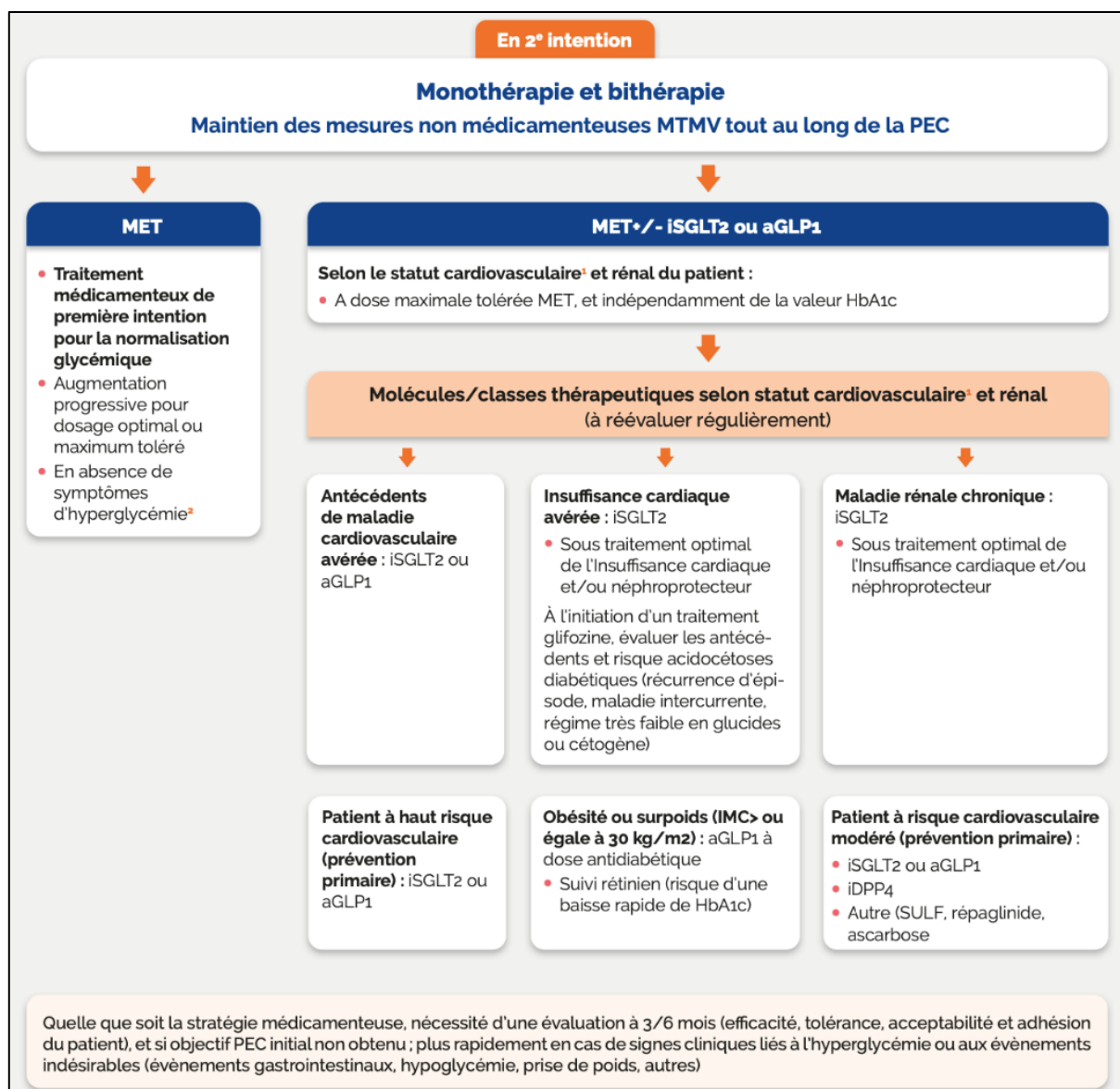


Figure 1 : Monothérapie et bithérapie recommandées par l'HAS en mai 2024

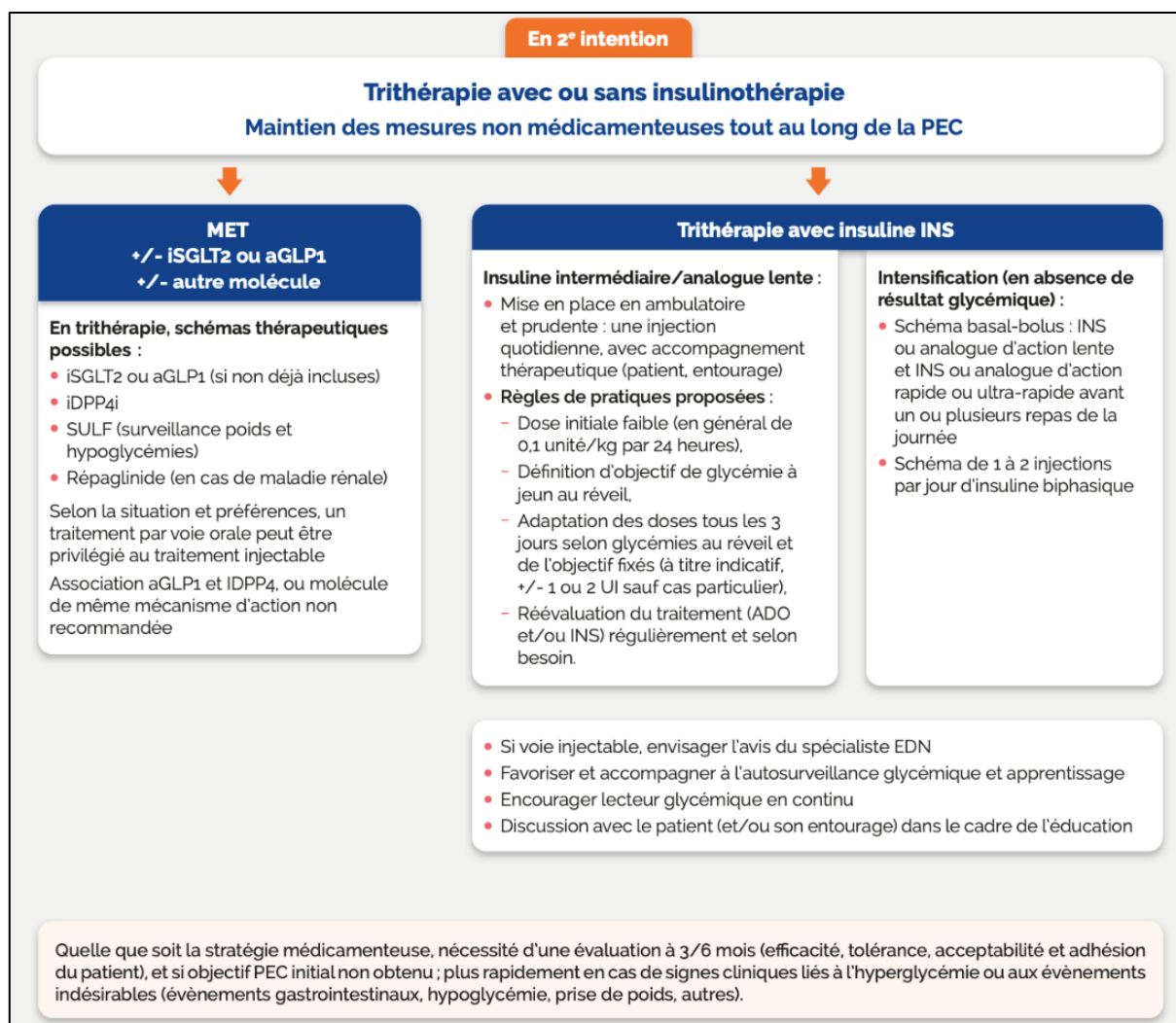


Figure 2 : Trithérapie avec ou sans insulinothérapie recommandée par l'HAS en mai 2024

Partie 2 : Prise en charge du diabète de type 2 dans un contexte de ruptures d'approvisionnement en médicaments

Depuis quelques années, les ruptures de médicaments posent souci dans la prise en charge des patients. Les patients diabétiques de type 2 n'échappent malheureusement pas à ce problème d'approvisionnement en médicaments notamment avec des pénuries de certaines classes de médicaments.

I. Augmentation des signalements de ruptures

Les premiers travaux de documentation des pénuries de médicaments datent de 2008 et les chiffres de signalement de pénuries sont en explosion depuis (Figure 3).

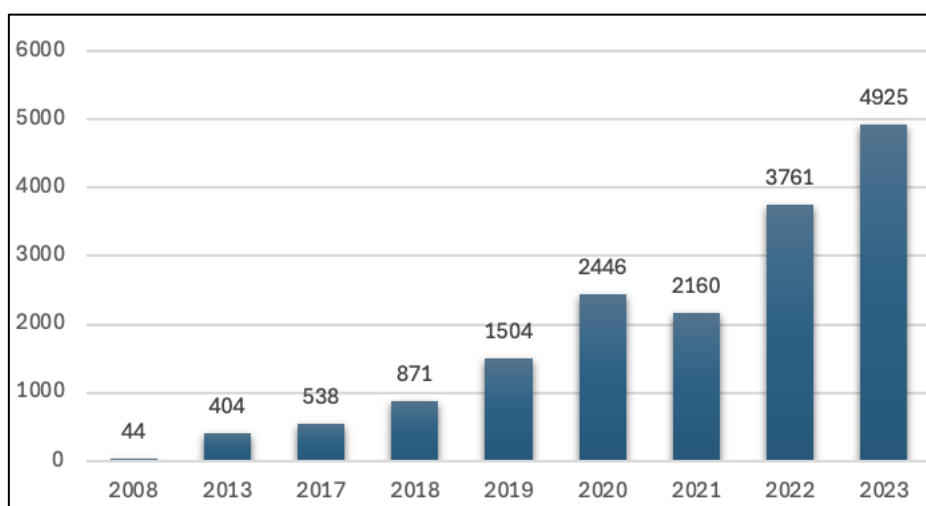


Figure 3 : Évolution des signalements de risques de ruptures et ruptures de stock des médicaments de 2008 à 2023 selon l'ANSM

Depuis septembre 2021, des définitions ont été posées pour déterminer trois caractéristiques des pénuries de médicaments (18–20) :

- La rupture d'approvisionnement : l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures (ou moins si la situation l'exige), après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution en gros de médicaments.
- La rupture de stock : l'impossibilité pour le fabricant ou l'exploitant de fabriquer ou d'exploiter un médicament.
- Le risque de rupture de stock : la possibilité d'une rupture de stock, dont le titulaire exploitant l'Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament est tenu d'informer

l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) lorsqu'il s'agit d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM).

Les MITM sont une catégorie de médicaments ou de classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie.

Les médicaments essentiels sont une nouvelle catégorie de produits d'une liste de 454 spécialités pour lesquelles des travaux spécifiques vont être engagés afin de mieux garantir leur disponibilité.

II. Causes des pénuries à l'officine

Les causes des pénuries de médicaments en France sont nombreuses et multifactorielles.

A. Un déséquilibre entre l'offre et la demande mondiale

L'OMS estime qu'entre 2015 et 2050, la proportion des 60 ans et plus dans la population mondiale va presque doubler, passant de 12 à 22 % et qu'en 2050, 80 % des personnes âgées vivront dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Ce vieillissement de la population entraîne ainsi la hausse des pathologies chroniques, et donc la demande de médicaments (21).

Les régions du monde se développent en suivant plusieurs tendances. Certaines vont voir leur volume de médicaments utilisés évoluer, notamment grâce au progrès de l'accès à la santé et aux dispositifs de protection sociale dans certains pays, comme la Chine. D'autres régions, axées sur l'adoption de l'innovation, à l'origine de nombreux nouveaux traitements, comme en oncologie par exemple, observent une recomposition du marché du médicament et de l'industrie pharmaceutique à l'échelle mondiale (22).

Huit pays, l'Inde, le Pakistan, le Nigeria, la République démocratique du Congo, l'Éthiopie, l'Indonésie, l'Égypte et les États-Unis, concentrent 50 % de la croissance démographique du monde. L'institut IQVIA, spécialiste en recherche clinique et de la donnée de santé, estime que dans les pays d'Amérique latine, d'Asie-Pacifique, d'Afrique et du Moyen-Orient, le volume de médicament consommé devrait croître de plus de 10 % au cours des cinq prochaines années, et la croissance des dépenses devrait dépasser les 30 %. Pour la Chine, en tant que deuxième plus grand pays du monde en termes de dépenses pharmaceutiques, l'IQVIA estime qu'elle augmentera son volume de médicament de 8 % au total sur cinq ans, tandis que les dépenses augmenteront de 19 % (23).

Ainsi il y a à la fois, une croissance du volume due à une augmentation démographique de la population, un vieillissement de la population mais aussi un changement de l'arsenal thérapeutique vers des produits plus chers grâce à un meilleur pouvoir d'achat. Il existe une corrélation entre le produit intérieur brut par habitant d'un pays et l'utilisation plus importante de médicaments dans les pays à revenu plus élevé.

B. Les contraintes réglementaires

Depuis quelques années, les normes réglementaires et les bonnes pratiques de fabrication sont en constante augmentation. En une vingtaine d'années, les BPF sont passées de 50 à 443 pages en mai 2024, cela rend la chaîne de production du médicament plus contraignante et plus coûteuse pour les industriels (24).

A cela s'ajoutent les contraintes des procédures administratives des modifications d'AMM entre les États européens et les variations post-AMM.

Pour illustrer le propos, il faut savoir que pour tout changement sur la production d'un médicament (matière première, site d'approvisionnement...), l'industriel doit le notifier dans le dossier d'AMM.

Cependant pour les produits anciens, les AMM sont nationales, les approbations de modification se font donc au niveau national alors que les entreprises de production sont internationales. Ainsi leur délai d'approbation peut être extrêmement variable selon les états et chaque changement peut prendre jusqu'à cinq ans avant d'être validé dans le pays concerné. Ainsi la mise en place de tels changements est très longue pour les fabricants, qui ne peuvent appliquer ces mesures que lorsque toutes les AMM nationales ont été validées.

Aussi se greffent les normes environnementales, en perpétuelle évolution, les exigences impérieuses de protection des personnels, le durcissement des inspections, les normes imposées sur le packaging, ou encore de nouvelles réglementations comme l'application de la directive 2011/62/UE dite « Médicaments falsifiés » qui s'applique depuis février 2019 (un code Datamatrix sur chaque boîte de médicament permet une identification grâce à un numéro de série unique en plus des précédentes informations).

Ainsi, à la fin des années 2010, un contrôle qualité défavorable avait été fait sur l'un des seuls sites de production au monde de sartans ce qui avait entraîné un rappel de lots à l'échelle mondiale de toutes les spécialités pharmaceutiques concernées, entraînant une rupture de stock de forte ampleur.

Donc le délai à l'application de ces changements entraîne des suspensions au niveau des chaînes de fabrication de conditionnement.

Aujourd'hui, environ 10% des ruptures d'approvisionnement sont dues à des causes réglementaires.

C. Les contraintes de production industrielle

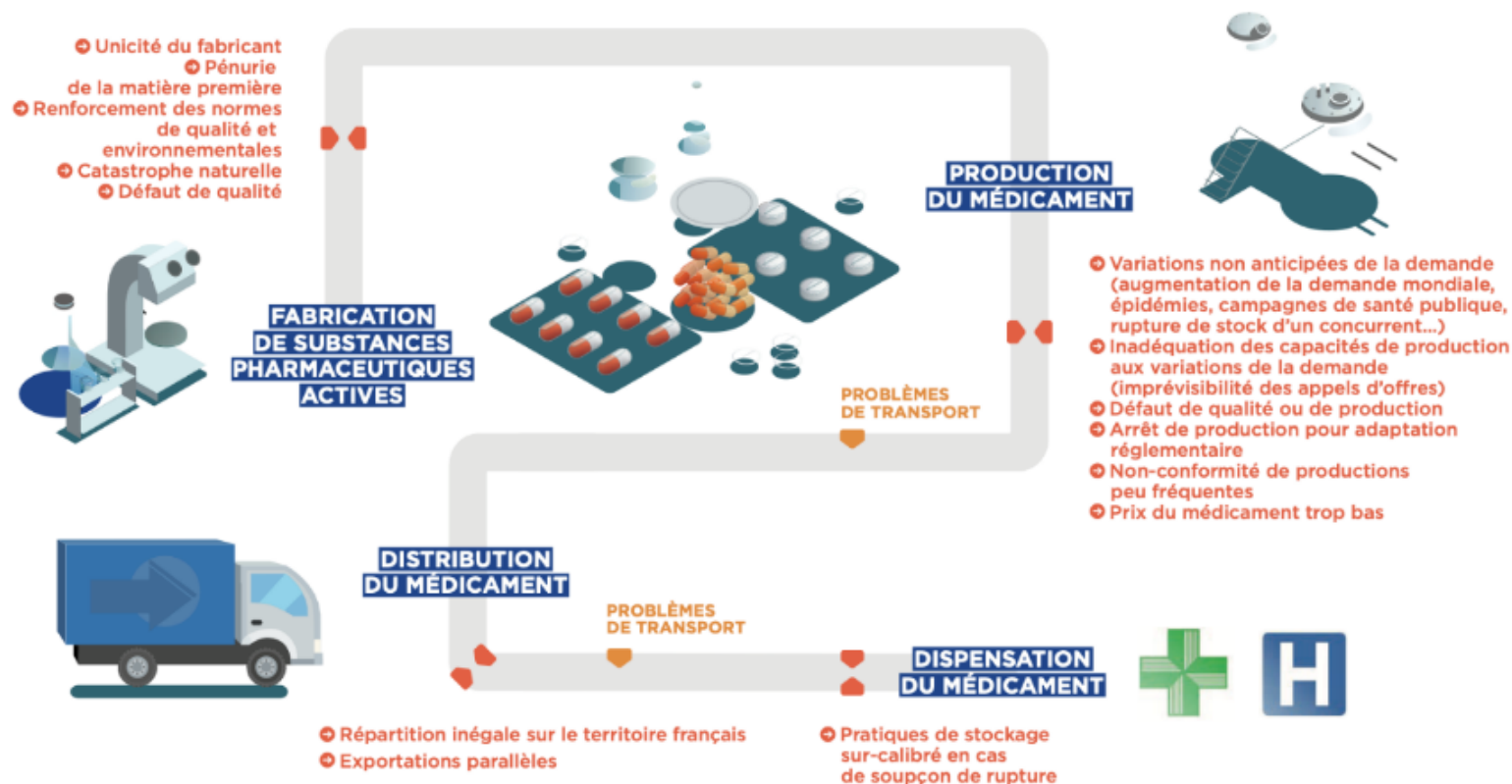
Le long processus de fabrication du médicament impose des contraintes et donc une vulnérabilité importante de la chaîne de production du médicament et ce, à chaque étape (25).

Chaque phase peut être l'objet d'un dysfonctionnement qui peut entraîner *in fine* la rupture du médicament.

De la fabrication de substances actives, à la production ou la distribution du médicament jusqu'à sa dispensation, les étapes sont nombreuses (Figure 4 (25)).

Ainsi, en 2011, le tsunami au Japon a engendré de nombreuses ruptures d'approvisionnement et en octobre 2016, l'explosion du seul site de production chinois de la compagnie Qilu, a entraîné la rupture d'approvisionnement de piperacilline en Allemagne.

VULNÉRABILITÉ DE LA CHAÎNE D'APPROVISIONNEMENT DU MÉDICAMENT



FÉVRIER 2019 • @LEEMFRANCE • WWW.LEEM.ORG

Figure 4 : Schéma de la vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement du médicament

D. Contraintes économiques et stratégiques

La mondialisation de l'industrie du médicament a favorisé la modification du circuit du médicament notamment à cause d'une pression imposée sur les prix. La production de principes actifs et produits finis a été délocalisée vers l'Asie et notamment en Inde et en Chine avec souvent une concentration des sites de production, afin de diminuer les coûts et de s'affranchir des contraintes environnementales.

