



**HAL**  
open science

# Problématique médico-économique du diabète de type 2 dans le cadre de la potentielle entrée sur le marché des inhibiteurs de la SGLT2, nouvelle classe médicamenteuse anti-diabétique

Mathieu Boulben

## ► To cite this version:

Mathieu Boulben. Problématique médico-économique du diabète de type 2 dans le cadre de la potentielle entrée sur le marché des inhibiteurs de la SGLT2, nouvelle classe médicamenteuse anti-diabétique. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01932164

**HAL Id: hal-01932164**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932164>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2017**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

le **14 Septembre 2017** sur un sujet dédié à :

**Problématique médico-économique du diabète de type 2 dans le  
cadre de la potentielle entrée sur le marché des inhibiteurs de la  
SGLT2, nouvelle classe médicamenteuse anti-diabétique**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Mathieu Boulben**

né le 26 août 1987

**Membres du Jury**

Président :	M. Bertrand RIHN	PU, Médecin, UL
Juges :	Mme Brigitte LEININGER-MULLER	PU, UL
	Mme Nicole DUVAL	Pharmacien
	M. Bruno GENY DE SARS	Pharmacien



**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2016-2017**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Béatrice FAIVRE

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Président, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Président, Raphaël DUVAL

**Responsable de la filière Officine**

**Responsables de la filière Industrie**

**Responsable de la filière Hôpital**

**Responsable Pharma Plus ENSIC**

**Responsable Pharma Plus ENSAIA**

**Responsable Pharma Plus ENSGSI**

**Responsable de la Communication**

**Responsable de la Cellule de Formation Continue  
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément  
des maîtres de stage**

**Responsable ERASMUS**

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Jean-Louis MONAL  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDIAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale

Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

**ENSEIGNANTS (suite)**

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

☒ *En attente de nomination*

*\*Disciplines du Conseil National des Universités :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je** jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS

## **A NOTRE PRESIDENT DE THESE**

Mr Bertrand RIHN  
Professeur et Médecin

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous la remercions pour l'intérêt porté à ce travail. Nous admirons et respectons la rigueur et le goût de l'excellence que vous avez manifesté à cette fonction, mais également dans la tenue de vos enseignements dont nous avons su tirer les connaissances essentielles à l'accomplissement de notre profession.

## **A NOTRE DIRECTEUR DE THESE**

Que nous remercions infiniment pour le temps accordé à la réalisation de ce travail. Nous admirons la pertinence et la qualité de nos échanges, qui ont permis à l'aboutissement de cette thèse. Nous vous remercions pour votre disponibilité dans le cadre de ce travail mais également pour la qualité de vos enseignements et le plaisir que nous avons à nous y rendre.

## **A NOTRE JURY DE THESE**

Madame Nicole DUVAL  
Pharmacien d'officine

Nous sommes reconnaissant d'avoir accepté avec enthousiasme de prendre part à ce jury de thèse. Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre temps.

Monsieur Bruno GENY DE SARS

Nous somme reconnaissant de donner de votre temps pour être membre de ce jury de thèse.

## **A MA FAMILLE**

Je tiens à remercier sincèrement toute ma famille pour m'avoir permis d'effectuer mes études de pharmacie dans les meilleures conditions que l'on puisse espérer.

Je souhaite remercier mes parents pour leur soutien indéfectible et leurs encouragements lors de mes études, et des échanges que je peux encore avoir avec eux et qui m'aident au quotidien à prendre les meilleures décisions.

A mon frère Remy pour être là tout simplement.

## **A MES AMIS**

A Lorraine, ma future épouse qui me soutient depuis de nombreuses années dans les choix professionnels que j'ai pu faire. Merci d'être à mes côtés et de m'avoir toujours encouragé que cela soit dans la réalisation de cette thèse ou pour toute autre tâche et difficulté que j'ai pu rencontrer ces dernières années.

A Thomas, François, Geoffrey, Anne-Laure (X2 !), Clémentine, Déborah et Bruno, fidèles amis avec qui je prends toujours autant de plaisir à passer du temps. Merci pour tous les bons moments que nous avons partagé pendant nos études et depuis qu'elles sont terminées. Je suis sûr que c'est une histoire encore loin d'être finie.

Merci à Olivier et Pako, mes deux compères de P1 qui, même s'ils ne m'ont pas suivi dans la suite de l'aventure pharma, ont été déterminant dans la réussite de cette année importante pour moi. Merci pour votre amitié.

Merci à François, Olivier, Maxime et Lucas pour former une belle bande d'amis depuis de très nombreuses années, votre soutien et votre compagnie sont toujours d'une aide précieuse.

Merci à Karin et à toute mon équipe de chez MSD France, qui me soutiennent professionnellement et m'ont toujours encouragé à me challenger tout particulièrement sur le sujet du diabète, objet de mon travail.

Enfin je souhaite remercier toute les personnes que j'ai pu croiser durant mes études, et plus particulièrement les membres des différents bureaux de l'AAEPN que j'ai pu connaître, j'ai passé des moments extraordinaires dans cette aventure associative et c'est avant tout grâce à vous.

Merci à tous ceux qui sont là aujourd'hui et à ceux que j'oublie.

## Table des matières

1	Introduction.....	18
1.1	Définition du diabète.....	18
1.2	Diabète de type I.....	18
1.3	Diabète gestationnel (AFD).....	18
2	Le diabète de Type II .....	19
2.1	Définition .....	19
2.2	Epidémiologie du diabète .....	19
2.3	Physiopathologie.....	20
2.3.1	Facteurs génétiques.....	21
2.3.2	Facteurs environnementaux.....	22
2.4	Avant le diabète : le syndrome métabolique .....	22
2.5	Diagnostique et dépistage .....	24
2.5.1	Signes cliniques .....	24
2.5.2	La glycémie à jeun.....	24
2.5.3	L'hyperglycémie provoquée par voie orale .....	25
2.5.4	Arguments en faveur d'un diabète de type 2.....	25
2.6	Evolution de la maladie et complications .....	25
2.6.1	Evolution de l'insulino-sécrétion .....	25
2.6.2	Complications métaboliques du diabète de type 2.....	26
2.7	Traitements du diabète de type 2 disponibles à ce jour .....	35
2.7.1	Rationnel du traitement.....	35
2.7.2	Prise en charge non médicamenteuse.....	38
2.7.3	Prise en charge médicamenteuse.....	38
2.7.4	Stratégie de prise en charge du diabète de type 2.....	47
2.7.5	Conclusion sur la prise en charge du diabète de type 2.....	47
3	Les inhibiteurs de la SGLT2.....	49
3.1	L'émergence d'une nouvelle classe de traitements antidiabétiques oraux .....	49
3.2	Physiologie rénale .....	49
3.3	Transports du glucose dans le néphron.....	51
3.4	Mécanisme d'action des inhibiteurs du SGLT2.....	52

3.5	Description des différentes molécules inhibant la SGLT2.....	52
3.6	Forxiga® - dapagliflozine.....	53
3.6.1	Structure moléculaire et mécanisme d'action.....	53
3.6.2	Pharmacocinétique.....	53
3.6.3	Pharmacologie .....	54
3.6.4	Forxiga® dans le traitement du diabète de type 2 : études cliniques.....	55
3.6.5	Données sur le plan cardiovasculaire (Sonesson C et Johansson PA et Johnsson E, 2016).....	67
3.6.6	Place dans la stratégie thérapeutique .....	67
3.7	Jardiance®- empagliflozine.....	68
3.7.1	Structure moléculaire et mécanisme d'action.....	68
3.7.2	Pharmacocinétique.....	68
3.7.3	Jardiance dans le traitement du diabète de type 2 : études cliniques.....	69
3.7.4	Données sur le plan cardiovasculaire.....	78
3.8	Invokana® - canagliflozine .....	82
3.8.1	Structure moléculaire et mécanisme d'action.....	82
3.8.2	Pharmacocinétique (Inc., 2017).....	83
3.8.3	Invokana® dans le traitement du diabète de type 2 : essais cliniques.....	84
3.9	Bilan comparatif des différents inhibiteurs de la SGLT2.....	92
4	Pertinence et place des inhibiteurs de la SGLT2 dans la prise en charge du diabète de type 2 : étude médico-économique.....	96
4.1	Evaluation du coût de la prise en charge et des complications liées au diabète de type 2 en France.....	96
4.1.1	Postes de dépenses lié au diabète de type 2 en France .....	96
4.1.2	Evolution des dépenses attribuées au diabète de type 2.....	98
4.1.3	Projection des dépenses liées au diabète dans les prochaines années.....	99
4.1.4	Comment maitriser les coûts du diabète de type 2 ?.....	100
4.2	Inhibiteurs de la SGLT2 : état des lieux de la commercialisation à l'international..	103
4.3	Inhibiteurs de la SGLT2 : Où en est le processus d'accès au marché en France ? 104	
4.3.1	Autorisation de mise sur le marché.....	104
4.3.2	Processus d'évaluation de la HAS.....	105
4.3.3	Obtention du prix et du remboursement.....	111
4.4	Evaluation de l'intérêt de la commercialisation des inhibiteurs de la SGLT2 en France .....	113
4.4.1	Conclusions sur le plan médical.....	113

4.4.2	Conclusions sur le plan économique .....	115
	Conclusion .....	118
	Bibliographie.....	119

## Liste des Figures

Figure 1: Evolution du diabète traité pharmacologiquement en France de 2006 à 2012. (INVS, 2014).....	19
Figure 2 : Prévalence du diabète traité standardisé sur la population française 2012 par département en 2012, en France.....	20
Figure 3 : Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 : (Young, 2011).....	21
Figure 4: Ratios des taux de diabète autodéclaré chez les personnes âgées de 18 ans ou plus ayant de l'embonpoint ou étant obèses par rapport à celles ayant un poids normal† selon le groupe d'âge‡ et le sexe, Canada, 2009-2010.....	22
Figure 5 : Définition globale du syndrome métabolique par la FID.....	23
Figure 6 : Causes et conséquences du syndrome métabolique.....	24
Figure 7 : Histoire du diabète de type 2 (Blicklé JF, 1999).....	26
Figure 8 : Voie des polyols (Bonfont-Rousselot, 2004).....	28
Figure 9: Mécanismes d'action des antidiabétiques oraux actuellement disponibles sur le marché en France.....	39
Figure 10: Schéma d'un néphron.....	50
Figure 11: Fonctions du néphron.....	51
Figure 12 : Schéma d'un co-transporteur symport sodium glucose 2 ou SGLT2.....	51
Figure 13: La réabsorption au niveau du tube contourné proximal.....	52
Figure 14: Phlorizine (1) et Dapagliflozine (2).....	53
Figure 15: Etudes de phase 3 en monothérapie : groupes de traitement.....	55
Figure 16: Evolution de l'HbA1c dans la cohorte principale.....	56
Figure 17: Evolution de la GAJ dans la cohorte principale.....	57
Figure 18: Evolution du poids dans la cohorte principale.....	57
Figure 19: Etude de phase 3 en association à la metformine : groupes de traitement.....	58
Figure 20: Variation de l'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 24 pour les différents groupes de traitement.....	58
Figure 21: Evolution de l'HbA1c groupe Met + dapa vs Met + glip.....	60
Figure 22: Evolution de l'HbA1c dans les deux groupes de traitements avec exclusion des patients avec traitement de secours sur la population entière (A), sitagliptine seule (B), et sitagliptine + metformine (C).....	62
Figure 23: Proportion de patients à l'objectif thérapeutique d'HbA1c en trithérapie met + sita + dapa vs Pbo.....	63
Figure 24: Variation de l'HbA1c dans les différents groupes de traitement.....	65
Figure 25: probabilité d'une intensification du traitement par insuline en raison d'un mauvais contrôle glycémique.....	66
Figure 26: Evolution des doses d'insulines administrées quotidiennement.....	66
Figure 27: structure moléculaire de l'empaglifozine.....	68
Figure 28: Résultats sur le critère principal d'évaluation.....	72
Figure 29 : Baisse de l'HbA1c à s24 par rapport à l'inclusion pour les groupes randomisés (A) et pour le groupe en Open-Label (C).....	74
Figure 30: Variation de l'HbA1c dans les groupes randomisés (A, B) et dans le groupe Open-Label (C).....	76

Figure 31: Schéma de l'étude empagliflozine + insuline .....	77
Figure 32: Résultats du critère principal d'évaluation .....	79
Figure 33: Critère secondaire : décès d'origine cardiovasculaire .....	80
Figure 34: Critère secondaire : décès toute cause.....	80
Figure 35: Critère secondaire : hospitalisation pour insuffisance cardiaque .....	81
Figure 36: Variation de l'HbA1C dans les différents groupes.....	81
Figure 37: structure moléculaire de la canagliflozine .....	83
Figure 38: Critère principal : variation de l'HbA1C à a semaine 26 par rapport à l'inclusion..	85
Figure 39: Critère secondaire : proportion de patients à l'objectif HbA1c à la semaine 26 ....	85
Figure 40: Critère secondaire : variation de la GAJ à la semaine 26 .....	86
Figure 41: Critère secondaire : variation du poids à la semaine 26 .....	86
Figure 42 : design de l'étude en bithérapie associé à la metformine vs placebo et vs sitagliptine .....	87
Figure 43: Remboursements versés par l'assurance maladie aux personnes traitées pour diabète, et extrapolation à tous les régimes d'assurance maladie, ENTRED, France, 2007 (Ricci P et Chantry M et Detournay B, 2010) .....	97
Figure 44: Evolution annuelle des dépenses totales, des effectifs et des dépenses moyennes entre 2012 et 2014 .....	98
Figure 45: Evolution des dépenses moyennes par postes entre 2012 et 2014.....	99
Figure 46: projections des remboursements d'antidiabétiques à l'horizon 2020.....	100
Figure 47: budget des différents PNNS .....	101
Figure 48: Le circuit du médicament en France (Lecerf S, 2015).....	104
Figure 49: Répartition des SMR – années 2010 à 2014 (source rapport d'activité de la HAS) .....	110
Figure 50 : Répartition des ASMR – années 2010 à 2014 (source : rapport activité de la HAS) .....	111

## Liste des Tableaux

Tableau I : Classification de la neuropathie diabétique .....	31
Tableau II: Objectifs glycémiques selon le profil du patient.....	36
Tableau III: Les sulfamides hypoglycémiantes .....	40
Tableau IV: Les inhibiteurs de la DPP4 commercialisés en France en 2016 .....	43
Tableau V : Incrétinaux-mimétiques commercialisés en France en 2016.....	44
Tableau VI : Insulines commercialisées en France en 2016 .....	46
Tableau VII: répartition des patients et résultats dans l'étude de phase 2 évaluant l'efficacité de l'empagliflozine en monothérapie .....	70
Tableau VIII: Groupes de traitement et résultats sur les critères primaires et secondaires ...	71
Tableau IX: Méthodes et résultats de l'étude en association à la metformine.....	73
Tableau X : Résultats sur les critères d'évaluation de l'étude en trithérapie metformine + SU + empagliflozine .....	75
Tableau XI: Résultats sur les critères d'évaluation de l'étude empagliflozine + insuline .....	77
Tableau XII : Résultats des critères primaires et secondaires d'efficacité en monothérapie .	84
Tableau XIII: Résultats des critères primaires et secondaires d'efficacité en monothérapie .	87
Tableau XIV: Résultats d'efficacité : critère principal et critères secondaires d'évaluation de l'étude .....	89
Tableau XV: Résultats d'efficacité : critère principal et critères secondaires d'évaluation de l'étude .....	90
Tableau XVI: Forxiga®. Niveaux de SMR et ASMR. Avis CT 23/04/2014 .....	106
Tableau XVII: Jardiance®. Niveaux de SMR et ASMR. Avis CT 17/12/2014 .....	108
Tableau XVIII: Avis de la CT 5/11/2014 pour l'inscription d'Invokana®.....	109
Tableau XIX: Prix des différents inhibiteurs de la DPP4 au 1er août 2017 .....	116

## Liste des abréviations

ADA : American Diabete Association

ADO : Anti Diabétique Oral

AGE : Advanced Glycation Endproducts

AM : Assurance Maladie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AOMI : Arthériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ASC : Aire sous la courbe

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human use

CT : Commission de la Transparence

DAG : Di Acyl Glycérol

DCDG : Diabetes Care Discovery Group

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DNID : Diabète Non Insulino-Dépendant

DOM : Département d'Outre-Mer

EMA : European Medicine Agency

FDA : Food and Drug Agency

FID : Fédération Internationale du Diabète

GAJ : Glycémie à Jeun

GLP1 : Glucagon-Like Peptide 1

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL-Cholesterol : High Density Lipoprotein – Cholestérol

IDM : Infarctus du Myocarde

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

IMC : Indice de Masse Corporelle

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

MACE : MAJor Coronary Events

Met : Metformine

NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide PHosphate

PNNS : Plan National Nutrition Santé

PPR : PanPhotocoagulation Rétinienne

RAGE : Recepteurs des Advanced Glycation Endproducts

RCP : Résumé des caractéristiques Produit

SMR : Service Médical Rendu

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie

Su : Sulfamides hypoglycémiants

TNF : Facteur de Nécrose Tumoral

TOM : Territoire d'Outre-Mer

UE : Union Européenne

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

# 1 Introduction

## 1.1 Définition du diabète

Le diabète a pour étymologie le mot grec « *diabetese* » qui signifie « *siphon* » qui traduit tout état pathologique s'accompagnant d'une élimination excessive d'urine, avec soif intense. Le diabète mellitus, terme latin désignant le diabète sucré est une maladie liée à un trouble de l'assimilation des glucides, avec présence excessive de glucose dans le sang (hyperglycémie) et dans les urines (glycosurie). Il existe trois grands types de diabètes, le Type I, le Type II et le diabète gestationnel. Nous ne décrivons ici que brièvement le Type I et le diabète gestationnel qui ne représente qu'une minorité de patients et qui n'est pas l'objet de cette thèse qui traite du cas du diabète de Type II.

## 1.2 Diabète de type I

Le diabète de Type I est une maladie auto-immune dans laquelle les cellules bêta du pancréas sont détruites par des auto-anticorps. La destruction des cellules bêta peut entraîner une incapacité totale de l'organisme à produire l'insuline. Lorsque l'insuline n'est plus disponible, les cellules des muscles, du tissu adipeux et du foie sont incapables de capter le glucose dont elles ont besoin et celui-ci s'accumule dans le sang. Sans traitement, le taux de glucose peut s'accumuler très fortement dans le sang et entraîner une hyperglycémie chronique et des pathologies aiguës pouvant s'avérer fatale comme l'acidocétose.

Le traitement du diabète de type I consiste en des injections quotidiennes d'insuline pour métaboliser le glucose. Il ne représente que 10% des cas de diabète dans le monde et survient dans la plupart du temps avant 30 ans.

## 1.3 Diabète gestationnel (AFD)

Le diabète gestationnel est un diabète qui survient lors de la grossesse chez certaines femmes en raison des modifications métaboliques imposées par cet état particulier. Il concerne environ une femme enceinte sur dix.

Il s'agit d'un trouble de la tolérance glucidique de gravité variable selon les cas et les conséquences peuvent être :

- Maternelle : Prééclampsie pouvant associer prise de poids, hypertension, toxicité gravidique, œdème, risque de développer un diabète de type 2 après la grossesse et accouchement prématuré.
- Fœtale : l'enfant peut être trop gros et donc provoquer des complications à l'accouchement.
- Néonatale : risque d'hypoglycémie, détresse respiratoire et risque de développement d'un diabète de type 2.

## 2 Le diabète de Type II

### 2.1 Définition

Le Diabète de type II, est de loin la forme la plus courante du diabète puisqu'il représente 90% des cas. (OMS, 2016) Il est caractérisé par une hyperglycémie chronique notamment causée par une sécrétion insuffisante d'insuline, une résistance à l'action de l'insuline du foie et des tissus périphériques, une sécrétion inappropriée de glucagon ainsi qu'une diminution de l'action des incrétines, hormones régulant la sécrétion d'insuline et de glucagon lors de la prise alimentaire. C'est un diabète non insulino-dépendant (DNID).

### 2.2 Epidémiologie du diabète

422 millions de personnes sont atteintes de diabète dans le monde. La proportion de diabète de type de 2 est de 90% ce qui ramène la population atteinte de diabète de type 2 à 380 millions en 2014. (OMS, 2016)

Si l'on se penche sur le cas de la France, les données de 2012 du SNIIRAM indiquent une prévalence de 4,6% de la population, une fois les données extrapolées à l'ensemble des régimes de l'assurance maladie. Il y a donc 3 millions de personnes traitées pour le diabète en 2012 en France. (INVS, 2014)

Ce que l'on appelle souvent « grande épidémie silencieuse » gagne en effet du terrain d'année en année même si l'on observe un léger ralentissement depuis 2010 comme nous le montre la figure 1.



Figure 1: Evolution du diabète traité pharmacologiquement en France de 2006 à 2012. (INVS, 2014)

Cette prévalence moyenne sur la France cache quelques disparités régionales, on observe une prévalence plus élevée dans le quart nord-est de la France et dans les DOM-TOM comme on peut le voir dans la figure 2.

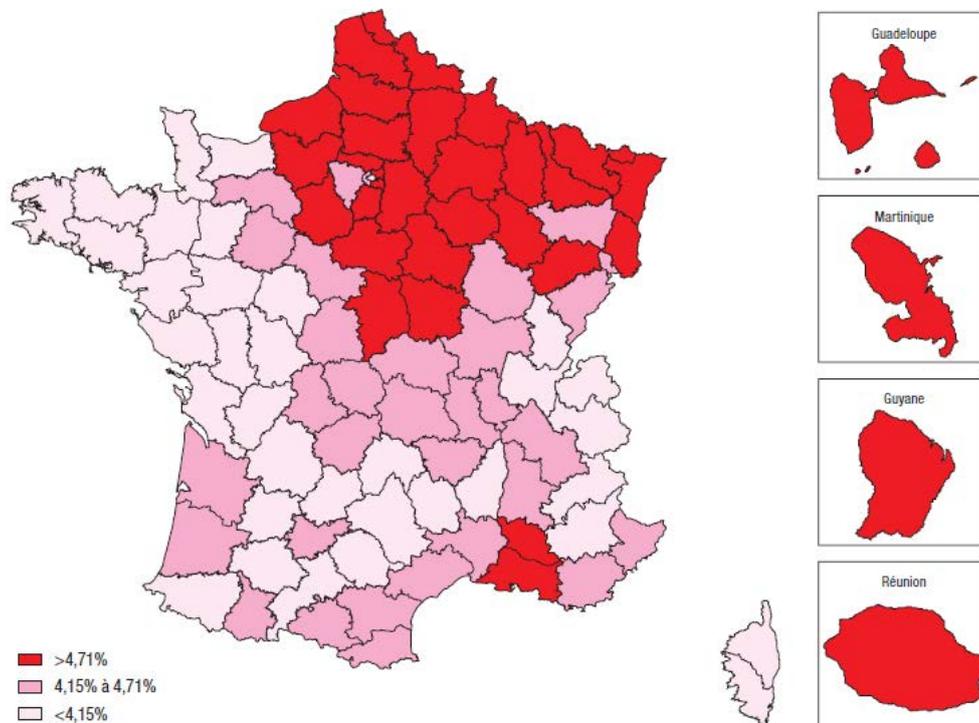


Figure 2 : Prévalence du diabète traité standardisé sur la population française 2012 par département en 2012, en France

Les prévalences élevées dans les DOM (8,33 versus 4,6 sur la France entière) s'expliquent notamment par des prédispositions génétiques, une plus grande prévalence de l'obésité ou encore des conditions socio-économiques défavorables, nous précisons les facteurs de risques du diabète dans le paragraphe suivant. La prévalence augmente également avec l'âge puisque elle atteint 13,16% de la population des 55-89 ans en France. (INVS, 2014)

### 2.3 Physiopathologie

Il est aujourd'hui communément admis que c'est l'association d'un terrain génétique favorable et des causes environnementales précises qui sont déclencheur d'un diabète de type 2 :

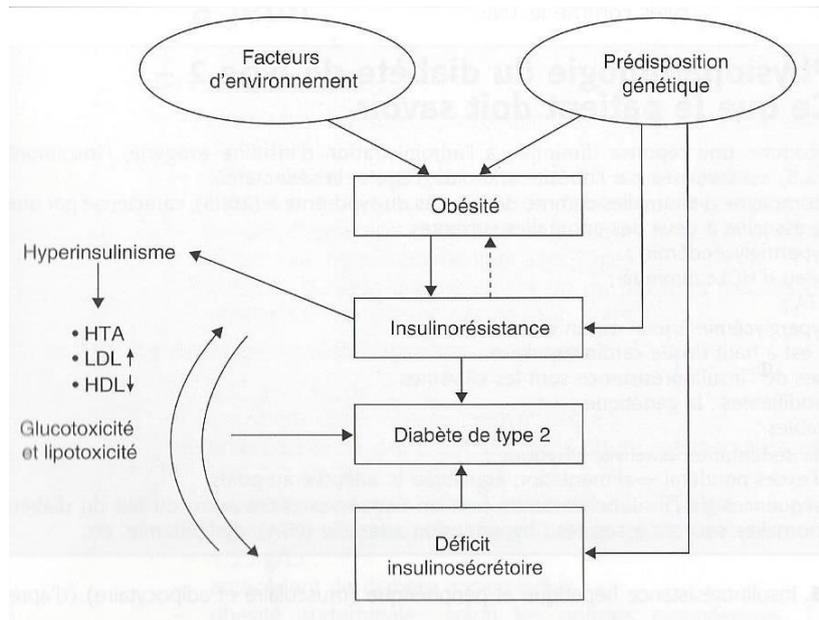


Figure 3 : Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 : (Young, 2011)

### 2.3.1 Facteurs génétiques

Les fréquences estimées du diabète selon le terrain familial permettent de mettre en évidence une responsabilité génétique dans l'apparition d'un diabète de type 2 : (Young, 2011)

- Population générale française : 2 à 4 %
- Jumeaux vrais 90 à 100%
- 2 parents diabétiques : 30 à 60%
- 1 apparenté au premier degré : 10 à 30%

Une équipe de chercheurs franco-canadienne (projet DGDG : *Diabetes Gene Discovery Group*) s'est intéressée aux gènes et aux protéines qui empêchent les cellules du pancréas de produire correctement l'insuline ainsi qu'à ceux qui empêchent le bon fonctionnement de l'insuline dans les tissus. L'obésité étant souvent associée à un sur-risque d'apparition d'un diabète (voir paragraphe suivant), ils ont également cherché à identifier les gènes et protéines permettant d'associer poids et développement d'un diabète de type 2. Les résultats de ces recherches ont identifié 4 gènes qui pouvaient expliquer 70% de l'apparition du diabète de type 2. (Yanick Farmer, 2008)

Les causes génétiques du diabète de type 2 sont donc polygéniques, les gènes identifiés à l'heure actuelle sont directement impliqués dans le bon développement du pancréas et dans la sécrétion / action de l'insuline, organe et hormone au cœur de la physiopathologie du diabète.