En effet, 40 % des médicaments commercialisés dans l'Union européenne proviennent aujourd'hui de pays situés en dehors du continent, tandis que 60 à 80 % des principes actifs pharmaceutiques sont produits en Chine et en Inde (26).

En plus de cette délocalisation, le niveau technologique requis pour la production de médicament entraîne une spécialisation des sites de production par types de procédés et de molécules fabriquées. Ceci entraîne une concentration de la production entre seulement quelques fournisseurs. Cette concentration implique donc une grande fragilisation de la chaîne de fabrication lorsqu'elle doit faire face à des incidents techniques ou des défauts de qualité (27).

La politique de fixation des prix des médicaments en France est une des causes de non-investissement des industriels dans des structures de production. En effet, ne pas actualiser les prix d'anciens médicaments dans ce marché compétitif conduit à des marges trop faibles pour les industriels.

Les Entreprises du médicament (LEEM) estiment que les prix des médicaments en France sont dans 50 % des cas inférieurs au plus bas prix européen et dans 93 % des cas inférieurs au prix moyen observé dans un groupe de 5 pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni).

Par exemple, d'importantes variations de prix dans les classes des statines, triptans, inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et sartans sont observées. Selon le rapport du Comité économique des produits de santé (CEPS) de 2015, leurs prix se sont vu réduire pour une homogénéisation selon la classe du médicament, mais cela a créé des disparités par rapport aux autres pays d'Europe (28).

Pour illustrer ce propos, en 2018, une étude réalisée sur le prix moyen des médicaments entre la France et l'Allemagne montrait des prix plus importants pour l'Allemagne : le Crestor® était vendu 27,21€ en France contre 50,61€ en Allemagne, le Pariet® 17,70€ contre 25,23€ en Allemagne et l'Inexium® 18,19€ contre 40,32€ en Allemagne (29).

De plus, la stratégie commerciale et financière est actuellement portée vers les médicaments innovants et majoritairement onéreux, au détriment des médicaments de longue date. De ce fait, les laboratoires qui développent un nouveau médicament obtiennent un monopole sur celui-ci et ont le plein pouvoir lors des négociations avec les pouvoirs publics. Le chantage à l'arrêt de commercialisation, de déremboursement ou non-accès précoce est une arme importante aux mains des laboratoires.

Les produits innovants sont donc très rentables au détriment des produits matures, ce qui contribue largement aux pénuries de ces derniers. Jusqu'à 70 % des déclarations de rupture concernent des médicaments dont l'autorisation de mise sur le marché a été octroyée il y a plus de dix ans.

La Josacine®, du laboratoire Astellas Pharma (antibiotique antibactérien, utilisé notamment contre la pneumonie atypique infantile) a vu sa commercialisation arrêtée en 2023, pour une raison « non liée à une problématique de sécurité ni d'efficacité, mais à une décision industrielle du laboratoire » (30).

Il faut savoir qu'en vertu de la libre circulation des marchandises de l'Union Européenne, certains grossistes-répartiteurs se sont spécialisés dans le commerce entre les pays de l'Union Européenne : ils peuvent choisir d'écouler leurs stocks destinés à un marché sur un autre, profitant de prix de vente plus élevés (22).

Ils achètent alors les médicaments en France et les revendent plus cher dans les pays voisins Européens. Le commerce parallèle Européen de médicaments serait estimé à 5,5 milliards d'euros.

Les baisses de prix continues (avec l'objectif d'atteindre 1,56 milliard d'économies en 2025 sur le budget prévu de la sécurité sociale), en vue de réduire les dépenses de l'État et des organismes d'assurance maladie, ont déjà entraîné des conséquences sur les décisions stratégiques des firmes pharmaceutiques dans le but de réduire les coûts et rationaliser la fabrication.

Des pénuries peuvent être créées aussi lorsque pour pallier celles-ci, certaines officines surstockent des produits.

III. Répercussions des pénuries

Les pénuries de médicaments peuvent engendrer plusieurs répercussions qui affectent notamment les professionnels de santé, les patients, les industriels, les autorités et même le système de santé en général. Elles sont un réel enjeu de santé publique.

A. Pour les industriels

Les entreprises du médicament luttent continuellement contre les ruptures de stock et la responsabilité de ces ruptures leur est imputée. Ils doivent impérativement trouver les solutions pour éviter les tensions d'approvisionnement, et cela, le plus rapidement possible.

Tout comme les officines, le temps passé à la recherche d'alternatives, des causes de la pénurie, de solutions et de résolutions, la communication avec les différents acteurs de la chaîne, les négociations pour l'importation si besoin de similaires, est chronophage et implique une gestion importante de chaque maillon de la chaîne.

Les industriels déploient énormément d'efforts pour éviter des erreurs, sécuriser et maîtriser la chaîne de production ce qui entraîne des coûts importants pour les entreprises.

Malgré ces différents défis, les industriels s'efforcent d'améliorer et d'assurer un approvisionnement continu, car ils sont conscients de l'importance de cette démarche sur la santé publique (31).

B. Pour les prescripteurs et leurs équipes

Les prescripteurs n'ont pas d'autres choix que de procéder à une priorisation des médicaments disponibles, de modifier leurs prescriptions grâce à des alternatives thérapeutiques, et donc leurs protocoles de prise en charge. Cependant, ces changements ne sont pas sans conséquence pour les équipes de soins et peuvent être liés à des risques d'erreurs.

Dans une étude par le professeur Marie BRIET au centre hospitalier universitaire (CHU) d'Angers, le remplacement des médicaments a entraîné des erreurs de médication dans 11 % des cas, qui étaient principalement représentés par des erreurs de dosage (32).

De plus, ces changements de médicaments ne permettent pas d'offrir une liberté et un choix pour le prescripteur selon le patient et sa tolérance mais selon la disponibilité parfois restreinte des traitements.

C. Pour les professionnels de santé à l'officine

Les pénuries de médicaments affectent énormément le travail à l'officine. La gestion des pénuries est plus que chronophage, souvent au détriment d'autres tâches et missions au sein de l'officine. Les ruptures sont le quotidien des pharmaciens d'officine qui passent un temps important à trouver des alternatives de commandes en changeant de fournisseurs ou de laboratoires mais aussi à surveiller en permanence le retour à la normale pour passer des commandes ou anticiper une future pénurie. Les pharmaciens consacrent, en moyenne, une heure par jour à gérer les pénuries, en passant du temps avec les médecins prescripteurs, notamment pour pouvoir effectuer une substitution dans la même classe thérapeutique ou trouver des alternatives quand une substitution n'est pas possible et ce temps n'inclut pas la recherche pour combler les stocks et informer les patients (33).

Les appels réguliers et quotidiens aux différents professionnels de santé pour une confirmation d'une substitution ou, dans la mesure du possible, mettre en place des dépannages entre pharmacies quelquefois au prix d'un déplacement par le patient dans une autre pharmacie, change complètement la façon de travailler du pharmacien d'officine depuis quelques années.

En plus, les pharmacies d'officine sont le premier point de rencontre pour les patients. La non-disponibilité de leur traitement qui ne permet pas toujours la dispensation, amène des frustrations pour les patients et leurs aidants.

Elle peut engendrer des retards de délivrance au patient et peut nuire à la réputation de la pharmacie (note et avis sur la pharmacie par les patients sur les différentes plateformes par exemple).

En juin 2023, l'Ordre national des pharmaciens avait publié qu'« en moyenne, un pharmacien a été agressé chaque jour en France en 2022 ». Sur les 355 agressions recensées, 94 sont liées à la non-dispensation, qui constitue ainsi le principal motif d'agression (33).

D. Pour les patients

Pour les patients, le préjudice est important : ils sont les premières victimes des pénuries. Les conséquences peuvent être dramatiques pour leur sécurité et leur santé. En 2023, 37% des Français interrogés déclaraient avoir été confrontés à des pénuries de médicaments (30).

L'indisponibilité des traitements peut compromettre le parcours de soin des patients. A l'hôpital, des études ont montré que ces ruptures peuvent rallonger le parcours de soin avec des conséquences cliniques sévères : erreurs médicamenteuses, effets indésirables graves, mettant même parfois le pronostic vital du patient en jeu.

Les études observationnelles, telles que l'étude CIRUPT (Conséquences Iatrogènes des RUPTures de stock) menée par le CHU d'Angers de 1985 à 2019 et publiée dans le *British Journal of Clinical Pharmacology* en septembre 2022, confirme les conséquences des pénuries de médicaments sur la sécurité des patients. Dans cette étude, le médicament en pénurie a été remplacé dans tous les cas. Des changements dans les médicaments et/ou l'arrêt involontaire des traitements peuvent compromettre la sécurité des patients. Différents problèmes sont survenus comme un manque d'efficacité, la survenue d'une erreur de traitement ou encore d'une réaction indésirable aux médicaments. Dans près de 16 % des cas, une aggravation de la maladie était attribuée à l'inefficacité des alternatives thérapeutiques et 80 % des cas d'erreurs ont été associés à la survenue d'effets indésirables dont la moitié était considérée comme grave. Le résultat a été favorable dans près de 70 % des cas mais la mise en danger de la vie du patient a été signalée dans trois cas (6 %) et un résultat fatal dans quatre cas (7,8 %), ce qui donne un taux global d'erreur de 14 % (32).

Cependant, les conséquences sont différentes entre les pratiques médicales en ville et à l'hôpital, c'est ce qu'illustre Yves JUILLET, membre de l'Académie nationale de médecine : « on parvient généralement à trouver des solutions par la substitution thérapeutique. Celle-ci n'est toutefois pas la panacée : il faut un suivi et, si celui-ci peut être assuré à l'hôpital, grâce à la présence permanente de médecins, ce n'est pas le cas en ville. Le patient doit aussi comprendre ce qui se passe et disposer d'un recours au moindre problème. Or, là encore, le pharmacien est beaucoup plus accessible et, intervenant en ligne directe sur ces sujets, beaucoup mieux informé que le médecin, d'où la nécessité absolue d'une conjonction entre ces deux professions. ». Il met en lumière une communication en interprofessionnalité défailante sur les pénuries entre les médecins de ville et les officines (33).

Une autre difficulté qui se répercute sur les patients est la disponibilité aléatoire d'une pharmacie à une autre de son traitement : le patient est obligé de le chercher dans plusieurs pharmacies ou de patienter dans sa pharmacie de quartier jusqu'à ce que le pharmacien ait réussi à trouver une solution de dépannage auprès d'un confrère. Cette situation est d'autant plus aggravée en milieu rural notamment par la distance nécessaire pour se rendre dans la pharmacie disposant du médicament (33).

E. Un coût pour la société ?

Au-delà des risques sanitaires pour les patients, il existe un risque financier pour l'assurance maladie et le bilan est économiquement lourd pour encaisser toutes ces ruptures médicamenteuses.

Les pénuries de traitement et les changements de prise en charge engendrent des substitutions, dans la majorité des cas, plus onéreuses. De plus, l'importation des spécialités en rupture ou des alternatives thérapeutiques est encore plus défavorable car elle ne fait pas l'objet d'une négociation au préalable. Les effets indésirables dus à ces changements de traitement peuvent amener à une prise en charge supplémentaire qui engendre aussi un surcoût pour l'assurance maladie.

Les remontées de terrain illustrent l'augmentation du coût des prises en charge. La pénurie de bétaméthasone ou de prednisolone par exemple, a conduit les professionnels à se tourner vers le Medrol®, dont le principe actif est la méthylprednisolone, proportionnellement beaucoup plus onéreux que d'autres cortisones en rupture. Un autre exemple est le financement de préparations magistrales, réalisées par les pharmaciens, à des niveaux de prix nettement plus élevés que celui des médicaments en rupture comme des gélules de flécaïnide courant 2024 (33).

Enfin, les ruptures de stock, de médicaments peuvent interrompre les chaînes d'approvisionnement pour des médicaments nécessaires et entraîner des conséquences pour la santé publique en général.

Ces pénuries de médicaments augmentent la méfiance croissante envers les laboratoires pharmaceutiques et le système de soins de santé.

IV. Cas des pénuries des analogues du GLP-1 dans la prise en charge du diabète de type 2

Aujourd'hui et depuis maintenant fin 2022, les analogues du GLP-1, l'Ozempic® (Sémaglutide), le Victoza® (liraglutide), tous les deux du laboratoire Novo Nordisk, et le Trulicity® (dulaglutide) du laboratoire Lilly, sont toujours disponibles mais sont distribués en quantité limitée dans les pharmacies et sont difficiles à trouver dans les officines pour les patients.

Cette importante tension de médicament est provoquée par une augmentation de la demande pour ces molécules. Les laboratoires n'ont pas les pouvoirs de répondre à cet accroissement de la demande dans un temps restreint. Même si les industriels ont pris les mesures nécessaires pour augmenter leurs capacités de production en ouvrant de nouvelles usines, notamment en France sur les sites de Chartres et Fegersheim, le retour à la normale ne devrait pas se faire avant plusieurs mois voire plusieurs années. Les pays du monde entier sont impactés.

Ces tensions surviennent dans un contexte de mésusage dans lequel ces spécialités sont utilisées à des fins amincissantes. L'engouement est généré par certains influenceurs sur les réseaux sociaux dans une optique de perte de poids. Le détournement d'usage, par des personnes non diabétiques porte préjudice aux personnes atteintes de diabète.

Ainsi l'ANSM a publié dès septembre 2022 des recommandations à mettre en place par les professionnels de santé : de respecter strictement l'indication des autorisations de mise sur le marché et de ne prescrire ces médicaments qu'aux patients atteints de diabète de type 2 (22,34).

Ces recommandations ont ensuite été réactualisées en mars et décembre 2023, après les annonces des laboratoires concernés lorsqu'ils ont indiqué qu'ils allaient devoir faire face à des tensions d'approvisionnement pour l'ensemble de l'année 2024, afin que les prescripteurs ne

puissent plus initier de traitements et de réserver la prescription uniquement aux patients déjà sous traitement d'Ozempic®, Victoza® ou Trulicity®.

Malgré l'arrêt temporaire des initiations, les difficultés demeurent.

Bien que restreint, le mésusage d'Ozempic® en France existe néanmoins. Selon les dernières estimations de juillet 2024, de la Caisse nationale d'Assurance Maladie, parmi les patients prenant de l'Ozempic® en France, 1,5 % sont considérés en situation de mésusage. Ces chiffres sont très probablement sous-estimés car ils sont issus du Système national des données de santé (SNDS) et ne prennent en compte que les médicaments dispensés en pharmacie et remboursés (35).

Ainsi, 2 185 personnes sans Affections de Longue Durée (ALD) donc considérées comme non diabétiques par l'Assurance maladie, ont bénéficié d'un remboursement pour la spécialité Ozempic® entre le 1er octobre 2021 et le 30 septembre 2022, sur un total de 215 000 patients bénéficiaires sur cette période.

Alors dans ce contexte de pénurie, les gliflozines sont apparues comme une alternative pour les patients de type 2.

Partie 3 : Les Gliflozines dans la prise en charge des patients diabétiques

I. Fonctionnement du rein et des SGLT

A. Physiologie du rein

Les reins sont des organes vitaux nécessaires au bon fonctionnement du corps humain. Chez l'homme, ils sont au nombre de deux. Cependant, il est possible chez une personne en bonne santé, de ne vivre qu'avec un seul rein. Ils se situent de chaque côté de la colonne vertébrale au niveau lombaire, juste au-dessous des dernières côtes (36).

Un rein mesure environ 12 cm de haut, 6 cm de large et 3 cm d'épaisseur. Ces dimensions sont importantes car un rein qui fonctionne mal sera atrophié et donc plus petit (36).

Cet organe permet la filtration du sang grâce au néphron. La filtration permet la régulation du métabolisme de l'eau, des sels minéraux et l'élimination des substances toxiques et déchets par l'urine. Le rein participe aussi à la régulation de la pression artérielle mais aussi à la production de différentes hormones ainsi qu'au métabolisme de certaines molécules (telles que la vitamine D)(36,37).

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. Il est présent en grand nombre : de 400 à 800 000 par rein (38).

Il est composé du glomérule qui filtre le sang puis d'un canal, appelé le tube, lui-même divisé entre le tube (ou tubule) contourné proximal, l'anse de Henlé (composée de la branche descendante fine, de la branche ascendante fine et de la branche ascendante large), le tube contourné distal et enfin le canal collecteur (Figure 5 (39))(40).

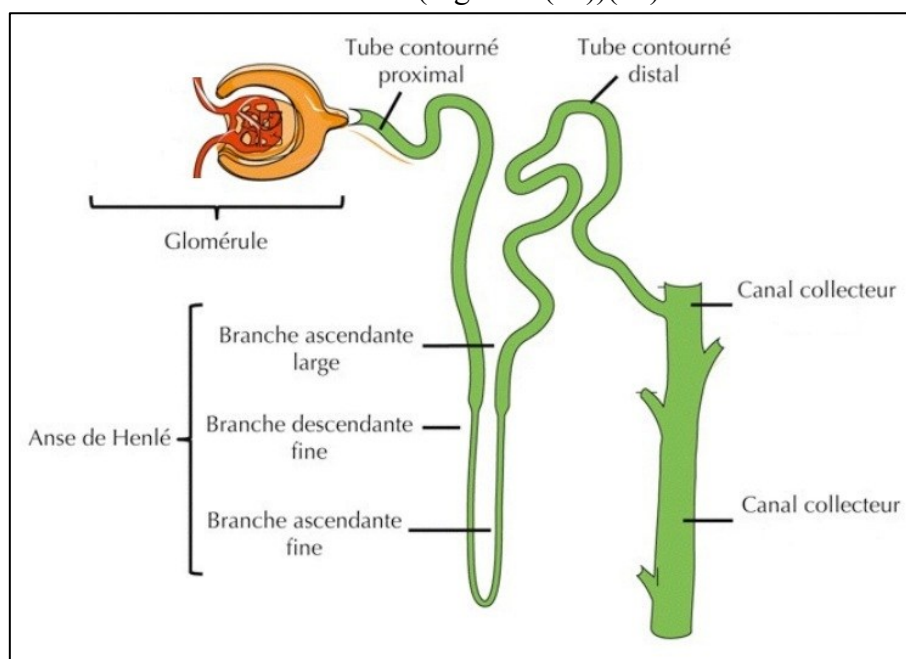


Figure 5 : Schéma anatomique du néphron

Chaque partie de ce canal n'est pas soumise au même rôle. Il y a différents phénomènes d'excrétion et d'absorption tout du long (38).

Pour les gliflozines, c'est surtout la partie du tube contourné proximal qui nous intéresse. En effet, ici sont réabsorbés environ 70 % de l'eau, du sodium, du potassium et du phosphate, 80 % des bicarbonates, 100 % des acides aminés filtrés mais surtout la quasi-totalité du glucose filtré (38).

C'est ici que les gliflozines vont pouvoir agir, à l'aide des cotransporteurs de sodium-glucose.

B. Sodium-glucose Linked cotransporteur (SGLT)

Il existe 6 différents types de SGLT identifiés dont deux principaux qui sont le SGLT1 et 2. La principale différence entre ces deux transporteurs est leur localisation. De plus, les SGLT2 sont des transporteurs à haute capacité et faible affinité alors qu'à l'inverse, les SGLT1 sont des transporteurs à haute affinité et basse capacité (41).

Les SGLT1 sont principalement situés dans l'intestin grêle et y assurent pratiquement la quasi-totalité de l'absorption du glucose dépendante du sodium. Les SGLT2 sont eux, localisés principalement au niveau du tubule contourné proximal du néphron dans le rein et permettent la réabsorption du glucose de la lumière du tubule vers le sang (41,42).

C'est pourquoi il était important de développer des inhibiteurs spécifiques des SGLT2, sans inhiber les SGLT1. En effet, dû à leur présence dans le tractus intestinal, leur inhibition pourrait entraîner une diminution de l'absorption digestive du glucose et donner une diarrhée osmotique (41).

Dans le rein, la grande majorité de la réabsorption du glucose, 90 % du glucose filtré, est réabsorbée dans la partie initiale des tubules proximaux grâce aux SGLT2, seuls 3 % sont réabsorbés dans la partie distale des tubules proximaux grâce aux SGLT1 (42).

Du côté apical des cellules rénales, les SGLT ont pour rôle le transport du sodium et du glucose, à travers la membrane cellulaire : ils permettent l'absorption du glucose contre un gradient intracellulaire ascendant. Du côté basolatéral ensuite, le sodium sort grâce à la pompe Na^+/K^+ -ATPase entraînant le passage du glucose par diffusion grâce au transporteur GLUT2. Ainsi la réabsorption rénale du glucose est liée à celle du sodium (Figure 6 (43))(43).

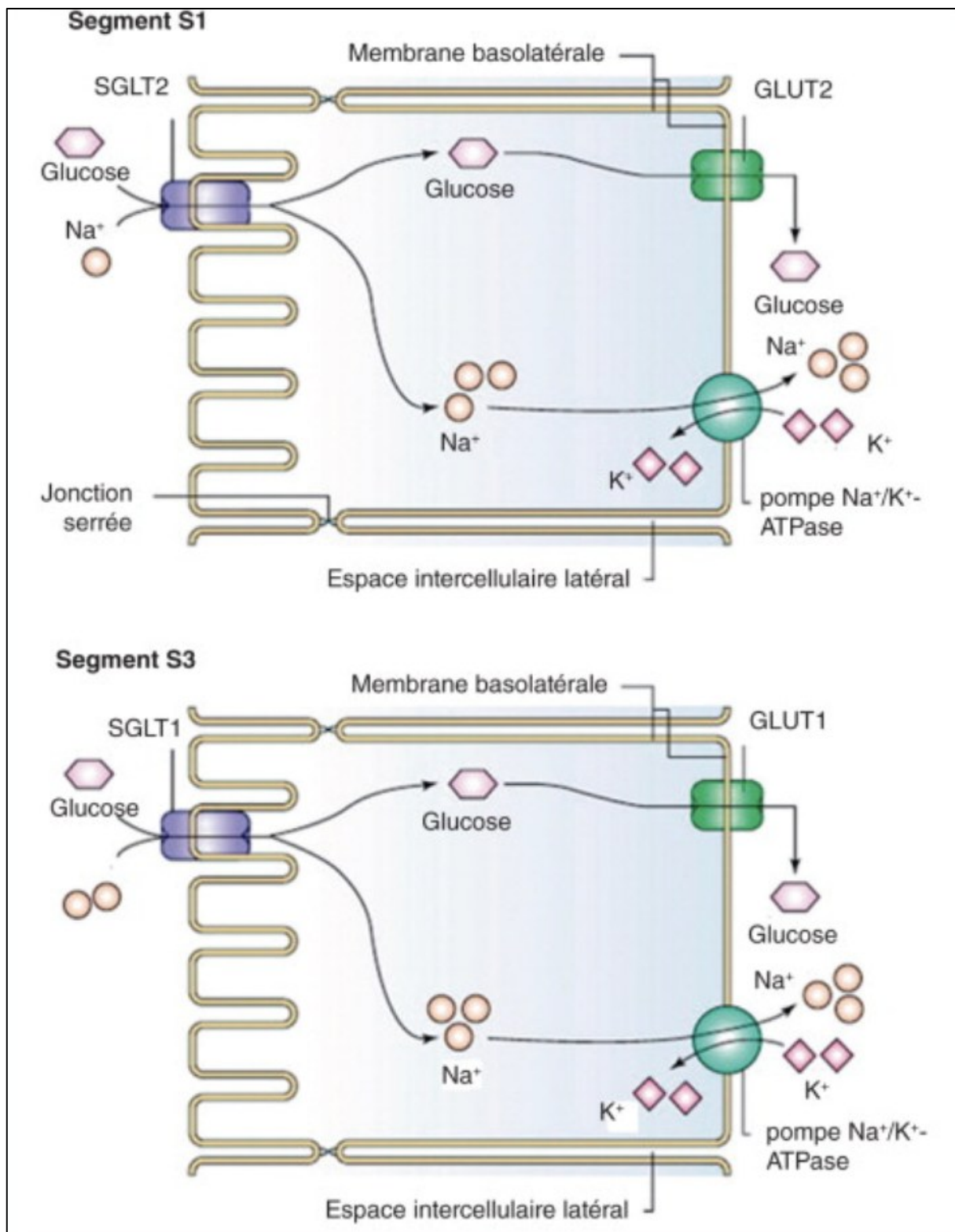


Figure 6 : Fonctionnement des cotransporteurs SGLT2 et SGLT1 dans le tubule proximal

II. Historique des gliflozines

A. Découverte de la phlorizine

La phlorizine (Figure 7 (44)) est la première molécule de la famille des inhibiteurs de sodium glucose cotransporteurs 1 et 2 (iSGLT). Elle a été découverte en 1835 par deux chimistes belges Laurent-Guillaume DE KONINCK (1809 – 1887) et Jean-Servais STAS (1813 – 1891). Ils ont extrait la molécule à partir de l'écorce des racines fraîches ou des feuilles de pommiers, dans la pépinière du professeur Van Mons (45,46).

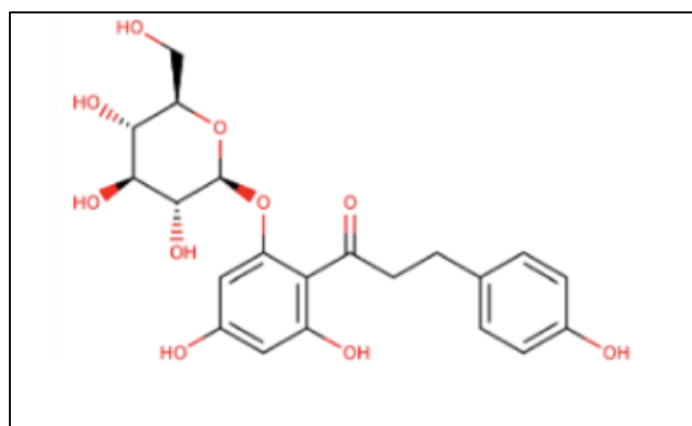


Figure 7 : Représentation de la molécule de phlorizine

Cependant, il faudra attendre une cinquantaine d'années avant que la phlorizine ne soit publiée une nouvelle fois, en 1885 par Joseph VON MERING (1849 – 1908). En effet, dans cette publication, il constate l'effet glycosurique de la phlorizine (45,46).

L'année suivante, VON MERING rapporte que la glucosurie induite par la phlorizine représente 15 % de glucose dans les urines et cela, quel que soit le régime alimentaire : uniquement constitué de viande ou de glucides, ou à jeun, dans un modèle canin. De plus, contrairement à la glucosurie observée à cette époque accompagnée d'une glycémie élevée, ici la glycémie diminue quand la glucosurie augmente. Il pose alors l'hypothèse que la substance « entraîne des changements au niveau des reins qui favorisent l'excrétion du sucre » (45,46).

Il fera par la suite, toujours chez le chien, plusieurs tests avec des doses différentes de phlorizine par voie intraveineuse. Il déduira, de ses expériences, une absorption intestinale lente pour la molécule (45,46).

Il fera ensuite des observations chez l'Homme, VON MERING dira « qu'il est possible de produire 6 à 8 % d'urines sucrées chez l'Homme après avoir pris 15 à 20 g de phlorizine sans affecter l'état général ». En revanche, il observera déjà un effet indésirable grave (mais rare) qui sera d'ailleurs également constaté chez les autres inhibiteurs des SGLT2 : le coma acidocétosique. Celui-ci survient à la suite d'un jeûne prolongé ou d'un régime pauvre en sucre associé à une carence en insuline (45,46).

Ces découvertes vont attirer l'attention de plusieurs chercheurs afin de découvrir le probable mode d'action de la phlorizine. Il faudra attendre les années 1930 pour avoir une description hypothétique de l'effet de la phlorizine sur la réabsorption au niveau du tube proximal (45,46).

L'étude de cette molécule se poursuit dans les années 1980 sur un modèle de rat diabétique. L'équipe de Ralph A. DeFronzo, aux Etats-Unis, a permis d'introduire le concept de « glucotoxicité ». Selon leur théorie, l'hyperglycémie chronique est toxique car elle inhibe la sécrétion d'insuline, tout en réduisant la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline (45,46).

La correction de cette hyperglycémie *via* l'effet rénal de la phlorizine, augmente l'insulino-sensibilité et l'insulinosécrétion. C'est ce concept qui a fait la renommée des inhibiteurs des SGLT2 (45,46).

Malheureusement, l'usage de la phlorizine n'a pas pu être conservé en clinique humaine car il entraînait une diarrhée osmotique, notamment par le manque de sélectivité vis-à-vis du SGLT2. En effet, l'inhibition du SGLT1 au niveau digestif entraînait une non-absorption du glucose au niveau intestinal (45,46).

En 1990, un dérivé O-glycosidique de la phlorizine administré *per os*, a été développé au Japon sous le nom de T-1095. Cette substance, testée sur des rats et des souris diabétiques conservait son efficacité dans le traitement du diabète. Dans ce modèle, le T-1095 a diminué l'hémoglobine glyquée (HbA1c), retardant l'apparition de la microalbuminurie, mais comme la phlorizine, cette substance était non spécifique et son développement a été interrompu (45,46).

B. La phlorizine précurseur d'une nouvelle famille d'antidiabétiques oraux

Le cotransporteur rénal sensible à la phlorizine, le SGLT2, est identifié en 1994 mais il faudra attendre 10 ans de plus pour avoir les premiers développements des molécules ciblant spécifiquement ce transporteur.

Les premières molécules arrivent sur le marché Français à partir de 2014. Seules la canagliflozine, l'empagliflozine, la dapagliflozine ainsi que l'ertugliflozine ont l'AMM en France en tant qu'anti-diabétique oral, mais d'autres molécules sont autorisées dans d'autres pays. L'ertugliflozine ne possède pas de remboursement par l'assurance maladie en France. Sur le marché Français, aujourd'hui, il existe aussi des associations avec la metformine (Tableau 1) (47-49).

<i>Nom Commerciale</i>	<i>Composition</i>	<i>Laboratoire</i>	<i>Date de mise sur le marché</i>	<i>Date de remboursement</i>	<i>Posologie</i>	<i>Forme</i>
<i>Forxiga®</i>	Dapagliflozine	AstraZeneca	12/11/2012	24/03/2020	10 mg	Comprimé pelliculé
<i>Xigduo®</i>	Dapagliflozine + Metformine	AstraZeneca	16/01/2014	24/03/2020	5/1 000 mg	Comprimé pelliculé
<i>Jardiance®</i>	Empagliflozine	Boehringer	22/05/2014	16/03/2021	10 mg	Comprimé pelliculé
<i>Jardiance®</i>	Empagliflozine	Boehringer	22/05/2014	16/03/2021	25 mg	Comprimé pelliculé
<i>Synjardy®</i>	Empagliflozine + Metformine	Boehringer	27/05/2015	16/03/2021	5/1 000 mg	Comprimé pelliculé
<i>Synjardy®</i>	Empagliflozine + Metformine	Boehringer	27/05/2015	16/03/2021	12.5/1 000 mg	Comprimé pelliculé
<i>Invokana®</i>	Canagliflozine	Janssen	15/03/2013	20/09/2023	100 mg	Comprimé pelliculé
<i>Invokana®</i>	Canagliflozine	Janssen	15/03/2013	20/09/2023	300 mg	Comprimé pelliculé

Tableau 1 : Tableau des différentes spécialités de gliflozines et leurs associations remboursées ayant l'AMM en France

III. Inhibiteur des SGLT2 : structure et fonction

A. Structure et synthèse

Les structures générales des gliflozines ont en commun un alpha-D-glucose auquel est attaché un groupe aromatique par une liaison β sur le carbone 1 anomérique. Le groupe aromatique est composé d'une structure diarylméthylène (Figure 8 – 11 (50–53))(54).

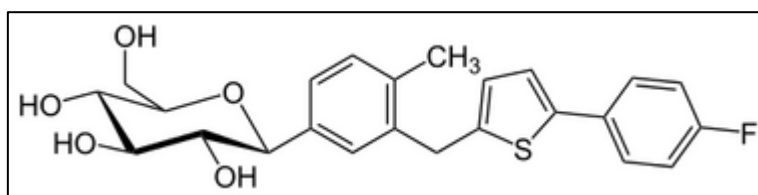


Figure 8 : Représentation de la molécule de canagliflozine

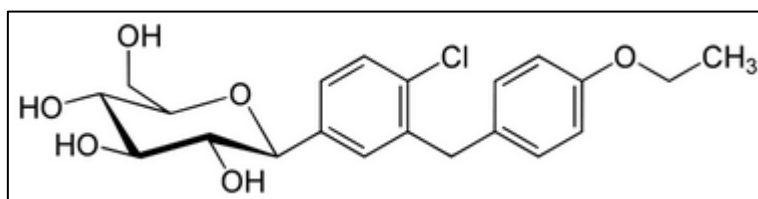


Figure 9 : Représentation de la molécule de dapagliflozine

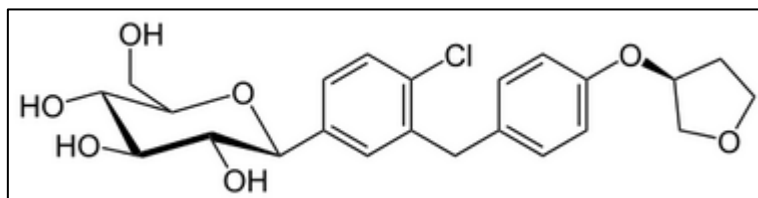


Figure 10 : Représentation de la molécule d'empagliflozine

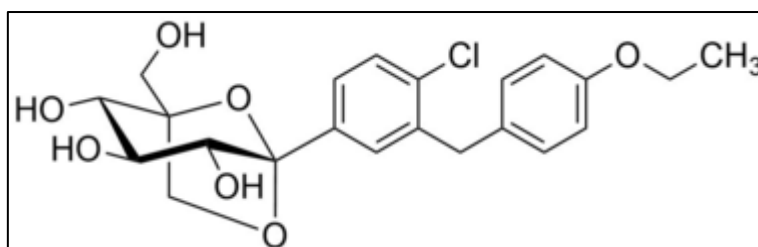


Figure 11 : Représentation de la molécule d'ertugliflozine

La phlorizine est un O-glycoside et, par conséquent, elle est hydrolysée dans la lumière intestinale par la β -glucosidase et décomposée en glucose et en phlorétine qui inhibent les transporteurs GLUT (45).

Les études ont montré qu'en utilisant un C-glycoside on arrivait à sélectionner spécifiquement les SGLT2. En effet, la C-glycosylation augmente la demi-vie en la rendant résistante à l'hydrolyse des β -glucosidases gastro-intestinales (54).

Ainsi les autres gliflozines sont dérivées de cette structure chimique : un diarylméthane C-glycosylé en position méta (55).

Les approches synthétiques des gliflozines comportent essentiellement trois étapes générales (55) :

- 1- La construction du substituant aryle,
- 2- L'introduction de la fraction aryle sur le sucre ou la glucosylation du substituant aryle,
- 3- La déprotection et la modification du centre anomérique arylé du sucre en produit final souhaité.

B. Pharmacodynamie

Les inhibiteurs du SGLT2 agissent sélectivement et compétitivement sur le co-transporteur glucose et sodium de façon réversible au niveau des reins. Le mécanisme d'action des iSGLT2 n'est pas encore parfaitement connu mais on sait que la liaison de l'inhibiteur est composée de deux forces : la liaison du sucre au site du glucose qui entraîne la modification de l'orientation de l'aglycone dans le vestibule d'accès et par conséquent la liaison de l'aglycone (56).

Les gliflozines en inhibant ce transporteur empêche la réabsorption du glucose mais aussi celle du sodium. Ainsi ces deux substances se retrouvent alors excrétées dans les urines et l'augmentation de ces deux substances dans les urines provoquent un appel d'eau au niveau urinaire par effet osmotique (57).

Une première conséquence de l'augmentation de l'excrétion du sucre dans les urines, est la diminution des concentrations plasmatiques du glucose indépendamment de la sécrétion d'insuline. Elle a permis d'observer une amélioration de l'homéostasie des cellules bêta et une amélioration de la réponse insulino-sécrétoire lors d'un repas mixte (58,59).

Aussi, la glycosurie conduit à une perte de calories qui entraîne une baisse du poids corporel de 2 à 4 kg après 6 à 12 mois (57).

L'autre conséquence est l'augmentation de la diurèse osmotique provoquant une légère diminution de la pression artérielle systolique. En effet, d'après les modèles précliniques et cliniques, l'augmentation du sodium au niveau du tubule contourné distal rénal augmente le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire qui induit la réduction de la pression intra-glomérulaire et donc une diminution de l'hyperfiltration (57).

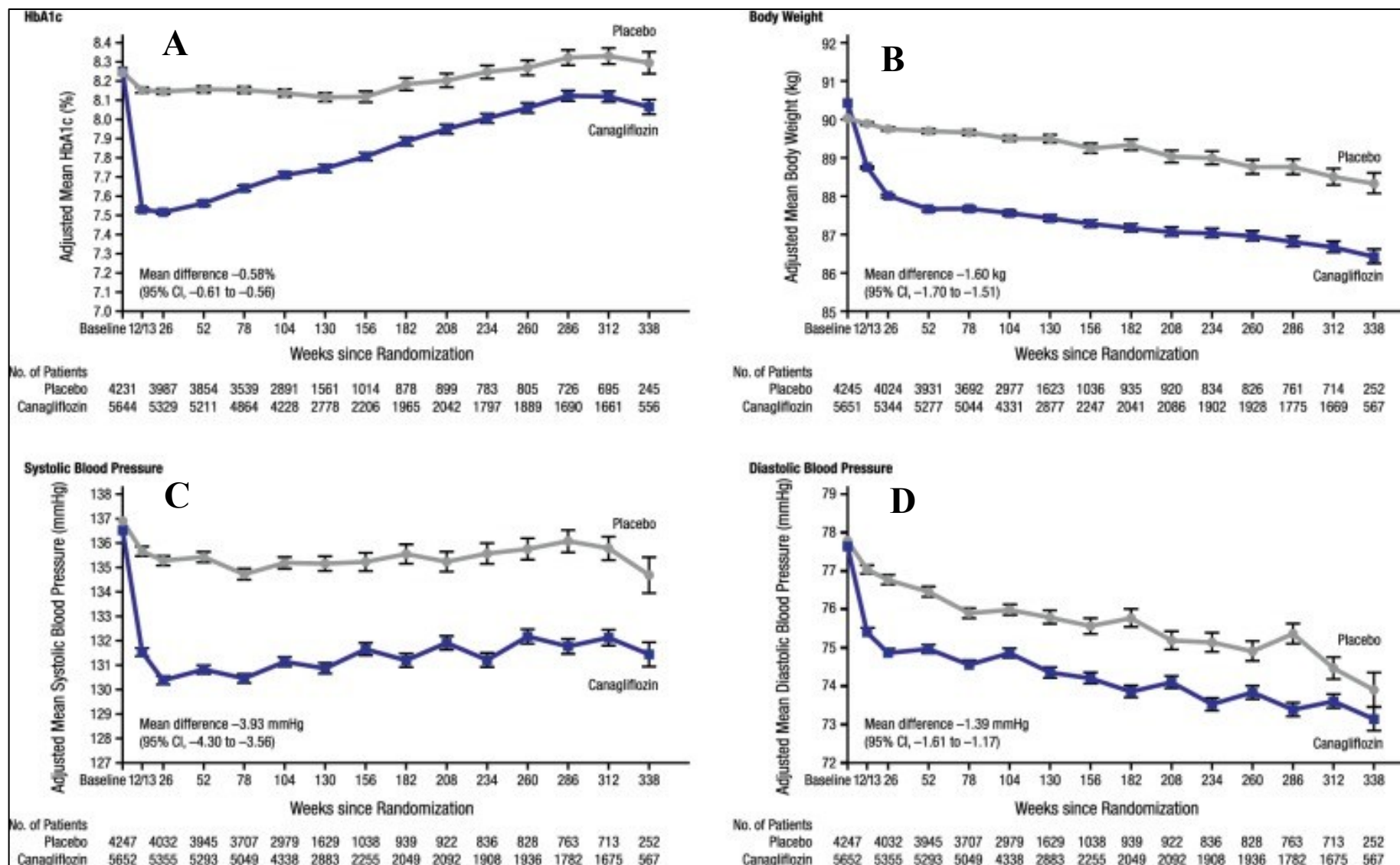


Figure 12 : Evolution de l'HbA1c, du poids et de la pression artérielle entre placebo et canagliflozine

Avec ces différents graphiques (Figure 12 (60)), on peut voir l'évolution à la baisse de l'hémoglobine glyquée (graphique A), du poids (graphique B) et de la pression artérielle (systolique [graphique C] et diastolique [graphique D]) chez les patients ayant un traitement sous gliflozine (ici canagliflozine) par rapport à des patients étant sous placebo (60).