### 2.3.2 Facteurs environnementaux

Il s'agit des facteurs de risques modifiables, par opposition aux facteurs de risques non modifiables (facteurs génétiques). Le principal facteur de risque modifiable est l'excès de poids ou obésité. En effet on observe une prévalence nettement supérieure du diabète de type 2 chez les personnes en surpoids. A titre d'exemple, on observe dans une étude canadienne qu'il y a 3,1 fois plus de diabétiques de type 2 dans la population en surpoids par rapport à la population normale (Figure 4). (Agence de la santé publique du Canada, 2011)

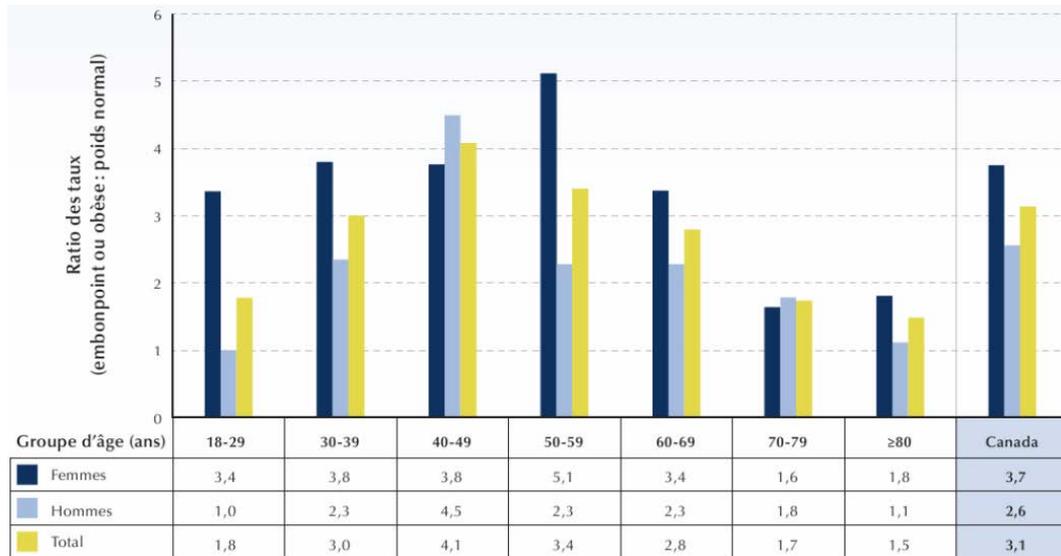


Figure 4: Ratios des taux de diabète autodéclaré chez les personnes âgées de 18 ans ou plus ayant de l'embonpoint ou étant obèses par rapport à celles ayant un poids normal<sup>†</sup> selon le groupe d'âge<sup>‡</sup> et le sexe, Canada, 2009-2010

L'accumulation de tissu adipeux abdominal est associée à une intolérance au glucose, qui s'accumule et provoque une hyperinsulinémie. Les acides-gras circulants qui sont plus nombreux chez le patient obèse, contribuent à aggraver l'insulino-résistance et contrent la réponse d'adaptation pancréatique (hyperinsulinémie). De plus le tissu adipeux n'est pas inerte et agit en réalité comme une glande sécrétant des facteurs inflammatoires tels que le TNF $\alpha$  et l'interleukine-6. Cette inflammation chronique peut contribuer à un vieillissement accéléré du pancréas et des cellules  $\beta$  responsables de l'insulino-sécrétion. L'excès de tissu adipeux (obésité) favorise la survenue d'un diabète de type 2 par deux biais : augmentation de l'insulino-résistance et vieillissement prématuré du pancréas. (Rhéaume C)

### 2.4 Avant le diabète : le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique n'est pas une maladie en tant que telle mais plus exactement une accumulation de désordres métaboliques. La définition de ce syndrome a récemment trouvé un consensus et correspond tout d'abord à un tour de taille trop important (variation selon le sexe et l'origine ethnique), puis à l'association de deux facteurs parmi : une

triglycéridémie élevée, un faible taux d'HDL-cholestérol, une hypertension et une glycémie à jeun élevée. (Zimmet, et al., 2005)

<b>Obésité centrale</b> Tour de taille* – propre au groupe ethnique	
<b>Plus l'un des deux facteurs suivants</b>	
<b>Taux élevé de triglycérides</b>	≥1,7 mmol/L (150 mg/dL) ou traitement spécifique de ce trouble lipidique
<b>Faibles taux de cholestérol HDL</b>	<1,03 mmol/L (40 mg/dL) chez les hommes <1,29 mmol/L (50 mg/dL) chez les femmes ou traitement spécifique de ce trouble lipidique
<b>Hypertension</b>	Systolic : ≥130 mmHg ou diastolic : ≥85 mmHg ou traitement d'une hypertension diagnostiquée précédemment
<b>Taux élevé de glycémie veineuse**</b>	Glycémie veineuse à jeun ≥5,6 mmol/L (100 mg/dL) ou diabète de type 2 diagnostiqué précédemment Au delà de 5,6 mmol/L ou 100 mg/dL, un test oral de tolérance au glucose est fortement recommandé mais pas nécessaire pour définir la présence du syndrome.

\* Si l'IMC est >30kg/m<sup>2</sup>, l'obésité centrale peut être supposée et il n'est pas nécessaire de mesurer le tour de taille.

\*\* Dans la pratique clinique, la tolérance abaissée au glucose est également acceptable, mais tous les rapports épidémiologiques de la prévalence du syndrome métabolique devraient utiliser uniquement la glycémie veineuse à jeun et la présence d'un diabète précédemment diagnostiqué pour évaluer ce critère. La prévalence incluant également les résultats de la glycémie sur 2 heures peuvent être ajoutés en tant que résultat supplémentaire.

Figure 5 : Définition globale du syndrome métabolique par la FID

Le syndrome métabolique est de plus en plus présent dans les pays occidentaux et constitue un enjeu de santé publique majeur car il expose les patients concernés à un risque cardiovasculaire multiplié par 3. La prévalence varie selon les pays mais une étude réalisée entre 2006 et 2007 indique que la prévalence du syndrome métabolique en France est de 20,3%. (M. Vernay, 2013)

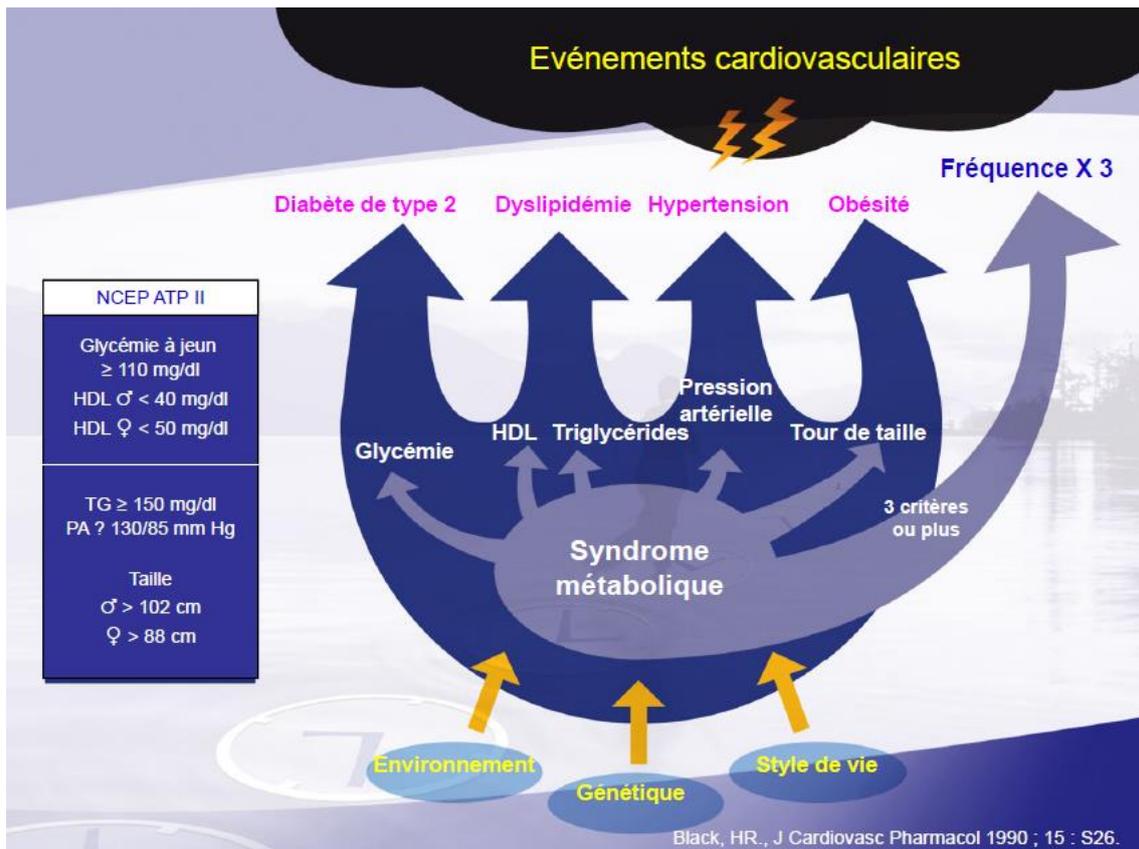


Figure 6 : Causes et conséquences du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique accompagne et précède souvent le diabète de type 2. Il est essentiel de le diagnostiquer dans sa phase précoce, afin de pouvoir mettre en place les mesures hygiéno-diététiques adaptées le plus tôt possible et ainsi tenter d'éviter la déclaration d'un diabète de type 2, dont le diagnostic est à l'heure actuelle irréversible.

## 2.5 Diagnostique et dépistage

### 2.5.1 Signes cliniques

Lorsque le diabète de type 2 est déclaré (cf point 1.4, après l'éventuel syndrome métabolique), les principaux signes cliniques sont consécutifs à l'hyperglycémie. La décompensation sévère du diabète peut entraîner différents symptômes :

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

### 2.5.2 La glycémie à jeun

Les signes cliniques décrits précédemment doivent évoquer une hyperglycémie qui est vérifiée par le test de la glycémie à jeun. Ce test doit également être réalisé régulièrement chez tous les sujets âgés de plus de 40 ans. La glycémie est mesurée après une période de

jeûne d'au moins 8 h. Une glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/l mesurée à deux reprises définit un diabète de type 2.

### **2.5.3 L'hyperglycémie provoquée par voie orale**

Bien que passé en second plan dans le diagnostic du diabète de type 2 selon les dernières recommandations, ce test est encore largement utilisé aujourd'hui. Il consiste en l'administration d'une dose de glucose et d'évaluer sa métabolisation après 2 heures. Il permet d'évaluer plus précisément le degré d'intolérance au glucose.

### **2.5.4 Arguments en faveur d'un diabète de type 2**

Les arguments en faveur d'un diabète de type 2 suite à une hyperglycémie à jeun confirmée sont des arguments cliniques de probabilité :

- Age supérieur à 40 ans ;
- Antécédent familial de diabète de type 2 ;
- Facteurs de risques cardiovasculaires associés, dans le cadre d'un syndrome d'insulino-résistance, dyslipidémie, HTA ;
- IMC  $> 27$  kg/m<sup>2</sup> ;
- Obésité abdominale ;
- Absence de cétonurie.

On estime encore à 1 % de la population française les cas de diabètes inconnus, ce qui est selon l'INVS une proportion plus faible que dans les autres pays européens, mais qui témoigne toutefois de la difficulté d'un bon dépistage et de la confirmation de la pathologie (IGAS, 2012).

## **2.6 Evolution de la maladie et complications**

### **2.6.1 Evolution de l'insulino-sécrétion**

L'évolution du diabète de type 2 est avant tout caractérisée par l'évolution du métabolisme de l'insuline.

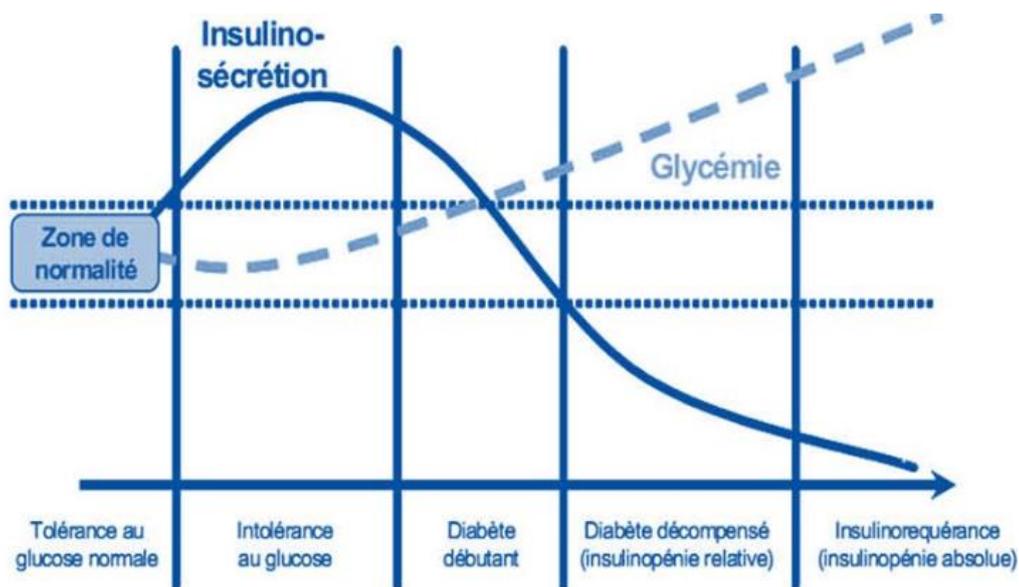


Figure 7 : Histoire du diabète de type 2 (Blicklé JF, 1999)

On observe sur la figure 7 que la première phase, l'intolérance au glucose qui est due à l'apparition de l'insulino-résistance, entraîne une hypersécrétion d'insuline pour compenser. Cela a pour conséquence un « épuisement pancréatique », une dysfonction croissante des cellules  $\beta$  du pancréas menant à une baisse progressive de la sécrétion d'insuline jusqu'à un stade d'insulinorequérance dans lequel le patient devra recevoir une dose régulière d'insuline exogène, nous y reviendrons lorsque nous aborderons les traitements du diabète de type 2.

## 2.6.2 Complications métaboliques du diabète de type 2

La problématique majeure du diabète de type 2 tient aux nombreuses complications cardio-vasculaires qui en découlent. Elles conduisent à une baisse de la qualité de vie du patient et génèrent des surcoûts pour la collectivité, d'où l'importance de prévenir leur apparition par un traitement médicamenteux et autres mesures.

La présence d'un diabète implique une souffrance vasculaire qui concerne l'intégralité des vaisseaux de l'organisme, quels que soient leur taille. Cette souffrance peut avoir plusieurs traductions cliniques telles que les complications micro-angiopathiques (rein, œil, nerfs) ou les complications macro-angiopathiques qui consistent en une athérosclérose accélérée avec certaines spécificités. Le risque d'AOMI est multiplié par 6 à 10, le risque de coronaropathies par 2 à 4 et le risque d'AVC ischémique par 2 chez les patients diabétiques.

### 2.6.2.1 Physiopathologie des complications vasculaires

La physiopathologie des complications micro-vasculaires est complexe et multifactorielle, néanmoins de nombreuses études épidémiologiques telles qu'UKPDS ont mis en évidence un lien entre l'augmentation de leur prévalence avec un dérèglement glycémique

plus sévère (VALENSI P et COSSON E, 2006). L'étude UKPDS a montré qu'un traitement intensif de la glycémie permettait une réduction de 29% à 10 ans de ces complications.

Dans certains cas, ces complications passent de lésions fonctionnelles réversibles lors de leurs apparitions, à des lésions structurales irréversibles. Le cas le plus parlant est celui de la néphropathie qui évolue de la micro-albuminurie (réversible) à l'insuffisance rénale (irréversible).

L'hyperglycémie chronique implique une « toxicité glucidique » activée par différentes voies responsables de ces diverses complications.

#### 2.6.2.1.1 Voie des polyols

L'hyperglycémie conduit à un hyperfonctionnement de la voie des polyols par augmentation du substrat : le glucose (figure 8). Celle-ci implique la transformation du glucose en sorbitol grâce à l'Aldose-réductase (avec consommation de NADPH [nicotinamide adénine dinucléotide phosphate]), puis en fructose par l'action de la Sorbitol-déshydrogénase (et consommation de NAD). Si cette voie est hyperactivée, cela entraîne de nombreux désordres intracellulaires :

- Une déplétion en NADPH intracellulaire qui empêche la régénération du glutathion réduit, dont le rôle antioxydant est établi : augmentation du stress oxydatif.
- L'accumulation du sorbitol qui amène à une modification de la pression osmolaire de la cellule.
- A une perturbation des membranes, le turn-over des phospho-inositides étant modifié par la diminution du pool cellulaire du myoinositol. La synthèse des lipoprotéines par les neurones est également perturbée par l'insulinopénie.
- Diminution de l'enzyme  $Na^+/K^+$  ATPase.

La voie des polyols intervient particulièrement dans les problèmes de neuropathies que l'on abordera par la suite (Sys16).

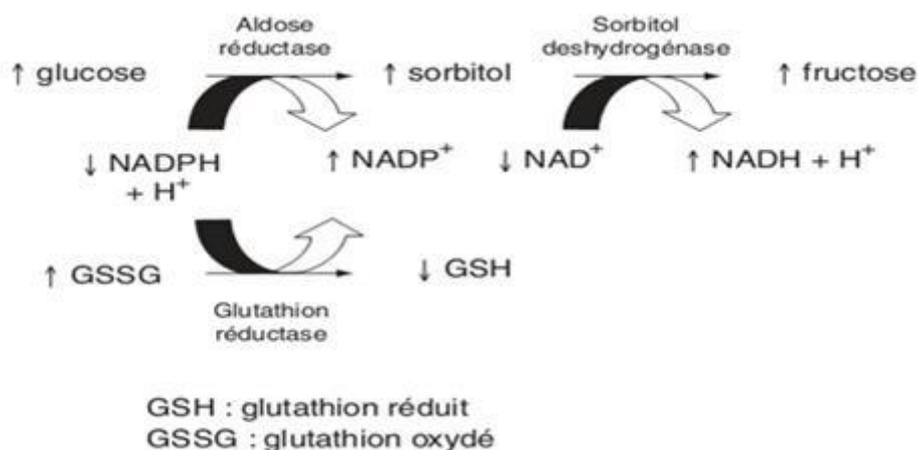


Figure 8 : Voie des polyols (Bonnefont-Rousselot, 2004)

#### 2.6.2.1.2 Voie des AGE

L'hyperglycémie chronique aboutie à la glycation des protéines à l'origine des produits de glycation avancée : AGE pour *advanced glycation end products*. Une fois formés, les AGE s'accumulent dans la cellule et se « chélatent » avec d'autres protéines, par exemple les lipoprotéines membranaires et en modifient la structure. Les AGE tamponnent également le NO, dont l'effet vasodilatateur ne peut alors plus s'exercer. Enfin, leur fixation sur leurs récepteurs (RAGE) présents sur les cellules endothéliales et les macrophages induit la formation de radicaux libres, de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance. Une relation entre la concentration des AGE et le risque néphropatique et de rétinopathie diabétique a été établie (Tropeano AE, 2003).

#### 2.6.2.1.3 Voie de la protéine Kinase C

L'hyperglycémie chronique stimule également la protéine kinase C via le diacylglycérol (DAG), le stress oxydatif et le VEGF. Cela a de nombreuses conséquences sur le plan vasculaire et notamment une réduction du flux vasculaires (dû aux diminutions du NO et à l'hyper expression des endothélines), ce qui pose problème notamment dans le cas des rétinopathies et au niveau du glomérule du rein. Les complications de cette voie se traduisent aussi par une augmentation de la perméabilité cellulaire ainsi qu'à la stimulation de la production de la matrice extracellulaire. Tout cela amène à une diminution de l'intégrité cellulaire et aux complications vasculaires rencontrées dans le diabète de type 2 (Racah, 2004).

#### 2.6.2.1.4 Voie de l'hexosamine

L'activation de cette voie aboutit pour sa part à une augmentation de Glucosamine-6-Phosphate qui stimule à son tour l'expression de gènes tels que PAI-1 et TGF-β1, favorisant probablement le développement de complications en particulier vasculaires et rénales (Tropeano AE, 2003).

#### 2.6.2.1.5 Stress oxydatif

L'hyperglycémie serait responsable d'une augmentation de la concentration intracellulaire de glucose dans les cellules exprimant le transporteur de glucose *Glut-1*, donc dans les cellules dans lesquelles le transport du glucose n'est pas régulé. L'accumulation implique une augmentation de la glycolyse intracellulaire et l'accumulation de pyruvate. Cela conduit à un transport trop important du pyruvate dans la mitochondrie et à des désordres électrochimiques qui aboutissent à la production de radicaux libres O<sub>2</sub>. (Raccach, 2004).

#### 2.6.2.1.6 Facteurs génétiques

Des polymorphismes géniques ont été retrouvés dans les 3 principales complications micro-angiopathiques (néphropathie, rétinopathie, neuropathies). Cela impliquerait les gènes responsables de la réponse rénale à l'hyperglycémie par le système rénine-angiotensine : néphropathie et rétinopathie. Des gènes codant pour l'isoforme alpha 1 de la pompe Na<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> -ATPase sont également associés à une diminution constitutionnelle de l'activité rénale, et à un risque de neuropathie. (Raccach, 2004)

En définitive, les mécanismes impliqués dans le développement des complications micro-angiopathiques dans le diabète sont nombreux et complexes. Néanmoins, la lésion fondamentale semble être « l'endothéliopathie » diabétique dont l'hyperglycémie est à l'origine. La diversité des facteurs : métaboliques, vasculaires, facteurs de croissance et facteurs génétiques expliquent la prédisposition ou la protection des patients face à ces complications.

### **2.6.2.2 Complications micro-vasculaires**

Les complications micro-vasculaires touchent la rétine, le rein et les nerfs périphériques. Comme vu précédemment, la durée d'exposition à l'hyperglycémie est le facteur déterminant de leur apparition et développement. Un mauvais contrôle d'une hypertension coexistante peut être un facteur aggravant.

#### 2.6.2.2.1 Rétinopathie

Le diabète de type 2 est la principale cause de cécité dans les pays développés. Il est responsable de 10% des nouveaux cas de cécité et de 20% entre 45 et 74 ans. Elle est plus fréquente dans le diabète de type 1 où 100% des patients sont atteints de rétinopathies après 15 ans de maladie contre 60% des diabétiques de type 2 après 20 ans de maladie.

La glycation des protéines due à l'hyperglycémie entraîne un épaissement de la membrane basale et une réduction du flux sanguin qui va générer la présence de micro-anévrysmes, la sécrétion de VEGF (facteur de croissance angiogénique) et le développement de néo-vaisseaux dans la rétine, puis le vitré. La rupture de ces néo-vaisseaux va entraîner une hémorragie intra-vitréenne et peut entraîner des décollements de la rétine. La prolifération

de ces néo-vaisseaux entraîne la deuxième manifestation clinique majeure de la rétinopathie du diabétique : le glaucome néo-vasculaire.

Il existe différents stades de rétinopathie :

- **Non proliférante** : Elle est caractérisée par une dilatation des capillaires, la présence de micro anévrysmes et d'hémorragies et de rares AMIR (*anomalies micro vasculaires intra rétiniennes*). A ce stade la vision n'est pas altérée, et la prise en charge consiste en une normalisation de la glycémie et un contrôle tensionnel.
- **Pré proliférante, minime, modérée ou sévère, proliférante** : De nombreuses zones d'ischémies, présences d'hémorragies rétiniennes en tâches ou AMIR, présence de néo vaisseaux. Des altérations de la vision sont possibles et se manifestent par une baisse de l'acuité visuelle. Il est possible dans ces cas d'envisager une panphotocoagulation rétienne au laser (PPR) qui a pour objectif de faire régresser la néo vascularisation en périphérie des zones ischémiques et de fixer la rétine.
- **Proliférante compliquée** : Hémorragie du vitré, décollement de rétine. A ce stade l'altération de la vision est systématique et la prise en charge comprend en plus, la chirurgie.
- **Maculopathie minime, modérée ou sévère** : caractérisé par un œdème maculaire, l'altération de la vision est ici aussi systématique.

Ces complications étant réellement préjudiciables pour le patient il est essentiel de les prévenir et donc que les patients diabétiques soient suivis régulièrement par un ophtalmologue (au diagnostic puis une fois par an). Il s'agit de suivre l'acuité visuelle, la pression intraoculaire, le cristallin, le fond d'œil et d'effectuer une angiographie si des lésions sont constatées sur le fond d'œil. Si la rétinopathie est diagnostiquée, les principaux moyens de prise en charge sont la normalisation glycémique qui ralentira ou évitera la prolifération dans les formes débutantes non proliférantes. Il faut contrôler les facteurs aggravant tels que l'hypertension et arrêter le tabac.

La panphotocoagulation au laser est recommandée sans caractère d'urgence dès l'apparition de néo-vaisseaux et lors des formes proliférantes avérées. Elle permet la réduction des nouveaux vaisseaux et nécessite 6 à 8 séances en ambulatoire selon le cas. Cette technique a révolutionné la prise en charge des cas de rétinopathies puisqu'elle a réduit de plus de 50% le risque de cécité. De plus elle a permis une régression des néo-vaisseaux dans 90% des cas (Hafsi).

#### 2.6.2.2.2 Neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est une complication qui apparaît plutôt tardivement (après la rétinopathie). Néanmoins il est possible de l'observer assez précocement après le

diagnostic du diabète de type 2 en raison des longues périodes d'hyperglycémies asymptomatiques fréquentes chez les patients. La prévalence varie de 10% à 60% selon les études et les critères retenus. On peut considérer qu'à 20 ans de diabète 50% des patients sont touchés (Racah, 2004).

A exposition identique à l'hyperglycémie, l'expression de la neuropathie est très variable en raison de facteurs favorisant qui ont pu être identifiés :

- Grande taille
- Tabagisme
- Age
- Artérite des membres inférieurs
- Carences nutritionnelles, vitaminiques
- Alcool (Young, 2011).

La gravité de la neuropathie dépend de ses conséquences sur le plan clinique. Il existe différentes sortes de neuropathies :

*Tableau I : Classification de la neuropathie diabétique*

<b>Neuropathie sensorimotrice</b>
Polynévrite sensitive distale symétrique
Mononévrite (paralysie oculomotrice)
Polynévrite
Polyradiculopathie thoracique
<b>Neuropathie autonome</b>
Neuropathie cardiaque autonome
Neuropathie vasomotrice
Dysrégulation de la sudation
Neuropathie autonome gastro-intestinale <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastroparésie</li> <li>- Alternance diarrhée/constipation</li> <li>- Incontinence fécale</li> </ul>
Neuropathie autonome génito-urinaire <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysfonction vésicale</li> <li>- Dysfonction sexuelle, trouble de l'érection</li> </ul>

La forme la plus répandue est la polynévrite symétrique distale qui concerne plus de 40% des diabétiques de plus de 25 ans d'évolution. Elle est progressive et la régression est

rare même en cas de normalisation glycémique. Elle se manifeste principalement par des paresthésies distales (orteils et plante des pieds +++), par une hypoesthésie ce qui signifie par exemple qu'une plaie reste indolore, et enfin par des douleurs neuropathiques qui peuvent être atroces.

La plupart des lésions sont situées au niveau distal des nerfs du membre inférieur et résultent d'un phénomène ischémique (microangiopathie) mais également d'une « toxicité glucidique » affectant les neurones et des cellules constituant la fibre nerveuse. Ces perturbations n'impliquent pas de lésions centrales telles que des troubles de la mémoire, et se manifestent par des troubles sensoriels notamment au niveau du pied, ou des douleurs neuropathiques. Les paresthésies et hypoesthésie limitent le ressenti des blessures au pied par exemple, ainsi que leur cicatrisation. Cela peut avoir des conséquences graves pouvant aller jusqu'à l'amputation.

Le traitement le plus efficace reste la prévention et donc la normalisation glycémique la plus précoce possible. Il est aussi important de réduire les facteurs de risques cités précédemment (alcool, tabac,...). Ce point doit être abordé régulièrement lors des échanges avec le patient et si possible, effectuer un examen des pieds au moyen d'un monofilament de nylon : il s'agit d'exercer une pression en différents endroits de la voûte plantaire et de comptabiliser le nombre d'applications détectées.

Dans le cas des **douleurs neuropathiques**, les patients sont traités par certains antiépileptiques (gabapentine, prégabaline), certains antidépresseurs (tricycliques, fluoxétine, paroxétine, duloxétine) ou encore par des phénothiazines.

#### 2.6.2.2.3 Néphropathie diabétique

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale en Europe. La néphropathie ne concernera que 30% des patients à exposition hyperglycémique égale (Raccach, 2004).

La néphropathie diabétique est une atteinte glomérulaire se manifestant par une augmentation de la pression intra glomérulaire secondaire à la souffrance endothéliale décrite précédemment. A court terme, les glomérules filtrent mieux mais progressivement le filtre s'altère et laisse passer de plus en plus d'albumine : le glomérule se sclérose et le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminue. Les deux principaux marqueurs de l'insuffisance rénale sont alors détectable : réduction de la DFG et microalbuminurie (30mg/jour) qui peut aller jusqu'à la macroalbuminurie ou protéinurie (300mg/jour) marquant l'accélération de la dégradation des fonctions rénales.

Le diagnostic de la néphropathie diabétique est posé dès lors qu'on est en présence d'une rétinopathie (preuve de l'exposition à une hyperglycémie prolongée) et d'une albuminurie qui augmente progressivement après plusieurs examens successifs.

La classification des néphropathies diabétiques décrit 5 stades :

- Stade 1 : Hypertrophie rénale, hyperfiltration glomérulaire : à ce stade l'albuminurie est normale de même que la pression artérielle. Elle est caractérisée par une augmentation de la filtration glomérulaire de l'ordre de 20% et se manifeste dans l'année après le diagnostic.
- Stade 2 : Phase silencieuse. Elle apparaît 2 à 6 ans après le diagnostic et est caractérisée par des valeurs biologiques normales voir une légère augmentation de la filtration glomérulaire.
- Stade 3 : Néphropathie incipiens. La microalbuminurie apparaît avec des dosages allant de 30 à 300 mg/jour. Il peut y avoir une légère hypertension et la DFG reste normale. Cette phase est présente de 7 à 15 ans après le diagnostic.
- Stade 4 : Néphropathie. Présence d'une protéinurie associées à une hypertension et un DFG abaissé sans traitement. 15 à 20 ans après le diagnostic.
- Stade 5 : Insuffisance rénale. Protéinurie et hypertension associé à un DFG abaissé à effondré selon le stade de l'insuffisance rénale.

Le traitement de la néphropathie au stade microalbuminurie consiste à contrôler rigoureusement le diabète et l'hypertension (sartan de préférence dans le cas d'un diabète de type 2) et à réduire l'apport protidique alimentaire. Au stade de la macroalbuminurie la priorité absolue est le contrôle tensionnel avec pour objectif <130/80 mmHg. Association Sartan ou IEC avec un diurétique thiazidique et/ou un bêtabloquant et/ou un inhibiteur calcique. Il y sera associé un régime hypoprotidique. Enfin, dans le cas de l'insuffisance rénale terminale, l'hémodialyse reste une des seules alternatives avec une éventuelle greffe de rein.