C'est cet effet qui permet aux inhibiteurs des SGLT de se démarquer par rapport aux autres thérapeutiques du diabète. En effet, ils ne jouent pas sur la sécrétion ou la sensibilité à l'insuline mais directement sur la concentration sanguine de glucose.

C. Pharmacocinétique

1) Absorption

Les gliflozines ont une absorption rapide par voie orale avec une concentration plasmatique maximale atteinte en une heure et demie à deux heures après ingestion, avec une biodisponibilité d'environ 65 à 80 % dépendant de la gliflozine. La demi-vie est comprise entre 11 et 13 h en fonction des molécules (61–63).

La prise d'un repas n'a pas montré d'influence jugée cliniquement significative sur l'absorption des gliflozines. Cependant, la prise de celui-ci peut engendrer une modification de l'absorption mais sans impact sur l'aire sous la courbe (ASC) des gliflozines (sauf pour l'empagliflozine avec une légère diminution). On conseillera toutefois la prise de gliflozine avant le repas en raison de la diminution potentielle des variations glycémiques postprandiales liées au retard d'absorption intestinale du glucose (61–63).

2) Distribution

Le volume de distribution des gliflozines est d'environ 80 L (sauf pour la dapagliflozine qui est de 120 L) avec une liaison aux protéines plasmatiques supérieure à 85 %. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas impactée par les diverses conditions pathologiques (61–63).

3) Métabolisation

La réaction d'O-glucuronidation est la voie de métabolisation principale des gliflozines. Elles sont alors transformées en un composé inactif. L'enzyme est présente au niveau du foie et des reins (61–63).

4) Elimination

La voie principale d'élimination des gliflozines sont les fèces. La molécule est retrouvée sous forme inchangée en majorité et sous formes hydroxylées et O-glucuronide. Il existe aussi une élimination urinaire des gliflozines (61–63).

IV. Effets indésirables et interactions médicamenteuses des gliflozines

Comme tous médicaments, les gliflozines aussi présentent certains effets indésirables qui peuvent mettre à mal l'observance. Il existe deux grands types d'évènements négatifs avec les gliflozines : les effets indésirables graves mais rares et les effets indésirables non graves mais plus fréquents.

A. Les effets indésirables graves

1) Abscès périnéal et gangrène de Fournier (fasciite nécrosante)

Dans les effets indésirables, deux types d'infections rares mais graves sont décrites : l'abcès périnéal et la gangrène de Fournier aussi appelée fasciite nécrosante (64).

L'abcès périnéal est le développement d'une infection au niveau du périnée avec une accumulation de pus (65).

La gangrène de Fournier est, quant à elle, une infection bactérienne au niveau des organes génitaux externes et du périnée. Dans ce cas, il y a une destruction des tissus cutanés et sous-cutanés caractérisés par une progression très rapide de la nécrose de l'ordre de 2 à 3 cm par heure (66).

C'est une urgence médicale pouvant engendrer de graves conséquences si elle n'est pas prise en charge à temps et son issue peut être fatale (66).

Il a été démontré qu'un certain nombre de facteurs de risque favorise la survenue de la gangrène de Fournier : le diabète, l'éthylisme chronique, l'immunosuppression, l'obésité, les traitements par chimiothérapie, les traitements par corticoïdes ou encore les maladies hépatiques mais aussi rénales (66).

Cependant, il n'est pas encore démontré de lien spécifique entre iSGLT2 et gangrène de Fournier. L'effet indésirable a été ajouté à la suite de la demande de l'European Medicines Agency (EMA). Dans les études EMPA-REG OUTCOME (évaluation des effets cardiovasculaires de l'empagliflozine), CANVAS (évaluation des effets cardiovasculaires de la canagliflozine) et DECLARE-TIMI 58 (évaluation des effets cardiovasculaire de la dapagliflozine), six cas ont été rapportés dont un sous iSGLT2 et cinq sous comparateur. Dans l'étude DAPA-HF, aucun cas n'a été constaté (sous iSGLT2 ou sous placebo)(64).

Le mécanisme physiopathologique provoquant ces deux effets indésirables n'est pas encore connu.

2) Acidocétose euglycémique

L'acidocétose euglycémique est l'augmentation de la concentration urinaire et sérique des corps cétoniques qui induit la diminution du pH sanguin (67).

L'acidocétose peut entraîner de graves complications comme une hyperkaliémie, des lésions rénales, un œdème cérébral, un syndrome de détresse respiratoire et peut parfois aller jusqu'à entraîner la mort (67).

La survenue de l'acidocétose euglycémique est souvent liée à la présence d'un facteur favorisant, par exemple, une maladie aigüe, une infection urinaire, un traumatisme, un faible apport alimentaire, une hypovolémie, une insuffisance rénale aigüe ou encore une consommation d'alcool (68).

Le mécanisme d'action provoquant l'acidocétose euglycémique (Figure 13 (68)) n'est pas encore totalement compris. Pour l'instant, le mécanisme hypothétique avancé par la communauté scientifique, est que les iSGLT2 induiraient un ralentissement de la sécrétion d'insuline endogène et une stimulation de la lipolyse par leur faculté à diminuer la glycémie par excrétion urinaire. La lipolyse est responsable de la création de corps cétoniques. Il s'ensuit la création d'un cercle vicieux avec apparition de douleurs abdominales, de vomissements et de nausées, diminuant encore plus la glycémie et augmentant la concentration en corps cétoniques, provoquant l'apparition d'une acidocétose diabétique (Diabete KetoAcidose DKA)(68).

D'autres mécanismes d'action sont encore probables tels que la stimulation par les iSGLT2 de la production de glucagon qui exerce une contre-régulation qui a pour conséquence l'augmentation des corps cétoniques. Il est aussi suggéré qu'ils sont responsables d'une diminution de la clairance des corps cétoniques et donc de l'augmentation de leur concentration dans le corps (67).

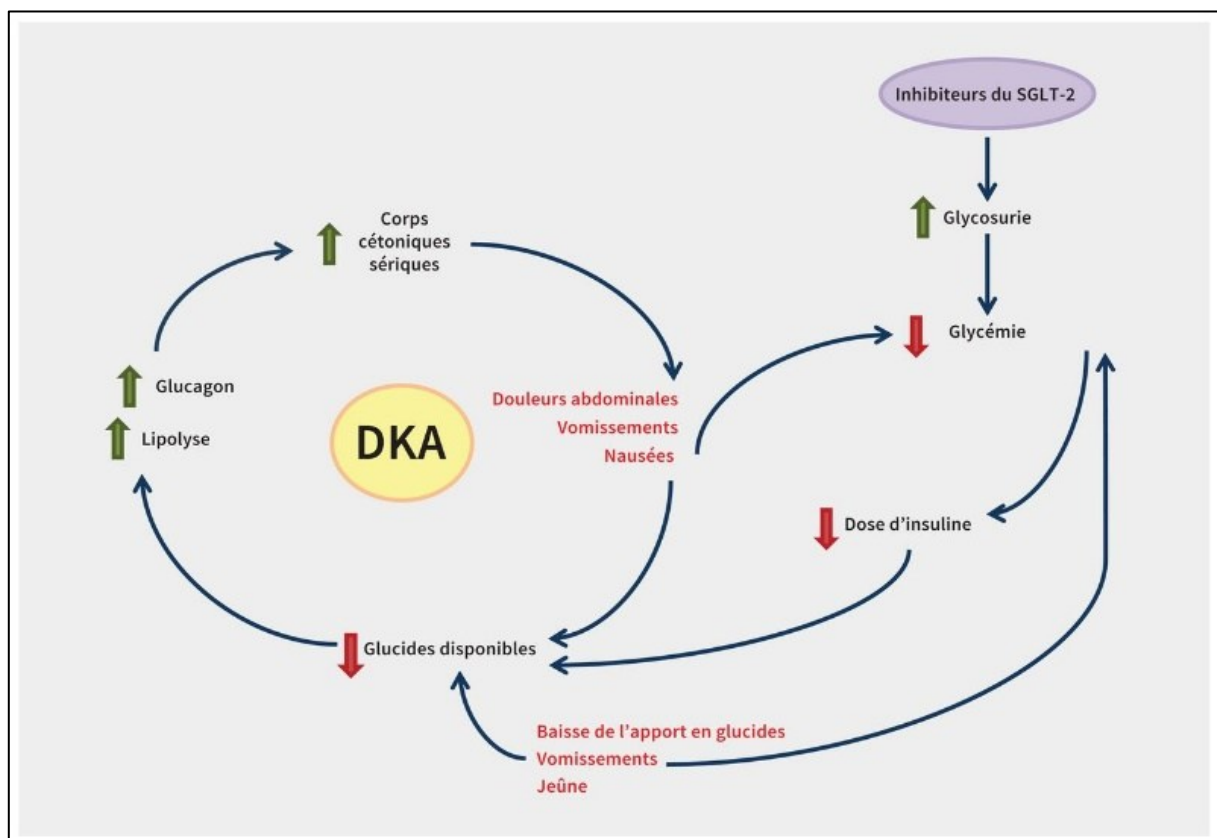


Figure 13 : Influence de la glycémie sur le cercle vicieux de l'acidocétose

3) Fracture osseuse

L'augmentation des fractures osseuses est souvent mentionnée dans les principaux effets indésirables des gliflozines. En revanche, celle-ci n'est pas formellement démontrée.

L'apparition de fracture est plus élevée que la moyenne dans l'étude CANVAS et a mené à une alerte des agences réglementaires et une modification des résumés des caractéristiques du produit (RCP). Cependant, dans les études suivantes (CREDENCE ou encore DAPA-HF), aucune augmentation significative de la survenue de fracture par rapport au groupe contrôle n'a été retrouvée (57,69,70).

Cependant, il faut quand même noter que la canagliflozine, est sujette à une réduction de la masse osseuse totale au niveau de la hanche et une augmentation des biomarqueurs de formation et résorption osseuse (70).

4) Amputation des membres inférieurs

Le risque d'amputation des membres inférieurs est un risque démontré selon les études mais n'est pas encore défini. Il est démontré et présent dans CANVAS mais n'est pas retrouvé dans CREDENCE et DAPA-CKD (57).

Le risque d'amputation est présent principalement chez les personnes présentant des antécédents ou des risques élevés d'amputation. Sans la présence de facteurs de risque, le risque d'amputation n'est pas un risque important (71,72).

Il est encore nécessaire d'attendre l'avancement des études pour pouvoir réellement qualifier ce risque.

B. Effets indésirables non graves

1) Infection uro-génitale

Les gliflozines sont responsables de nombreuses infections différentes au niveau génital (57,73).

Cet effet secondaire a été retrouvé dans toutes les études et le risque de survenue de mycoses génitales type candidoses vulvo-vaginales, de vaginites fongiques ou bactériennes chez la femme et balanites chez l'homme, augmente d'un facteur 2 à 6 chez les patients traités par les iSGLT2. Dans la plupart des cas, ces infections sont bénignes et nécessitent le plus souvent la simple application d'un antifongique local. De plus, ces infections sont rarement récurrentes (73).

Un risque de majoration des infections urinaires basses a été observé dans les études. En revanche, à l'usage, ce risque semble être dépendant de la gliflozine utilisée, notamment la dapagliflozine semble être plus sujette au risque d'infection urinaire (73).

Ces infections urinaires sont d'intensité légère à modérée et la majorité du temps ne nécessitent qu'une prise en charge ambulatoire et ne sont pas plus à risque de pyélonéphrite (73).

2) Hypotension orthostatique

Les gliflozines, par leur augmentation de la diurèse osmotique et notamment l'augmentation de l'excrétion de sodium, peuvent être à l'origine d'une hypotension orthostatique (73).

Mais celle-ci reste rare, s'il n'y a pas d'antécédant d'hypotension ou en cas d'absence de traitement avec des anti-hypertenseurs (73).

Une attention particulière doit être mise en place chez les patients gériatriques et ceux qui prennent des diurétiques (73).

C. Interactions médicamenteuses des gliflozines

1) Interactions pharmacocinétiques

Globalement, les gliflozines ne présentent que très peu d'interactions pharmacocinétiques en lien avec leur métabolisation par les glucuronosyltransférase (UGT). La rifampicine et l'acide méfénamique (respectivement un inducteur enzymatique et un inhibiteur enzymatique) peuvent jouer sur les UGT métabolisant les gliflozines. Mais ils n'ont eu que des changements modestes dans l'exposition des gliflozines avec aucun changement clinique significatif. A noter cependant, que l'exposition pendant 8 jours à la rifampicine à une dose de 600 mg/j réduit quand même significativement l'exposition totale aux gliflozines (74).

2) Interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques ont lieu à cause du mécanisme d'action des gliflozines. On trouve notamment comme interactions (14,75) :

- Le risque de déshydratation et d'hypovolémie avec les diurétiques thiazidiques et de l'anse,
- Le risque d'une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) transitoire lors d'associations avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), IEC, sartans ou encore les produits de contrastes iodés,
- Le risque d'hypotension en association avec les anti-hypertenseurs (et hypotenseurs),
- Le risque d'une augmentation de la glycémie avec les médicaments hyperglycémiants comme les corticoïdes, les β 2-mimétiques, les sympathomimétiques, les progestatifs macrodosés, les diurétiques thiazidiques, le danazol ou encore les hormones thyroïdiennes,
- Le risque d'une diminution trop importante de la glycémie avec les médicaments hypoglycémiants tels que les β -bloquants, les IEC, les AINS salicylés, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), le danazol, l'insuline ou les sécrétagogues d'insuline.

D. Précautions d'emploi

Il faut noter, qu'il y a très peu de contre-indication à la prise de gliflozine sauf si le patient est hypersensible à un des composants du médicament. Il faudra être néanmoins vigilant lors de certaines situations.

1) L'insuffisance rénale

L'efficacité des gliflozines est dépendante de l'état de la fonction rénale. En effet, celles-ci agissent au niveau des tubules rénaux et si la filtration glomérulaire est abaissée alors l'efficacité de celles-ci se voit mécaniquement abaissée aussi (Tableau 2).

Pour plus de détails, l'effet des gliflozines est presque similaire chez une personne ayant un rein qui fonctionne de façon normale que chez une personne ayant une insuffisance rénale légère. En revanche, l'efficacité des gliflozines est réellement impactée lorsqu'un patient a une insuffisance rénale modérée ou une insuffisance rénale sévère (75–77).

Molécule	DFG en mL/min/1.73m ²	
Dapagliflozine	< 25	Inefficacité
	< 45	Efficacité réduite, aucune modification de posologie
	< 60	Utilisation possible mais augmentation de certains risques
Empagliflozine	< 20	CI
	20 – 30	Utilisation à 10 mg/j chez l'insuffisant cardiaque
	30 – 60	Utilisation à 10 mg/j
Canagliflozine	> 60	Utilisation à 25 mg/j si nécessaire
	< 45	CI
	45 – 60	Pas d'initiation de traitement sinon utilisation à 100 mg/j
	> 60	Utilisation à 300 mg/j si nécessaire

Tableau 2 : Récapitulatif des précautions d'emploi, ajustement de dosage et contre-indication des gliflozines chez l'insuffisant rénal

2) L'insuffisance hépatique

Dans le cas de l'insuffisant hépatique, il n'y a pas d'adaptation de la posologie des gliflozines nécessaires.

Cependant, l'utilisation n'est pas recommandée lors d'une insuffisance hépatique sévère. Dans ce cas, seule, la dapagliflozine peut être utilisée à une dose de 5 mg par jour au début et augmentée à 10 mg par jour si la tolérance du patient le permet (75–77).

3) Grossesse et allaitement

L'utilisation de gliflozine n'est pas recommandée pendant la grossesse. Dans des études sur le rat, une toxicité sur le développement des reins a été montrée pendant le deuxième et troisième trimestre.

De plus, durant l'allaitement, l'utilisation de gliflozine n'est pas recommandée du fait de son passage dans le lait maternel ne pouvant être exclu chez l'Homme, car il a été démontré sur un modèle animal.

Les gliflozines n'ont cependant pas d'effet sur la fertilité (75–77).

4) Excipients à effets notoires

Les comprimés d'Invokana®, Forxiga® et Jardiance® contiennent du lactose et sont donc CI en cas d'intolérance à ce composé. Cependant certaines spécialités telles que Synjardy® (mélange d'empagliflozine et de metformine) ne contiennent pas d'excipient à effet notoire (75–77).

V. AMM des gliflozines dans l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque et le diabète de type 2

Toutes les gliflozines n'ont pas les mêmes AMM en France : il y a des disparités dans les AMM des gliflozines mais aussi dans les remboursements.

Pour exemple, le service médical rendu par l'ertugliflozine (Steglatro®) est jugé insuffisant malgré son AMM dans le diabète de type 2, et il n'est pas remboursé par la sécurité sociale (78).

A. AMM dans le diabète de type 2

Dans le diabète de type 2, les 3 molécules disponibles sur le marché français disposent d'une AMM dans cette indication, mais qui n'est pas exactement la même pour chaque molécule.

La dapagliflozine (Forxiga®) est remboursée dans le traitement des patients adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association (79) :

- En bithérapie uniquement avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant,
- En trithérapie uniquement avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec metformine et insuline.

L'empagliflozine (Jardiance®) est remboursée dans le traitement des patients adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association (80) :

- En bithérapie uniquement avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant,
- En trithérapie uniquement avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec metformine et insuline.

L'empagliflozine possède aussi une indication chez les enfants âgés de 10 ans et plus, atteints de diabète de type 2 en bithérapie avec la metformine ou en trithérapie avec la metformine et l'insuline (81).

La canagliflozine (Invokana®) est remboursée dans le traitement des patients adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association (82) :

- En bithérapie uniquement avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant,
- En trithérapie uniquement avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec metformine et insuline.

Les résultats des études EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 et CANVAS démontrent l'intérêt des 3 gliflozines dans le traitement du diabète de type 2. En revanche, seule la canagliflozine a été évaluée chez le patient diabétique avec insuffisance rénale de stade 2 ou 3.

B. AMM dans l'insuffisance rénale

Dans la maladie d'insuffisance rénale chronique, les 3 molécules disponibles sur le marché français disposent d'une AMM dans cette indication chacune avec des conditions différentes.

La dapagliflozine (Forxiga®) est remboursée dans le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard (83) :

- Avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g,
- Traités depuis au moins 4 semaines par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2 ou sartan) à la dose maximale tolérée.

L'empagliflozine (Jardiance®) est remboursée dans le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard (84) :

- Avec cette fois-ci un DFG compris entre 20 et 45 mL/min/1,73m² ou entre 45 et 90 mL/min/1,73m² avec un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire ≥ 200 mg/g,
- Traités par un IEC ou un ARA II à la dose maximale tolérée.

La canagliflozine (Invokana®) est remboursée dans son indication pour des patients adultes atteints de diabète de type 2, avec une maladie rénale chronique de stade 2 et 3 et une albuminurie, en association au traitement standard comprenant un IEC ou ARA2 (82).

D'après les études CREDENCES, CANVAS et CANVAS-R, les iSGLT2 ont montré leur intérêt dans la néphroprotection chez les patients diabétiques de type 2.

D'autres études (DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY), ont exposé leurs bénéfices sur les patients souffrant de maladie rénale chronique indépendamment d'un diabète de type 2.

La présence d'albumine est un facteur pronostic majeur de la progression de la maladie rénale chronique. Les iSGLT2 réduisent l'albuminurie de 30 % chez 40 % des patients et de 50 % chez 20 % des patients quand ils sont ajoutés aux IEC ou aux ARA2.

Il a été montré aussi que le traitement par empagliflozine était efficace avec un DFG minimum de 20 mL/min/1,73m², mais il est actuellement déconseillé d'arrêter un traitement débuté chez un patient qui passerait ensuite sous les 20 mL/min/1,73m². Seule la dialyse ou la greffe entraîne un arrêt systématique du traitement.

Une surveillance du DFG doit être faite dans les 3 semaines qui suivent le début d'un traitement par gliflozines dans certains cas : DFG < 45 mL/min/1,73m², patient fragile, patient déjà sous diurétique, prise d'autres médicaments ayant un potentiel effet sur le DFG (IEC, ARA2, spironolactone, éplérénone, finérénone, sacubutril etc.), présence de symptômes d'acidocétose ou patients à risque d'hypovolémie (orthostatisme).

Si la diminution du DFG dépasse les 30 % (moins de 5 % des cas), il faudra diminuer les doses de diurétiques prescrits simultanément.

Dans les études, ce sont surtout la dapagliflozine à 10 mg et l'empagliflozine 10 mg qui ont été testées mais la canagliflozine à 100 mg et la sotagliflozine à 200 ou 400 mg (actuellement non commercialisée) ont aussi fait partie de ces études.

A ce jour, aucune donnée comparative n'est disponible qui suffirait à favoriser un iSGLT2 sur un autre pour ce qui est de la néphroprotection.

C. AMM dans l'insuffisance cardiaque

Dans l'insuffisance cardiaque, seules deux molécules disponibles sur le marché français disposent d'une AMM dans cette indication, chacune avec des conditions différentes.

La Dapagliflozine (Forxiga®) est remboursée dans le traitement des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque chronique, en ajout au traitement standard optimisé (85,86) :

- Avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite ($FEVG \leq 40 \%$) qui reste symptomatique malgré le traitement standard optimisé,
- Avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche ($FEVG > 40 \%$).

L'Empagliflozine (Jardiance®) est remboursée à la dose de 10 mg dans son indication pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche ($FEVG > 40 \%$) (87).

D'après l'étude DAPA-HF, la dapagliflozine est apparue supérieure au placebo avec une réduction du nombre d'événements cardiovasculaires et une amélioration de la qualité de vie. De plus, la dapagliflozine permet de combler un vide thérapeutique chez les patients restant symptomatiques malgré un traitement standard optimisé.

Avec l'étude de phase III DELIVER, la dapagliflozine démontre une supériorité par rapport au placebo dans l'insuffisance cardiaque à $FEVG > 40 \%$ en termes de réduction du nombre d'événements cardiovasculaires et de la réduction de l'incidence des décès cardio-vasculaires et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

À la suite de l'étude EMPEROR-preserved, l'empagliflozine montre une supériorité par rapport au placebo dans l'insuffisance cardiaque à $FEVG > 40 \%$. Il est obtenu une réduction de la mortalité et des hospitalisations à la suite de l'insuffisance cardiaque.

VI. Délivrance des gliflozines à l'officine

Lors de la délivrance des gliflozines, le pharmacien d'officine et son équipe jouent un rôle crucial pour la bonne dispensation et la future observance du patient.

Le premier rôle du pharmacien d'officine est de vérifier la validité réglementaire de l'ordonnance. Il faut ensuite que le pharmacien soit avisé de la pathologie du patient afin de pouvoir vérifier la cohérence de la prescription. Les patients doivent recevoir le traitement adapté à leur pathologie et notamment dans le cadre des différentes AMM des gliflozines. L'avantage est que la prescription des gliflozines est autorisée par tous les prescripteurs (88).

Il faudra être attentif à la posologie prescrite de gliflozine. Pour la dapagliflozine, la prescription est toujours de 10 mg par jour quelle que soit la maladie. En revanche, concernant l'empagliflozine, la posologie varie en fonction de la pathologie. Dans l'insuffisance rénale, la posologie varie de 10 à 25 mg selon le DFG. Pour le diabète, elle est toujours de 10 mg par jour et pour l'insuffisance cardiaque, elle ne sera jamais supérieure à 10 mg. Pour la canagliflozine, la posologie initiale est de 100 mg par jour et si la dose est bien tolérée et que la fonction rénale le permet, elle sera augmentée à 300 mg par jour (88).

La prise de gliflozine peut être conseillée n'importe quand dans la journée et à n'importe quel moment du repas.

La vérification de l'absence de contre-indication et d'interaction médicamenteuse doit être faite. Notamment, l'absence de grossesse et d'allaitement, de diabète de type 1, d'un âge d'au moins 10 ans pour la dapagliflozine en cas de diabète de type 2, et d'au moins 18 ans pour les autres indications ou pour les autres gliflozines, sera vérifiée (88). Il faudra s'assurer également de l'absence de prescription de lithium et en cas de prise de celui-ci, il faudra un renforcement de la surveillance de la lithémie à l'instauration du traitement et/ou changement de posologie (89).

Toute délivrance de produits de contraste iodés doit inciter le pharmacien à s'informer si le prescripteur est prévenu ou non de l'utilisation de gliflozines.

De plus, il est important de prévenir le patient de quelques effets indésirables des gliflozines pour qu'il puisse les reconnaître et qu'ils soient pris en charge au plus vite.

Il faut prévenir l'ensemble des patients prenant une gliflozine du risque accru d'infection urogénitale et donc de la nécessité, en particulier chez les femmes, de boire au moins 1,5 L d'eau par jour, d'utiliser un savon à pH alcalin, d'uriner après tout rapport sexuel et d'utiliser des probiotiques pour la flore vaginale en cas de prise d'antibiotiques.

De même, il faut les prévenir du risque de troubles mictionnels et les rassurer quant à la survenue de cet effet indésirable puisqu'il est lié au mécanisme d'action des gliflozines.

Concernant les patients diabétiques, il faut les prévenir du risque d'acidocétose et d'hypoglycémie (notamment lorsque de l'insuline ou des antidiabétiques oraux hypoglycémisants sont prescrits avec les gliflozines). Le pharmacien peut prévenir le patient de l'utilisation possible de bandelettes permettant de mesurer la cétonémie (Freestyle Optium Beta Ketone). De même, il faut prévenir le patient de ne pas entreprendre de régime hypoglucidique et hypocalorique.

Comme tout patient diabétique, ce dernier est plus à risque de pathologies au niveau des membres inférieurs. Il doit donc être vigilant quant à l'état de ses pieds et signaler au médecin si un facteur augmentant le risque d'amputation apparaît.

Concernant les patients insuffisants cardiaques ou insuffisants rénaux, ils ont un risque accru de déplétion volémique. Une surveillance du poids et de la tension doit être rigoureuse. Le pharmacien doit insister sur le fait de s'hydrater régulièrement étant donné le risque de déshydratation et d'hypotension.

Enfin, il est nécessaire de prévenir le patient du risque de gangrène de Fournier et donc insister sur l'intérêt de l'hygiène au niveau périnéal. Tout signe évocateur doit amener celui-ci à retourner voir son médecin le plus rapidement possible.

Le pharmacien peut aussi proposer des séances d'éducation thérapeutique si des séances sont disponibles dans une localisation qui peut correspondre à la volonté du patient.

VII. Les autres gliflozines à l'étude

Il existe d'autres gliflozines qui sont encore à l'étude ou même déjà approuvées dans d'autres pays.

L'ertugliflozine est déjà commercialisée aux Etats-Unis, étant la quatrième après les trois autres qui le sont déjà en France. Elle est en bonne voie pour aussi l'être en France. Elle a reçu l'AMM dans la prise en charge du diabète au même titre que les autres gliflozines mais pour l'instant

son service médical rendu (SMR) est considéré comme insuffisant pour obtenir un remboursement.

La sotagliflozine (Zynquista®) a obtenu l'approbation dans l'Union Européenne par l'EMA. Elle peut être utilisée dans le traitement des diabétiques de type 1 avec une masse corporelle supérieure ou égale à 27 Kg/m² et qui ne sont pas correctement contrôlés par une insulinothérapie. Elle n'a pour l'instant pas de remboursement en France (90,91).

Il existe encore d'autres gliflozines telles que la remogliflozine, tofogliflozine ou encore la luseogliflozine qui sont utilisées en Inde ou au Japon (92–94).

Les gliflozines sont des principes actifs aux propriétés multiples. A ce jour, des études sont en cours pour évaluer l'intérêt des gliflozines dans d'autres pathologies : surpoids et stéatohépatite non alcoolique entre autres.

Partie 4 : l'Invokana®, une innovation thérapeutique au service des pharmaciens dans un contexte de rupture d'approvisionnement pour les patients diabétiques de type 2 ?

I. L'Invokana, une innovation thérapeutique (SMR et ASMR)

La canagliflozine a fait l'objet de deux évaluations par la commission de transparence (CT) de l'HAS. Ces évaluations ont permis de déterminer le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de la canagliflozine (95).

Le SMR permet de quantifier si le médicament a suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la sécurité sociale. Il se base principalement sur la gravité de l'affection, l'efficacité et la présence d'effets indésirables... Il est défini en 4 niveaux qui ouvrent un taux de remboursement différent : important pour 65 %, modéré pour 30 %, faible pour 15 % et enfin insuffisant pour l'absence de remboursement.

L'ASMR quant à lui, quantifie le progrès thérapeutique par rapport aux autres traitements disponibles. Il se base sur les données comparatives disponibles, le besoin thérapeutique et de sa couverture... Il est défini en 5 niveaux. Les ASMR majeur (ASMR 1), importante (ASMR 2), modérée (ASMR 3) et mineure (ASMR 4) ouvrent la possibilité d'un prix supérieur à celui des comparateurs. L'ASMR 5 (inexistant) qui induit une absence de progrès thérapeutique n'ouvre au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement.

A. Première évaluation en 2014

1) SMR

La canagliflozine comme la dapagliflozine a fait l'objet d'un premier avis de la commission de transparence de l'HAS en 2014.

Dans sa première évaluation, la canagliflozine avait obtenu un SMR insuffisant en monothérapie ou bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline. Cependant, elle a été évaluée avec un SMR modéré en trithérapie avec la metformine et une insuline. Et surtout, elle avait été reconnue avec un SMR important en bithérapie avec la metformine et en trithérapie avec la metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant (96).

2) ASMR

L'ensemble de ces évaluations avait conduit à l'obtention d'une ASMR 5 dans la prise en charge du diabète de type II par la canagliflozine. L'ASMR 5 signifie que l'amélioration du service médical rendu est inexistante. Cette « absence de progrès thérapeutique » conduit à une impossibilité d'être inscrit au remboursement sauf s'il apporte une économie dans les coûts de traitement, ce qui n'était pas le cas ici (96).

Ainsi, il n'y a pas eu de commercialisation de gliflozine à la suite de cette première évaluation.

B. Réévaluation en 2020

En 2020 et à la demande du laboratoire, la canagliflozine est réévaluée.

1) SMR

La canagliflozine est finalement décrite avec un SMR important dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association. Elle présente ce même SMR en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline.

Par ailleurs, elle présente maintenant un SMR important dans le traitement des patients adultes atteints de diabète de type 2 avec une maladie rénale chronique de stade 2 et 3 et une albuminurie, en association au traitement standard comprenant un IEC ou un ARA2.

La canagliflozine présente toujours un SMR insuffisant en monothérapie ou bithérapie avec l'insuline (97).

2) ASMR

La commission de transparence a cette fois-ci décidé, en tenant compte des résultats des différentes études, d'évaluer la canagliflozine avec une ASMR 4 (mineure) dans la prise en charge du diabète de type 2, mais aussi de l'évaluer avec une ASMR 3 (modérée) dans l'indication du diabète de type 2 avec une maladie rénale chronique de stade 2 et 3 et une albuminurie, en association au traitement standard comprenant un IEC ou un ARA2 (97).

Grâce à ces modifications de SMR et d'ASMR, la canagliflozine a obtenu un remboursement par la solidarité nationale de 65 % (95).

Il faut attendre le 6 septembre 2023 pour avoir la parution de l'arrêté qui modifie la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et qu'ainsi la canagliflozine apparaisse comme médicament remboursé par la Sécurité Sociale (47).

II. Place de l'Invokana® dans la prise en charge du diabète de type 2

La prise en charge du diabète est globale. Elle passe tout d'abord par une prise en charge non médicamenteuse constituée principalement par des règles hygiéno-diététiques avant d'envisager une prise en charge médicamenteuse (98).

La diversité des classes médicamenteuses disponibles dans la prise en charge du diabète fournit au prescripteur un arsenal thérapeutique diversifié. Depuis peu, le prescripteur a donc la canagliflozine dans ses choix mais attention, seules la bithérapie et la trithérapie permettent d'ouvrir au remboursement de la canagliflozine (Tableau 3 (98))(98).

Bithérapie	Canagliflozine 100 mg + metformine	
	Canagliflozine 300 mg + metformine	
Trithérapie	Canagliflozine 100 mg + metformine	+ iDPP4 ou SU ou ARGLP-1 ou insuline
	Canagliflozine 300 mg + metformine	+ iDPP4 ou SU ou ARGLP-1 ou insuline

Tableau 3 : Stratégie thérapeutique du diabète de type 2

A. Bithérapie

L'étude DIA3006 a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la canagliflozine par rapport au placebo ainsi qu'à la sitagliptine, un inhibiteur de la DPP-4. Ils seront évalués seuls ou en association avec la metformine, le tout chez des patients atteints de diabète de type 2 (99).

Le critère de jugement de l'étude se porte sur l'évolution de l'hémoglobine glyquée à l'inclusion du traitement par rapport à celle mesurée 26 semaines après dans l'étude contre placebo et 52 semaines après dans l'étude avec la sitagliptine.

Association	Evolution de l'hémoglobine glyquée
Canagliflozine 100 mg + metformine	- 0.79 %
Canagliflozine 300 mg + metformine	- 0.94 %
Placebo + metformine	- 0.17 %

Tableau 4 : Evolution de l'hémoglobine glyquée de l'étude DIA3006 en bithérapie

On observe que la réduction de l'hémoglobine glyquée est significative pour les deux dosages de canagliflozine en association avec la metformine (Tableau 4 (99)).

Molécule	Evolution de l'hémoglobine glyquée
Canagliflozine 100 mg	- 0.73 % $\pm$ 0.05
Canagliflozine 300 mg	- 0.88 % $\pm$ 0.05
Sitagliptine 100 mg	- 0.73 % $\pm$ 0.05

Tableau 5 : Evolution de l'hémoglobine glyquée de l'étude DIA3006 en monothérapie

Concernant ces résultats lors de la comparaison à la sitagliptine, la canagliflozine 100 mg n'a pas montré d'infériorité au niveau des résultats d'hémoglobine glyquée, tandis que le dosage 300 mg a lui, démontré une supériorité par rapport à la sitagliptine. La différence ajustée entre ce groupe et celui de la sitagliptine, est de -0.15% (Tableau 5 (99))(99).

Cette étude nous permet de conclure que l'utilisation de la canagliflozine en association à la metformine (dosée au minimum à 1 500 mg) donne lieu à une réduction de l'hémoglobine glyquée chez les patients atteints de diabète de type 2 ce qui justifie donc son utilisation.

B. Trithérapie

Dans l'étude DIA3002, la trithérapie (canagliflozine, metformine et sulfamide hypoglycémiant) est comparée au placebo avec la même association. Le critère de jugement de l'étude se porte sur l'évolution de l'hémoglobine glyquée à l'inclusion par rapport à celle mesurée 24 semaines après (Tableau 6 (100))(100).

<i>Association</i>	<i>Evolution de l'hémoglobine glyquée</i>
<i>Canagliflozine 100 mg + metformine + sulfamide hypoglycémiant</i>	- 0.85 %
<i>Canagliflozine 300 mg + metformine + sulfamide hypoglycémiant</i>	- 1.06 %
<i>Placebo + metformine + sulfamide hypoglycémiant</i>	- 0.13 %

Tableau 6 : Evolution de l'hémoglobine glyquée dans l'étude DIA3002 en trithérapie

Les résultats montrent une supériorité significative de la canagliflozine en trithérapie par rapport au placebo.

Cette étude nous permet de conclure que la réduction de l'hémoglobine glyquée chez les patients atteints de diabète de type 2 en trithérapie face au placebo justifie l'utilisation de canagliflozine en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

Concernant la trithérapie par canagliflozine, metformine et insuline, pour le moment, il n'existe pas d'étude sur l'efficacité de cette association.

III. Principales études sur la canagliflozine

Plusieurs études ont permis de valider l'utilisation de la canagliflozine. On retrouve principalement trois grandes études : CANVAS (avec la sous étude CANVAS-R), CREDENDE et CANTATA-M. L'ensemble de ces trois études a conduit à une meilleure connaissance de la canagliflozine et a permis la construction de son profil de tolérance.

A. CANVAS

Le programme CANVAS comprend deux essais : l'essai CANVAS et l'essai CANVAS-R. Le but de ces études est de déterminer la sécurité cardiovasculaire de la canagliflozine.

L'étude CANVAS est un essai en double aveugle, randomisé, contrôlé versus placebo, parallèle et multicentrique portant sur un total de 4 330 patients pendant 296 semaines (environ 6 ans). L'objectif était d'évaluer les effets de la canagliflozine sur le risque de maladie cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé et présentant un risque cardiovasculaire accru (101).

Cette étude a été construite en deux étapes qui devaient avoir lieu l'une après l'autre. La première étape était une comparaison randomisée entre trois facteurs : le placebo, la canagliflozine 100 mg et la canagliflozine 300 mg. Elle devait confirmer le potentiel de protection cardiovasculaire par la canagliflozine avant la mise en place de la seconde étape qui devait rassembler un groupe de 14 000 personnes. Cette seconde étape avait pour rôle de démontrer la protection cardiovasculaire. Cependant, pendant la première étape, un effet indésirable concernant le LDL-cholestérol a eu lieu. Il a eu pour conséquence la levée de l'insu et a conduit à l'annulation de la seconde étape (101).

L'étude CANVAS-R est elle aussi un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé versus placebo mais portant sur un total de 5 812 patients pendant 108 semaines (environ 2 ans). L'objectif était d'évaluer l'influence des effets cardiovasculaires de la canagliflozine sur les reins et de déterminer si les effets favorables des iSGLT2, notamment la diminution de la glycémie, de la pression artérielle et du poids du corps, s'accompagnent d'une protection contre les effets indésirables rénaux (102).

Les patients ont été répartis entre le groupe placebo et le groupe canagliflozine à 100 mg (pouvant être augmenté à 300 mg).

Les critères d'inclusion des patients des deux essais étaient les mêmes. Il fallait un diagnostic de diabète de type 2 dont le contrôle glycémique était inadéquat (hémoglobine glyquée ≥ 7 et $\leq 10,5$ %) et présentant soit une maladie cardiovasculaire connue, soit au moins 2 facteurs de risque d'événements cardiovasculaires. Ainsi, l'étude inclut des personnes ayant 30 ans ou plus avec des antécédents de maladie vasculaire ou âgés de ≥ 50 ans avec plus de 2 facteurs de risque vasculaire. Aussi, le DFG_e devait être supérieur à 30 mL/min/1,73m² à l'admission (103).

Toutefois, il y a des critères d'exclusion : les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique, de diabète de type 1, une transplantation de pancréas ou de cellules Bêta, de diabète secondaire à une pancréatite, une pancréatectomie ou encore si le patient a eu un épisode (ou plus) d'hypoglycémie grave dans les 6 mois précédant le dépistage.

Le principal critère de jugement de cette étude était les événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ECIM ou MACE [pour Major Adverse Cardiac Event]), incluant le décès cardiovasculaire ou l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC non fatal.