### **2.6.2.3 Complications macro-vasculaires**

Les principales formes de macroangiopathie (athéromatose) sont l'atteinte coronarienne (aboutissant potentiellement à l'infarctus du myocarde), l'accident vasculaire cérébral et l'artériopathie des membres inférieurs. La prévention cardiovasculaire est un enjeu majeur dans le diabète de type 2 : trois quart des patients mourront d'une cause cardiovasculaire, la moitié d'un infarctus du myocarde. Le risque cardiovasculaire est multiplié par 2 à 3 par le diabète, indépendamment des autres facteurs de risques comme le taux de LDL-cholestérol, de HDL-cholestérol, l'hypertension ou le tabac. (Young, 2011)

Le sur-risque cardiovasculaire chez le diabétique s'explique d'une part par l'hyperglycémie chronique mais également par le fait que les particules de LDL-cholestérol

(*Low Density Lipoprotein*), largement impliquées dans la physiopathologie athéromateuse, sont qualitativement modifiées chez le diabétique : plus petites, plus denses, riches en triglycérides et plus oxydées, elles sont particulièrement athéromateuses (Vergès, 2004).

L'atteinte des artères cérébrales peut conduire à l'AVC qui survient 2 fois plus souvent chez le diabétique. Le risque d'artériopathie des membres inférieurs est multiplié par 5 à 10.

### Traitement

La prévention est essentielle, primaire ou secondaire (avant ou après l'apparition d'un problème cardiovasculaire).

#### 1) Contrôle glycémique

Le contrôle glycémique précoce et intensif a démontré des résultats importants sur la prévention du risque cardiovasculaire : dans le cadre de l'étude UKPDS 35, la baisse de 1% de l'HbA1c a été associée à la réduction de la mortalité liée au diabète de -21%, à la baisse de survenue d'un IDM de -14%, à la diminution du nombre d'AOMI de -43% (Stratton IM et Adler AI et Neil HA, 2000). Néanmoins les études ADVANCE, ACCORD et VADT suggèrent qu'en dessous de 7% d'HbA1c, le bénéfice à long terme est faible alors que les risques (hypoglycémies) deviennent importants.

#### 2) Activité physique

L'étude franco-irlandaise PRIME a réussi à montrer qu'une augmentation de l'activité physique quotidienne correspondant à 30 minutes de marche rapide était associée à une diminution de 11% du risque relatif d'événements coronariens chez les individus ne pratiquant pas d'activité d'intensité élevée (Oppert JM, 2004).

#### 3) Contrôle lipidique

Des objectifs de LDL-cholestérol ont été définis par la HAS, spécifiques aux diabétiques et dépendant des facteurs de risques cardiovasculaires associés :

- < 1,9 g/L est réservé aux patients sans autres facteurs de risque, sans microangiopathie (sans signe de rétinopathie et sans microalbuminurie) et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans ;
- < 1,6 g/L chez les patients diabétiques présentant un facteur de risque associé ;
- < 1,0 g/L chez les patients présentant un facteur de risque CV et ayant moins de 40 ans, sans facteurs de risque associés chez les patients de plus de 40 ans ;
- < 0,7 g/L chez les patients en prévention secondaire ou à risque équivalent : patients ayant une atteinte rénale (albuminurie > 300 mg/24h ou DFG < 60 mL/min) ou patients ayant un diabète accompagné d'au moins 1 facteur de risque CV et de plus de 40 ans.

Facteurs de risque :

- 1) Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce - Infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin
- 2) Antécédents familiaux d'AVC constitué avant 45 ans
- 3) Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
- 4) Hypertension artérielle permanente traitée ou non
- 5) HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe
- 6) Microalbuminurie (>30 mg/24 heures)
- 7) Age : homme de 50 ans ou plus, femme de 60 ans ou plus

Facteur protecteur : HDL-cholestérol  $\geq$  0,60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors "un risque" au score de niveau de risque

Pour atteindre ces objectifs, il est recommandé en première ligne des mesures hygiéno-diététiques, si cela ne suffit pas il faut instaurer un traitement hypolipémiant : statine en première intention puis mise en place d'une association avec l'ezetimibe en deuxième intention. Le plus haut niveau de preuve est actuellement obtenu avec la simvastatine, la pravastatine, l'atorvastatine puis l'association de la simvastatine à l'ezetimibe en deuxième intention.

#### **2.6.2.4 Le pied du diabétique**

Un diabétique sur 10 subira dans sa vie une amputation d'un orteil. 10 000 amputations ont lieu chaque année en France dont on estime que la moitié pourrait être évitée. Il s'agit donc d'un problème de santé publique important autant en termes financier qu'en termes de qualité de vie du patient.

Deux complications du diabète, la neuropathie et l'artériopathie, sont à l'origine de lésions podologiques. Les lésions sont soit un mal perforant plantaire (neuropathie pure) ou des ischémies aiguës de l'orteil (artériopathie). Des complications infectieuses peuvent également s'ajouter à ce processus ce qui constitue un facteur aggravant.

La meilleure arme contre le pied du diabétique reste la prévention. Ce qui consiste à limiter le risque de lésion au pied et au dépistage régulier par le médecin d'une éventuelle neuropathie. Une visite annuelle chez le podologue est également vivement recommandée.

## **2.7 Traitements du diabète de type 2 disponibles à ce jour**

### **2.7.1 Rationnel du traitement**

Le diabète est une maladie qui n'est pas douloureuse ou invalidante en soit, mais c'est une maladie chronique dont on ne guéri pas pour l'instant. Partant de ce postulat, l'objectif du

traitement sera de contrôler l'évolution de la maladie et ainsi éviter ou du moins de minimiser le risque de complication micro et macro vasculaire. Pour cela, la prise en charge du diabète de type 2 comporte 2 axes principaux :

- Prise en charge non médicamenteuse
- Prise en charge médicamenteuse

Le contrôle de l'évolution du diabète passe par la gestion de l'hyperglycémie chronique à l'origine des complications cardiovasculaire, mais surtout de l'augmentation progressive de la résistance à l'insuline. Les objectifs thérapeutiques sont définis par un taux d'HbA1c cible.

#### Qu'est-ce que l'HbA1c et pourquoi est-elle un indicateur pertinent ?

L'HbA1c est l'abréviation pour hémoglobine glyquée. L'hémoglobine, comme de nombreuses protéines, se lie au glucose présent dans le sang. L'étude de l'HbA1c consiste à mesurer le pourcentage d'hémoglobine liée au glucose. La durée de vie moyenne des globules rouges étant d'environ 120 jours, le taux d'hémoglobine glyquée permet d'avoir une vision claire de la glycémie sur les 2-3 mois précédent la mesure et constitue donc un indicateur fiable dans le traitement du diabète de type 2. Cependant elle n'est pas considérée comme un indicateur de diagnostic du diabète, mais comme un indicateur de suivi.

#### Objectifs thérapeutiques (Recommandation HAS 2013)

La première recommandation de la HAS concernant le traitement du diabète de type 2 est de l'adapter selon l'individu. Cela prend en compte l'âge et les diverses comorbidités de chaque patient. Le traitement du diabète de type 2 doit être individualisé. Par exemple dans le cas d'un patient âgé et « malade », un objectif de 6,5% d'HbA1c impliquerait un traitement intensif et augmenterait le risque d'hypoglycémie qui serait plus péjoratif sur l'état de santé du patient que bénéfique sur le plan cardiovasculaire. A contrario, un diabétique jeune et en pleine forme a tout intérêt à avoir des objectifs ambitieux d'HbA1c, car il souffrira moins du risque d'hypoglycémie, mais surtout parce qu'il est essentiel de freiner l'évolution de la maladie qui a potentiellement encore de nombreuses années devant elle (voir tableau II).

*Tableau II: Objectifs glycémiques selon le profil du patient*

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

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

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

### **2.7.2 Prise en charge non médicamenteuse**

La première étape dans la prise en charge du diabète est la mise en place de règles hygiéno-diététiques. Il est essentiel d'établir un diagnostic des habitudes du patient sur le plan alimentaire et sportif afin d'établir un plan réaliste de ce qui peut être mis en place sur le long terme. D'une manière générale il est recommandé :

#### 1) De l'activité physique :

- Intérêt : Pratiquée de manière régulière, elle permet d'améliorer les paramètres métaboliques, d'améliorer les chiffres tensionnels à l'effort, d'augmenter la masse maigre et de diminuer la masse grasse.
- Type d'exercices recommandés : activité d'endurance 30 minutes par jour.

La pratique régulière d'une activité physique a démontré une baisse de -0,6% de l'HbA1c (Coupez L, 2016) et une augmentation de la sensibilité à l'insuline (Mourier A et Gautier JF et De Kerviler E, 1997).

#### 2) Une bonne hygiène alimentaire :

Le régime de base à adopter en cas de surcharge pondérale est un régime hypocalorique équilibré, sans sucre d'absorption rapide.

Ces mesures sont essentielles pour maintenir un bon équilibre glycémique et doivent dans l'idéal être mises en place dès le diagnostic du diabète de type 2. Une équipe pluridisciplinaire est nécessaire à la mise en place de ces mesures : diététicien, infirmière, psychologue, éducateur sportif sont autant de professionnels essentiels à l'éducation du patient.

### **2.7.3 Prise en charge médicamenteuse**

Les mécanismes intervenant dans la régulation de la glycémie étant nombreux et complexes, les voies de métabolismes ciblées par les thérapies actuelles le sont donc aussi. Les traitements choisis pour normaliser la glycémie chez le patient doivent tenir compte du déséquilibre propre au patient, mais aussi de ses habitudes de vie afin de gérer au mieux les éventuels effets indésirables. La prise en charge suit des recommandations bien établies et consiste souvent en l'association de plusieurs médicaments aux mécanismes d'action complémentaires, afin d'atteindre les valeurs cibles d'HbA1c et de les maintenir dans le temps.

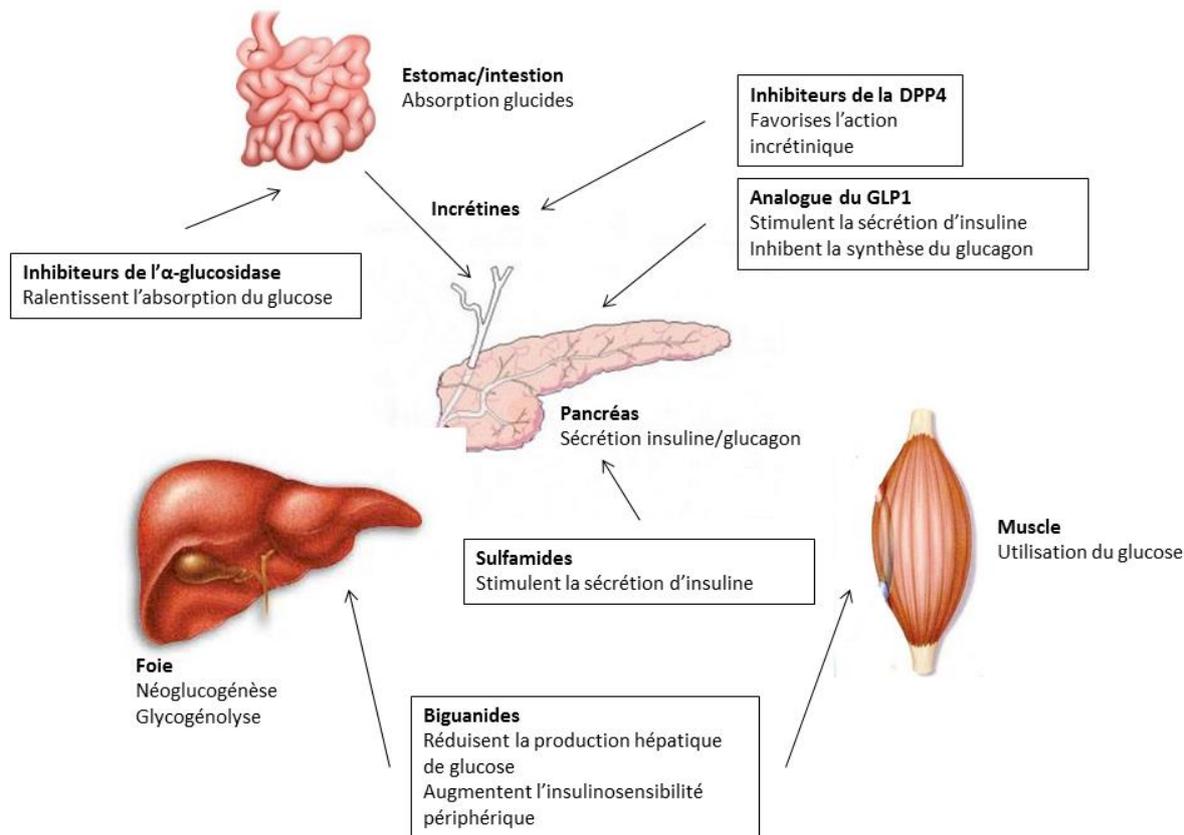


Figure 9: Mécanismes d'action des antidiabétiques oraux actuellement disponibles sur le marché en France

### 2.7.3.1 Les biguanides

Les biguanides constituent la pierre angulaire du traitement du diabète de type 2 depuis 1959 en France (HAS16). Cette classe thérapeutique comportait à l'origine trois molécules : la phenformine, la buformine et la metformine. Les deux premières ont été retirées du marché dans les années 70 pour des raisons de pharmacovigilance : un taux important d'acidose lactique avait été observé, effet indésirable particulièrement grave puisqu'il entraîne le décès dans la moitié des cas.

Aujourd'hui c'est donc la metformine qui représente cette classe. Le mécanisme d'action est longtemps resté un mystère, même si plusieurs effets principaux ont pu être observés. La metformine augmenterait l'insulino-sensibilité par l'augmentation de l'expression des récepteurs à l'insuline. Mais son action principale serait la baisse de la production hépatique de glucose. Le mécanisme a été décrit par une équipe de chercheur de l'INSERM/CNRS en 2010. D'après ces recherches, la metformine agirait par une inhibition partielle de la chaîne respiratoire mitochondriale à l'origine de la production d'énergie sous forme d'adénosine-triphosphate (ATP). La réduction de production d'ATP, et donc la diminution d'énergie disponible, conduit à l'inhibition de la voie enzymatique de l'AMP kinase responsable de la synthèse hépatique du glucose. Cette action sur la voie AMP kinase

semblerait avoir d'autres propriétés dans l'organisme et notamment sur la baisse des complications cardiovasculaires (Viollet B et Guigas B et Sanz Garcia N, 2012).

La metformine est indiquée et recommandée en première intention dans le traitement du diabète de type 2, lorsque l'exercice physique et les mesures diététiques appropriées ne suffisent plus à la normalisation de la glycémie.

### Intérêts du traitement

La metformine est en mesure de baisser le taux d'HbA1c d'environ 1%, et permet de normaliser la glycémie dans la plupart des diabètes débutant. La metformine est actuellement le seul traitement dans le diabète de type 2 à avoir démontré une réduction de la survenue d'événements cardiovasculaires. En effet, dans l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), l'administration de metformine en monothérapie a permis une réduction de 12 % du critère composite d'efficacité combinant complications macro-vasculaires et micro-vasculaires. Dans un sous-groupe de patients en surpoids, une réduction significative de la mortalité totale a été observée. Autre avantage, la metformine n'entraîne pas de prise de poids et n'implique pas d'hypoglycémies.

### Risques du traitement

Les principaux effets indésirables provoqués par la metformine sont d'ordres gastro-intestinaux : nausées, vomissements, flatulences et diarrhées. Les diarrhées sont la principale cause d'intolérance et d'arrêt de traitement par metformine. L'effet indésirable le plus grave est l'acidose lactique. Néanmoins il est très rare et généralement consécutif du non-respect des contre-indications du traitement ou des précautions d'emplois :

- En cas d'insuffisance rénale sévère
- En cas de maladie aiguë pouvant provoquer une insuffisance rénale
- En cas d'insuffisance hépatique, état d'ivresse, alcoolisme
- En cas d'insuffisance cardiaque ou respiratoire, ou en cas d'IDM récent.

## **2.7.3.2 Insulino-sécréteurs**

### **2.7.3.2.1 Les sulfamides hypoglycémiantes ou sulfonylurées**

Les sulfamides hypoglycémiantes agissent au niveau pancréatique par antagonisme sur les canaux potassiques ATP dépendants. En bloquant ces canaux, ils provoquent l'ouverture des canaux calciques et un afflux de calcium dans les cellules  $\beta$  pancréatiques provoquant une libération d'insuline. Il faut donc forcément un pool basal d'insuline pour que les sulfamides hypoglycémiant puissent être efficaces, ils ne favorisent pas la synthèse d'insuline.

*Tableau III: Les sulfamides hypoglycémiantes*

	<b>DCI</b>	<b>Spécialité</b>
<b>Sulfamides de 1ère génération</b>	Carbutamide	Glucidoral®
<b>Sulfamides de 2<sup>ème</sup> génération</b>	Glibenclamide	Daonil®, Hémi-Daonil®, Miglucan®, Euglucan®
	Glibornuride	Glutril®
	Glipizide	Glibénèze®, Minidiab®, Ozidia®
	Gliclazide	Diamicron®
<b>Sulfamide de 3<sup>ème</sup> génération</b>	Glimépiride	Amarel®

Les sulfamides hypoglycémisants sont indiqués et recommandés en 2<sup>ème</sup> intention dans le traitement du diabète de type 2 en association avec la metformine lorsque celle-ci en monothérapie ne suffit plus à la normalisation de la glycémie. Les sulfamides hypoglycémisants sont également indiqués en monothérapie en cas d'intolérance à la metformine. Ils peuvent être pris en association avec la metformine et un inhibiteur de la DPP4 en trithérapie ou encore en association aux analogues du GLP1 et de l'insuline.

#### Intérêt du traitement

L'instauration d'un sulfamide hypoglycémiant permet d'abaisser l'hémoglobine glyquée.

#### Risques du traitement

Leur action n'étant pas liée à la prise alimentaire et aux variations de la glycémie, la sécrétion d'insuline se fait en continue et major le risque de survenue d'hypoglycémie. Si l'on prend l'exemple du gliclazide qui est aujourd'hui le sulfamide le plus largement prescrit, la fréquence des hypoglycémies est de 38 % à 53 % selon la posologie (de 30 mg /jour à 120 mg/jour). Les hypoglycémies sévères sont moins fréquentes (2,7% avec 120 mg/jour contre 1,5% à 30 mg/jour) mais peuvent avoir de lourdes conséquences notamment sur le plan cérébral (The ADVANCE Collaborative Group, 2008).

Le risque d'hypoglycémie est majoré chez les personnes âgées et atteintes d'insuffisance rénale. La survenue des hypoglycémies va également varier selon les habitudes de vie de chaque patient comme le rythme de prise alimentaire, l'exercice physique, la prise de boissons alcoolisées ou encore la prise concomitante de médicaments potentialisateurs comme les fluconazole, les IECs ou le phenylbutazone. Il a également été rapporté une prise de poids lors d'un traitement par sulfamide hypoglycémisants.

#### 2.7.3.2.2 Les glinides

Le mécanisme d'action des glinides est similaire aux sulfamides hypoglycémiant, il provoque la fermeture des canaux potassiques ATP dépendant mais agit sur un récepteur différent. Le répaglinide (Novonorm®) est aujourd'hui le seul représentant de cette classe thérapeutique. Sa demi-vie courte (<1 h) permet une action ciblée en postprandiale. Sa posologie varie de 1 à 3 comprimés par jour après les repas pour gérer les pics hyperglycémiques suivant les repas.

#### Intérêt du traitement

Il intègre la prise en charge comme variable d'ajustement en postprandiale et a une efficacité proche de celle des sulfamides à dose maximale. De par leur mode d'action similaire, l'association des glinides aux sulfamides n'a pas d'intérêt thérapeutique. Aucune étude n'a permis d'établir un intérêt sur les complications du diabète de type 2.

#### Risques du traitement

Les études montrent que la survenue des hypoglycémies était moins fréquente sous glinide que sous sulfamide hypoglycémiant. La maîtrise des épisodes hypoglycémiques tient principalement de la bonne éducation thérapeutique du patient et de la bonne prise du traitement après le repas.

#### **2.7.3.3 Les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase**

Les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase vont diminuer l'absorption du glucose par les intestins par inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase, enzyme responsable de la dégradation de l'amidon en oses simples. Les représentants de cette classe thérapeutique sont le Glucor® et le Diastabol® et leurs génériques. Ils sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2 en monothérapie en cas d'intolérance à la metformine et si le risque d'hypoglycémie sous sulfamides hypoglycémiant est préoccupant. Ils peuvent également être associés à la metformine, aux sulfamides hypoglycémiant et aux inhibiteurs de la DPP4 en bi- ou en tri-thérapie orale.

#### Intérêt du traitement

Ils ont une action sur la normalisation glycémique et permettent une réduction de l'HbA1c de l'ordre de 0,5 %. Leur action se situe en postprandiale et peuvent être une variable d'ajustement des autres thérapies orales. Les recommandations de traitement les positionnent néanmoins en dernière ligne de traitement après toutes les autres alternatives orales.

#### Risque du traitement

Les principaux problèmes de tolérance sont d'ordre digestif avec la survenue de flatulences, de diarrhées, d'inconfort intestinal ou de météorisme. La fréquence de survenue de l'ordre de

30% couplés à un intérêt thérapeutique faible justifie aujourd'hui leur place dans les recommandations de traitement et fait qu'ils sont relativement peu prescrits.

#### **2.7.3.4 Les inhibiteurs de la DPP4**

Les inhibiteurs de la DPP4, agissent comme leur nom l'indique par inhibition de l'enzyme DPP4 pour *Dipeptidyl peptidase 4*. Le glucose issu de l'alimentation stimule au niveau de l'intestin la sécrétion des incrétines (GIP et GLP1), ces incrétines vont agir au niveau des cellules  $\alpha$  et  $\beta$  du pancréas, et augmenter la sécrétion de l'insuline et diminuer le glucagon. La DPP4 est une enzyme naturellement présente qui dégrade ces incrétines, l'objectif des traitements par inhibition de la *Dipeptidyl peptidase 4* est d'augmenter la concentration en incrétine et leur action, c'est-à-dire de favoriser la réponse incrétinique lors de l'ingestion de glucose par voie orale.

*Tableau IV: Les inhibiteurs de la DPP4 commercialisés en France en 2016*

<b>DCI</b>	<b>Spécialité</b>
Sitagliptine	Januvia®
Vildagliptine	Galvus®
Saxagliptine	Onglyza®

Les inhibiteurs de la DPP4 sont indiqués en 2<sup>ème</sup> intention dans le traitement du diabète de type 2 en association avec la metformine lorsque la survenue d'hypoglycémie ou la prise de poids sont préoccupantes sous sulfamides hypoglycémifiants. Ils peuvent également être prescrits en trithérapie avec metformine et sulfamide ou insuline.

A noter que des spécialités associant la metformine aux inhibiteurs de la DPP4 dans un seul comprimé existent (Janumet® : Sitagliptine 50mg/Metformine 1000mg ; Eucreas® : Vildagliptine 50mg/ Metformine 1000mg ; Komboglyze® : Saxagliptine 2,5mg/Metformine 1000mg).

#### Intérêt du traitement

Dans toutes les études cliniques comparant l'efficacité des différents inhibiteurs de la DPP4 et des sulfamides hypoglycémifiants, il n'y a pas eu de différence significative d'efficacité sur la baisse d'HbA1c. Par ailleurs il n'y a pas eu non plus de différence significative entre les différents inhibiteurs de la DPP4. La baisse a été de 0,6% en moyenne et varie selon l'ancienneté du diabète et les taux d'HbA1c à l'inclusion dans les études. (Scheen AJ et Charpentier G et Ostgren CJ, 2010)

L'intérêt majeur de ces traitements par rapport aux sulfamides hypoglycémifiants tient dans leur bonne tolérance. En effet, dans les études comparatives on observe 3 à 4 fois moins

d'hypoglycémies. Ceci s'explique par le mode d'action qui tient compte de la prise alimentaire et donc une sécrétion d'insuline en adéquation avec les besoins du patient. De plus la prise d'un inhibiteur de la DPP4 n'a pas d'incidence sur la prise de poids.

Une étude observationnelle montre que la durée de maintien sous traitement est supérieure (2 fois plus longue) sous metformine/DPP4 (sitagliptine) que sous metformine/sulfamide (Valensi P et de Pouvourville G et Bernard N, 2015).

Les dernières données de tolérance issues des études SAVOR et TECOS concernant respectivement la saxagliptine et la sitagliptine rapporte un bon profil de tolérance cardiovasculaire sous ces deux traitements, il n'y a pas eu plus d'évènements cardiovasculaires recensés que sous placebo (Green JB, 2013) (Krempf, 2013). Les résultats sont à nuancer dans le cas de la saxagliptine puisque dans l'étude SAVOR, plus de patients ont été hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans le bras traité.

#### Risques du traitement

Les inhibiteurs de la DPP4 sont des traitements très bien tolérés et ne provoquant que peu d'effets indésirables fréquents (hypoglycémies). Le seul effet indésirable grave associé aux inhibiteurs de la DPP4 est la pancréatite qui est survenue dans de rares cas. Dans les études récentes telles que TECOS, il n'y a pas eu de différence significative sur l'apparition de pancréatites versus placebo (Green JB, 2013).

#### **2.7.3.5 Les incrétino-mimétiques**

Les incrétino-mimétiques sont des agonistes ou des analogues de la GLP1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) endogène. A l'inverse de la GLP-1 endogène, ces analogues sont résistants à la dégradation rapide par l'enzyme DPP4, ce qui permet de maintenir un taux efficace d'incrétine et donc la sécrétion d'insuline. Le GLP-1 a également une action extra-pancréatique et permet de ralentir la vidange gastrique, une inhibition de la synthèse hépatique du glucose et une réduction de la prise alimentaire.

Tableau V : Incréтинаux-mimétiques commercialisés en France en 2016

DCI	Spécialité
Exénatide	Byetta®
Liraglutide	Victoza®
Exénatide, forme LP	Bydureon®
Dulaglutide, forme LP	Trulicity®

Les analogues du GLP1 sont indiqués dans la normalisation de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2. Les recommandations de la HAS positionnent les

incrétino-mimétiques en association à la metformine lorsque les sulfamides ne sont pas tolérés ou lorsque la survenue d'hypoglycémie est préoccupante et si l'écart à l'objectif d'HbA1c est supérieur à 1%.

#### Intérêt du traitement

Les études contrôlées versus placebo de l'exenatide ont inclus 144- patients et ont démontré une baisse de l'HbA1c de 0,59 % à 0,89 % selon la posologie. Il n'y a pas de prise de poids sous incrétinaux-mimétiques, il est même souvent observé une baisse du poids de 2 à 3 kg.

#### Risques du traitement

Les principaux effets indésirables rapportés sont d'ordre gastro-intestinal (nausées, vomissements, diarrhées) et sont très fréquents ce qui peut poser des problèmes pour le suivi à long terme du traitement. La voie d'administration en injection sous-cutanée est plus invasive que la voie per os des autres traitements, et peut être à l'origine de réactions au site d'injection. La posologie de de Byetta® et Victoza® de 2 ou 1 injections par jour est particulièrement contraignante. Ce problème a été résolu dans les formes LP Bydureon® et Trulicity® avec une injection hebdomadaire, ce qui était un inconvénient de traitement peut devenir un atout d'observance avec moins de risques d'oublier des prises médicamenteuses.

#### **2.7.3.6 Les insulines**

L'insuline de synthèse est utilisée dans la normalisation de la glycémie chez les patients diabétiques de type 2 lorsque les thérapies orales (metformine/sulfamides/inhibiteurs de la DPP4) ne suffisent plus à atteindre les objectifs d'HbA1c. Il existe différents types d'insulines de synthèse : les insulines rapides qui agissent vite, fort et peu de temps ; et les insulines lentes ou basales qui agissent plus longtemps.

Les premières insulines développées ont été les insulines rapides, puis ont suivi les analogues de l'insuline rapide qui ont permis d'agir plus vite que les premières. Les analogues de l'insuline rapide sont administrés de préférence juste avant un repas afin de gérer le pic glucidique postprandial.

Les insulines lentes ont permis d'atteindre des durées d'action allant de 12 à 24 h grâce à des modifications de leur structure qui varient selon les spécialités. Les insulines lentes sont en générales les premières à être instaurées, en association ou non à des thérapies orales. Elles peuvent également être associées à des analogues des insulines rapides afin d'optimiser la prise en charge du patient.

Les insulines rapides et les insulines NPH ne sont plus prescrites aujourd'hui.