Il y avait aussi des critères de jugement secondaires comme le décès pour n'importe quelle cause, progression de l'albuminurie (augmentation de 30 % ou plus, changement de la normoalbuminurie ou changement de la microalbuminurie).

Les résultats du programme CANVAS ont démontré une réduction de 14 % du risque relatif de survenue d'un événement MACE (ou ECIM). Cependant, on ne détaillera pas les critères de jugement secondaires car ils ne sont pas significatifs et les résultats cardiovasculaires entre

CANVAS et CANVAS-R sont cohérents. La canagliflozine a démontré un effet néphroprotecteur par une diminution de la progression de l'albuminurie (Tableau 7 (104)).

	<i>Evénements / 1 000 patients – années</i>		<i>HR et IC 95 %</i>	<i>P Value</i>
	<i>Canagliflozine (= 5 795)</i>	<i>Placebo (= 4 347)</i>		
<i>Décès cardiovasculaire</i>	11,6	12,8	0,87 [0,72 – 1,06]	P < 0,001
<i>Infarctus du myocarde non fatal</i>	9,7	11,6	0,85 [0,69 – 1,05]	P < 0,001
<i>AVC non fatal</i>	7,1	8,4	0,90 [0,71 – 1,15]	P < 0,001

Tableau 7 : Evènement cardiovasculaire dans l'étude CANVAS avec Hazard Ratio (HR) et l'Intervalle de Confiance (IC)

B. CREDENCE

L'étude CREDENCE est une étude de phase 3 randomisée en double aveugle. Le but est de déterminer les effets de la canagliflozine sur les critères rénaux auprès de patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie rénale chronique. Cette étude est contre placebo chez des patients en ajout de leur traitement par IEC/ARA2 (105).

L'étude a inclus 4 401 patients pendant environ deux ans et demi. Ils étaient répartis entre les personnes sous canagliflozine à 100 mg et les personnes sous placebo.

Les critères d'inclusion des patients étaient d'avoir au moins 30 ans avec un diabète de type 2 et une hémoglobine glyquée $\geq 6,5$ et $\leq 12\%$ avec un DFG ≥ 30 mL/min/1,73m² mais inférieur à 90. De plus, il était nécessaire d'être traité par un IEC ou un ARA2 depuis plus de 4 semaines avant la randomisation. Le rapport albumine sur créatinine urinaire devait être supérieur à 300 mg/g et $\leq 5\,000$ mg/g.

Toutefois, on retrouve aussi des critères d'exclusion : la suspicion de maladie rénale non diabétique, un diabète de type 1, un traitement par immunosuppresseurs pour une maladie rénale, des antécédents de dialyse ou de transplantation rénale.

Le principal critère de jugement principal de cette étude était la survenue d'une maladie rénale en phase terminale (dialyse pendant au moins 30 jours, transplantation rénale ou DFG < 15 mL/min/1,73m²), le doublement du taux de créatinine sérique ou le décès par causes rénales ou cardiovasculaires.

Il y avait aussi des critères de jugement secondaires qui suivaient un ordre hiérarchique principalement sur l'impact de la canagliflozine sur la fonction rénale avec notamment le quatrième qui était un composite d'insuffisance rénale terminale, du doublement du taux de créatinine sérique ou de décès rénal. Ce composite se différencie du critère principal par l'exclusion des décès cardiovasculaires permettant d'évaluer précisément l'impact sur la mortalité rénale.

L'étude a été arrêtée prématurément car les critères d'efficacité ont été atteints plus tôt que prévu.

Les résultats du programme CREDENCE ont démontré une réduction de 30% du risque relatif de survenue d'un événement sous canagliflozine par rapport au placebo. Le risque de doublement du taux de créatinine sérique a diminué de 40 % et les critères de dialyse, transplantation rénale et décès rénal ont été réduits de 28 % (Tableau 8 (104)).

	<i>Evènements / 1 000 patients - année</i>		<i>HR et IC 95 %</i>	<i>P value</i>
	<i>Canagliflozine (= 2 202)</i>	<i>Placebo (= 2 199)</i>		
<i>Doublement du taux de créatinine sérique</i>	20,7	33,8	0,60 [0,48 – 0,76]	< 0,001
<i>Insuffisance rénale terminale</i>	20,4	29,4	0,68 [0,54 – 0,86]	0,002
<i>DFGe < 15 mL/min/1,73m²</i>	13,6	22,2	0,60 [0,45 – 0,80]	NA
<i>Dialyse ou transplantation rénale</i>	13,3	17,7	0,74 [0,55 – 1,00]	NA
<i>Décès par cause rénale</i>	0,3	0,9	NA	NA
<i>Décès par cause cardiovasculaire</i>	19,0	24,4	0,78 [0,61 – 1,00]	0,05

Tableau 8 : Evènement dans l'étude CREDENCE

Il est important de voir l'évolution du DFG chez les patients de l'étude. En effet, sur le long terme, la canagliflozine permet une réduction moindre du DFG, elle favorise donc le maintien d'une meilleure fonction rénale. Cependant, pendant les premières semaines d'utilisation, celle-ci provoque une baisse plus importante du DFG que le placebo. Cette baisse s'explique par une diurèse osmotique qui entraîne une perte de liquide corporel et une réduction du volume circulant.

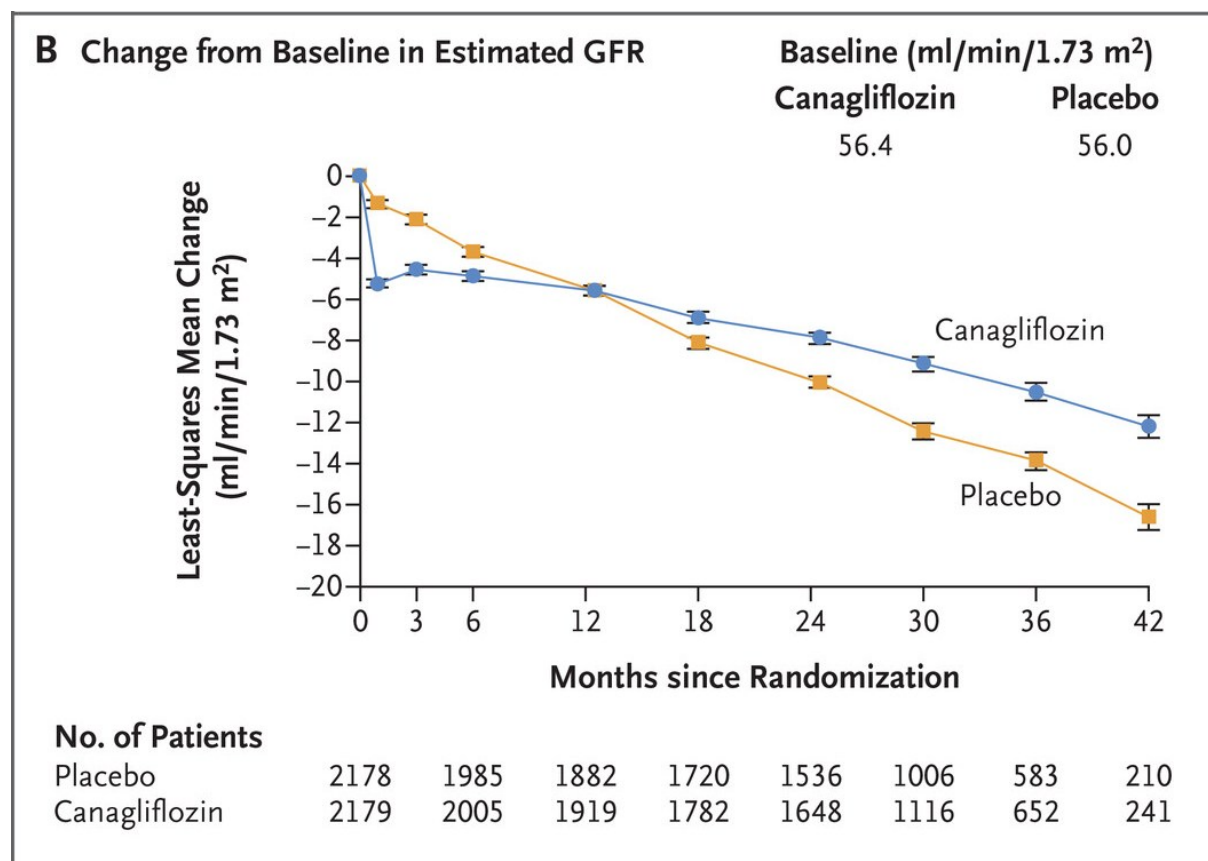


Figure 14 : Evolution du DFG par rapport au temps dans l'étude CREDENCE

Sur le graphique (Figure 14 (105)) et dans le tableau 9 (105), il est montré l'évolution de la capacité de filtration des reins en fonction du temps de l'étude. La canagliflozine sur les 6 premiers mois, induit une perte de filtration importante à l'instauration du traitement comparativement au placebo. Cependant au bout de 12 mois, le DFG connaît une baisse égale entre la canagliflozine et le placebo. A partir de cette période, la canagliflozine connaît une baisse moins importante dans le temps par rapport au placebo.

	<i>Canagliflozine</i>	<i>Placebo</i>
<i>Evolution du DFG à 3 semaines de traitement</i>	- 3,72 mL/min/1,73m ²	- 0,55 mL/min/1,73m ²
<i>Evolution annuelle du DFG</i>	- 3,19 mL/min/1,73m ²	- 4,71 mL/min/1,73m ²

Tableau 9 : Evolution du DFG dans l'étude CREDENCE

C. CANTATA-M

L'étude CANTATA-M est une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. L'objectif était d'évaluer l'efficacité de la canagliflozine par rapport au placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par des mesures hygiéno-diététiques. L'étude a duré 26 semaines en incluant 584 patients (106).

L'étude a été faite avec une période de pré-inclusion de 2 semaines sous placebo pour les patients qui n'avaient pas de traitement initialement. Pour les patients prenant des anti-hyperglycémiants, il a été mis en place une période de sevrage du traitement de 8 semaines avec la mise en place d'un régime alimentaire et d'exercice physique avant de suivre la période de pré-inclusion de 2 semaines. Les patients étaient ensuite répartis entre 3 groupes, sous placebo ou sous canagliflozine 100 mg et 300 mg.

Les critères d'inclusion des patients étaient d'être âgés de 18 à 80 ans avec un diabète de type 2 avec au moins l'un des deux critères suivants :

- Pas de prise d'anti-hyperglycémiant au moment de la sélection et avec une hémoglobine glyquée comprise entre 7 et 10 %,
- Être traité par monothérapie par un anti-hyperglycémiant ou par bithérapie comprenant la metformine avec un sulfamide hypoglycémiant et avec une hémoglobine glyquée comprise entre 6,5 et 9,5 % à l'inclusion et une hémoglobine glyquée comprise entre 7 et 10 % et une glycémie à jeun < 15 mmol/L à la semaine - 2 (= après les 8 semaines de washout avant d'entamer les 2 semaines de pré-inclusion).

Toutefois, on retrouve aussi des critères d'exclusion : une hémoglobine glyquée supérieure à la plage d'inclusion.

Ces patients ont été alors introduits dans une sous-étude visant à évaluer l'efficacité de la canagliflozine dans une population avec des états glycémiques plus élevés. Ils devaient avoir une hémoglobine glyquée > 10 et ≤ 12 % avec une glycémie à jeun ≤ 19,4 mmol/L à la semaine - 1. Ils ont d'abord été soumis à une période de 1 semaine de rodage sous placebo en simple aveugle suivi d'une période de 26 semaines sous canagliflozine 100 ou 300 mg. Il n'y avait pas

de placebo à cause de leur contrôle glycémique plus faible. La dose de canagliflozine était en double aveugle. Il n'y a pas eu de période de prolongation.

Le critère de jugement principal de l'étude était la variation du taux d'hémoglobine glyquée du patient à la 26^{ème} semaine par rapport à celui qu'il avait au début de l'étude. Des critères d'efficacité secondaires étaient aussi présents comme la proportion de sujets atteignant un taux d'hémoglobine glyquée inférieure à 7 %, la variation glycémique à jeun et de pression artérielle.

Les résultats du programme CANTATA-M ont démontré une baisse significative de l'hémoglobine glyquée chez les patients traités sous canagliflozine. Une baisse de 0,77 par rapport à la valeur initiale pour la canagliflozine 100 mg et de 1,03 pour la canagliflozine 300 mg tandis que placebo n'a augmenté que de 0,14 (Figure 15 (104)).

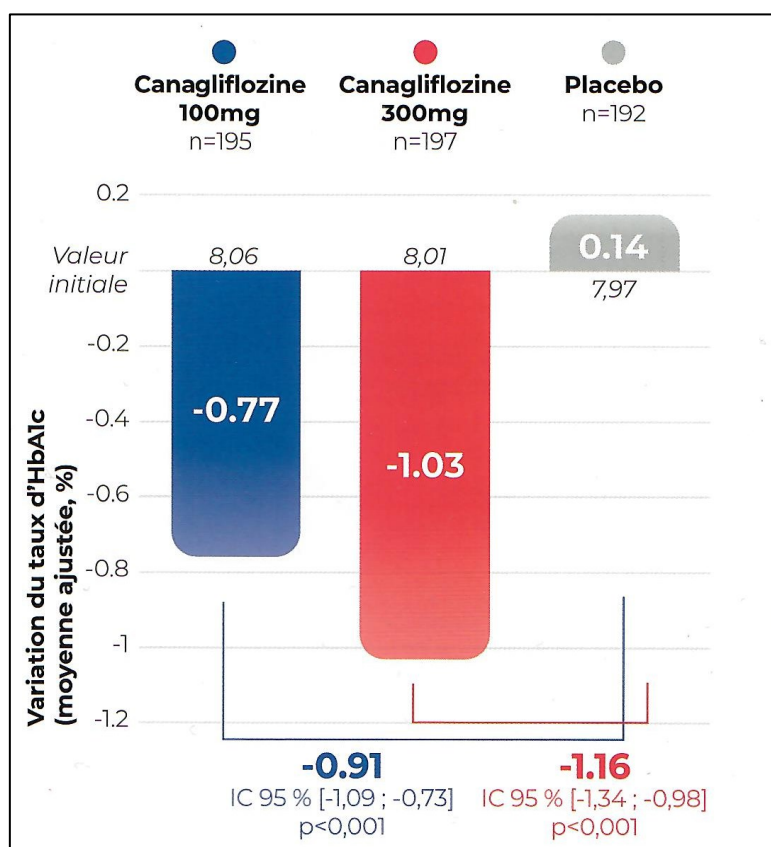


Figure 15 : Variation du taux d'HbA1c à la semaine 26 de l'étude CANTATA-M

De plus, le pourcentage de patients ayant atteint une hémoglobine glyquée inférieure à 7 % pendant les 26 semaines de l'étude ne sont que de 20,6 % pour les patients sous placebo mais 44,5 % pour les patients sous canagliflozine 100 mg et de 62,4 % pour les patients sous canagliflozine 300 mg.

Dans la sous-étude avec les patients ayant une hémoglobine glyquée supérieure à l'inclusion de l'étude, la réduction de l'hémoglobine glyquée était de - 2,13 % dans le groupe de la canagliflozine 100 mg et - 2,56 % pour le groupe de la canagliflozine 300 mg. Il est aussi retrouvé une forte réduction de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale à 2 heures avec les deux doses de canagliflozine.

D. Profil de tolérance

1) Tolérance dans CANVAS

Globalement, il y a eu moins d'effets indésirables graves dans le groupe sous canagliflozine que dans le groupe sous placebo (104,3 vs 120) (Tableau 10 (104)). De plus, aucune différence notable n'a été mesurée dans l'arrêt des traitements en raison d'un effet indésirable (sous canagliflozine 35,5 vs 32,8 sous placebo) (101).

Les effets indésirables observés ayant une fréquence plus importante dans le groupe de la canagliflozine sont en accord avec les effets indésirables déjà relevés de la classe médicamenteuse des iSGLT2. Sont retrouvées notamment les infections génito-urinaires et la diurèse osmotique.

Il faut noter cependant qu'une augmentation du risque de fracture a été observée dans l'étude CANVAS mais pas dans l'étude CANVAS-R, sans explication de cette hétérogénéité entre les deux études.

<i>Événement</i>	<i>Événement/1 000 patients – année</i>		
	<i>Canagliflozine</i>	<i>Placebo</i>	<i>P value</i>
<i>Tous événements indésirables graves</i>	104,3	120,0	0,04
<i>Événements indésirables menant à l'arrêt de l'étude</i>	35,5	32,8	0,07
<i>Événements indésirables graves et non graves d'intérêt recueillis dans le programme CANVAS</i>			
<i>Pancréatite aiguë (évaluée)</i>	0,5	0,4	0,36
<i>Cancer :</i>			
<i>Cancer des cellules rénales</i>	0,6	0,2	0,17
<i>Cancer de la vessie</i>	1,0	1,1	0,74
<i>Cancer du sein</i>	3,1	2,6	0,65
<i>Photosensibilité</i>	1,0	0,3	0,07
<i>Acidocétose diabétique (évaluée)</i>	0,6	0,3	0,14
<i>Amputation</i>	6,3	3,4	< 0,001
<i>Fractures (évaluées) :</i>			
<i>Toutes</i>	15,4	11,9	0,02
<i>Faiblement traumatiques</i>	11,6	9,2	0,06
<i>Evènements thromboemboliques veineux</i>	1,4	1,7	0,63
<i>Infections des organes génitaux masculins</i>	34,9	10,8	< 0,001
<i>Événements indésirables graves et non graves d'intérêt recueillis dans CANVAS seulement</i>			
<i>Diurèse osmotique</i>	34,5	13,3	< 0,001
<i>Déplétion volémique</i>	26,0	18,5	0,009
<i>Hypoglycémie</i>	50,0	46,4	0,20
<i>Lésions rénales aiguës</i>	3,0	4,1	0,33
<i>Hyperkaliémie</i>	6,9	4,4	0,10
<i>Infection urinaire</i>	40,0	37,0	0,38
<i>Infection génitale mycotique chez les femmes</i>	68,8	17,5	< 0,001
<i>Hypersensibilité grave ou réaction cutanée</i>	8,5	6,1	0,17
<i>Lésion hépatique</i>	7,4	9,1	0,35
<i>Lésion rénale (y compris les lésions rénales aiguës)</i>	19,4	17,4	0,32

Tableau 10 : Profil de tolérance dans CANVAS

2) Tolérance dans CREDENCE

Dans l'étude CREDENCE, les effets indésirables graves étaient globalement similaires entre le groupe sous canagliflozine et le groupe sous placebo (Tableau 11 (104)). Il faut noter une absence de différence significative dans le nombre d'amputation des membres inférieurs ainsi que dans le taux de fracture. Cependant, on peut voir une augmentation importante du risque d'acidocétose diabétique (105).

<i>Évènement</i>	<i>Évènement/1 000 patients – année</i>	
	<i>Canagliflozine</i>	<i>Placebo</i>
<i>Tous événements indésirables</i>	351,4	379,3
<i>Tout événement indésirable grave</i>	145,2	164,4
<i>Tout événement indésirable grave lié au traitement</i>	12,2	8,6
<i>Amputation</i>	12,3	11,2
<i>Fracture</i>	11,8	12,1
<i>Cancer :</i>		
<i>Carcinome des cellules rénales</i>	0,2	0,9
<i>Cancer du sein</i>	4,1	1,6
<i>Cancer de la vessie</i>	1,7	1,6
<i>Pancréatite aiguë</i>	1,0	0,4
<i>Hyperkaliémie</i>	29,7	36,9
<i>Lésion rénale aiguë</i>	16,9	20,0
<i>Acidocétose diabétique</i>	2,2	0,2

Tableau 11 : Profil de tolérance dans CREDENCE

3) Tolérance dans CANTATA-M

Dans cette étude, les effets indésirables étaient légèrement plus élevés chez les patients étant traités par canagliflozine (Tableau 12 (104)). Cependant les effets indésirables graves avaient une incidence faible dans les deux groupes (106).

<i>n (%)</i>	<i>Canagliflozine 100 mg (n = 195)</i>	<i>Canagliflozine 300 mg (n = 197)</i>	<i>Placebo (n = 192)</i>
<i>Tous événements indésirables</i>	119 (61,0)	118 (59,9)	101 (52,6)
<i>Événements indésirables menant à l'arrêt de l'étude</i>	6 (3,1)	4 (2,0)	2 (1,0)
<i>Événements indésirables liés au médicament</i>	34 (17,4)	50 (25,4)	18 (9,4)
<i>Événements indésirables graves</i>	8 (4,1)	2 (1,0)	4 (2,1)
<i>Décès</i>	1 (0,5)	0	1 (0,5)
<i>Infection urinaire</i>	14 (7,2)	10 (5,1)	8 (4,2)
<i>Infection mycotique génitale chez l'homme</i>	2 (2,5)	5 (5,6)	0
<i>Infection mycotique génitale chez la femme</i>	10 (8,8)	8 (7,4)	4 (3,8)
<i>Effets indésirables liés à une diurèse osmotique</i>			
<i>Pollakiurie</i>	5 (2,6)	6 (3,0)	1 (0,5)
<i>Polyurie</i>	0	6 (3,0)	0
<i>Effets indésirables liés à la volémie</i>			
<i>Étourdissements posturaux</i>	1 (0,5)	2 (1,0)	0
<i>Hypotension orthostatique</i>	0	2 (1,0)	0

Tableau 12 : Profil de tolérance dans CANTATA-M

4) Conclusion de la tolérance

Ces études ont permis de définir les effets indésirables de la canagliflozine ainsi que leur fréquence. Cependant, pour certains, l'implication de la canagliflozine n'est pas précisément évaluée par manque de recul. Par exemple, les résultats à propos de la gangrène de Fournier ne sont pas tous concordants. L'EMA a demandé son intégration aux effets indésirables des iSGLT2 par précaution (Tableau 13 (104))(107).

<i>Fréquence</i>	<i>Effets indésirables</i>
<i>Infections et infestations</i>	
<i>Très fréquent</i>	Candidose vulvovaginale
<i>Fréquent</i>	Balanite ou balanoposthite, infection des voies urinaires (pyélonéphrite et sepsis urinaire ont été rapportés après la commercialisation)
<i>Indéterminée</i>	Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
<i>Très fréquent</i>	Hypoglycémie en association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant
<i>Rare</i>	Acidocétose diabétique
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
<i>Fréquent</i>	Constipation, soif, nausées
<i>Affection du rein et des voies urinaires</i>	
<i>Fréquent</i>	Polyurie ou pollakiurie
<i>Peu fréquent</i>	Insuffisance rénale (principalement dans le contexte de déplétion volémique)
<i>Investigations</i>	
<i>Fréquent</i>	Dyslipidémie, hémocrite augmenté
<i>Peu fréquent</i>	Créatininémie augmentée, urémie augmentée, kaliémie augmentée, phosphatémie augmentée
<i>Actes médicaux et chirurgicaux</i>	
<i>Peu fréquent</i>	Amputation des membres inférieurs (principalement l'orteil et du médio pied), en particulier chez les patients à haut risque de maladie cardiaque

Tableau 13 : Tableau récapitulatif des fréquences des effets indésirables à partir des différentes études vs placebo, des comparateurs actifs et des retours d'expérience post-commercialisation

IV. La canagliflozine : 3ème gliflozine sur le marché, quelle balance bénéfices/risques pour les patients par rapport à ses analogues ?

A. Efficacité sur la réduction de la glycémie (hémoglobine glyquée)

L'ensemble des gliflozines (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine et ertugliflozine) semblent avoir un effet équivalent sur la réduction glycémique chez le diabétique de type 2 (Tableau 14 (108)).

En monothérapie, la réduction de l'hémoglobine glyquée se situe entre - 0,7 et - 1,03 % pour toutes les gliflozines. Chez toutes les gliflozines, l'augmentation de dose augmente la réduction de l'hémoglobine glyquée de façon non linéaire (109–112).

En bithérapie avec la metformine, seules la canagliflozine et la dapagliflozine ont été étudiées. Dans un groupe de patients dont l'HbA1c était entre 7,5 et 12 %, la plupart des patients étaient naïfs de tout traitement du diabète avant la mise en place de la médication. Sur ce groupe, la canagliflozine 100 mg seule a réduit l'HbA1c de 1,37 % et en association avec la metformine de 1,77 % tandis que pour la canagliflozine 300 mg seule, la réduction était de 1,42 % et en association avec la metformine de 1,78 %. En comparaison, la metformine seule a réduit l'HbA1c de 1,30 % (110,113).

Pour la dapagliflozine, dans un groupe de patients dont l'HbA1c était entre 7,5 et 12 %, à une dose de 5 mg, la valeur d'HbA1c a été réduite de 1,2 % et en association avec la metformine de 2,1 %. A une dose de 10 mg la réduction était de 1,5 % et en association avec la metformine de 2,0 %. La metformine seule avait réduit de 1,4 % l'hémoglobine glyquée (109).

En regardant l'évolution de l'Hb1Ac de plusieurs études avec des antidiabétiques à l'aide du comparateur actif, on voit que la canagliflozine réduit en général l'hémoglobine glyquée de 0,66 à 0,81 %, tandis que la réduction est de 0,5 % sous dapagliflozine, 0,7 % sous l'empagliflozine et enfin 0,6 % sous ertugliflozine. Cela permet d'avoir un classement entre les différentes gliflozines sur leur capacité à réduire l'hémoglobine glyquée (109–112).

Concernant l'évolution du poids corporel, toutes les gliflozines ont un effet bénéfique sur la perte de poids. La canagliflozine permet de perdre en moyenne entre 1,7 à 4,5 Kg, la dapagliflozine induit un changement de poids compris entre une prise de poids de 0,1 Kg et une perte de 3,3 Kg, l'empagliflozine une perte de 1,4 à 3 Kg et enfin l'ertugliflozine une perte de 2,6 à 3,2 Kg (109–112).

La canagliflozine présente donc le meilleur avantage dans la perte de poids.

	<i>Canagliflozine</i>	<i>Dapagliflozine</i>	<i>Empagliflozine</i>	<i>Ertugliflozine</i>
HbA1C				
<i>Monothérapie (%)</i>	100 mg : - 0,77 300 mg : - 1,03	5 mg : - 0,8 10 mg : - 0,9	10 mg : - 0,7 25 mg : - 0,8	5 mg : - 0,7 15 mg : - 0,8
<i>Bithérapie en association à la metformine (%)</i>	100 mg + PBO : - 1,37	5 mg + PBO : - 1,2	Absence d'étude	
	300 mg + PBO : - 1,42	10 mg + PBO : - 1,5		
	100 mg + MET : - 1,77	5 mg + MET : - 2,1		
	300 mg + MET : - 1,78	10 mg + MET : - 2,0		
	MET + PBO : - 1,30	MET + PBO : - 1,4		
<i>Tendance à travers différentes études (%)</i>	100 mg : - 0,7 à - 0,89 300 mg : - 0,79 à - 1,06	5 mg : - 0,6 à - 0,8 10 mg : - 0,45 à - 1,0	10 mg : - 0,4 à - 0,8 25 mg : - 0,6 à - 0,8	5 mg : - 0,5 à - 0,7 15 mg : - 0,5 à - 0,8
<i>Comparateur actif (%)</i>	- 0,66 à - 0,71	- 0,5	- 0,7	- 0,6
Poids corporel				
<i>Variation du poids</i>	- 1,7 à - 4,1 Kg	+ 0,1 à - 3,3 Kg	- 1,4 à - 3 Kg	- 2,6 à - 3,2 Kg

Tableau 14 : Evolution de l'hémoglobine glyquée et du poids des différentes gliflozines

B. Efficacité sur la protection cardiovasculaire

Les gliflozines apportent un bénéfice dans la prise en charge des patients atteints de maladies cardiovasculaires. Cependant, d'après les études, il existe une inégalité dans la protection cardiovasculaire de chaque gliflozine (Tableau 15 (108)).

La canagliflozine a démontré une baisse de 14% des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE). L'empagliflozine a montré une réduction équivalente. Concernant la dapagliflozine, elle n'a pas montré de bénéfice au niveau du critère MACE mais elle réduit significativement le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (non présent dans le tableau)(109–111).

L'ertugliflozine dans l'étude VERTIS CV (qui porte uniquement sur cette molécule), n'a pas démontré d'avantage cardiovasculaire (114).

Il faut noter une réduction de la pression artérielle systolique pour toutes les gliflozines.

Concernant le risque d'AVC non fatal avec l'empagliflozine, ce résultat est discuté car il pourrait y avoir un biais dans l'étude EMPA-REG OUTCOME (115).

	<i>Canagliflozine</i>	<i>Dapagliflozine</i>	<i>Empagliflozine</i>	<i>Ertugliflozine</i>
MACE – Hazard Ratio [IC 95%]				
<i>Composite de mort cardiovasculaire, infarctus non fatal, AVC non fatal</i>	0,86 [0,75 ; 0,97]	0,93 [0,84 ; 1,03]	0,86 [0,74 ; 0,99]	Absence d'étude
<i>Infarctus non fatal</i>	0,85 [0,69 ; 1,05]	0,89 [0,77 ; 1,01]	0,87 [0,70 ; 1,09]	
<i>AVC non fatal</i>	0,90 [0,71 ; 1,15]	1,01 [0,84 ; 1,21]	1,24 [0,92 ; 1,67]	
<i>Mort cardiovasculaire</i>	0,87 [0,72 ; 1,06]	0,98 [0,82 ; 1,17]	0,62 [0,49 ; 0,77]	
Pression artérielle systolique				
<i>En mmHg</i>	- 2,6 à - 6,6	- 2,8 à - 5,3	+ 2,6 à - 4,8	- 3,8 à - 5,7

Tableau 15 : Evolution des MACE et de la pression artérielle systolique des différentes gliflozines

C. Efficacité sur la protection rénale

Les gliflozines présentent des différences dans leur efficacité sur la protection rénale qui peut être due au manque d'études sur le sujet notamment pour l'empagliflozine et l'ertugliflozine qui n'ont pas été étudiées dans ce cas (Tableau 16 (108,116)).

Les résultats dans les autres études, ne portant pas sur le sujet de la protection rénale, laissent penser qu'il y aurait un effet protecteur rénal pour l'empagliflozine et une absence pour l'ertugliflozine (114,117).

Concernant la dapagliflozine, elle a démontré avoir une protection de la fonction rénale mais c'est actuellement la canagliflozine qui a montré la plus grande capacité à réduire la progression de la maladie rénale (118).

	<i>Canagliflozine</i>	<i>Dapagliflozine</i>	<i>Empagliflozine</i>	<i>Ertugliflozine</i>
Résultats – Hazard Ratio [IC 95%]				
<i>Composition de maladie rénale terminale, doublement de la créatine sérique, mort rénale, mort cardiovasculaire</i>	0,70 [0,59 ; 0,82]			Absence d'étude
<i>Maladie rénale terminale</i>	0,68 [0,54 ; 0,86]	0,64 [0,50 ; 0,82]		
<i>Doublement de la créatine sérique</i>	0,60 [0,48 ; 0,76]			
<i>Mort rénale</i>	Canagliflozine 2 Placebo 5			
<i>Mort cardiovasculaire</i>	0,78 [0,61 ; 1,00]	0,81 [0,58 ; 1,12]		

Tableau 16 : Protection rénale des différentes gliflozines

D. Comparaison des effets secondaires

Toutes les gliflozines présentent de façon quasiment semblable les mêmes effets indésirables : le plus présent concerne l'ensemble des infections génitales. Les quatre gliflozines présentent un risque d'environ 10 % de survenue de cet effet indésirable.

L'effet indésirable grave d'acidocétose euglycémique est rapporté pour toutes les gliflozines présentes.

Il faut aussi prendre en compte le risque d'hypotension et de déshydratation qui est un effet de classe mais qui est facile à prévenir chez les patients par une simple information sur l'importance de maintenir une hydratation correcte.

La canagliflozine est actuellement suspectée d'être responsable d'un risque accru d'amputation car celui-ci était plus élevé que dans le groupe placebo dans l'étude CANVAS. Cependant, c'est la seule étude ayant eu ce résultat, les autres études (CREDENCE, CANTATA-M) qui concernent la canagliflozine n'ont, elles, pas démontré de risque supplémentaire d'amputation par rapport au placebo.

E. Synthèse

L'ensemble des molécules permettent la prise en charge du diabète mais certaines offrent des avantages sur d'autres paramètres tels que la santé cardiovasculaire ou rénale. Mais chaque gliflozine présente des qualités différentes.

Finalement, le plus important va être de savoir choisir la gliflozine en fonction du profil du patient et les différents besoins qu'il peut avoir selon son tableau clinique et ses antécédents.

Chez les patients diabétiques avec un risque cardiovasculaire important, la canagliflozine va être un choix à privilégier avec l'empagliflozine, étant donné leur réduction des MACES.

Cependant la dapagliflozine dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (avec ou sans diabète associé) présente un avantage dans la réduction des hospitalisations.

En revanche, actuellement chez les patients diabétiques présentant une altération de la fonction rénale, la canagliflozine est le meilleur choix grâce à sa protection rénale accrue par rapport à ses analogues. En effet, elle est la seule gliflozine actuellement présentant une AMM dans la prise en charge du diabète de type 2 avec une insuffisance rénale chronique de stade 2 et 3.

Cependant, sa place pourrait être remise en question par l'arrivée d'études sur la protection rénale de l'empagliflozine par exemple.

Concernant la perte de poids chez le diabétique, malgré l'efficacité de toutes les gliflozines dans ce domaine, la dapagliflozine semble offrir la meilleure réduction du poids corporel.

Aussi, dans notre système de santé, le prix pourrait être un critère déterminant dans le choix de prescription d'une gliflozine. Cependant, le prix de 38,90 € reste le même quel que soit le dosage (Invokana 100 mg et 300 mg, Forxiga 10 mg, Jardiance 10 et 25 mg) en boîte de 30 comprimés.

V. Place de la substitution dans un contexte de pénurie

Selon les recommandations de l'HAS, les gliflozines peuvent être utilisées en 2^{ème} ligne de traitement après l'échec de la monothérapie à base de metformine. Elles peuvent être utilisées en bithérapie ou en trithérapie de façon équivalente aux agonistes des récepteurs du GLP-1 (ARGLP-1). L'association avec des sulfamides hypoglycémisants n'est plus la stratégie recommandée en première intention en bithérapie et trithérapie en raison des risques élevés d'hypoglycémies et qu'actuellement il existe des médicaments avec des effets cardiovasculaires et rénaux protecteurs.

Ainsi, le choix entre les différentes classes thérapeutiques disponibles se fait en fonction du profil de tolérance et des contre-indications de chaque classe thérapeutique mais on l'a vu depuis quelques années, le choix se fait aussi en fonction du marché de l'officine et des molécules disponibles (13).

Data.anism est la plateforme complémentaire au site d'information principal de l'ANSM, qui permet l'accès à des statistiques à partir des données agglomérées issues des déclarations adressées à l'ANSM les années antérieures, à partir de la base d'enregistrement fournie par les laboratoires pharmaceutiques et de la plateforme de télédéclaration Trustmed. Elle nous permet d'avoir le nombre de rupture déclarée au DP-Rupture entre mai 2021 et décembre 2023 et clôturée au cours de l'année N-1. Si la rupture est toujours en cours l'année N, alors elle n'apparaît pas dans data.anism (Tableau 17,18)(119,120).

	Dosage	Risques et Ruptures
<i>Glucophage (Metformine)</i>	500 mg	12
	850 mg	10
	1000 mg	30
	Total	52

Tableau 17 : risques de ruptures et ruptures déclarés et clôturés au DP-Rupture entre mai 2021 et décembre 2023 de la metformine

Analogue du GLP-1	Dosage	Nombre de ruptures ou tensions d'approvisionnements déclarées entre mai 2021 et décembre 2024
<i>Ozempic (sémaglutide)</i>	0,25 mg	Septembre 2022 (en cours)
	0,50 mg	Septembre 2022 (en cours)
	1 mg	Septembre 2021 (clôturée) et Septembre 2022 (en cours)
<i>Byetta (exenatide)</i>	10 µg	Arrêt de commercialisation le 29 novembre 2024
	5 µg	Arrêt de commercialisation le 29 novembre 2024
<i>Trulicity (dulaglutide)</i>	0,75 mg	Septembre 2022 (en cours)
	1,5 mg	Septembre 2022 (en cours)
	3 mg	Septembre 2022 (en cours)
	4,5 mg	Septembre 2022 (en cours)
<i>Victoza (liraglutide)</i>	6 mg	Septembre 2022 (en cours)

Tableau 18 : Ruptures et tensions d'approvisionnements de chaque agoniste des récepteurs du GLP-1 remboursé en France

Ainsi, dans le contexte de pénurie actuelle, la place des gliflozines semble tout indiquée. Les ARGLP-1 étant en rupture ou en tension constante depuis septembre 2022, les gliflozines sont-elles la réponse à ces ruptures ?

Tandis qu'au sein de la classe des gliflozines, aucune rupture n'est déclarée sur le site data.ansm jusqu'à décembre 2023 (les données jusqu'à décembre 2024 n'étant pas encore disponibles).

Cependant, le remplacement des ARGLP-1 au profit des gliflozines ne va-il pas engendrer au sein même de cette classe thérapeutique une tension dans la disponibilité des différentes gliflozines ?

L'arrivée de cette nouvelle molécule, la canagliflozine, semble être un argument de poids pour pouvoir continuer à offrir le maximum de chance dans la prise en charge des patients diabétiques de type II et d'offrir un plus grand arsenal thérapeutique pour les prescripteurs.

CONCLUSION

Au cours de cette thèse, nous avons exploré la place des gliflozines dans le traitement du diabète de type 2 et plus particulièrement la place de la canagliflozine en la comparant avec les autres inhibiteurs du SGLT2 que sont la dapagliflozine, l'empagliflozine et l'ertugliflozine.

Les résultats de cette recherche montrent que la canagliflozine présente des avantages significatifs en termes de contrôle glycémique, de réduction des risques cardiovasculaires et d'amélioration de la santé rénale. Elle se distingue en particulier par son efficacité chez les patients avec des comorbidités rénales.

Les implications cliniques de cette recherche vont permettre aux professionnels de la santé de mieux aborder les spécificités pharmacologiques de la canagliflozine et les différences avec ses sœurs pour pouvoir choisir la gliflozine la mieux adaptée dans le traitement de leurs patients. Cette analyse comparative met en lumière les différences et les similitudes entre les inhibiteurs du SGLT2, offrant ainsi des indications pour l'optimisation des stratégies thérapeutiques.

Cependant, cette étude présente certaines limites, notamment la durée limitée de certains essais cliniques et la taille des échantillons étudiés. Des recherches futures sont nécessaires pour évaluer les effets à long terme de la canagliflozine et pour confirmer les résultats observés dans des populations plus larges et diversifiées.

En conclusion, cette thèse permet de contribuer à la littérature sur les traitements antidiabétiques en montrant la pertinence de la canagliflozine par rapport à ses analogues. De plus, elle permet de montrer le besoin d'explorer davantage la famille des gliflozines quant à leur potentiel thérapeutique dans d'autres pathologies et approfondir les connaissances sur leur bénéfice dans le diabète de type 2.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization [Internet]. 2024 [cité 15 nov 2024]. Diabète. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. fédération des diabétiques [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Qu'est-ce que le diabète ? Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete>
3. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean [Internet]. [cité 13 déc 2024]. WHO EMRO | Diabète | Thèmes de santé. Disponible sur: <http://www.emro.who.int/fr/health-topics/diabetes/index.html>
4. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète [Internet]. [cité 13 déc 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel_pratiques_diabete.pdf
5. Ameli [Internet]. 2024 [cité 3 déc 2024]. Qu'est-ce que le diabète ? Disponible sur: <https://www.ameli.fr/loiret/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-comprendre/definition>
6. Inserm [Internet]. 2019 [cité 15 nov 2024]. Diabète de type 2 : un trouble du métabolisme principalement lié au mode de vie. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/>
7. International Diabetes Federation [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Facts & figures. Disponible sur: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
8. Ministère de la santé et de l'accès aux soins [Internet]. 2024 [cité 15 nov 2024]. Diabète. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>
9. Ameli [Internet]. 2024 [cité 15 nov 2024]. Complications du diabète : les fondamentaux. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/loiret/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-symptomes-evolution/complications-fondamentaux>
10. Haute Autorité de Santé. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète [Internet]. 2024 [cité 13 déc 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel_pratiques_diabete.pdf
11. Schlienger JL. EM-Consulte. 2013 [cité 15 nov 2024]. Complications du diabète de type 2. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/814258/resume/complications-du-diabete-de-type-2>
12. Schlienger JL. Complications du diabète de type 2. La Presse Médicale. 1 mai 2013;42(5):839-48.