Tableau VI : Insulines commercialisées en France en 2016

Type d'insuline	Spécialité	Laboratoire
Insuline rapide	Actrapid®	Novo Nordisk®
	Umuline Rapide®	Lilly®
	Insuman Rapid®	Sanofi®
Analogue de l'insuline rapide	Novorapid®	Novo Nordisk®
	Humalog®	Lilly®
	Apidra®	Sanofi®
Insulines NPH	Insulatard®	Novo Nordisk®
	Umuline NPH®	Lilly®
	Insuman Basal®	Sanofi®
Insuline glargine (lente)	Lantus®	Sanofi®
Insuline detemir (lente)	Levemir®	Novo Nordisk®

Une nouvelle génération d'insuline lente a été développée et a obtenu un avis favorable des autorités européennes de santé en 2014 pour leur commercialisation. Il s'agit de l'insuline degludec qui aurait une durée d'action allant jusqu'à 48h. Les principaux intérêts de la nouvelle génération sont de permettre une plus grande souplesse dans le rythme d'injection de l'insuline et de diminuer le risque d'hypoglycémie par une action plus stable dans le temps, des nouvelles données présentées lors du congrès de l'ADA en 2017 l'ont d'ailleurs confirmé.

### Risques du traitement

Les principaux effets secondaires rencontrés avec un traitement par insuline sont les hypoglycémies qui sont fréquentes. La mise en place d'un traitement par insuline nécessite une éducation thérapeutique rigoureuse du patient qui doit être alerté du risque d'hypoglycémie et doit tester sa glycémie régulièrement afin de limiter ce risque. Les variations dans le quotidien du patient (prise alimentaire irrégulière ou activité sportive intense) majorent le risque de survenu d'hypoglycémie et rendent le traitement par insuline toujours délicat. Néanmoins le traitement par insuline est aujourd'hui incontournable lorsque l'échec des traitements oraux est constaté.

#### **2.7.4 Stratégie de prise en charge du diabète de type 2**

- Première ligne de traitement

Lors du diagnostic du diabète de type 2, le premier traitement mis en place est presque systématiquement la metformine conformément aux recommandations de la HAS. Sauf cas d'intolérance, la metformine sera administrée assez rapidement à 2 g par jour, maximum 3g même si des études montrent que le rapport gain sur la normalisation glycémique / augmentation des effets indésirables est beaucoup moins intéressant entre 2 et 3g. La metformine permettra dans de nombreux cas de maintenir le patient à l'objectif plusieurs années, certains patients ne passeront même jamais à une autre ligne de traitement.

- Deuxième ligne de traitement

Dans la plupart des cas, le diabète étant une maladie évolutive en fonction de l'augmentation de l'insulino-résistance et donc des fonctions pancréatiques, une deuxième ligne de traitement sera mise en place. A ce stade les recommandations de la HAS recommandent l'introduction d'un sulfamide hypoglycémiant si l'écart à l'objectif d'Hba1c est inférieur à 1%. Si le risque d'hypoglycémie est préoccupant alors l'association à un inhibiteur de la DPP4 est recommandée.

- Troisième ligne de traitement :

Si le diabète se dégrade encore, un nouveau traitement est mis en place. Plusieurs possibilités existent à ce stade et les pratiques diffèrent selon les médecins et les patients traités. La première consiste à l'introduction d'un troisième antidiabétique oral : sulfamide hypoglycémiant ou glitpine selon le traitement introduit en deuxième ligne. La trithérapie d'ADO représente la majorité des cas à l'heure actuelle. Une autre solution qui gagne du terrain et l'introduction d'un inhibiteur de la GLP1, qui est recommandée par la HAS lorsque l'écart à l'objectif d'HbA1c est supérieur à 1%.

- Quatrième ligne de traitement :

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

#### **2.7.5 Conclusion sur la prise en charge du diabète de type 2**

En l'absence de moyens permettant de guérir définitivement le diabète de type 2, l'objectif de la prise en charge est donc de prévenir le risque cardiovasculaire et la surmortalité qui en découle par la normalisation glycémique.

Pour cela il y a deux points essentiels à retenir :

- **La prise en charge doit être multifactorielle : médicamenteuse et non médicamenteuse.** L'étude Steno-2 (Gaede, 2008) l'illustre parfaitement : le groupe de patients bien encadrés sur le plan diététique et activité physique a vu son risque cardiovasculaire diminué de 50 % par rapport au groupe de patient traité de manière conventionnelle.
- **La prise en charge doit être individualisée** selon le profil du patient (âge, états général,...)

### **3 Les inhibiteurs de la SGLT2**

#### **3.1 L'émergence d'une nouvelle classe de traitements antidiabétiques oraux**

Comme nous l'avons vu dans la première partie, de nombreux mécanismes d'action ont déjà été explorés afin de maîtriser la glycémie : l'absorption intestinale, la synthèse hépatique, le métabolisme pancréatique et enfin son utilisation musculaire. Un autre pan du métabolisme glucidique n'était jusqu'alors pas pris pour cible thérapeutique dans le traitement du diabète de type 2 : sa réabsorption au niveau rénal. C'est désormais chose faite avec les inhibiteurs de la SGLT2 que nous allons largement développer dans cette partie. Quelles sont les promesses de cette nouvelle classe thérapeutique sur le plan médical ?

#### **3.2 Physiologie rénale**

Commençons par un rappel de la physiologie rénale. Le rein assure de nombreuses fonctions :

- Maintien de l'équilibre hydro-électrique, donc du volume et de la composition électrique des liquides de l'organisme.
- Elimination des déchets de l'organisme sous forme d'urée, de créatinine et d'acide urique pour les dégradations endogènes ; et de l'élimination des composés exogènes (toxiques et médicaments).
- Production de rénine, d'érythropoïétine, de 1.25 dihydroxycholecalciferol, de prostaglandine et de kinine.
- Participation à la néoglucogénèse à partir d'acides aminés et d'acide lactique.

La fonction qui nous intéresse ici est l'élimination des déchets de l'organisme qui se fait par les néphrons du rein.

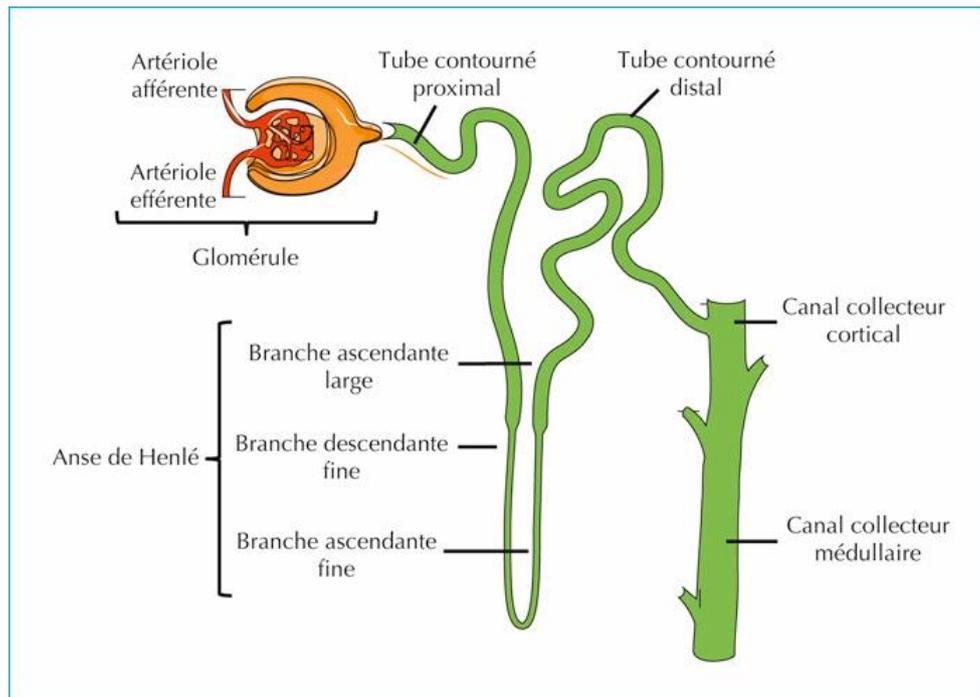


Figure 10: Schéma d'un néphron

Les différentes parties du néphron ont des activités complémentaires qui aboutissent à la sécrétion de l'urine (urée + créatinine + acide urique) lorsque tout se passe normalement :

- Le Glomérule : interface avec les artérioles et donc le sang, le glomérule opère une filtration grossière en empêchant les macromolécules ( $> 68$  KDaltons) de passer dans le néphron. On obtient à ce stade l'urine primitive qui poursuit sa route dans le néphron.
- Le système tubulaire : tube contourné proximal, anse de Henlé et tube contourné distal.

Il a 2 fonctions principales :

- La sécrétion : Transfert du capillaire vers la lumière tubulaire. Permet l'élimination des substances qui ne sont pas encore dans le filtrat glomérulaire : médicaments, substances nuisibles réabsorbées passivement (urée et acide urique). Permet également de se débarrasser des ions  $K^+$  en excès dans l'organisme et de régler le pH sanguin. Il s'agit d'un transport actif (transport protéique ATP dépendant).
- La réabsorption : permet la réabsorption d'éléments qui ne sont pas censés être éliminés dans l'urine ou seulement partiellement (**glucose**, autres nutriments, eau,...). Le transport se fait de la lumière tubulaire vers le capillaire par des transports passifs (diffusion et osmose) ou actifs.

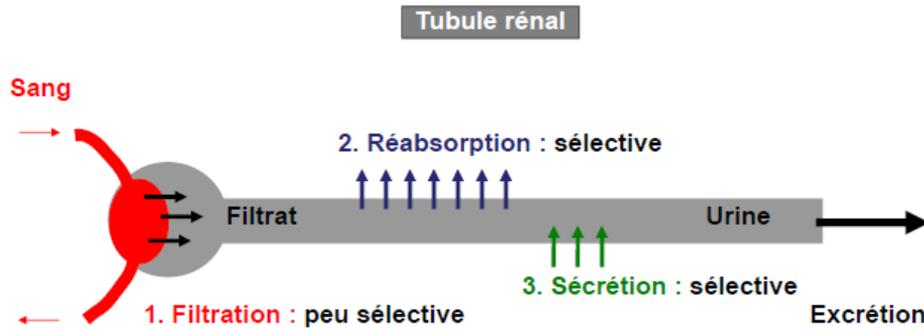


Figure 11: Fonctions du néphron

### 3.3 Transports du glucose dans le néphron

Le glucose n'est pas censé être éliminé par voie urinaire, la glycosurie est une situation anormale et pathologique. Elle est symptomatique d'une hyperglycémie prolongée et peut permettre la découverte d'un diabète, ou caractériser un diabète mal équilibré. De manière générale elle témoigne de l'incapacité du rein à réabsorber complètement le glucose filtré par le glomérule.

La réabsorption du glucose s'effectue au niveau du tube contourné proximal par transport actif. Le transporteur responsable de sa réabsorption est le co-transporteur sodium/glucose 2 ou SGLT2 (figure 12 et 13). Il s'agit d'un co-transporteur symport nécessitant l'hydrolyse d'ATP pour le passage d'un  $\text{Na}^+$  et d'un Glucose. Le co-transporteur SGLT2, de faible affinité mais de haute capacité, est responsable de la réabsorption de 90% du glucose par le rein, les 10% restant sont réabsorbés par le SGLT1, de haute affinité mais de faible capacité, présent dans le tube contourné distal.

Il existe également un transport facilité du glucose selon le gradient de concentration par les transporteurs *Glut-*.

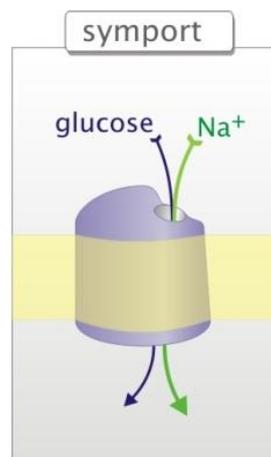


Figure 12 : Schéma d'un co-transporteur symport sodium glucose 2 ou SGLT2

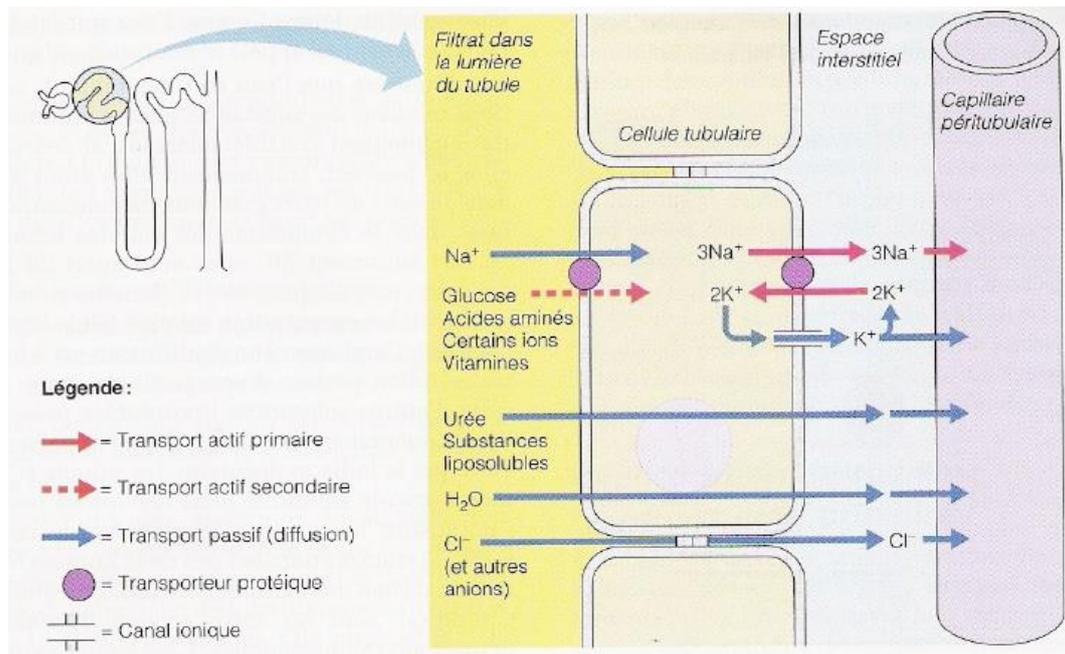


Figure 13: La réabsorption au niveau du tube contourné proximal

### 3.4 Mécanisme d'action des inhibiteurs du SGLT2

Le diabète de type 2 étant caractérisé par une hyperglycémie constante lorsqu'il est mal équilibré, forcer l'élimination du glucose dans les urines permettrait logiquement de la contrôler. Pour cela il « suffit » donc d'empêcher la réabsorption du glucose dans les capillaires péri-tubulaires et donc d'inhiber l'action du SGLT2.

La capacité de réabsorption maximale du glucose par le rein ( $T_m$ ), varie d'un individu à l'autre mais est estimée à environ 375mg/min (Abdul-Ghani, 2011). On pourrait espérer que dans un contexte d'hyperglycémie constant, cette capacité de réabsorption serait dépassée et donc l'excès de glucose excrété. Dans les faits, un mécanisme de compensation se met en place chez le diabétique de type 2, car le corps fait en sorte de limiter quoi qu'il arrive l'excrétion de glucose afin de préserver les sources d'énergies disponible pour nos organes vitaux (cerveaux,...). Ce mécanisme se traduit par une surexpression des gènes codants pour le récepteur SGLT2 chez le diabétique de type 2 et conduit à une augmentation d'environ 20% des capacités de réabsorption (Rahmoune, 2005). Ces données rendent d'autant plus pertinent le fait d'inhiber l'action du SGLT2 chez le patient diabétique de type 2.

### 3.5 Description des différentes molécules inhibant la SGLT2

La première molécule développée dans cet objectif fut la phlorizine. Cependant il s'agissait d'un inhibiteur non sélectif du SGLT et inhibait donc autant le SGLT2 que le SGLT1 présent dans l'intestin. L'inhibition du SGLT 1 a conduit à une réduction importante de l'absorption du glucose par l'intestin et à des effets secondaires importants comme de sévères

diarrhées osmotiques. D'autres molécules de la même famille ont été développées mais toutes ont été abandonnées en raison d'effets indésirables trop importants.

L'avènement des inhibiteurs spécifiques et réversibles du SGLT2 offre une alternative dans le traitement du diabète du type 2. Les trois molécules actuellement développées sont la dapagliflozine (Forxiga®), l'empagliflozine (Jardiance®), la canagliflozine (Invokana®).

Les spécialités Forxiga®, Jardiance® et Invokana® ont obtenu l'autorisation de la FDA (*Food and drug administration*), la première ayant été accordée en mars 2013 pour Invokana® développé par le laboratoire Janssen®. Ont suivis l'avis favorable du CHMP (*Committee for Medicinal Product for Human use*) et de l'EMA (*European Medicine Agency*) en 2014. A ce jour, aucun inhibiteur de la SGLT2 n'est commercialisé en France, nous développerons ce sujet dans la 3<sup>ème</sup> partie de cette thèse.

### 3.6 Forxiga® - dapagliflozine

#### 3.6.1 Structure moléculaire et mécanisme d'action

La dapagliflozine est une molécule obtenue par synthèse chimique de formule brute  $C_{21}H_{25}ClO_6$ . C'est le premier inhibiteur de la SGLT2 à avoir été découvert. Pour l'obtenir, les scientifiques sont partis de la phlorizine, un composé bien connu qui a démontré sa capacité à inhiber le SGLT mais de façon non sélective et inhibait donc le SGLT1 comme le SGLT2. Des recherches ont abouties à un composé relativement proche de la phlorizine, mais cette fois sélectif du SGLT2 : la dapagliflozine. Le processus chimique ayant permis l'obtention de la molécule a été publiée par *Wei Meng et al* (Meng W et Ellsworth BA et Nirschl AA, 2008). L'administration de dapagliflozine a augmenté en moyenne de 70g/jour la glycosurie.

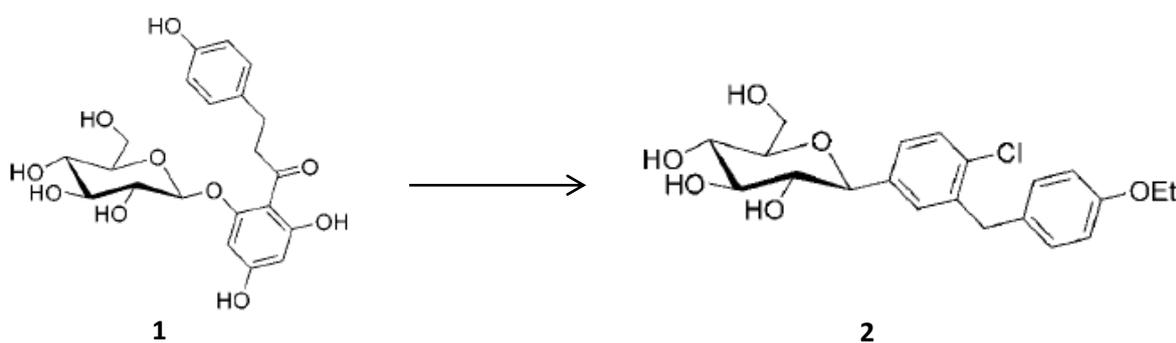


Figure 14: Phlorizine (1) et Dapagliflozine (2)

#### 3.6.2 Pharmacocinétique

##### 3.6.2.1 Absorption

La concentration plasmatique  $C_{max}$  est atteinte 2 heures après l'administration par voie orale d'un comprimé de dapagliflozine de 10mg et la concentration moyenne du pic de

dapagliflozine était de 158 ng/mL. La biodisponibilité orale de la dapagliflozine est de 78% et les aliments ont un effet relativement modeste sur la pharmacocinétique de la dapagliflozine (2016).

#### **3.6.2.2 Distribution**

La dapagliflozine est liée à des protéines dans une proportion de 91% (2016).

#### **3.6.2.3 Métabolisme et élimination**

Le temps de demi-vie ( $t_{1/2}$ ) de la dapagliflozine est de 12,9h après administration par voie orale d'une dose unique de 10mg. La dapagliflozine est principalement métabolisée en 3-O-glucuronide de dapagliflozine qui est un métabolite inactif. Les études ont conclues que 61% de la dose a été retrouvée sous la forme de ce métabolite. Aucuns des métabolites de la dapagliflozine ne contribuent à l'effet hypoglycémiant. La métabolisation se fait par l'enzyme UGT1A9 qui est présente dans le foie et dans le rein, le métabolisme par la voie du cytochrome P constitue une voie mineure de l'élimination chez l'humain.

La dapagliflozine est principalement excrété par voie urinaire et seule une fraction inférieure à 2% est excrétée sous forme inchangée. 75 % est excrété par voie urinaire et 21% par les fèces. (2016)

#### **3.6.2.4 Population particulières**

La dapagliflozine est contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à grave (TFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Les patients diabétiques de type 2 avec insuffisance rénale ont été plus exposé à la dapagliflozine que les patients diabétiques de type 2 dont la fonction rénale était normale. Cette exposition générale plus importante ne s'est pas traduite par une excrétion du glucose dans les urines proportionnellement plus élevée, au contraire elle était diminuée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée à sévère ce qui justifie la contre-indication de la dapagliflozine chez cette population particulière.

Aucune adaptation posologique n'est en revanche nécessaire selon l'âge, la race, le sexe ou le poids. Le cas des patients insuffisants hépatiques a été étudié et aucune modification justifiant une adaptation posologique ou une contre-indication n'a pu être observée.

### **3.6.3 Pharmacologie**

Des études ont été menées pour quantifier le glucose excrété par voie urinaire sous différents dosage de dapagliglozine. Une première étude a cherché à quantifier l'excrétion de glucose par 24h chez des patients sains et atteints de diabète de type 2 sous différentes doses de dapagliflozine. L'administration de doses de dapagliflozine de 20 à 100 mg ont conduit à l'excrétion urinaire d'environ 60 g de glucose après 24h chez les sujets sains (Komoroski B et

Vachharajani N et Feng Y, 2009). Chez les patients atteints de diabète de type 2 ayant reçu des doses allant de 2,5 à 20 mg, après les premières 24h des quantités allant de 38 à 77 g de glucose ont été excrétées, et après 14 jours de 42 à 73g (Kasichayanula S et Chang M et Hasegawa M, 2011). En comparaison, les patients ayant une mutation du gène codant pour le SGLT2 peuvent excréter 125 g de glucose par jour (van der Heuvel LP et Assink K et Willemsen M, 2002).

Des études montrent que la quantité de glucose excrétée ne représente que 40 à 45% de la quantité totale de glucose filtré, un phénomène de compensation du SGLT1 lorsque le SGLT2 est inhibé semblerai en être la cause (DeFronzo RA et Hompesch M et Kasichayanula S, 2013).

### 3.6.4 Forxiga® dans le traitement du diabète de type 2 : études cliniques.

Afin d'évaluer son efficacité, Forxiga® a été étudié en monothérapie et en association avec d'autres antidiabétiques, dont la metformine, le glimépiride ou l'insuline.

#### 3.6.4.1 Etudes en monothérapie

Forxiga® a été étudié en monothérapie dans 3 principales études parallèles (Ferrannini E et Ramos SJ et Salsali A, 2010).

Les patients inclus dans l'étude étaient insuffisamment contrôlés avec de l'exercice physique et un régime adapté. Ils n'étaient donc sous aucun traitement avant l'inclusion.

Au total 513 patients ayant une HbA1c comprise entre 7,0% et 10,0% et 78 patients ayant une HbA1c comprise entre 10,1% et 12,0% ont été inclus dans l'étude. Le protocole d'inclusion et les différents groupes de traitement sont décrits dans la figure 15.

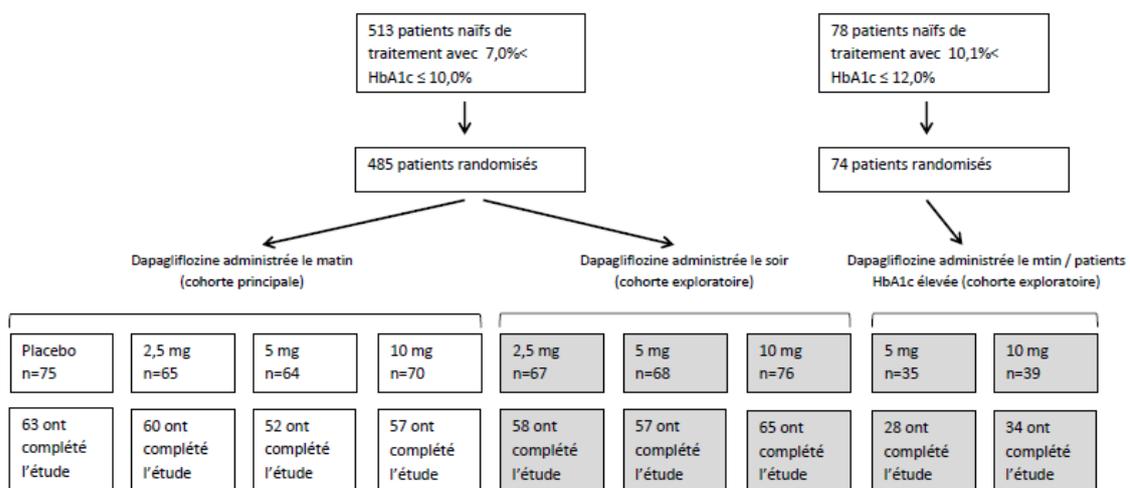


Figure 15: Etudes de phase 3 en monothérapie : groupes de traitement

Avant introduction des traitements, les patients dont l'HbA1c était comprise entre 7,0% et 10,0% ont été mis sous un régime diététique adapté et dans l'obligation de pratique de l'exercice physique pendant 2 semaines, dans le groupe de patients avec une HbA1c entre 10,1% et 12,0% : même traitement pendant 1 semaine.

Les patients ont ensuite reçu le traitement pendant 24 semaines, et le critère principal d'évaluation a été la variation d'hémoglobine glycosylée après ces 24 semaines, la glycémie à jeun ainsi que l'évolution du poids. La tolérance a également été étudiée dans le cadre de cette étude.