13. Haute Autorité de Santé. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2 : recommandation [Internet]. Paris, France: Haute Autorité de Santé; 2024 avr [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/strategie_therapeutique_du_patient_vivant_avec_un_diabete_de_type_2_-_recommandations.pdf
14. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. 2018. 208 p. (De Boeck Supérieur).
15. Haute Autorité de Santé. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2 synthèse. Paris, France; 2024.
16. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2024 [cité 15 nov 2024]. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2#toc_1_3
17. Scheen A. EM-Consulte. [cité 13 déc 2024]. Pourquoi la metformine en première intention dans le diabète de type 2 ? Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1544554/pourquoi-la-metformine-en-premiere-intention-dans->
18. Calameo [Internet]. 2023 [cité 15 nov 2024]. CNOP Cahier thématique n°22 : Ruptures d’approvisionnement des produits de santé. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/002449395bddf6af6ab4b>
19. Pénuries de médicaments, Livre blanc (synthèse) [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/LIVRE_BLANC_PENURIES_MEDICAMENTS_ANP_02__2023.PDF
20. CNOP [Internet]. 2023 [cité 15 nov 2024]. Une liste de médicaments critiques à l’échelle européenne. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/une-liste-de-medicaments-critiques-a-l-echelle-europeenne>
21. World Health Organization [Internet]. 2024 [cité 15 nov 2024]. Vieillesse et santé. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
22. Pénurie de médicaments : le plan d’actions du Leem [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>
23. IQVIA [Internet]. 2023 [cité 15 nov 2024]. The Global Use of Medicines 2023. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/the-global-use-of-medicines-2023>

24. Guide des bonnes pratiques de fabrication - mai 2024 [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/06/13/20240613-guide-bpf-2024-2.pdf>
25. L'Es Entreprises du Médicament. Vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement du médicament [Internet]. 2019 [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/index.php/presse/vulnerabilite-de-la-chaine-dapprovisionnement-du-medicament>
26. Relocalisations de médicaments essentiels [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_de_presse_-_relocalisations_de_medicaments_essentiels.pdf
27. Biot J. Rapport au Premier Ministre : Mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels. Paris, France; 2020 p. 72.
28. Comité économique des produits de santé : rapport d'activité 2015 [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_d_activite_2015_.pdf
29. Centre Européen de la Consommation. Etude comparative prix des médicaments en France et Allemagne [Internet]. 2018 nov [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: <https://frontaliers-grandest.eu/brochures/etude-comparative-du-prix-des-medicaments-entre-la-france-et-lallemagne/>
30. Rapport d'information : pénurie de médicaments : trouver d'urgence le bon remède [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-1-syn.pdf>
31. Decool JP. Rapport n°737. Paris, France; 2018.
32. Bourneau-Martin D, Babin M, Grandvilllemin A, Mullet C, Salvo F, Singier A, et al. Adverse drug reaction related to drug shortage: A retrospective study on the French National Pharmacovigilance Database. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2023;89(3):1080-8.
33. Rapport n°828 [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-11.pdf>
34. ANSM [Internet]. 2024 [cité 15 nov 2024]. Actualité - Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement : conduite à tenir pour la prescription des analogues du GLP-1. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-conduite-a-tenir-pour-la-prescription-des-analogues-de-glp1>
35. Analogues du GLP-1 : Point sur la surveillance des effets indésirables graves et mésusages. – Pharmacovigilance Reims [Internet]. 2024 [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-reims.fr/2024/07/08/analogues-du-glp-1-point-sur-la-surveillance-des-effets-indesirables-graves-et-mesusages/>

36. CHUV [Internet]. 2019 [cité 15 nov 2024]. Anatomie et physiologie. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/transplantation/cto-home/patients-et-familles/rein/anatomie-et-physiologie>
37. Alonso N, Zelzer S, Eibinger G, Herrmann M. Vitamin D Metabolites: Analytical Challenges and Clinical Relevance. *Calcif Tissue Int.* 1 févr 2023;112(2):158-77.
38. Manuel de Néphrologie Chapitre 1, Edition 10 [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: <http://manuel3.cuen.fr/IMG/pdf/m3-1-2.pdf>
39. Le rein - anatomie fonctionnelle [Internet]. [cité 24 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ifs-i-fas-saverne.fr/wp-content/uploads/2020/02/UE-2.7-S4-Le-rein-4.02.19.pdf?form=MG0AV3>
40. Physiologie du rein [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Physiologie_renale.pdf
41. Poulsen SB, Fenton RA, Rieg T. Sodium-glucose cotransport. *Current opinion in nephrology and hypertension.* sept 2015;24(5):463.
42. Scheen AJ, Radermecker RP, Ernest P, Jandrain BJ. Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Suisse.* 31 août 2011;306(30):1621-9.
43. Girard J. Mécanisme d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2). *Médecine des Maladies Métaboliques.* janv 2015;9(1):S10-6.
44. Phlorizine — Le dictionnaire [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Phlorizine>
45. Valdes-Socin H. La fabuleuse histoire des gliflozines. 2022; Liège.
46. Valdes-Socin H. De la découverte de la phlorizine (une histoire belge) aux inhibiteurs des SGLT2. 2022;
47. Ministère de l'Économie, des Finances et de la Souveraineté industrielle et numérique et le Ministère de la Santé et de la Prévention. Arrêté du 6 septembre 2023 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000048086203>
48. Ministère des Solidarités et de la Santé et le Ministère de l'Action et des Comptes Publics. Arrêté du 9 avril 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041798243>
49. Ministère des Solidarités et de la Santé et le Ministère de l'Économie, des Finances et de la Relance. Arrêté du 16 mars 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043266951>

50. Canagliflozine — Le dictionnaire [Internet]. [cité 20 déc 2024]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Canagliflozine>
51. Dapagliflozine — Le dictionnaire [Internet]. [cité 20 déc 2024]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Dapagliflozine>
52. Empagliflozine — Le dictionnaire [Internet]. [cité 20 déc 2024]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Empagliflozine>
53. Ertugliflozine — Le dictionnaire [Internet]. [cité 20 déc 2024]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ertugliflozine>
54. Haider K, Pathak A, Rohilla A, Haider MR, Ahmad K, Yar MS. Synthetic strategy and SAR studies of C-glucoside heteroaryls as SGLT2 inhibitor: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. déc 2019;184:111773.
55. Larson GL. The synthesis of gliflozins. *Chimica Oggi*. 2015;33.
56. Hummel CS, Lu C, Liu J, Ghezzi C, Hirayama BA, Loo DDF, et al. Structural selectivity of human SGLT inhibitors. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 21 sept 2011;302(2):C373.
57. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Frontiers in Medicine*. 20 déc 2021;8:777861.
58. Wilding JPH. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: Clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 1 oct 2014;63(10):1228-37.
59. Buysschaert M, Preumont V. Les inhibiteurs des SGLT-2 dans la prise en charge du diabète de type 2.
60. Carbone S, Dixon DL. The CANVAS Program: implications of canagliflozin on reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 28 mai 2019;18:64.
61. Forxiga : résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180412140637/anx_140637_fr.pdf
62. Invokana : résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/invokana-epar-product-information_fr.pdf
63. Jardiance : résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_fr.pdf

64. Lettre d'information des CRPV n°1 janvier-février-mars 2022 [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.omeditbretagne.fr/wp-content/uploads/2022/04/lettre-dinfo-des-CRPV-n1-janvier-fevrier-mars-2022.pdf>
65. MSD Manuals [Internet]. 2024 [cité 15 nov 2024]. Abcès abdominaux - Troubles digestifs. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/urgences-gastro-intestinales/abc%C3%A8s-abdominaux>
66. Elsan [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Gangrène de Fournier : symptômes et traitements. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-urinaires/gangrene-fournier-causes-traitements>
67. Jazi M, Porfiris G. L'acidocétose euglycémique dans le diabète de type 2 traité avec un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2. *Canadian Family Physician*. sept 2016;62(9):e514.
68. Shamchuk A, Doulla M, Jetha M. Association possible entre l'acidocétose diabétique et l'utilisation d'un inhibiteur du sodium-glucose co-transporteur 2 chez un jeune de 17 ans atteint de diabète de type 2. *CMAJ*. 15 nov 2021;193(45):E1746-9.
69. Richeux V. Medscape. [cité 15 nov 2024]. Canagliflozine et risque de fracture: données rassurantes mais prudence chez les patients les plus âgés. Disponible sur: <https://français.medscape.com/voirarticle/3604678>
70. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 18 nov 2015;101(1):44.
71. Lecrubier A. Medscape. 2024 [cité 15 nov 2024]. Canagliflozine : la FDA reconnaît le risque d'amputation des pieds et des jambes. Disponible sur: <https://français.medscape.com/voirarticle/3603260>
72. Cygler M, Tucker M. Medscape. [cité 15 nov 2024]. Pas de lien entre canagliflozine et amputations, selon une vaste étude observationnelle. Disponible sur: <https://français.medscape.com/voirarticle/3604263>
73. Darmon P. Profil de tolérance des inhibiteurs de SGLT2 : le point en 2020. *Médecine des Maladies Métaboliques*. juin 2020;14(4):331-41.
74. Cho YM, Merchant CE, Kieffer TJ. Targeting the glucagon receptor family for diabetes and obesity therapy. *Pharmacology & Therapeutics*. 1 sept 2012;135(3):247-78.
75. AstraZeneca. Forxiga EPAR Product Information [Internet]. Amsterdam, Pays-Bas; 2024 [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf

76. European Commission. ANX 127004 [Internet]. Bruxelles, Belgique; 2013 [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131115127004/anx_127004_fr.pdf
77. Boehringer Ingelheim International GmbH. Jardiance EPAR Product Information [Internet]. Amsterdam, Pays-Bas; 2024 [cité 15 nov 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf
78. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2019 [cité 13 déc 2024]. STEGLATRO (ertugliflozine). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2913810/fr/steglatro-ertugliflozine
79. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 nov 2024]. FORXIGA (dapagliflozine). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984329/fr/forxiga-dapagliflozine
80. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 nov 2024]. JARDIANCE (empagliflozine). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3218344/fr/jardiance-empagliflozine
81. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 nov 2024]. JARDIANCE (empagliflozine) - Diabète de type 2 chez les enfants âgés de 10 ans et plus. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3518844/fr/jardiance-empagliflozine-diabete-de-type-2-chez-les-enfants-ages-de-10-ans-et-plus
82. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 nov 2024]. INVOKANA (canagliflozine). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3218337/fr/invokana-canagliflozine
83. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 nov 2024]. FORXIGA (dapagliflozine) - maladie rénale chronique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305327/fr/forxiga-dapagliflozine-maladie-renale-chronique
84. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 nov 2024]. JARDIANCE (empagliflozine) - Maladie rénale chronique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3497011/fr/jardiance-empagliflozine-maladie-renale-chronique
85. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 nov 2024]. FORXIGA (dapagliflozine propanediol monohydraté). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263915/fr/forxiga-dapagliflozine-propanediol-monohydrate
86. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 nov 2024]. FORXIGA (dapagliflozine) - Insuffisance cardiaque chronique (FEVG). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3473435/fr/forxiga-dapagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-fevg
87. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 15 nov 2024]. JARDIANCE (empagliflozine) - Insuffisance cardiaque chronique symptomatique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3473435/fr/jardiance-empagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-symptomatique

sante.fr/jcms/p_3352200/fr/jardiance-empagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-symptomatique

88. ANSM [Internet]. [cité 15 nov 2024]. Actualité - Diabète, maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque : prescription initiale de dapagliflozine et d'empagliflozine étendue à tous les médecins. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-maladie-renale-chronique-insuffisance-cardiaque-prescription-initiale-de-dapagliflozine-et-dempagliflozine-etendue-a-tous-les-medecins>
89. Le Moniteur des pharmacies [Internet]. 2022 [cité 17 déc 2024]. Les gliflozines. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/conseils/pathologies/les-gliflozines>
90. Sanofi : Zynquista™ désormais approuvé dans l'UE pour le diabète de type 1 de l'adulte | MyPharma Editions [Internet]. 2019 [cité 1 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.mypharma-editions.com/sanofi-zynquista-desormais-approuve-dans-lue-pour-le-diabete-de-type-1-de-ladulte>
91. Zynquista : aperçu et pourquoi il est autorisé dans l'Union Européenne [Internet]. [cité 1 déc 2024]. Disponible sur:
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/zynquista-epar-medicine-overview_fr.pdf?form=MG0AV3
92. Markham A, Elkinson S. Luseogliflozin: First Global Approval. *Drugs*. 1 juin 2014;74(8):945-50.
93. Markham A. Remogliflozin Etabonate: First Global Approval. *Drugs*. 1 juill 2019;79(10):1157-61.
94. Poole RM, Prossler JE. Tofogliflozin: First Global Approval. *Drugs*. 1 juin 2014;74(8):939-44.
95. Ceesp, Ct. Amélioration du service médical rendu (ASMR) Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ?
96. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence sur Invokana (canagliflozine) - CT-13512 [Internet]. Paris, France; 2014 [cité 9 déc 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13512_INVOKANA_PIC_INS_Avis2PostAudition_CT13512.pdf
97. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence sur Invokana (canagliflozine) - CT-18344 [Internet]. Paris, France; 2020 [cité 16 nov 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18344_INVOKANA_PIC_REEV_AvisDef_CT18344_EPI706.pdf
98. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2 rapport d'élaboration [Internet]. [cité 16 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024->

99. Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 13 sept 2013;56(12):2582.
100. Wilding JPH, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruysse F, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *International Journal of Clinical Practice*. 13 oct 2013;67(12):1267.
101. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D de, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 17 août 2017;377(7):644-57.
102. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study–Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 25 janv 2017;19(3):387.
103. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondur N, Desai M, et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 3 avr 2017;19(7):926.
104. Menarini. Invokana : triple effet dans le diabète de type 2. 2023.
105. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 13 juin 2019;380(24):2295-306.
106. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. avr 2013;15(4):372-82.
107. ANSM [Internet]. 2020 [cité 16 nov 2024]. Gliflozines (dapagliflozine et empagliflozine) : prévenir les risques d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale). 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>
108. Menarini. Invokana : comparaison to other SGLT2 inhibitors. 2022.
109. Highlights of prescribing information Farxiga [Internet]. [cité 16 nov 2024]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/202293s031lbl.pdf

110. Highlights of prescribing information Invokana [Internet]. [cité 16 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/INVOKANA-pi.pdf>
111. Highlights of prescribing information Jardiance [Internet]. [cité 9 déc 2024]. Disponible sur: <https://content.boehringer-ingelheim.com/DAM/7d9c411c-ec33-4f82-886f-af1e011f35bb/jardiance-us-pi.pdf>
112. Highlights of prescribing information Steglatro [Internet]. [cité 9 déc 2024]. Disponible sur: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/steglatro/steglatro_pi.pdf
113. Product monographie Forxiga [Internet]. [cité 16 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/downloads/productinformation/forxiga-product-monograph-en.pdf>
114. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 7 oct 2020;383(15):1425-35.
115. Zinman B. Residual Risk Reduction Initiative. 2017 [cité 18 déc 2024]. Essai EMPA-REG OUTCOME : Empagliflozine et événements cérébrovasculaires. Disponible sur: <https://www.r3i.org/landmark-study-75?form=MG0AV3>
116. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 7 oct 2020;383(15):1436-46.
117. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [cité 16 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720>
118. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 24 janv 2019;380(4):347-57.
119. data.ansm [Internet]. [cité 9 déc 2024]. Nombre et nature des déclarations de ruptures de stock et risques de rupture de stock. Disponible sur: <https://data.ansm.sante.fr/ruptures>
120. ANSM [Internet]. [cité 9 déc 2024]. Disponibilités des produits de santé de type médicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments?order=ASC&orderIndex=1>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Mathis BAETE

Déclare être pleinement conscient(e) 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° Étudiant : 21601493

N° Thèse : 06

Nom et Prénom : BAETE Mathis

Sujet : Place de la canagliflozine dans la prise en charge du diabète de type 2 par rapport à ses analogues dans un contexte de pénurie de médicaments.

Tours, le : 10 février 2025

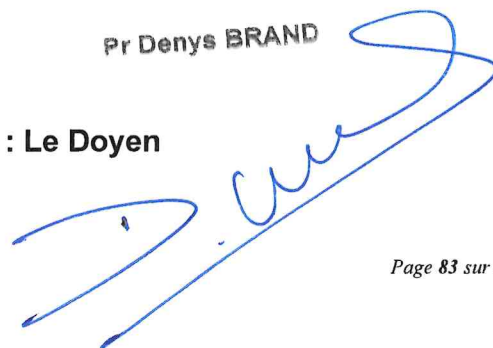
Le(s) Directeur(s) de Thèse : Cécile Enguehard-Gueiffier



Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND

Vu et Transmis : Le Doyen



BAETE Mathis

N° 06

TITRE DE LA THÈSE

Place de la canagliflozine dans la prise en charge du diabète de type 2 par rapport à ses analogues dans un contexte de pénurie de médicaments.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le diabète de type 2 connaît beaucoup de changements thérapeutiques ces dernières années. Ces changements sont liés à l'arrivée de nouvelles molécules, telles que les gliflozines et notamment dernièrement la canagliflozine. Elle entraîne une évolution des stratégies thérapeutiques mises en place. De plus, un nombre important de molécules subissent des pénuries actuellement avec notamment les analogues du GLP-1 qui entrent dans la prise en charge du diabète de type 2.

L'origine de ces pénuries de médicaments présente une source multifactorielle avec des impacts et des conséquences importants dans la prise en charge des patients.

Les gliflozines sont une famille thérapeutique composée par la dapagliflozine, l'empagliflozine et l'ertugliflozine (qui n'est pas remboursée en France). En 2024, la canagliflozine a rejoint le rang de cette famille par son remboursement par la sécurité sociale. Les gliflozines prennent de plus en plus de place dans la prise en charge de pathologies chroniques telles que l'insuffisance cardiaque ou l'insuffisance rénale en plus du diabète de type 2. Cependant toutes les gliflozines ne possèdent pas d'indication dans l'ensemble de ces pathologies. Elles présentent aujourd'hui peu d'effets indésirables graves.

La gliflozine prescrite à un patient doit être adaptée à la situation de celui-ci. La canagliflozine semble par rapport à ses analogues présenter plus d'avantages que d'inconvénients car le manque d'études ne permet pas d'affirmer que les avantages de celle-ci puissent se confirmer pour toute la famille entière.

Les gliflozines sont une thérapeutique d'innovation très intéressante mais nécessitent encore des études plus poussées pour avoir l'ensemble du potentiel de chaque gliflozine dans la prise en charge du patient.

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

Canagliflozine, gliflozine, pénurie, diabète de type 2, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, effets indésirables, innovation, prise en charge du patient, stratégie thérapeutique

JURY

PRÉSIDENT :

Gildas PRIÉ, Maître de Conférences, Université de Tours

MEMBRES :

Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER, Professeur des Universités, Université de Tours

Léa PELLE, Docteur en Pharmacie, adjointe dans une officine à Tours

Jérôme THOMAS DE VIGUERIE, Docteur en Pharmacie, Titulaire de la Pharmacie de Lorris

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE le 10 février 2025 à la faculté de Pharmacie Philippe Maupas à Tours