## Résultats et conclusion

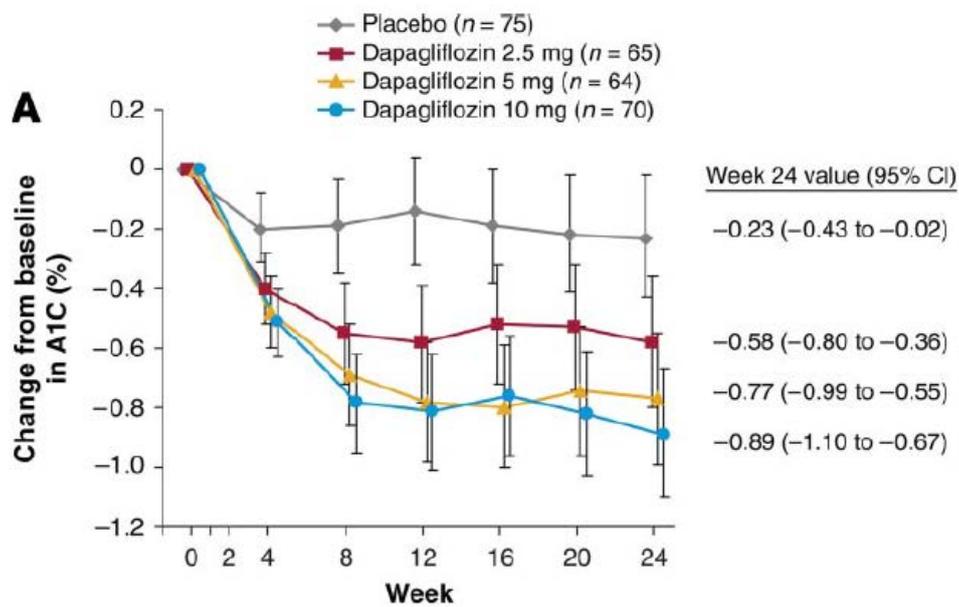


Figure 16: Evolution de l'HbA1c dans la cohorte principale

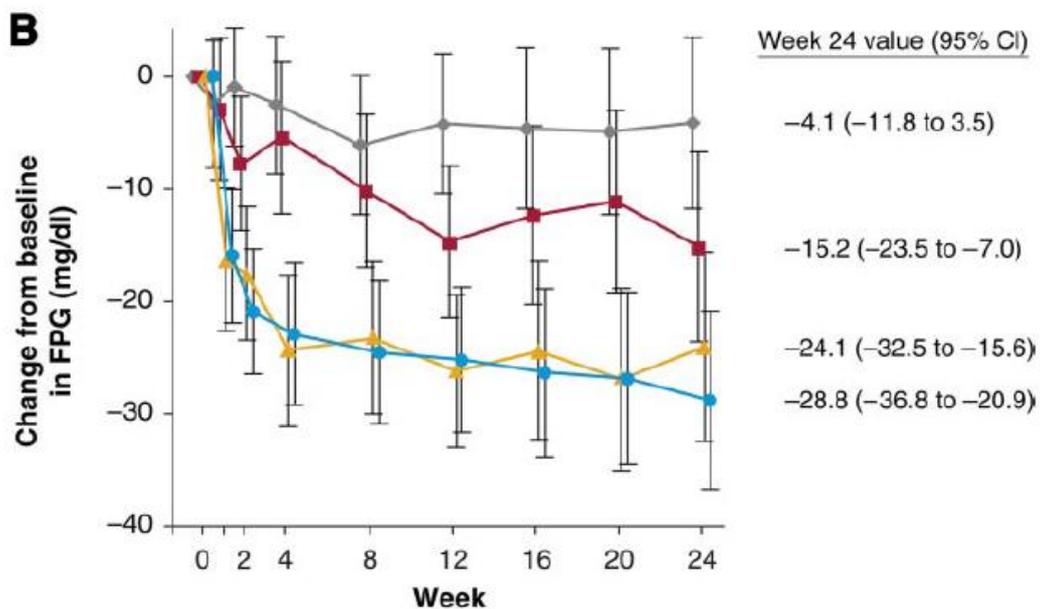


Figure 17: Evolution de la GAJ dans la cohorte principale

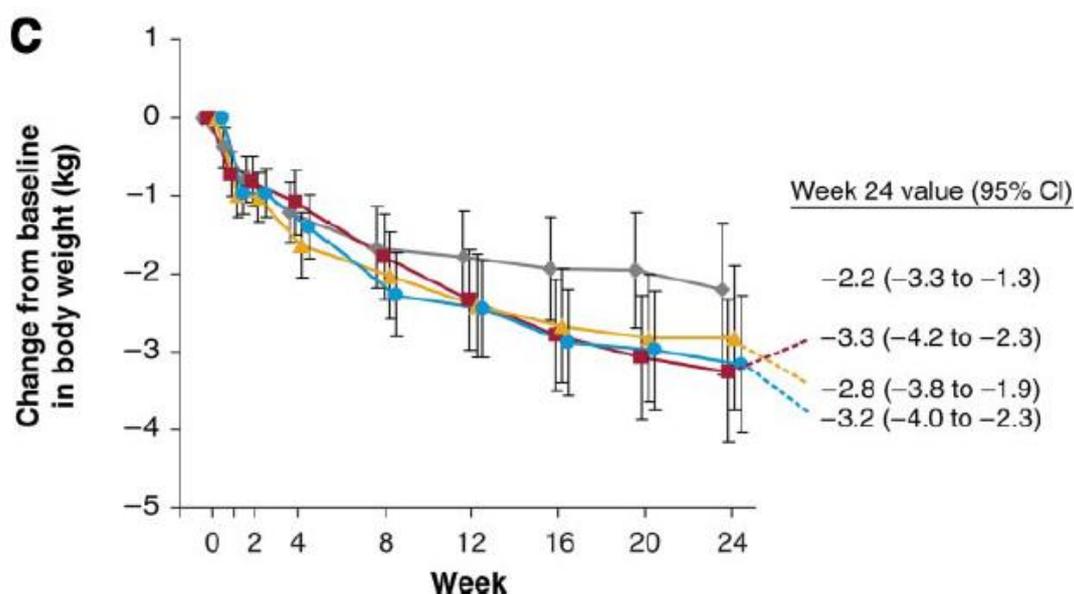


Figure 18: Evolution du poids dans la cohorte principale

Les résultats sur le critère principal d'évaluation dans la cohorte principale montrent une baisse significativement supérieure de l'HbA1c chez les patients ayant reçu de la dapagliflozine dosée à 5 mg et 10 mg versus placebo : respectivement -0,77 %, -0,89 % et -0,23 %. La baisse de la glycémie à jeun a été significativement plus importante dans les groupes de patients traités par dapagliflozine versus placebo. La baisse de poids a été plus importante chez les patients traités versus placebo mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Une baisse significative de la pression sanguine systolique a été observée chez les patients sous dapagliflozine.

Dans la cohorte exploratoire, les variations sur l'HbA1c, la GAJ et le poids ont été similaires à celles observées dans la cohorte principale.

Concernant la tolérance au traitement, il n'a pas été observé de modification de la fonction rénale. Il y a eu une augmentation significative des infections des voies urinaires chez les patients traités par dapagliflozine, troubles qui ont pu être réglés par un traitement classique et qui n'ont que rarement menés à une interruption du traitement.

#### 3.6.4.2 Etudes en association de traitement

3 principales études ont étudié l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine en association de traitement.

##### 1. En bithérapie en association à la metformine

➔ **versus metformine seule** (Bailey J et Gross JL et Pieters A, 2010)

Cette étude a eu pour principal objectif d'évaluer l'efficacité et donc la pertinence d'une association metformine/dapagliflozine en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine seule. 546 patients ont été inclus dans l'étude, tous étaient insuffisamment contrôlés avec une dose quotidienne de metformine supérieure ou égale à 1500 mg. Ils ont ensuite été randomisés sous différentes doses de dapagliflozine (figure 19). Les patients ont reçu des doses moyennes de metformine allant selon les groupes de 1792 mg à 1854 mg quotidiennement.

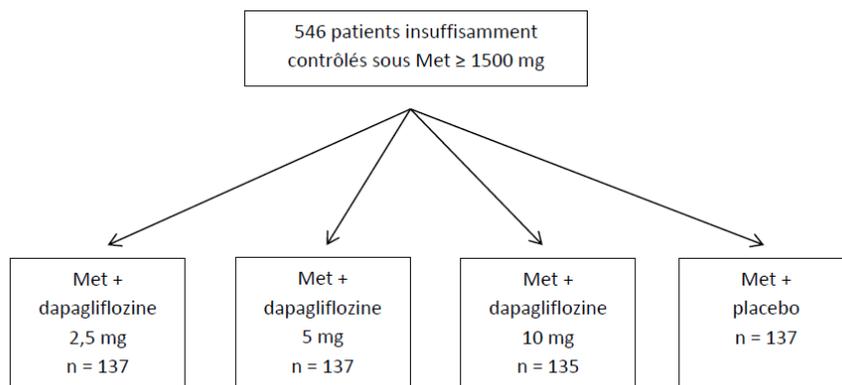


Figure 19: Etude de phase 3 en association à la metformine : groupes de traitement

Le critère principal d'évaluation de l'étude a été la variation d'HbA<sub>1c</sub> à la semaine 24. La tolérance de la dapagliflozine a également été étudiée ainsi que la variation des GAJ et du poids.

### Résultats et conclusion

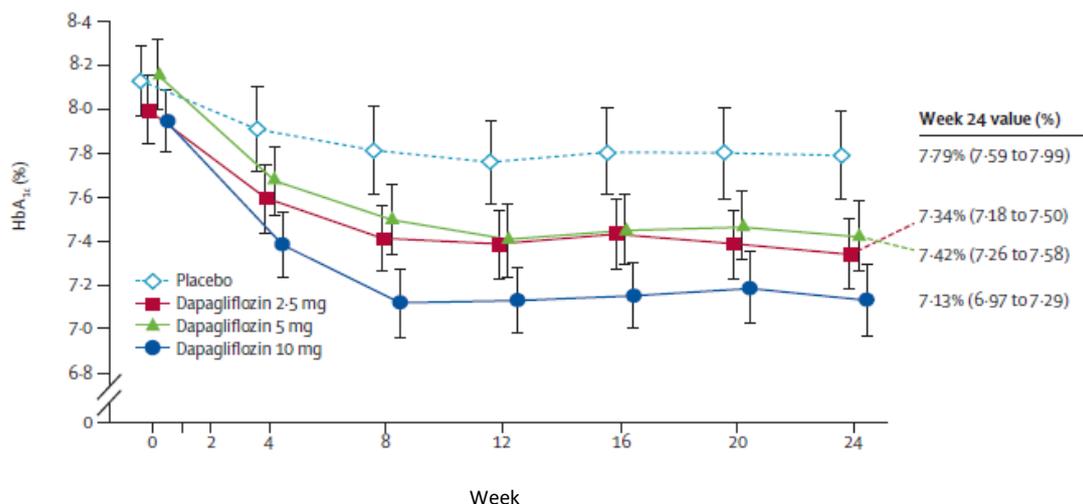


Figure 20: Variation de l'HbA<sub>1c</sub> entre l'inclusion et la semaine 24 pour les différents groupes de traitement

Les baisses de l'HbA<sub>1c</sub> ont été significativement plus importantes chez les patients traités par dapagliflozine par rapport aux patients sous placebo :

- Groupe placebo : -0,30%
- Groupe dapagliflozine 2,5 mg : -0,67%
- Groupe dapagliflozine 5 mg : -0,70%
- Groupe dapagliflozine 10 mg : -0,84%

Une différence significative sur la baisse de GAJ et la perte de poids a été observée dans tous les groupes traités par dapagliflozine versus placebo.

Concernant les événements indésirables, il n'a pas été observé de différence significative quant à l'apparition d'hypoglycémies entre les groupes traités par dapagliflozine et placebo. Il n'a pas été observé plus d'infections des voies urinaires dans le groupe dapagliflozine mais par contre plus d'infections des voies génitales dans les groupes traités. 17 événements indésirables graves sont survenus durant l'étude, sans qu'il n'apparaisse de lien particulier selon les différents groupes de traitement. Il n'a pas non plus été observé d'anomalies de la fonction rénale durant l'étude.

➔ **versus metformine + glipizide** (Nauck MA et Del Prato S et Meier JJ, 2011)

L'objectif de l'étude était de comparer l'efficacité et la tolérance entre un traitement par dapagliflozine + metformine et glipizide + metformine. Il s'agit d'une étude de non infériorité en double aveugle versus substance active. Le critère principal d'évaluation est la variation de l'HbA1c à la semaine 52. Les critères secondaires d'évaluation sont la variation de poids et la tolérance, notamment la survenue d'hypoglycémies.

Avant leur inclusion dans l'étude les patients étaient traités par metformine seule ou metformine associée à un autre ADO depuis au moins 8 semaines et avaient une HbA1c comprise entre 6,5% et 10%. Les patients ont été randomisés en deux groupes de traitement :

- Metformine + dapagliflozine n = 406
- Metformine + glipizide n = 408

Les patients ont commencé les traitements de l'étude après deux semaines sous placebo. Les doses initiales ont été de 2,5 mg de dapagliflozine et 5 mg de glipizide. Il y a ensuite eu une titration jusqu'aux doses maximales tolérées, c'est-à-dire 10 mg de dapagliflozine et 20 mg de glipizide.

## Résultats et conclusion

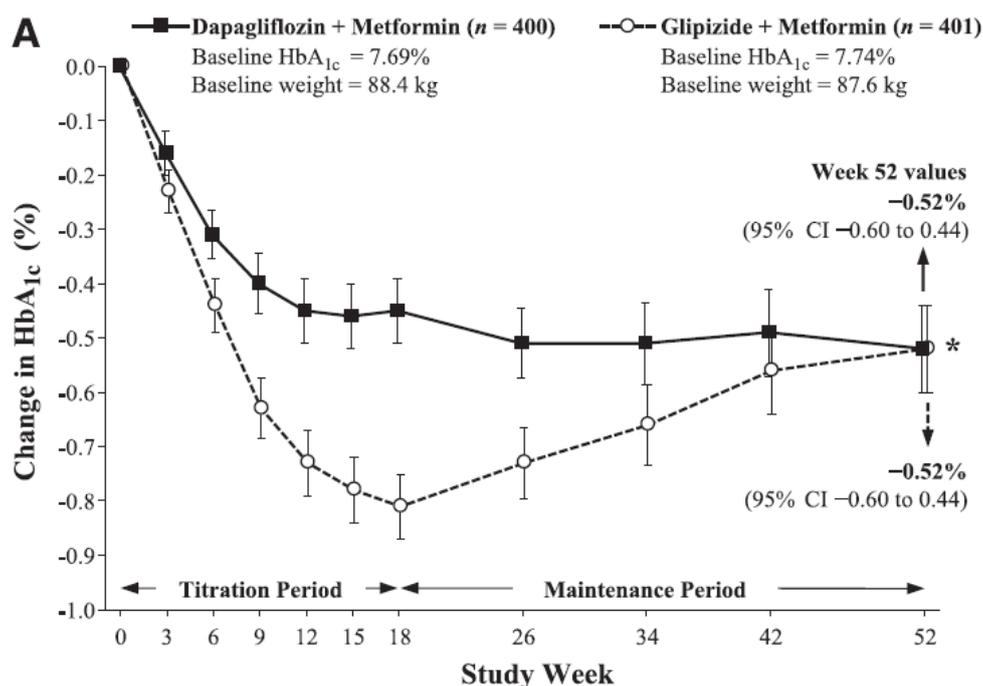


Figure 21: Evolution de l'HbA1c groupe Met + dapa vs Met + glip

Sur le critère principal d'évaluation, l'évolution de l'HbA1c a été de  $-0,52\%$  dans les deux groupes de traitement à la semaine 52, le traitement par metformine + dapagliflozine est donc non inférieur au traitement par metformine + glipizide.

Concernant les critères d'évaluation secondaires :

- Evolution du poids : Le traitement par metformine + dapagliflozine a conduit à une perte de poids de  $-3,22\text{ kg}$  à la semaine 52 vs une prise de poids de  $+1,44\text{ kg}$  avec un traitement par metformine + glipizide. La différence entre les deux groupes est donc de  $4,65\text{ kg}$  en faveur du traitement par metformine + dapagliflozine.
- Survenue d'hypoglycémie :  $3,5\%$  des patients sous metformine + dapagliflozine ont eu au moins une hypoglycémie vs  $40,8\%$  des patients sous glipizide.
- Tolérance générale : le traitement par glipizide a conduit à plus d'hypoglycémie et a une prise de poids par rapport au traitement par dapagliflozine. Le traitement par dapagliflozine a conduit à un nombre plus important d'infections urinaires ou génitales. Il y a eu 6 événements indésirables graves dans le groupe dapagliflozine (arythmie, baisse de la clairance de la créatinine, douleur épigastrique, cancer de la prostate, embolie pulmonaire et aggravation d'une pathologie coronaire) ; et 4 dans le groupe glipizide (3 hypoglycémies sévères et une pyélonéphrite). 3 décès ont été reportés dans le groupe glipizide (mort soudaine sans autopsie, IDM et infarctus mésentérique).

2. En bithérapie associé à un sulfamide hypoglycémiant (Strojek K et Yoon KH et Hrubá V, 2011)

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité d'un traitement associant le glimépiride et la dapagliflozine chez des patients insuffisamment contrôlés par glimépiride seul. Les patients sous glimépiride 4 mg/ jour insuffisamment contrôlés ont été randomisés en quatre groupes de traitement : dapagliflozine 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et placebo. La variation d'HbA1c a été évaluée à 24 semaines.

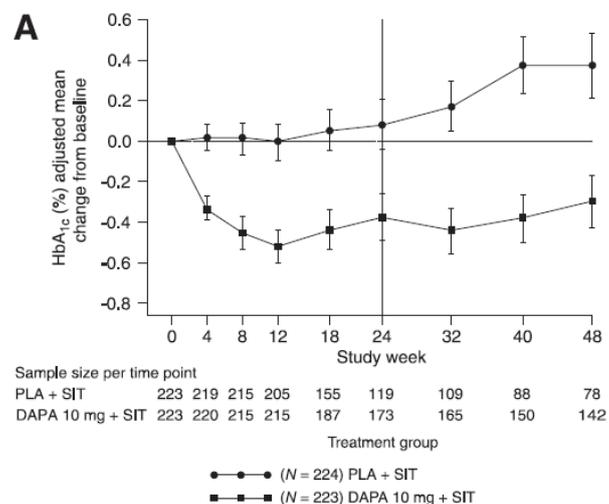
### Résultats et conclusion

A la semaine 24 les variations d'HbA1c dans les groupes dapagliflozine 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et placebo ont été respectivement -0,58%, -0,63%, -0,82% et -0,13%. Une baisse significativement plus importante de l'HbA1c a donc été relevée chez les patients recevant de la dapagliflozine en association au glimépiride. Comme dans les études précédentes, il y a eu plus d'infections génitales dans les groupes traités par dapagliflozine.

### 3. En trithérapie associé à la metformine et à la sitagliptine (Jabbour SA et Hardy E et Sugg J, 2014)

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité d'un traitement par dapagliflozine chez des patients insuffisamment contrôlés par un inhibiteur de la DPP4 comme la sitagliptine associé ou non à la metformine. Les variations sur l'HbA1c ont été évaluées à la semaine 24. Avant leur inclusion dans l'étude, les patients ont été traités pendant 10 semaines par de la sitagliptine puis un placebo a été ajouté pendant 2 semaines. Les patients ayant une HbA1c comprise entre 7,0% et 10,0% ont ensuite été randomisés en deux groupes : ajout de dapagliflozine 10 mg ou placebo pendant 24 semaines. Les variations d'HbA1c ont été évaluées sur la population totale de l'étude puis séparément pour les patients sous sitagliptine seule et les patients sous sitagliptine + metformine.

### Résultats et conclusion.



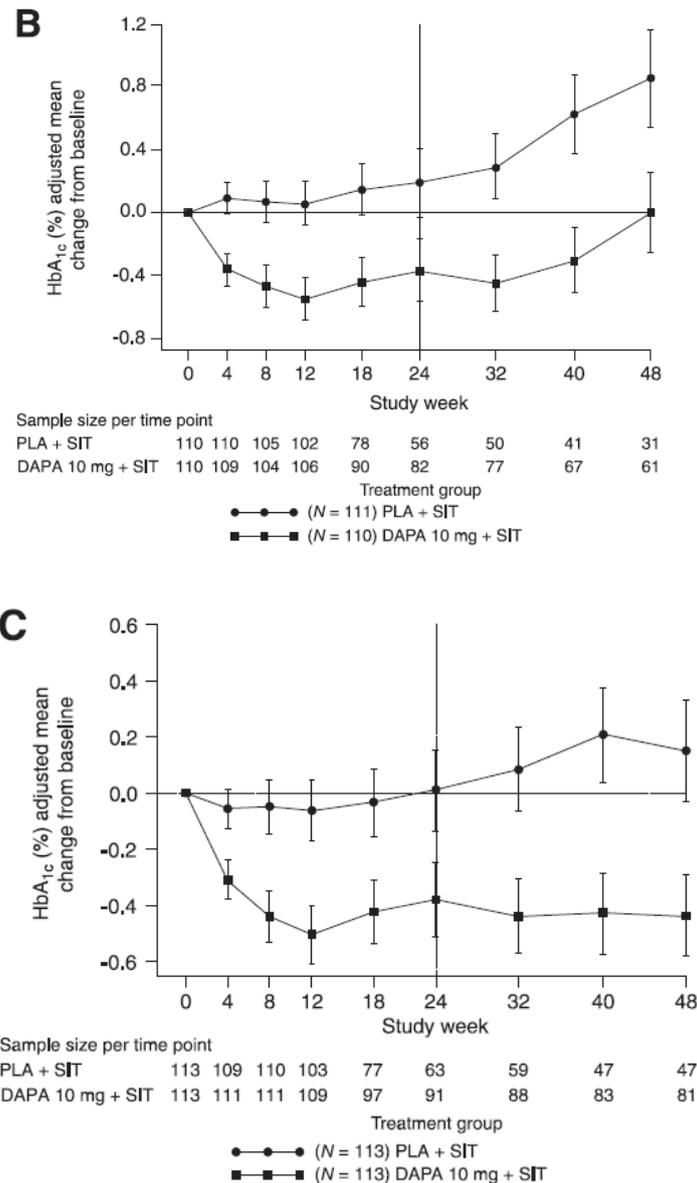


Figure 22: Evolution de l'HbA1c dans les deux groupes de traitements avec exclusion des patients avec traitement de secours sur la population entière (A), sitagliptine seule (B), et sitagliptine + metformine (C)

A la semaine 24 une baisse significative de l'HbA1c a été observée dans le groupe dapagliflozine *versus* placebo. Sur la population entière une baisse de **-0,5%** a été constatée. Si l'on considère uniquement le groupe sous sitagliptine seule, la baisse de l'HbA1c est également significative : **-0,6%**. Il en est de même dans le groupe sous sitagliptine + metformine : **-0,4%**.

Ces variations se sont maintenues jusqu'à la semaine 48 avec des baisses respectivement de -0,7%, -0,9% et -0,6%. A la semaine 48, seuls 31,8% des patients traités par dapagliflozine ont stoppé le traitement faute d'efficacité, ou ont eu recours à un « traitement de secours » pour ne pas s'être maintenus aux objectifs d'HbA1c prédéfinis contre 57,6% des patients traités par placebo.

- Critères d'évaluation secondaires :
  - Une différence significative sur la prise de poids a été observée en faveur du groupe traité par dapagliflozine vs placebo à la semaine 24 et s'est maintenue à la semaine 48.
  - Une différence significative a également été observée concernant la GAJ à la semaine 24 dans le groupe dapagliflozine vs placebo en faveur de la dapagliflozine.
  
- Autres critère d'évaluation :
  - Plus de patients ont atteint les objectifs thérapeutiques d'HbA1c < 7,0% dans le groupe dapagliflozine par rapport au groupe placebo :

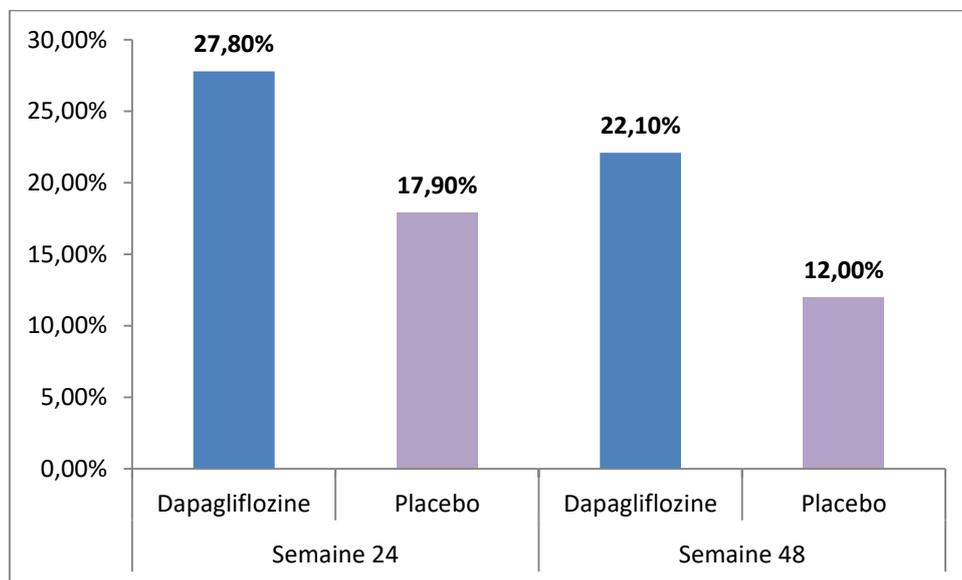


Figure 23: Proportion de patients à l'objectif thérapeutique d'HbA1c en trithérapie met + sita + dapa vs Pbo

- Une légère hausse du taux de LDL-Chol a été observée aux semaines 24 et 48 dans le groupe dapagliflozine.

- Données de tolérance et de sécurité :

Légèrement plus de patients ont déclaré au moins un événement indésirable dans le groupe dapagliflozine *versus* placebo. 10 patients ont présentés un événement indésirable grave sous dapagliflozine contre 9 dans le groupe placebo. Quelques épisodes d'hypoglycémie ont été reportés durant l'étude en proportion similaire dans les deux groupes. Des infections génitales ont été observés plus fréquemment chez les patients traités par dapagliflozine (8,4% à s24 ; 9,8% à s48) que chez ceux traités par placebo (0,4% à s24 ; 0,4% à s48). Concernant les infections des voies urinaires elles ont été diagnostiquées plus souvent dans le groupe dapagliflozine, cette différence ne s'observe que chez les femmes.

En conclusion de cette étude, au vu des résultats sur la baisse de l'HbA1c et de la tolérance observée, un traitement par dapagliflozine en trithérapie avec un inhibiteur de la DPP4 et de la metformine semble être une alternative intéressante. D'autant plus que contrairement aux sulfamides hypoglycémisants qui agissent sur la sécrétion d'insuline comme les inhibiteurs de la DPP4 (indirectement), la dapagliflozine a un mécanisme d'action totalement différent qui n'implique pas un fonctionnement optimal des cellules  $\beta$  pancréatique. Le traitement pourrait donc être particulièrement utile à un stade de diabète de type 2 avancé pour lesquels les cellules  $\beta$  peuvent être mal fonctionnelles.

#### 4. En trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide

219 patients insuffisamment contrôlés sous metformine + sulfamide ont été inclus dans l'étude de supériorité randomisée contrôlée en double aveugle versus placebo. 109 patients ont été randomisés dans le bras met + su + placebo, 109 dans le bras met + su + dapagliflozine. Le diabète des patients inclus avait été diagnostiqué en moyenne il y a 10 ans. Le critère principal d'évaluation était la variation de l'HbA1c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion. Les variations sur le poids, la GAJ, la tension et la tolérance ont également été analysées.

#### **Résultats et conclusion**

- Critère principal : La baisse de l'HbA1c a été significativement supérieure dans le groupe dapagliflozine à la semaine 24 : -0,86% contre -0,17% dans le groupe placebo.
- Critères secondaires : On observe une baisse significativement plus importante du poids sous dapagliflozine avec 2,1 kg perdus par rapport au groupe placebo. On observe aussi des baisses significatives sur la GAJ et la tension.
- Tolérance : Comme dans les autres études, un nombre plus important d'infections génitales ont été observées et ce principalement chez les femmes, mais avec une prévalence relativement faible (5,5% des patients du groupe dapagliflozine). L'introduction de la dapagliflozine a majoré le risque d'hypoglycémie (12,8% des patients sous dapagliflozine contre 3,7% sous placebo).

L'association en trithérapie de la dapagliflozine chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et sulfamide est pertinente puisqu'elle permet une baisse significative de l'HbA1c. Bien que le profil de tolérance soit globalement bon, il faut être vigilant quant au risque d'hypoglycémie, majoré en trithérapie.

#### 5. En association à l'insuline (Wilding JP et Woo V et Rohwedder K, 2014)

L'objectif de l'étude a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ajout de différentes doses de dapagliflozine (2,5 mg, 5 mg et 10 mg) chez des patients déjà traités par des hautes doses

d'insuline. Le suivi de l'étude s'est fait à 24 semaines, 48 semaines et 104 semaines ce qui permet d'avoir un recul relativement important sur le traitement. 808 patients ont été randomisés dans les différents groupes de traitement.

Au moment de l'inclusion et durant l'étude, les patients pouvaient être traités par un ou plusieurs ADO ou aucuns, ils ont été répartis de manière équivalente dans les différents groupes de traitement, mais l'étude ne permet donc pas formellement d'étudier l'efficacité d'une trithérapie avec l'insuline. Le seul moyen est d'étudier des sous-groupes dans l'étude, mais le nombre de patients étant réduit, la force statistique l'est également.

## Résultats et conclusions

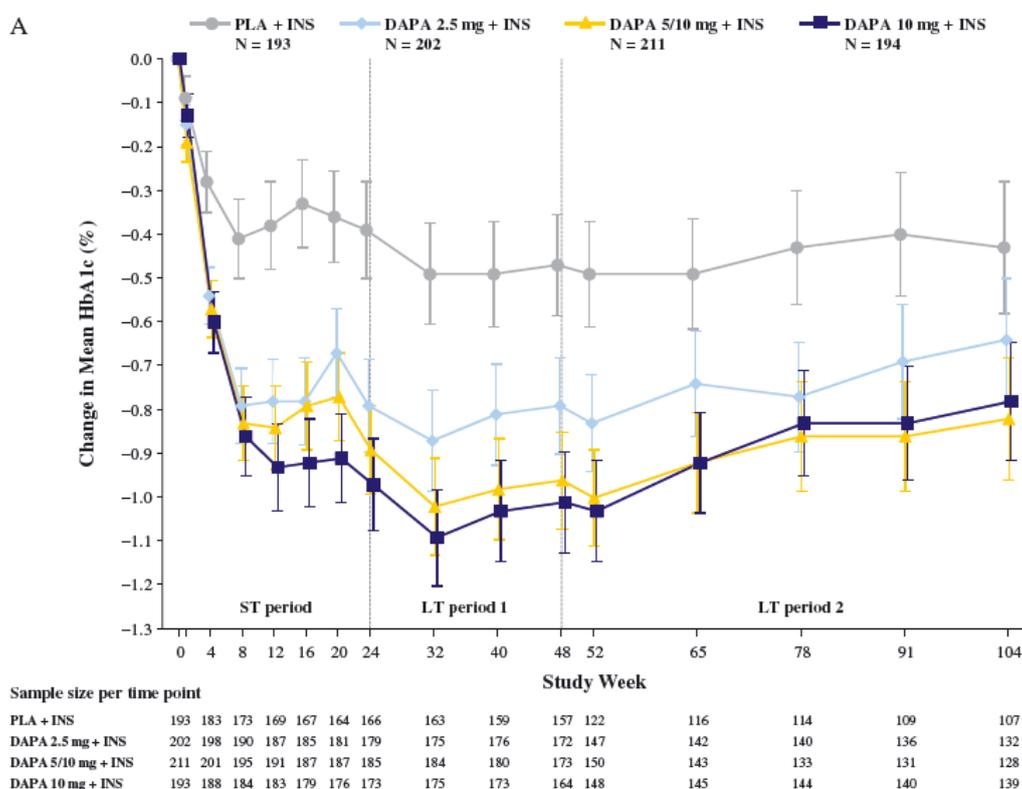
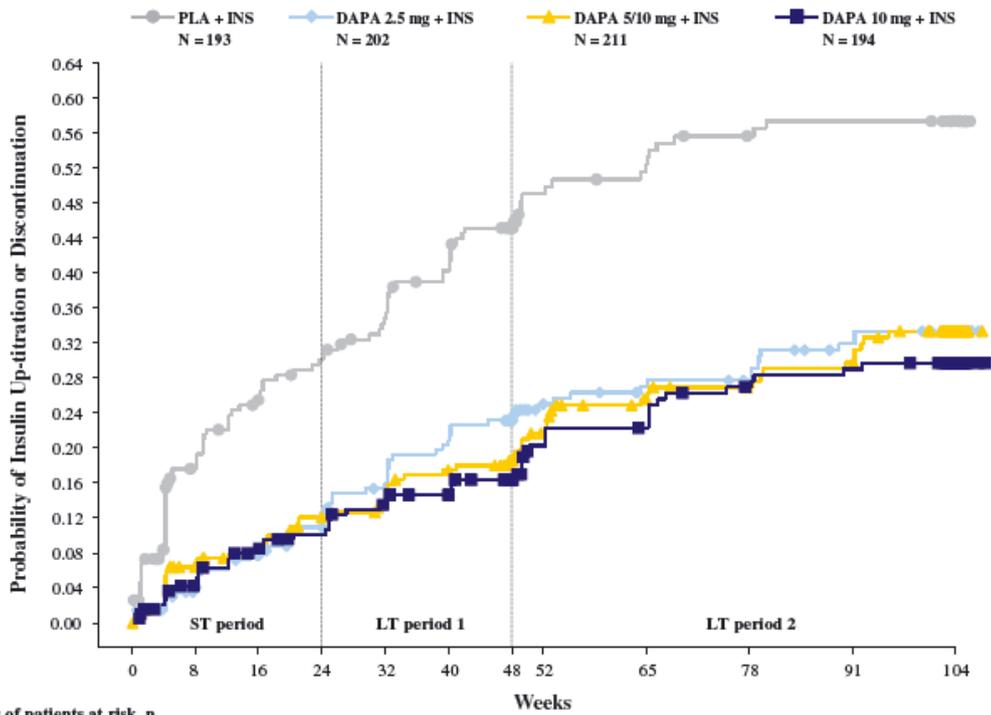


Figure 24: Variation de l'HbA1c dans les différents groupes de traitement

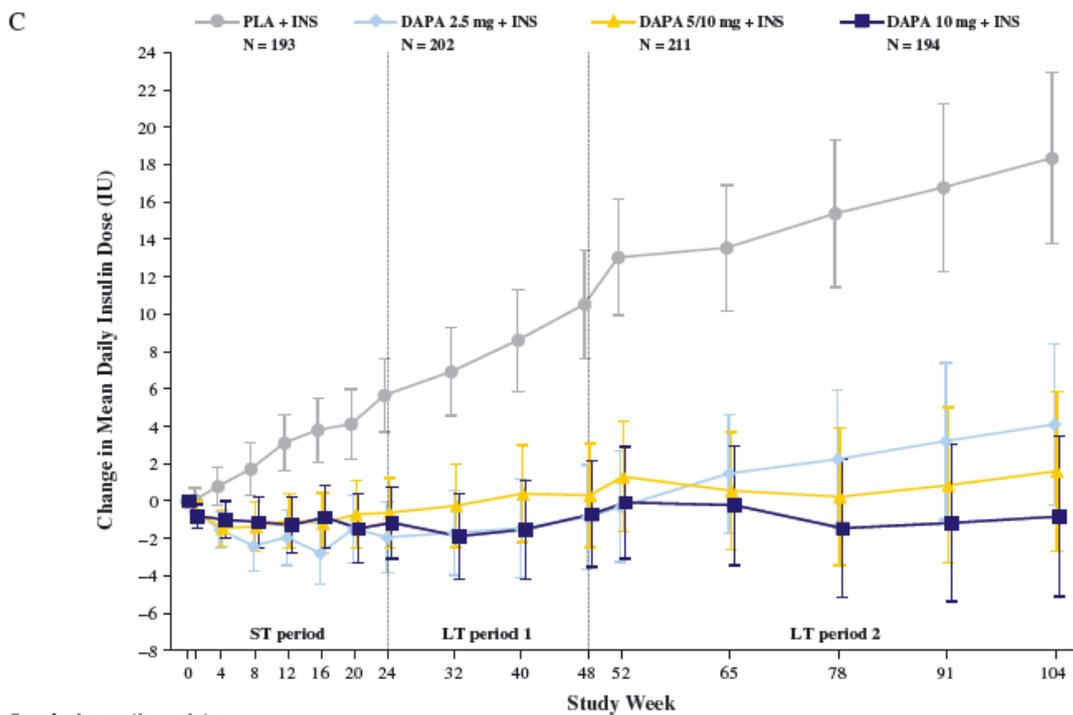
63,6% des patients inclus ont terminés l'étude après 104 semaines. Une baisse significative de l'HbA1c a été observée chez les patients traités par dapagliflozine *versus* placebo : respectivement **-0,8% et -0,4%**.



Number of patients at risk, n

	0	8	16	24	32	40	48	52	65	78	91	104
PLA + INS	193	148	131	121	109	98	82	63	59	52	50	37
DAPA 2.5 mg + INS	202	185	174	165	152	143	133	114	107	104	95	59
DAPA 5/10 mg + INS	211	186	178	167	162	153	144	123	110	103	99	60
DAPA 10 mg + INS	194	179	168	161	153	149	139	120	116	107	104	70

Figure 25: probabilité d'une intensification du traitement par insuline en raison d'un mauvais contrôle glycémique



Sample size per time point, n

	0	4	8	12	16	20	24	32	40	48	52	65	78	91	104
PLA + INS	191	185	176	171	170	165	168	164	158	157	121	118	114	110	104
DAPA 2.5 mg + INS	200	197	189	187	186	181	180	174	176	173	144	142	140	136	130
DAPA 5/10 mg + INS	209	202	194	194	190	188	187	183	181	172	147	142	134	132	128
DAPA 10 mg + INS	194	189	185	183	180	178	177	175	173	166	145	146	144	142	140

Figure 26: Evolution des doses d'insulines administrées quotidiennement

On observe que la dose d'insuline administrée quotidiennement augmente progressivement dans le groupe placebo alors qu'elle reste stable lors d'un traitement par dapagliflozine à 104 semaines. On note également que la probabilité d'une intensification de traitement d'insuline est nettement supérieure dans le groupe placebo que dans les groupes traités par dapagliflozine, et ce tout au long de l'étude.

- Critères secondaires :

- Le poids augmente dans le groupe placebo alors qu'il baisse dans le groupe dapagliflozine, baisse qui se maintient à 104 semaines.
- Tolérance au traitement : la proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable durant l'étude a été équivalent sous placebo ou dapagliflozine. Néanmoins la proportion d'événements indésirables liés au traitement a été plus importante dans le groupe dapagliflozine. Plus de patients ont déclaré des infections génitales ou des voies urinaires dans les groupes dapagliflozine.

En conclusion, un traitement par dapagliflozine semble être pertinent chez des patients ayant un diabète évoluant depuis longtemps (en moyenne 13,6 ans dans cette étude) et étant traité par insuline +/- d'autres ADO.

### **3.6.5 Données sur le plan cardiovasculaire (Sonesson C et Johansson PA et Johnsson E, 2016)**

Une méta-analyse incluant 9339 patients dont 5936 patients ayant été traités par dapagliflozine (2,5 à 10 mg), n'a pas rapporté de risque cardiovasculaire majoré sous dapagliflozine par rapport aux groupes comparateurs. Les résultats suggèrent d'ailleurs un bénéfice sur le plan cardiovasculaire, en raison des bénéfices multifactoriels sur le risque cardiovasculaire induit par les inhibiteurs du SGLT2 (baisse de la glycémie, effet diurétique et donc régulateur de la tension, ...). Une étude prospective des résultats sur le plan cardiovasculaire sous dapagliflozine est en cours de réalisation : l'étude DECLARE devrait s'achever en 2019 (Rothe Pressl-Wenger A et, 2016).

### **3.6.6 Place dans la stratégie thérapeutique**

Au vu de l'ensemble des études présentées, la dapagliflozine a démontré son efficacité dans le contrôle de l'HbA1c chez les patients atteints de diabète de type 2, en monothérapie ou en association à d'autres classes d'antidiabétiques oraux (bithérapie avec sulfamide, trithérapie metformine et sitagliptine) ou à l'insuline. On observe également une baisse de poids dans l'ensemble de ces études ainsi qu'une baisse de la tension artérielle.

Les données de tolérances collectées dans ces études et leur analyse sur un plus grand nombre de patients (méta-analyse de tolérance (Ptaszynska A et Johnsson KM et Parikh SJ, 2014)), permet d'affirmer que la dapagliflozine a un bon profil de tolérance général, les effets indésirables les plus fréquents ont été des infections génitales ou urinaires d'intensité légère à modérée et facilement contrôlable avec des traitements appropriés. Sur le plan CV, malgré le manque de recul, le profil de sécurité semble être neutre voir en faveur d'un traitement par dapagliflozine.

La dapagliflozine a donc sa place en deuxième intention chez les patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par metformine, ou en 1<sup>ère</sup> intention lorsque les autres ADO sont contre-indiqués ou mal tolérés. L'intérêt d'une association en trithérapie à la metformine et à la sitagliptine chez des patients insuffisamment contrôlés a également été démontré.

### 3.7 Jardiance®- empagliflozine

#### 3.7.1 Structure moléculaire et mécanisme d'action

L'empagliflozine est une molécule chimique de formule  $C_{23}H_{27}ClO_7$  de masse moléculaire 450 Da. Sa structure est proche de celle de la dapagliflozine développée précédemment. La molécule inhibe également de manière sélective le SGLT2. L'administration d'empagliflozine augmente en moyenne de 78g/jour la glycosurie.

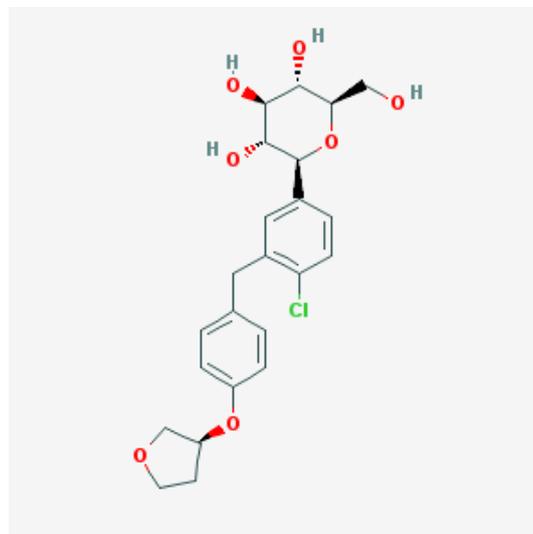


Figure 27: structure moléculaire de l'empagliflozine

#### 3.7.2 Pharmacocinétique

##### 3.7.2.1 Absorption

La concentration plasmatique  $C_{max}$  est atteinte 1,5 heure après l'administration par voie orale d'empagliflozine. La concentration maximale d'empagliflozine après la prise de 10 mg était de 259 nmol/L. L'exposition systémique à l'empagliflozine est proportionnelle à la dose

administrée. Une administration conjointe à la prise d'un repas riche en calories et à forte teneur en graisses a diminué de 37% la C<sub>max</sub>, cependant l'effet des aliments sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine n'a pas été jugé significatif et peut être administrée pendant ou en dehors des repas (Bohringer Ingelheim).

### **3.7.2.2 Distribution**

L'empagliflozine est liée à des protéines dans une proportion de 86% (Bohringer Ingelheim).

### **3.7.2.3 Métabolisme et élimination**

Le temps de demi-vie ( $t_{1/2}$ ) de l'empagliflozine est de 12,4h. Aucun métabolite majeur de l'empagliflozine n'a été retrouvé dans le plasma humain. Les métabolites les plus abondants étaient trois glucuronides conjugués (les 2-, 3- et 6-O glucuronides).

Suite à une administration orale d'empagliflozine, environ 96% de la radioactivité totale du médicament a été retrouvée dans les fèces (41%) ou les urines (54%). La majorité de la radioactivité retrouvée dans les fèces l'a été sous forme inchangée contre la moitié de celle retrouvée dans les urines. (Bohringer Ingelheim)

### **3.7.2.4 Population particulières**

L'empagliflozine ne doit pas être administrée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à grave (DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Chez les patients ayant une DFGe chroniquement inférieure à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mais tolérants l'empagliflozine, la dose administrée ne doit pas excéder 10 mg/jour. Le traitement doit être arrêté chez les patients dont la DFGe est inférieure à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les ASC et C<sub>max</sub> ont été augmentées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée, sévère ou terminale.

Un plus grand nombre de patients de plus de 75 ans ont été affectés par une hypovolémie lors des essais cliniques, il faut donc être particulièrement vigilant lors de l'administration chez le sujet âgé.

Aucune adaptation posologique n'est en revanche nécessaire selon la race, le sexe ou le poids. Le cas des patients insuffisants hépatiques a été étudié et aucune modification justifiant une adaptation posologique ou une contre-indication n'a pu être observée (Bohringer Ingelheim).

## **3.7.3 Jardiance dans le traitement du diabète de type 2 : études cliniques**

Un total de 11577 patients souffrant d'un diabète de type 2 ont été traités dans 11 études cliniques en double-aveugle, contrôlées versus placebo ou comparateurs actifs. 7234 patients ont été traités par empagliflozine dont 3130 patients à une dose de 10 mg, 4104

patients à une dose de 25 mg. La durée maximale d'exposition dans ces études a été de 104 semaines.

### 3.7.3.1 Etudes en monothérapie

L'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine en monothérapie a été évaluée dans une étude de phase 2 *versus* placebo et dans une étude de phase 3 *versus* comparateur actif : la sitagliptine.

#### **Versus placebo** (Kadowaki T et Haneda M et Inagaki N, 2014)

547 patients japonais ont été randomisés dans différents groupes de traitement. L'évolution de l'HbA1c à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales a été le critère principal d'évaluation de cette étude.

*Tableau VII: répartition des patients et résultats dans l'étude de phase 2 évaluant l'efficacité de l'empagliflozine en monothérapie*

Traitement	Empagliflozine 5 mg	Empagliflozine 10 mg	Empagliflozine 25 mg	Empagliflozine 50 mg	Placebo
Patients randomisés	N = 110	N = 109	N = 109	N = 110	N = 109
Variation de l'HbA1c par rapport à l'inclusion vs placebo	-0,72%	-0,70%	-0,95%	-0,91%	NA

Plus de patients ont atteint l'objectif d'HbA1c < 7,0% dans les groupes empagliflozine (19-33%) que dans le groupe placebo (3%). La perte de poids a également été significativement plus importante chez les patients sous empagliflozine que sous placebo avec des pertes de poids allant de -1,6 kg à -2,2 kg.

Concernant la tolérance, le nombre de patients ayant déclaré au moins un événement indésirable a été similaire dans les différents groupes. Le nombre d'infections des voies urinaires a été équivalent dans les différents groupes (dont placebo).

Le traitement par empagliflozine dans le cadre de cette étude a démontré une efficacité clinique supérieure au placebo et une bonne tolérance.

#### **Versus sitagliptine** (Roden M et Weng J et Eilbracht J, 2013)

899 patients ont été randomisés dans différents groupes de traitement (voir tableau VIII), le critère principal d'évaluation a été la variation d'HbA1c à la semaine 24. Les critères d'évaluation secondaires ont été la variation du poids et de la tension. Un bras supplémentaire (Open label empagliflozine 25 mg) a été intégré à l'étude dans certains pays, les patients inclus avaient dans ce bras un très mauvais contrôle glycémique (>10% HbA1c contre de 7,0% à 10% dans les autres bras).

*Tableau VIII: Groupes de traitement et résultats sur les critères primaires et secondaires*

Traitement	Placebo	Empagliflozine 10 mg	Empagliflozine 25 mg	Sitagliptine 100 mg	Open label Empagliflozine 25 mg
Patients randomisés	N = 228	N = 224	N = 224	N = 223	N = 87
Variation HbA1c par rapport à l'inclusion	+ 0,08%	-0,66%	-0,78%	-0,66%	-3,70%
Variation du poids	-0,33 kg	-2,26kg	-2,48 kg	+0,18 kg	-2,43 kg
Patients ayant atteint l'objectif tensionnel	13,1%	26,7%	30,8%	18,2%	20%

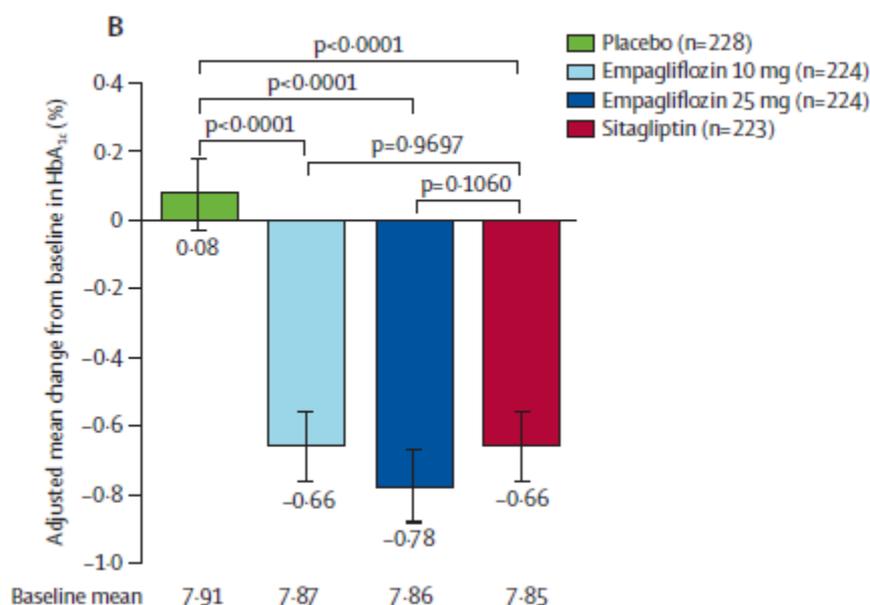


Figure 28: Résultats sur le critère principal d'évaluation

## Tolérance

La proportion de patients ayant déclaré au moins un événement indésirable a été similaire dans tous les groupes. Un événement indésirable grave lié au traitement a été observé dans le groupe empagliflozine 10 : un accident vasculaire cérébral. En comparaison par rapport aux groupes placebo et sitagliptine, plus de patients ont déclarés un événement indésirable lié au traitement dans les groupes empagliflozine. Il n'y a pas eu de différence concernant la survenue d'hypoglycémie dans les différents groupes. De manière générale il y a eu environ le même nombre d'infection des voies urinaire dans les différents groupes mais si l'on se concentre sur la population féminine, ces infections apparaissent en plus grand nombre dans les groupes empagliflozine (12,7%-14,6% des femmes sous empagliflozine). Plus de patients ont présenté des infections génitales dans les groupes empagliflozine que dans les groupes placebo et sitagliptine (et proportionnellement plus de femmes). Une augmentation significative en HDL-cholestérol a été observée dans les groupes empagliflozine.

## Conclusion

Les variations de l'HbA<sub>1c</sub> par rapport à l'inclusion ont été similaires chez les patients traités par empagliflozine et sitagliptine. La baisse a été plus importante dans le groupe open label. Cependant, les variations sur le poids et la tension ont été plus importante chez les patients traités par empagliflozine que chez ceux traités par sitagliptine. Le bon profil de tolérance et l'efficacité de l'empagliflozine en font une alternative aux DPP4 en cas de mauvaise tolérance au traitement, bien que la monothérapie de sitagliptine soit en générale réservée aux patients insuffisants rénaux ce qui contre-indique les inhibiteurs de la SGLT2.

### 3.7.3.2 Etudes en association de traitement

#### 1. Association à la metformine (Häring HU et Merker L et Seewaldt-Becker E, 2014)

L'association de l'empagliflozine à la metformine a été évaluée dans une étude de phase 3 *versus* placebo. Les patients inclus dans l'étude souffraient d'un diabète de type 2 mal équilibré (HbA1c entre 7,0 et 10,0%) malgré un traitement par metformine. Ils ont été randomisés dans différents groupes de traitement sous placebo, empagliflozine 10 mg et 25 mg. Un dernier bras de l'étude a consisté en une étude en *Open-label* sous empagliflozine 25 mg pour des patients très mal équilibrés (HbA1c > 10,0%). L'évaluation de l'efficacité du traitement s'est faite sur la variation *versus* placebo de l'HbA1c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.

Tableau IX: Méthodes et résultats de l'étude en association à la metformine

Traitement	Placebo	Empagliflozine 10 mg	Empagliflozine 25 mg	<i>Open-Label</i> Empagliflozine 25 mg
Patients randomisés	N = 207	N = 217	N = 214	N = 69
Variation HbA1c par rapport à l'inclusion vs placebo	NA	-0,57%	-0,64%	-3,23%
Variation de poids	-0,45 kg	-2,08 kg	-2,46 kg	-1,91 kg
Variation de la pression sanguine systolique	-0,4 mmHg	-4,5 mmHg	-5,2 mmHg	-2,4 mmHg
Variation de la pression sanguine diastolique	0,0 mmHg	-2,0 mmHg	-1,6 mmHg	-3,6 mmHg

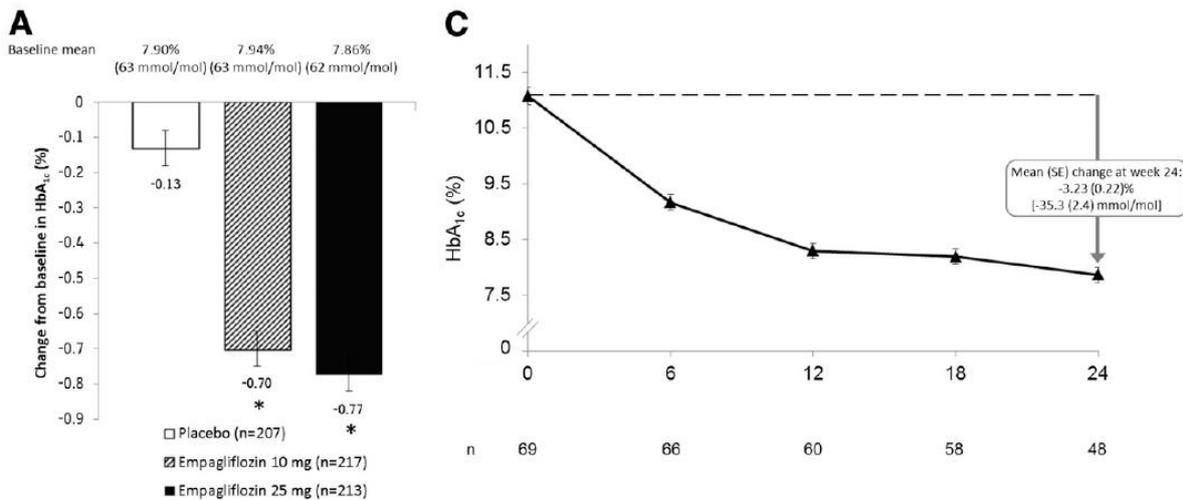


Figure 29 : Baisse de l'HbA1c à s24 par rapport à l'inclusion pour les groupes randomisés (A) et pour le groupe en Open-Label (C)

L'association de l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg à la metformine a permis une baisse significative de l'HbA1c, particulièrement marquée chez les patients très mal contrôlés (*Open-Label*). Sur les critères secondaires, on remarque également que l'empagliflozine a permis une baisse significative du poids *versus* placebo (-2,08 kg sous empa 10 mg ; - 2,46 kg sous empa 25 mg), ainsi qu'une baisse de la pression sanguine systolique et diastolique dans les deux groupes sous empagliflozine.

## Tolérance

La proportion de patients ayant déclaré au moins un événement indésirable a été similaire dans les différents groupes. Le nombre d'infections des voies urinaires a été similaire dans les différents groupes. Seuls les infections génitales sont apparues en plus grand nombre chez les patients traités par empagliflozine (3,7% des patients sous empa 10 mg ; 4,7% des patients sous empa 25 mg). Il n'y a pas eu plus d'épisodes d'hypoglycémies déclarés dans les groupes traités par empagliflozine que dans le groupe placebo.

En conclusion, un traitement par empagliflozine en association à la metformine semble être une approche pertinente en vue d'un meilleur contrôle du diabète de type 2 chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine seule.

## 2. En association à d'autres ADO

➔ **Trithérapie associée à la metformine et aux sulfamides** (Häring HU et Merker L et Seewaldt-Becker E, 2013)

Le traitement par empagliflozine a été testé en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide. Les patients inclus dans l'étude étaient mal contrôlés sous bithérapie metformine + sulfamide (HbA1C entre 7,0 % et 10,0%). Ils ont été randomisés dans différents

groupes de traitement par placebo et empagliflozine 10 mg et 25 mg. Un dernier bras de traitement en *Open-Label* a été ouvert aux patients particulièrement mal contrôlés (HbA1c > 10,0%). L'efficacité de la trithérapie a été évaluée selon le critère de la variation de l'HbA1c à la semaine 24 par rapport à l'inclusion et *versus* placebo.

*Tableau X : Résultats sur les critères d'évaluation de l'étude en trithérapie metformine + SU + empagliflozine*

<b>Traitement</b>	<b>Placebo</b>	<b>Empagliflozine 10 mg</b>	<b>Empagliflozine 25 mg</b>	<b><i>Open-Label</i> Empagliflozine 25 mg</b>
Patients randomisés	N = 225	N = 226	N = 218	N = 103
Variation HbA1c par rapport à l'inclusion vs placebo	NA	-0,65%	-0,60%	-2,89%
Variation de poids	-0,39 kg	-2,16 kg	-2,39 kg	-1,76 kg
Variation de la pression sanguine systolique	-1,4 mmHg	-4,1 mmHg	-3,5 mmHg	-4,3 mmHg
Variation de la pression sanguine diastolique	-1,8 mmHg	-2,1 mmHg	-2,2 mmH	-3,4 mmHg

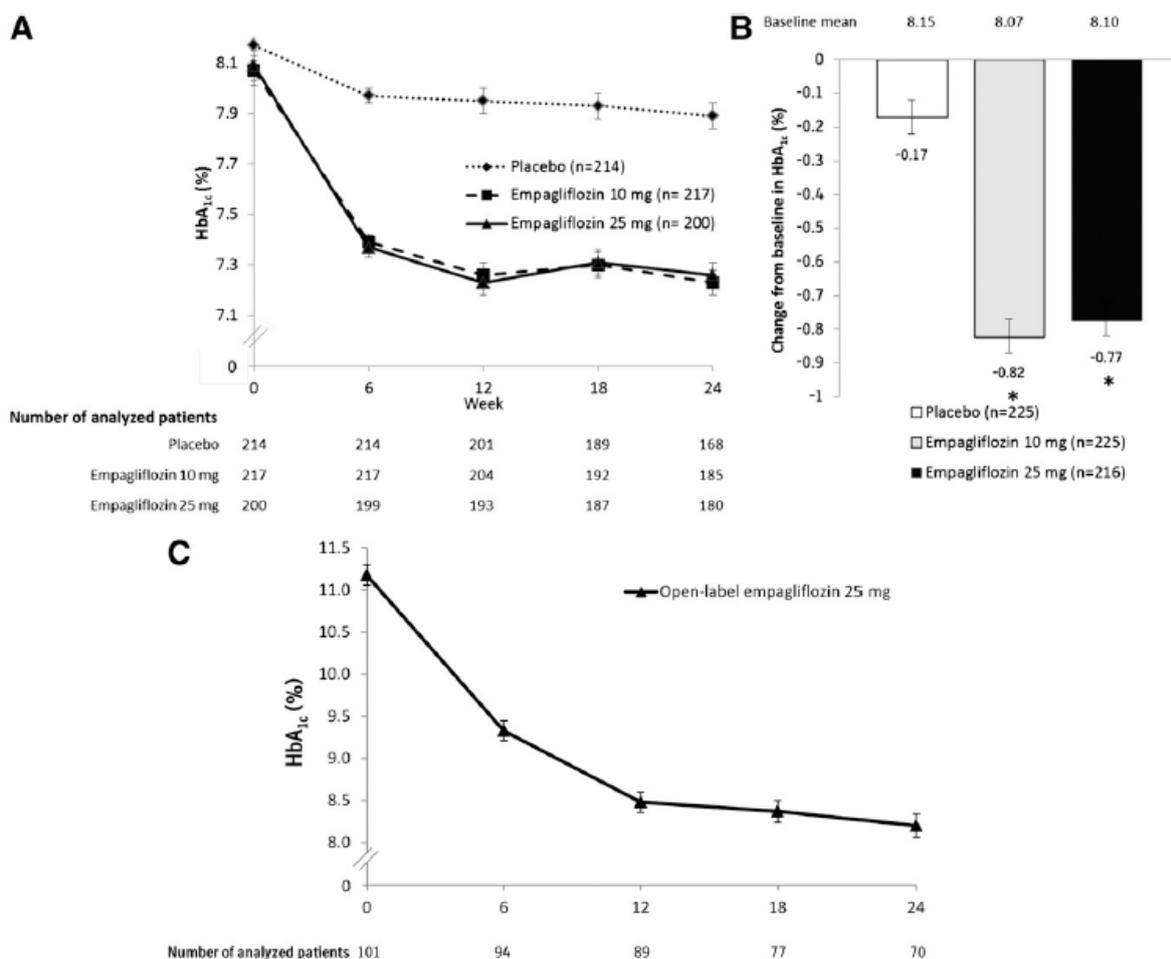


Figure 30: Variation de l'HbA<sub>1c</sub> dans les groupes randomisés (A, B) et dans le groupe Open-Label (C)

## Tolérance

Dans le cadre de cette étude, pour la majorité des patients ayant déclaré un événement indésirable, celui-ci a été d'intensité légère à modérée (96%). Un décès par infarctus du myocarde a été observé dans le groupe empagliflozine 10 mg, mais l'événement a été déclaré comme non lié au traitement par le médecin investigateur. Il y a eu plus d'épisodes d'hypoglycémie dans les groupes traités par empagliflozine 10 mg (16,1%) et 25 mg (11,5%) que dans le groupe placebo (8,4%). Concernant les infections des voies urinaires, elles sont apparues en proportions similaires dans le groupe placebo (8,0%) et dans le groupe empagliflozine 25 mg (8,3%), et de manière légèrement plus importante sous empagliflozine 10 mg (10,3%). La proportion de patients ayant déclaré une infection génitale a été faible dans tous les groupes mais plus importante dans les groupes empagliflozine 10 mg (2,3%) et 25 mg (2,7%) que dans le groupe placebo (0,9%).

En conclusion, l'ajout d'empagliflozine en troisième ligne de traitement en plus de la metformine et d'un sulfamide a permis à plus de patients d'atteindre les objectifs d'HbA<sub>1c</sub> <7,0% (26-32%) par rapport au placebo (9%). Un nombre plus important d'hypoglycémies a été observé chez les patients sous trithérapie ce qui laisse penser que l'empagliflozine

potentialise le risque d'hypoglycémie connu sous sulfamides hypoglycémisants. De manière générale le traitement en trithérapie a été bien toléré.

➔ **Association à l'insuline avec ou sans metformine** (Rosenstock J et Jelaska A et Frappin G, 2014)

L'association de l'empagliflozine à l'insuline a été évaluée dans une étude chez des patients obèses insuffisamment contrôlés par un traitement par insuline avec ou sans metformine. 563 patients ont été randomisés dans différents groupes. En plus d'évaluer l'association sur le contrôle glycémique, l'étude a évalué l'impact d'un traitement par empagliflozine sur l'ajustement des doses d'insulines administrées. La structure de l'étude a permis un titrage des doses d'insuline en milieu d'étude afin d'évaluer ce point (voir figure 31).

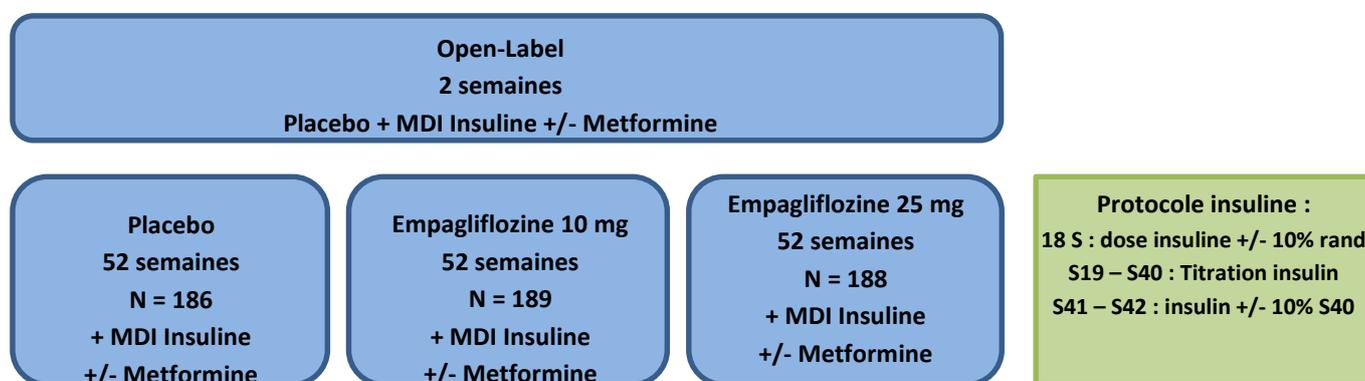


Figure 31: Schéma de l'étude empagliflozine + insuline

### Résultats et conclusion

- Critère principal d'évaluation : La variation d'HbA1c observée à la semaine 18 par rapport à l'inclusion est de - 0,50% dans le groupe placebo ; de - 0,94% dans le groupe empagliflozine 10 mg ; et de - 1,02 dans le groupe empagliflozine 25 mg.

Tableau XI: Résultats sur les critères d'évaluation de l'étude empagliflozine + insuline

	Placebo	Empagliflozine 10 mg	Empagliflozine 25 mg
<b>Variation HbA1c S18</b>	-0,50 %	-0,94 %	-1,02 %
<b>Variation poids S18</b>	+ 0,34 kg	-0,97 kg	-1,54 kg
<b>Variation dose insuline</b>	+ 10,2 U/jour	+ 1,3 U/jour	-1,1 U/jour
<b>Variation HbA1c S52</b>	-0,81 %	-1,18 %	-1,27 %
<b>Variation de poids S52</b>	+ 0,44 kg	-1,95 kg	-2,04 kg

- Concernant les critères secondaires, une baisse de poids a été constatée chez les patients traités par empagliflozine contrairement au groupe placebo ou cette variable a augmenté à la semaine 18 et à la semaine 52. La baisse d'HbA1c à la semaine 52 par rapport à l'inclusion a été significativement plus importante chez les patients traités par empagliflozine.
- Il a également été observé une augmentation significativement plus importante des doses d'insuline administrées quotidiennement dans le groupe placebo (+10,2 U/jour) que dans les groupes empagliflozine (1,3 U/jour et +1,1 U/jour).
- Tolérance : La même proportion de patients a déclaré au moins un événement indésirable, un événement indésirable grave ou menant à l'arrêt du traitement les trois groupes de l'étude. La proportion de patients ayant déclaré une hypoglycémie à la semaine 18 était légèrement supérieur dans les groupes empagliflozine 10 et 25 mg (74 et 78) par rapport au groupe placebo (70). A la semaine 52, la proportion d'hypoglycémie était équivalente selon les différents groupes. Le nombre d'infections des voies urinaires était le même dans les 3 groupes de traitement. La proportion de patients ayant déclaré des infections génitales était supérieure dans les groupes empagliflozine 10 mg (4,3%) et 25 mg (9,5%) par rapport au groupe placebo (1,6%).

L'ajout d'empagliflozine à l'insuline chez des patients compliqués (obèses et mal équilibrés), a permis d'atteindre plus facilement les objectifs thérapeutiques d'HbA1c, et ce malgré une dose quotidienne d'insuline inférieure. Une perte de poids, particulièrement recherchée dans cette patientèle, a été observée sous empagliflozine. Le profil de sécurité s'est également révélé bon chez ces patients : pas de potentialisation du risque d'hypoglycémie mais une augmentation des infections génitales. L'empagliflozine semble être une alternative intéressante en addition de l'insuline chez des patients obèses afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique.

#### **3.7.4 Données sur le plan cardiovasculaire**

Une étude prospective randomisée en double-aveugle *versus* placebo, publiée en 2015, a permis d'évaluer l'intérêt de l'empagliflozine sur le plan cardiovasculaire (Zinman B et Wanner C et Lachin JM, 2015). Les patients inclus dans l'étude étaient à haut risque cardiovasculaire, ils avaient tous déclaré une pathologie cardiovasculaire. Deux profils de patients ont été inclus :

- N'ont pas reçus de traitement hypoglycémiant pendant les 12 semaines avant la randomisation et avaient une hémoglobine glycosylée comprise entre 7,0% et 9,0% ; ou bien

- Ont reçu un traitement hypoglycémiant à doses stables durant les 12 semaines précédant l'inclusion et avaient une hémoglobine glyquée comprise entre 7,0% et 10,0%.

7020 patients ont été inclus dans l'étude dont 2333 dans le groupe placebo et 4687 sous empagliflozine 10 mg ou 25 mg. L'étude s'est poursuivie jusqu'à ce qu'au moins 691 patients aient eu un événement correspondant au critère principal d'évaluation.

Le critère principal d'évaluation était un critère composite cardiovasculaire (décès pour cause cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal). Le critère secondaire était un composite du critère principal auquel était ajouté l'hospitalisation pour angor instable.

## Résultats

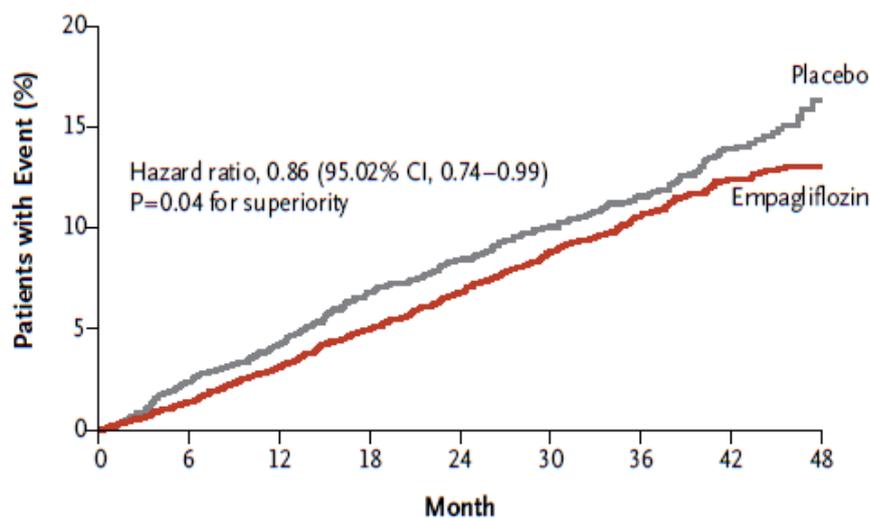


Figure 32: Résultats du critère principal d'évaluation

- Le critère principal est survenu chez une proportion significativement inférieure de patients traités par empagliflozine (10,5%) par rapport aux patients sous placebo (12,1%). La différence de survenue d'IDM ou d'AVC n'a pas été significative.
- Le critère secondaire est également survenu dans de moindres proportions chez les patients traités par empagliflozine (12,8%) par rapport au placebo (14,3%).

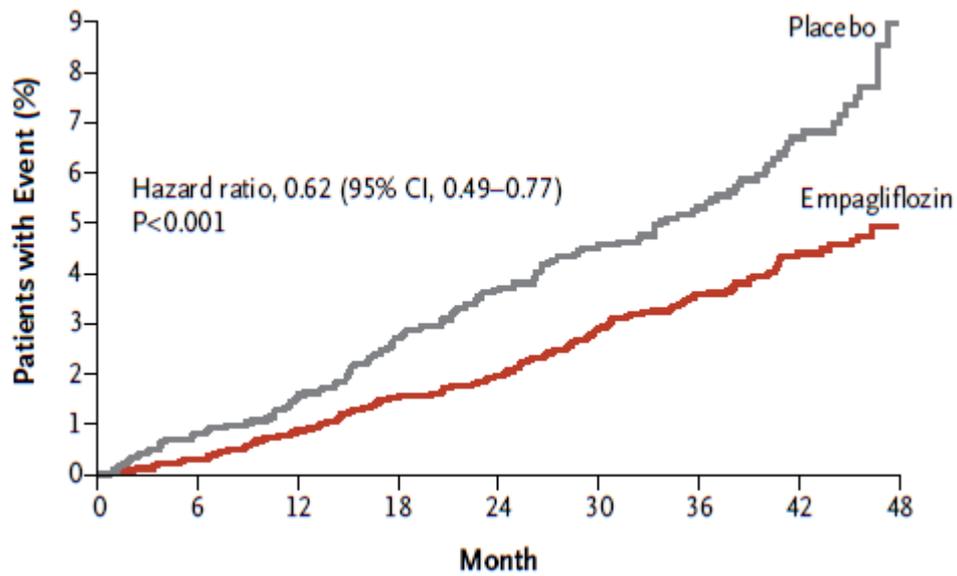


Figure 33: Critère secondaire : décès d'origine cardiovasculaire

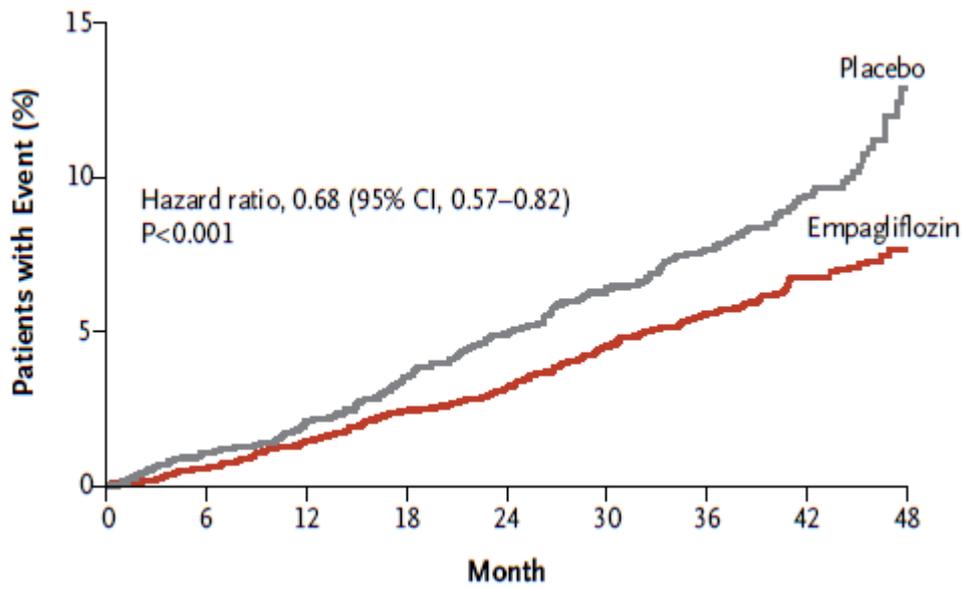


Figure 34: Critère secondaire : décès toute cause

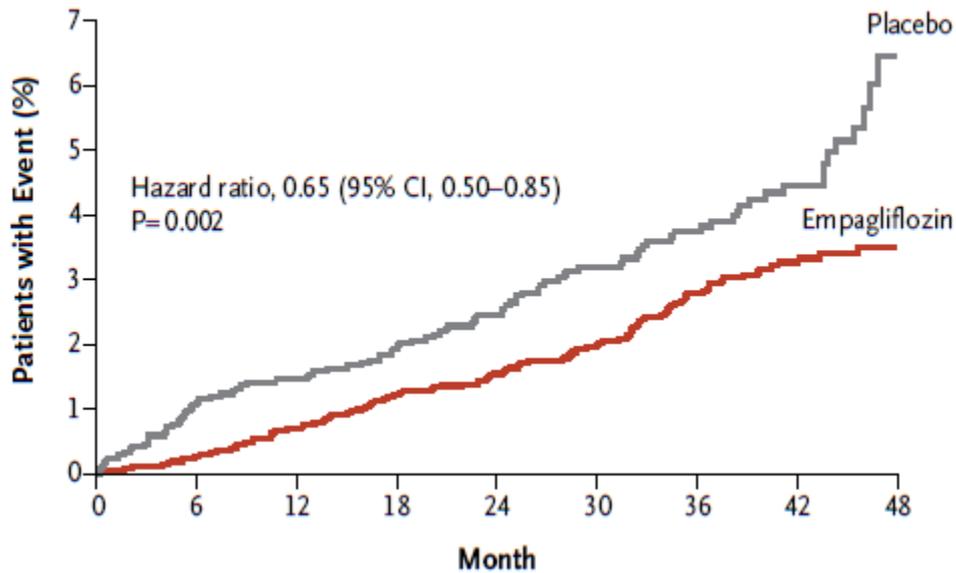


Figure 35: Critère secondaire : hospitalisation pour insuffisance cardiaque

Comme l'on peut le voir dans les figures 33, 34 et 35, un traitement par empagliflozine a permis une baisse significative du risque de décès d'origine cardiovasculaire (3,7% vs 5,9%), de décès toute cause (5,7% vs 8,3%) ou encore d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (2,7% vs 4,1%).

Sur les critères principal et secondaire, l'effet dose de l'empagliflozine sur la réduction du risque cardiovasculaire n'est pas significatif en raison du trop faible nombre d'événement dans l'étude.

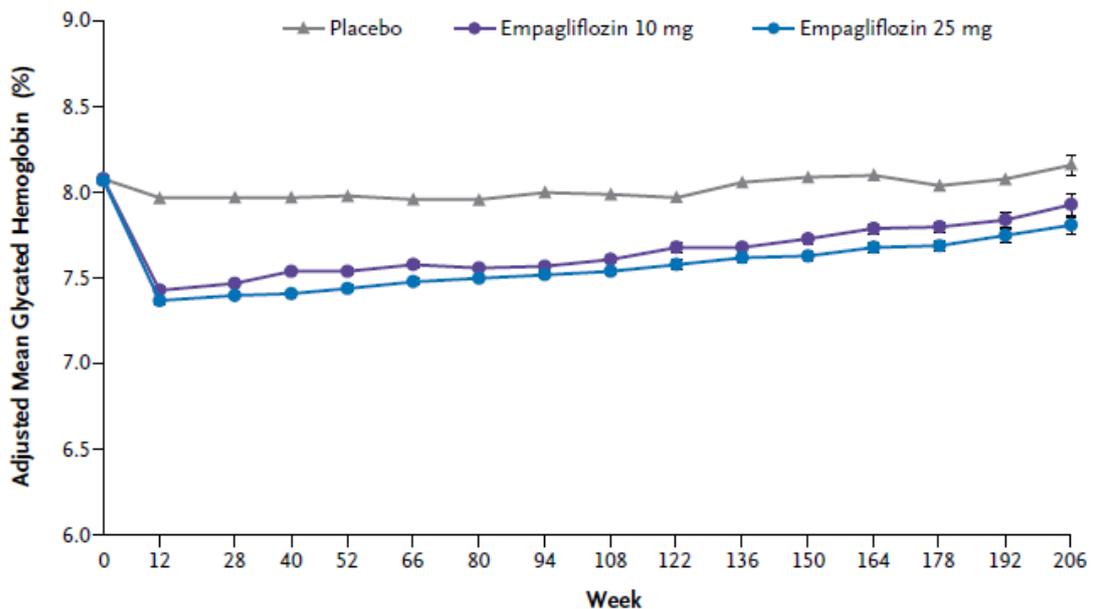


Figure 36: Variation de l'HbA1C dans les différents groupes

A S12, l'HbA1c des patients sous empagliflozine par rapport au groupe placebo était de - 0,54%.

Un nombre plus important de patients dans le groupe placebo ont reçu des traitements additionnels pour le contrôle glycémique (dont insuline et sulfamides), des traitements antihypertenseurs et des traitements anticoagulants.

- Tolérance : Les patients ont déclaré des événements indésirables sérieux ou non ou provoquant un arrêt du traitement dans les mêmes proportions dans les groupes empagliflozine et placebo. Plus de patients ont déclarés des infections génitales dans le groupe empagliflozine.

### **Conclusion et discussion**

Les patients à haut risque cardiovasculaire traités par empagliflozine ont un risque significativement inférieur d'être concerné par un événement du critère principal d'évaluation et de décès toute cause. Le risque relatif de décès toute cause était inférieur de 32% chez les patients traités par empagliflozine par rapport au placebo, ce qui signifie qu'il faut traiter 39 patients pendant 3 ans pour éviter un décès. Les mécanismes expliquant les bénéfices sur le plan cardiovasculaire de l'empagliflozine sont spéculatif dans cette étude mais pourraient être des modifications sur la rigidité artérielle, la fonction cardiaque, la demande en oxygène du cœur ainsi que des effets cardiovasculaires liés à la fonction rénale, la réduction de l'albuminurie, de l'acide urique et des effets sur l'hypoglycémie, la perte de poids et de graisse abdominale et la variation sur la pression sanguine.

### **3.8 Invokana® - canagliflozine**

#### **3.8.1 Structure moléculaire et mécanisme d'action**

La canagliflozine est une molécule chimique de formule  $C_{24}H_{25}FO_5S$  de masse moléculaire 445 Da. Sa structure est proche de celle de la dapagliflozine ou de celle de l'empagliflozine développées précédemment. La molécule inhibe également de manière sélective le SGLT2. L'administration de canagliflozine 100 mg ou 300 mg augmente de 77g à 119g/jour la glycosurie. (Inc., 2017)

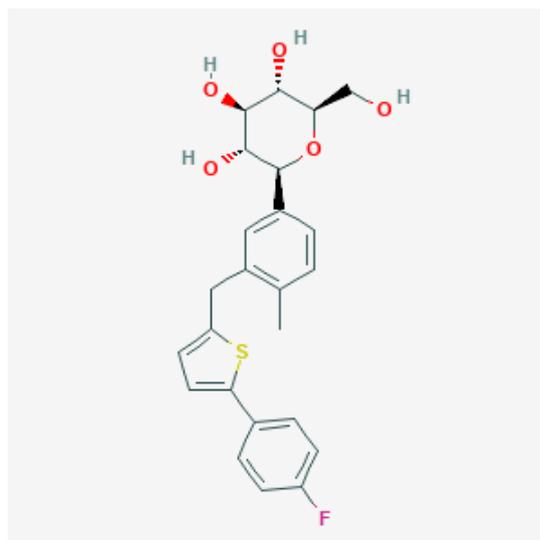


Figure 37: structure moléculaire de la canagliflozine

### 3.8.2 Pharmacocinétique (Inc., 2017)

#### 3.8.2.1 Absorption

La concentration maximale plasmatique  $C_{max}$  est atteinte entre 1 à 2 h après l'administration. La concentration maximale de canagliflozine a augmenté proportionnellement à la dose administrée. La demi-vie apparente d'élimination  $t_{1/2}$  étaient respectivement de 10,6 +/- 2,13 heures et 13,1 +/- 3,28 heures pour les doses de 100 mg et 300 mg. La biodisponibilité orale absolue moyenne de la canagliflozine est d'environ 65%. La prise concomitante d'un repas riche en matières grasses n'a entraîné aucune modification sur les paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine.

#### 3.8.2.2 Distribution

La canagliflozine se lie largement aux protéines (99%).

#### 3.8.2.3 Métabolisme et élimination

L'O-glucuronidation est la principale voie métabolique d'élimination de la canagliflozine. Celle-ci est glucuronidée en UGT1A9 et UGT2B4, deux métabolites inactifs. Le métabolisme via le CYP3A4 est minimal (7%). 41,5% de la dose administrée est éliminée dans les selles sous forme de canagliflozine, 7,0% sous la forme d'un métabolite hydroxylé et 3,2% sous la forme d'un O-glucuronide. 33% de la dose administrée est éliminée via les urines principalement sous forme d'O-glucuronide (30,5%).

#### 3.8.2.4 Population particulières

Il n'y a pas de données chez l'enfant de moins de 18ans. Les données d'études ne montrent pas d'effet de l'âge sur l'efficacité d'un traitement par canagliflozine, néanmoins il y

a une majoration du risque d'événements indésirables lié à des baisses du volume intravasculaire, des précautions particulières doivent être observées chez les plus de 65 ans.

Il n'y a pas de précautions particulières à observer en fonction du sexe, du poids, de la race ou en cas d'insuffisance hépatique (attention, pas de données en cas d'insuffisance hépatique grave).

L'ASC a été significativement augmentée chez les patients souffrants d'insuffisance rénale légère, modérée et grave. La canagliflozine est contre-indiquée chez les patients ayant une DFG < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, chez les patients atteints de néphropathie terminale ou sous hémodialyse.

### 3.8.3 Invokana® dans le traitement du diabète de type 2 : essais cliniques

Au total, 10285 patients ont été randomisés dans 9 études cliniques contrôlées à double insu portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'Invokana® (Inc., 2017).

#### 3.8.3.1 Etudes en monothérapie

L'efficacité de la canagliflozine en monothérapie a été évaluée dans une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo chez des patients insuffisamment contrôlés avec de l'exercice et un régime adapté (7,0% ≤ HbA1c ≤ 10,0%) (Stenlöf K et Cefalu WT et Kim KA, 2013).

Tableau XII : Résultats des critères primaires et secondaires d'efficacité en monothérapie

Traitement administré	Placebo	Canagliflozine 100 mg	Canagliflozine 300 mg
Nombre de patients randomisés	N = 192	N = 195	N = 197
Variation d'HbA1c à S26	+ 0,14%	-0,77%	-1,03%
Proportion de patients à l'objectif HbA1c < 7,0%	20,6%	44,5%	62,4%
Variation du poids à S26	- 0,5 kg	- 2,5 kg	- 3,4 kg
Variation de la GAJ à S26	+0,5 mmol/l	-1,5 mmol/l	-1,9 mmol/l
Variation PSS/PSD à S26	+0,4/-0,1 mmHg	-3,3/-1,7 mmHg	-5,0/-2,1 mmHg

#### Résultats

- Critère principal : Après 6 semaines de traitement, l'HbA1c a baissé de manière significativement plus importante chez les patients traités par canagliflozine 100 mg (-0,77%) et canagliflozine 300 mg (-1,03%) que chez les patients sous placebo (+0,14%).

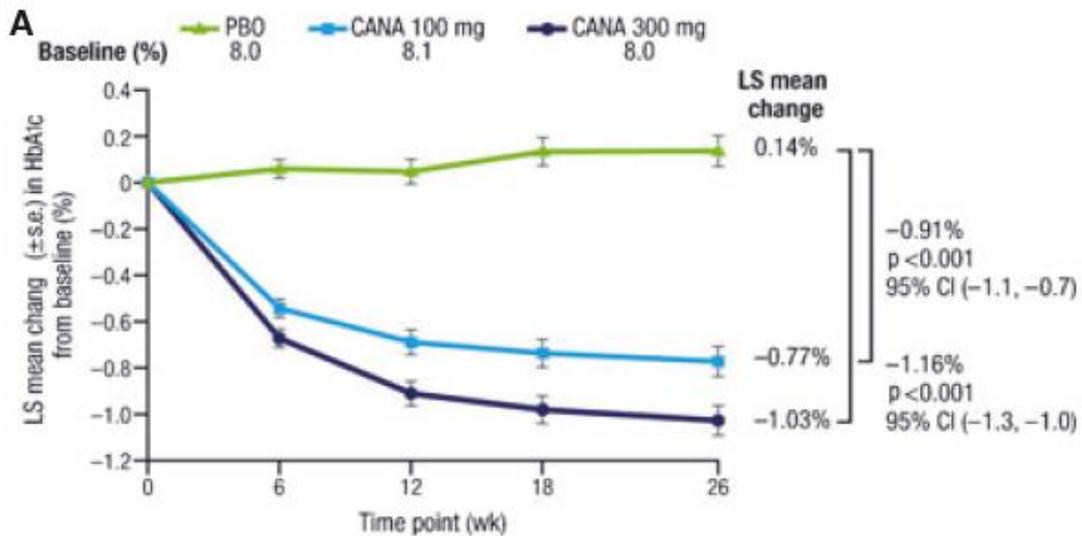


Figure 38: Critère principal : variation de l'HbA1C à a semaine 26 par rapport à l'inclusion

- Critère secondaire : la variation de la GAJ et du poids a été significativement plus importante chez les patients sous canagliflozine que chez ceux traités par placebo. Plus de patients ont atteints l'objectif thérapeutique d'HbA1c < 7,0% dans les groupes canagliflozine 100 mg (44,5%) et canagliflozine 300 mg (62,4%) que dans le groupe placebo (20,6%). De plus on a observé une baisse importante des pressions sanguines systoliques et diastoliques sous canagliflozine contrairement au placebo où elles sont restées stables.

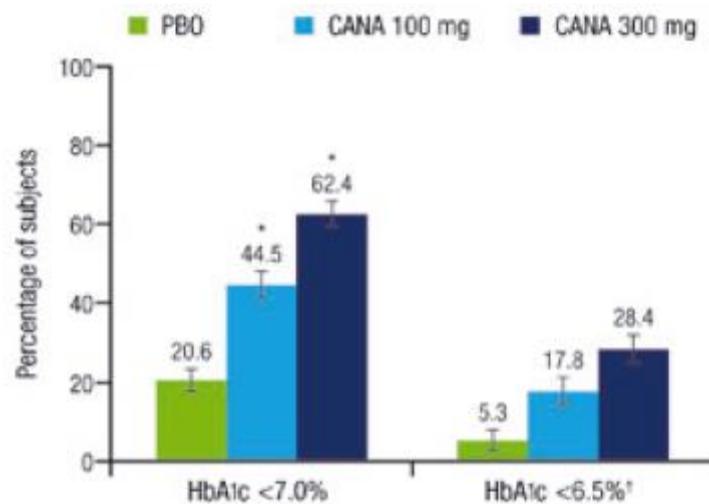


Figure 39: Critère secondaire : proportion de patients à l'objectif HbA1c à la semaine 26

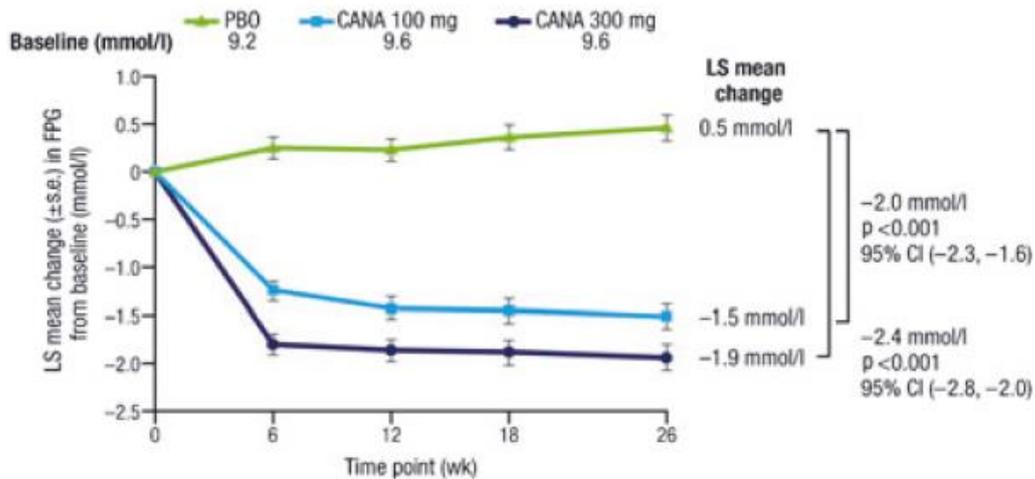


Figure 40: Critère secondaire : variation de la GAJ à la semaine 26

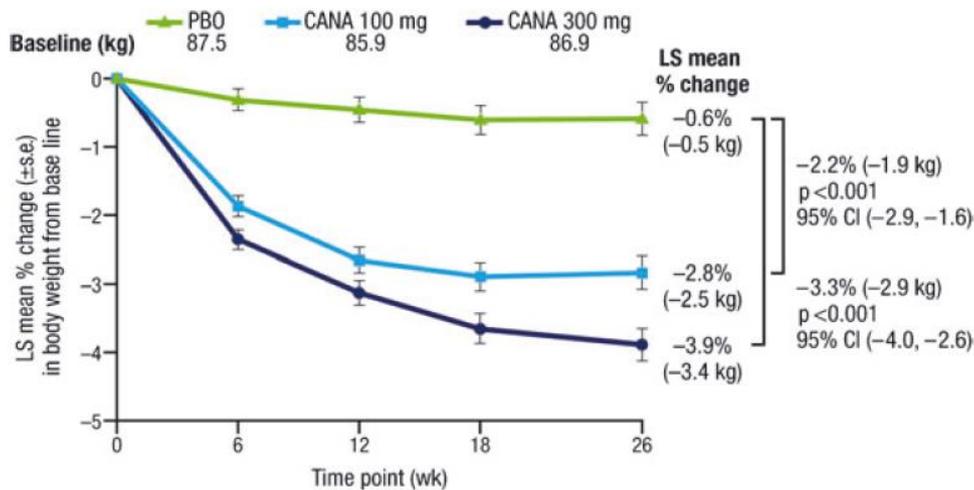


Figure 41: Critère secondaire : variation du poids à la semaine 26

## Tolérance

L'incidence totale des événements indésirables a été légèrement supérieure chez les patients traités par canagliflozine. Peu de patients ont eu des événements indésirables graves dans les différents groupes. 2,6% des patients sous canagliflozine ont interrompu leur traitement en raison d'événements indésirables *versus* 1,0% sous placebo. 2 décès (1 placebo et 1 canagliflozine 100 mg) non liés au traitement sont survenus pendant l'étude. Il y a eu significativement plus d'infections/mycoses génitales sous canagliflozine par rapport au placebo, et légèrement plus d'infections des voies urinaires. Il n'y a pas eu plus d'hypoglycémies sous canagliflozine. Seules quelques petites variations sur les paramètres biologiques ont été observées sous canagliflozine (légères augmentation ALAT, PAL, créatinine, hémoglobine).

## Conclusion

L'administration de canagliflozine a permis un contrôle glycémique significativement meilleur que sous placebo et ce, avec un bon profil de tolérance général. La dose de 300 mg a permis des baisses significativement plus importantes de l'HbA1c, de la GAJ et du poids que la dose de 100 mg. Cela peut s'expliquer par le fait que des doses supérieures à 200 mg inhiberaient temporairement le SGLT1 intestinal, en raison d'une concentration intestinale importante avant l'absorption de la molécule. Ce point a été démontré dans des études sur des sujets sains et atteints de diabète de type 2, chez qui des doses de 300 mg de canagliflozine ont baissé l'absorption intestinale du glucose.

### 3.8.3.2 Etudes en association à la metformine (Lavalle-Gonzalez FJ et Januszewicz A et Davidson J, 2013)

L'association à la metformine a été évaluée dans une étude randomisée de phase 3 chez des patients insuffisamment contrôlés par metformine seule ( $7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10,5\%$ ). L'étude a inclus 1284 patients diabétiques de type 2. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité d'un traitement associant la metformine et la canagliflozine *versus* placebo et sitagliptine.

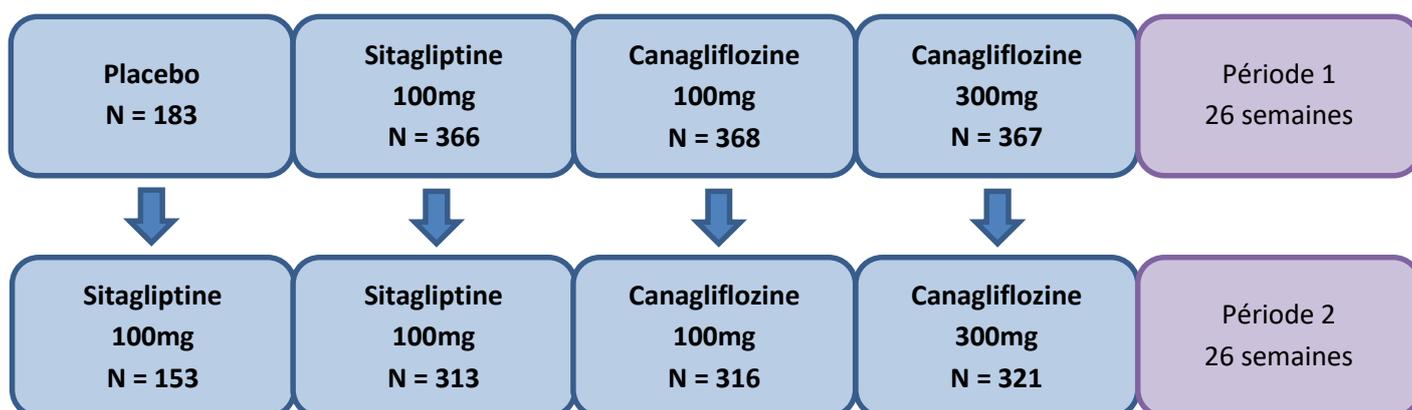


Figure 42 : design de l'étude en bithérapie associée à la metformine vs placebo et vs sitagliptine

## Résultats et conclusion

Tableau XIII: Résultats des critères primaires et secondaires d'efficacité en monothérapie

Traitement administré	Placebo	Sitagliptine 100mg	Canagliflozine 100mg	Canagliflozine 300mg
Nombre de patients randomisés (P1)	N = 183	N = 366	N = 368	N = 367
Variation d'HbA1c à S26 vs placebo	NA	-0,66%	-0,62%	-0,77%
Proportion de patients à l'objectif HbA1c < 7,0%	29,8%	54,5%	45,5%	57,8%

Variation d'HbA1c à S52	NA	-0,73%	-0,73%	-0,88%
Variation du poids à S52	NA	-1,2 kg	-3,3 kg	-3,7 kg
Variation PSS/PSD à S52	NA	-0,7/-0,3 mmHg	-3,5/-1,8 mmHg	-4,7/-1,8 mmHg
Variation de la GAJ à S52	NA	-1,0 mmol/L	-1,5 mmol/L	-2,0 mmol/L

Après 26 semaines de traitement, une baisse significative de l'HbA1c *versus* placebo a été observée dans les groupes traités par canagliflozine 100 mg, 300 mg. La comparaison à la sitagliptine n'a pas été statistiquement évaluée à S26.

Après 52 semaines de traitement, la canagliflozine 100 mg et 300 mg a démontré sa non-infériorité par rapport à la sitagliptine 100 mg. De plus, la canagliflozine 300 mg a démontré sa supériorité par rapport à un traitement par sitagliptine 100 mg. Plus de patients ont atteint l'objectif d'HbA1c < 7,0 % sous canagliflozine 300 mg que sous canagliflozine 100 mg ou sitagliptine 100 mg. La glycémie à jeun a été réduite de manière plus importante sous canagliflozine 100 mg et 300 mg que sous sitagliptine 100 mg. De plus on observe une baisse significativement plus importante du poids et de la pression sanguine à la semaine 52 dans les groupes canagliflozine par rapport au groupe sitagliptine.

Concernant la tolérance aux traitements, l'incidence des événements indésirables graves ou non menant à un arrêt de l'étude a été à peu près équivalente dans les différents groupes, avec une incidence légèrement plus élevée dans le groupe canagliflozine 100 mg. L'incidence des événements indésirables a été plus élevée dans les groupes canagliflozine et sitagliptine que dans le groupe placebo/sitagliptine à la semaine 52 :

- plus de mycoses/infections génitales dans les groupes canagliflozine,
- il y a eu plus d'hypoglycémies dans les groupes canagliflozine (6,8%) par rapport au groupe sitagliptine (4,1%) et au groupe placebo/sitagliptine (2,7%), la proportion a été équivalente entre les semaines 26 et 52 (4,2%, 5,0% et 4,7% respectivement).

La canagliflozine a donc démontré son intérêt en association à la metformine dans la prise en charge du diabète de type 2.

### **3.8.3.3 Trithérapie : étude en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (Wilding JP et Charpentier Get Hollander P, 2013)**

L'association de la canagliflozine à un sulfamide hypoglycémiant a été évaluée dans étude de phase 3 chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant. 469 patients ont été inclus dans l'étude qui a pour critère principal, la variation de l'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion. D'autres critères secondaires tels que l'évolution de l'HbA1c à la semaine 52, la proportion de

patients à l'objectif HbA1c < 7,0% et les variations de la GAJ, de la pression sanguine et du poids à la semaine 52 ont également été évalués.

## Résultats et conclusion

Tableau XIV: Résultats d'efficacité : critère principal et critères secondaires d'évaluation de l'étude

Traitement administré	Placebo	Canagliflozine 100 mg	Canagliflozine 300 mg
Nombre de patients randomisés	N = 156	N = 157	N = 156
Variation de l'HbA1c à S26c par rapport à l'inclusion	-0,02%	-0,47%	-0,67%
Patients à l'objectif HbA1c < 7,0% à S52	18,7%	39,4%	52,6%
Variation PSS et PSD à S52	-0,1/-0,7 mmHg	-3,7/-2,2 mmHg	-2,9/-1,7 mmHg
GAJ par rapport au placebo à S52	NA	-1,6 mmol/L	-2,1 mmol/L
Variation du poids à S52 par rapport à l'inclusion	-1,0 kg	-2,0 kg	-3,1 kg

- Concernant le critère principal d'évaluation, l'ajout de la canagliflozine a permis une baisse significative de l'HbA1c par rapport au placebo à la semaine 26, cette différence s'est maintenue à la semaine 52 et a permis à une plus grande proportion de patients d'atteindre l'objectif d'HbA1c < 7,0%.
- Concernant les critères secondaires, la baisse significative du poids, de la GAJ et de la pression sanguine diastolique et systolique lors de la mise en place d'un traitement par canagliflozine sont confirmés dans cette étude.
- Tolérance : La survenue globale d'événements indésirables a été équivalente dans les différents groupes de traitements. Les EI impliquant une interruption du traitement ont été légèrement plus importants dans les groupes canagliflozine et les EI graves ont été légèrement plus importants dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquents dans les groupes canagliflozine sont une nouvelle fois les infections et mycoses génitales et concerne majoritairement les femmes (placebo = 5,0% ; Cana 100mg = 18,5% ; Cana 300 mg = 18,8%). De plus, on observe que l'ajout de la canagliflozine a presque doublé le risque d'hypoglycémie par rapport au placebo (placebo = 17,9% ; Cana 100 mg = 33,8% ; Cana 300 mg = 36,5%). Une légère élévation de la créatinine et de l'azote uréique ont été observés sous canagliflozine, ainsi qu'une élévation du HDL-c et du LDL-c.

En conclusion, l'ajout de la canagliflozine en trithérapie dans le traitement du diabète de type 2 a permis un meilleur contrôle glycémique chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et sulfamide hypoglycémiant. L'augmentation du risque d'hypoglycémie est à surveiller en cas d'association de la canagliflozine avec un sulfamide hypoglycémiant.

Dans une autre étude, concernant la même population de patients (non contrôlés sous sulfamides hypoglycémians et metformine), la canagliflozine a été comparée à une autre molécule active : la sitagliptine. Dans le cadre de cette étude, la canagliflozine 300 mg a démontré sa non infériorité ainsi que sa supériorité par rapport à l'ajout de sitagliptine 100 mg sur le contrôle de l'HbA1c (-1,03% pour la cana 300 mg contre -0,66% dans le groupe sitagliptine 100 mg). La tolérance a été équivalente dans les 2 groupes sur le plan des hypoglycémies, une plus grosse proportion de patients ayant déclaré des infections/mycoses génitales sous canagliflozine (Scherthaner G et Gross JL et Rosenstock J, 2013).

#### **3.8.3.4 Etude en association à l'insuline**

L'association de la canagliflozine à l'insuline a été étudiée dans une sous-étude de l'étude CANVAS (Canagliflozin CardioVascular Assessment Study) qui a étudié la canagliflozine sur le plan cardiovasculaire. 2072 patients de l'étude traités par insuline ont été randomisés dans 3 groupes : placebo (N = 690), canagliflozine 100 mg (N = 692), canagliflozine 300 mg (N = 690). L'objectif principal de l'étude a été d'évaluer l'efficacité sur le contrôle glycémique à 18 semaines de l'ajout de canagliflozine 100 mg ou 300 mg chez des patients insuffisamment contrôlés sous insuline à des doses  $\geq$  20 UI/jours.

Les objectifs secondaires de l'étude ont été l'évolution du poids, de la GAJ, de la pression sanguine et la proportion de patients à l'objectif HbA1c < 7,0 %. Les patients inclus étaient à haut risque cardiovasculaire avec un diabète ancien (en moyenne 16 ans à l'inclusion).

### **Résultats et conclusion**

*Tableau XV: Résultats d'efficacité : critère principal et critères secondaires d'évaluation de l'étude*

<b>Traitement administré</b>	<b>Placebo</b>	<b>Canagliflozine 100 mg</b>	<b>Canagliflozine 300 mg</b>
Nombre de patients randomisés	N = 690	N = 692	N = 690
Variation de l'HbA1c à S18 <i>versus</i> placebo	NA	-0,62%	-0,72%
Variation de la GAJ à S52 <i>versus</i> placebo	NA	-1,1 mmol/L	-1,5 mmol/L
Variation du poids à S52 <i>versus</i> placebo	NA	-2,8%	-3,5%

Proportion de patients à HbA1c < 7,0% à S52	9,9%	23,2%	28,6%
Variation PSS/PSD à S52 <i>versus</i> placebo	NA	-3,1/-1,2 mmHg	-6,2/-2,4 mmHg
Variation de la dose d'insuline	+ 11%	-1%	-4%

- Concernant le critère principal d'évaluation, on observe une baisse significative de l'HbA1c lors d'un ajout de la canagliflozine *versus* placebo chez des patients traités par insuline et insuffisamment contrôlés.
- On observe conformément aux autres études concernant la canagliflozine une baisse de la GAJ, du poids, de la pression sanguine et une hausse du HDL-c et du LDL-c. Autre point, l'ajout de la canagliflozine a également permis de légèrement baisser les doses d'insulines administrées (-1% sous cana 100 mg et -4% sous cana 300 mg), contrairement au groupe placebo où elles ont nettement été augmentées (+11%).
- Tolérance : Des événements indésirables ont été déclarés chez respectivement 77%, 78% et 81% des patients sous placebo, canagliflozine 100 mg et canagliflozine 300 mg. Les événements graves aux proportions de 17%, 14% et 15% respectivement. Les événements amenant à un arrêt du traitement ont été significativement plus nombreux dans les groupes canagliflozine (principalement infections/mycoses génitales et des événements liés à l'hypovolémie). Le taux d'hypoglycémie sévère ou non n'a pas été significativement supérieur sous canagliflozine par rapport au groupe placebo.

En conclusion, l'ajout de la canagliflozine à l'insuline chez des patients insuffisamment contrôlés sous insuline seule semble être une alternative thérapeutique intéressante. Le traitement permet un meilleur contrôle de l'HbA1c tout en évitant une augmentation des doses d'insuline et en n'augmentant pas la survenue des hypoglycémies, contrairement à d'autres traitements antidiabétiques oraux.

### **3.8.3.5 Données sur le plan cardiovasculaire**

Les premières données sur la canagliflozine consistent en une méta-analyse des études de phase II/IIIa concernant les résultats cardiovasculaires de la canagliflozine, et utilisée pour le dossier d'approbation de la FDA semble montrer que les mêmes tendances que l'étude EMPA-REG sont observées sur la mortalité d'origine cardiovasculaire mais une tendance à l'augmentation des AVC est observée sous canagliflozine. Néanmoins le faible nombre de patients inclus dans la méta-analyse ne permettent pas de tirer de conclusions fermes (Neeland IJ et de Albuquerque Rocha N et Mcguire, 2016).

Une étude ayant inclus plus de 10000 patients vient d'être publiée et évalue l'incidence de la canagliflozine sur le plan cardiovasculaire (étude CANVAS). Les patients inclus étaient à haut risque cardiovasculaire : 65,6% des patients inclus dans l'étude présentaient des antécédents d'événements cardiovasculaires, et l'âge moyen du diabète était de 13,5 ans. L'étude a comparé la canagliflozine au placebo avec pour critère principal d'évaluation un critère composite cardiovasculaire mêlant mort d'origine cardiovasculaire, infarctus non fatal, AVC non fatal. Les critères secondaires ont évalués les décès toutes causes confondues, décès d'origine cardiovasculaire, évolution de l'albuminurie ainsi que le critère composite auquel était ajouté l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Les deux groupes ont été suivis pendant 188,2 semaines. A l'issus de cette étude, on a pu observer un résultat positif sur le critère principal, puisque respectivement 26,9 vs 31,5 patients ont déclaré un événement pour 1000 patients / an dans le groupe canagliflozine vs groupe placebo. Les résultats sont également positifs sur les critères secondaires (progression moins rapide sur l'albuminurie, moins de décès de cause rénale), néanmoins il n'y a pas eu de supériorité de la canagliflozine sur le critère décès toutes causes.

Concernant la tolérance il y a eu moins d'événements indésirables graves dans le groupe canagliflozine mais on a constaté plus d'amputation de pieds / jambes dans ce groupe : 6,3 vs 3,4 patients pour 1000 patients traités pendant 1 an.

Les résultats de l'étude CANVAS étaient très attendus par la communauté, pour voir si les résultats impressionnant d'EMPA-REG avec l'empagliflozine se confirmaient avec la canagliflozine. Le bilan est au final mitigé avec l'absence de réduction sur les décès toutes causes et l'augmentation des amputations. Dans l'attente d'une explication du mécanisme expliquant cette augmentation du risque, une mise en garde et une surveillance accrue a été mise en place dans les pays commercialisant la canagliflozine. Bien que ces événements indésirables n'aient pas été constatés avec les autres inhibiteurs de la SGLT2, on ne peut pas pour l'instant exclure un effet classe et cette mesure de précaution a également été appliquée aux autres inhibiteurs de la SGLT2 : la dapagliflozine et l'empagliflozine.

### **3.9 Bilan comparatif des différents inhibiteurs de la SGLT2**

Les données présentées dans cette thèse sur les SGLT2 sont non exhaustives. Néanmoins l'objectif était de présenter les résultats sur les contrôles de l'HbA1c et les autres paramètres biologiques impactés par les inhibiteurs de la SGLT2 et ce, selon les différents schémas de traitement dans lesquels ils pourraient être utilisés.

Bien que des comparaisons entre les études soient maladroites puisque par définition il ne s'agissait pas des mêmes patients traités, l'objectif de ce point est de mettre en avant les similitudes et différences observées entre les différents membres de la classe thérapeutique.

## **1) Sur le contrôle de l'HbA1c**

### **a. Monothérapie**

Les trois inhibiteurs de la SGLT2 ont fait leur preuve en monothérapie dans la prise en charge du diabète de type 2. On voit que les résultats sur la baisse de l'HbA1c versus placebo se situent dans la même fourchette avec environ -0,90% à -1% de baisse. L'empagliflozine comparé à la sitagliptine n'a pas démontré d'efficacité supplémentaire mais a le mérite d'avoir des données dans ce contexte.

### **b. Bithérapie associé à la metformine**

La place de la metformine en 1<sup>ère</sup> intention en monothérapie ne sera pas remise en cause de sitôt. La croisée des chemins dans la prise en charge thérapeutique du diabète se situe donc en premier lieu dans la deuxième intention en association à la metformine entre les gliptines, les sulfamides et désormais les gliflozine. Il s'agit donc d'une indication particulièrement importante dans l'analyse de l'efficacité de cette nouvelle classe thérapeutique. Les trois molécules ont démontré une efficacité supérieure au placebo avec des baisses de 0,4% à 0,7% sur l'HbA1c. C'est la dapagliflozine qui s'en sort le moins bien sur ce point avec un -0,5% seulement au dosage le plus important. Mais d'une manière générale, l'efficacité semble similaire entre les trois molécules en bithérapie associées à la metformine.

### **c. Trithérapie associé à un sulfamide et à la metformine**

Les trois molécules ont démontré une efficacité en trithérapie avec une baisse équivalente de l'HbA1C autour de -0,6%. Les trois molécules ont également majoré le risque d'hypoglycémie dans ce contexte de prise en charge.

### **d. Trithérapie associé à la metformine et à une gliptine**

Seule la dapagliflozine compte des données solides en trithérapie avec la metformine et la sitagliptine. Elle a démontré son efficacité dans cette stratégie de prise en charge thérapeutique avec une baisse de 0,7% de l'HbA1c à la semaine 48.

### **e. Association à l'insuline**

Les trois molécules ont démontré leur efficacité en association avec l'insuline. Les baisses de l'HbA1c vont de -0,4% à -1% mais surtout, dans chacun des cas, l'association d'une gliflozine a permis de limiter l'intensification des doses d'insulines sur le moyen terme ce qui justifie leur utilisation. De plus, l'ajout d'un inhibiteur de la SGLT2 n'a pas augmenté le risque d'hypoglycémie.

### **f. Données sur le plan cardiovasculaire**

C'est un des points les plus discriminants entre les différentes molécules. La dapagliflozine n'a que peu de données à l'heure actuelle permettant d'évaluer son profil de

sécurité sur le plan cardiovasculaire. L'empagliflozine possède les données les plus intéressantes sur ce point : dans l'étude empagliflozine, l'ajout d'empagliflozine a permis de réduire le risque relatif de survenue d'un événement MACE de 13%, de décès d'origine cardiovasculaire de 37% et de décès toute cause de 32%. La canagliflozine sur ce point démontre une baisse significative sur la survenue d'événement MACE mais pas sur le nombre de décès d'origine cardiovasculaire et toute cause.

C'est donc bien l'empagliflozine qui se distingue sur ce point.

#### **g. Tolérance générale**

D'une manière générale, le profil de tolérance des inhibiteurs de la SGLT2 est similaire. Les infections génitales constituent les EI les plus fréquemment rencontrés, le risque étant particulièrement présent chez la femme et ce risque étant similaire avec tous les inhibiteurs de la SGLT2 (Zaccardi F et Webb DR et Htike ZZ, 2016).

Le risque d'hypoglycémie est supérieur sous canagliflozine 100mg et 300mg par rapport au placebo, à l'empagliflozine et à la dapagliflozine, ce risque reste cependant faible puisque inférieur à celui de la metformine (Zaccardi F et Webb DR et Htike ZZ, 2016).

Depuis la commercialisation des inhibiteurs de la SGLT2, des cas graves et parfois mortels d'acidocétose ont été recensés chez les patients diabétiques de type 1 et 2 traités par gliflozine. Cela a conduit à une alerte de la FDA et des autorités européennes à ce sujet. Les laboratoires pharmaceutiques commercialisant ces molécules sont tenus d'adopter un plan de gestion de risque à ce sujet et de conduire des études pour surveiller cet EI grave. Le plus préoccupant est que dans certains de ces cas d'acidocétoses, l'hyperglycémie était modérée chez les patients, ce qui complique le diagnostic rapide et donc la prise en charge de ces complications. Ce risque est identifié pour tous les inhibiteurs de la SGLT2.

Un nombre d'amputation des doigts de pied / pieds / jambes significativement plus important a été relevé chez des patients traités par canagliflozine dans le cadre de l'étude CANVAS. Il y a eu 2 fois plus d'amputation sous canagliflozine, ce risque étant le plus grand chez les patients ayant des antécédents d'amputation ou de pathologie cardiovasculaires périphériques. Cet événement indésirable grave n'a pas été observé avec d'autres inhibiteurs de la SGLT2 pour l'instant.

#### **h. Conclusion**

Le contrôle de l'HbA1c est équivalent pour les trois inhibiteurs de la SGLT2 et n'est donc pas un critère discriminant. C'est sur les données de tolérances et de sécurité cardiovasculaire que les différentes molécules se distinguent avec un avantage pour l'empagliflozine. En effet, sur les trois inhibiteurs de la SGLT2 c'est la seule qui a pu démontrer une réduction

significative du nombre de décès toute causes et ce avec un bon profil de tolérance générale. La canagliflozine, au vu du risque d'amputation plus important et des faibles données sur le plan cardiovasculaire perd le match sur ces points. La dapagliflozine pêche par manque de données sur le plan cardiovasculaire.

#### **4 Pertinence et place des inhibiteurs de la SGLT2 dans la prise en charge du diabète de type 2 : étude médico-économique.**

##### **4.1 Evaluation du coût de la prise en charge et des complications liées au diabète de type 2 en France.**

Comme nous l'avons vu précédemment, le diabète est une maladie très présente en France avec une prévalence extrapolée à partir du régime général du diabète traité pharmacologiquement de 4,82% en 2013. Cette prévalence ne cesse de croître d'années en années et a gagné environ +0,10% chaque année entre 2010 et 2013. Si l'on extrapole à partir de cette évolution cela porterai en 2016 la prévalence à 5,12% de la population, autrement dit il y aurait 3 430 000 diabétiques traités en France en 2016. Le diabète de type 2 représente 92% des patients traités et constitue la majeure partie des nouveaux patients diabétiques. Fréquemment qualifiée d'épidémie, le diabète représente un coût important pour la collectivité ce qui en fait une des priorités de l'assurance maladie dans la maîtrise de son budget.

##### **4.1.1 Postes de dépenses lié au diabète de type 2 en France**

Le diabète de type 2 est une maladie chronique qui sollicite de nombreux postes de dépenses variant selon l'évolution de la maladie. Un patient diabétique devient de fait à risque sur le plan cardiovasculaire ce qui justifie des mesures de prévention tel que des visites chez le podologue par exemple ou des contrôles régulier chez le cardiologue, l'ophtalmologue, etc...

Dans l'étude ENTRED, ont été recensés tous les remboursements adressés aux patients diabétiques qu'ils soient directement liés à la maladie ou non.

Postes	Remboursement moyen (en euros) après pondération	Intervalle de confiance à 95 %	Structure ( %)	Remboursement total (tous régimes, en milliards euros)
<b>Soins de ville</b>	<b>3 295</b>	<b>[3 196 ; 3 395]</b>	<b>62,8</b>	<b>7,8</b>
Généralistes	224	[220,2 ; 8]	4,3	0,5
Spécialistes	185	[177 ; 193]	3,5	0,4
Kinésithérapie	88	[79 ; 97]	1,7	0,2
Soins infirmiers	440	[396 ; 485]	8,4	1,0
Biologie	148	[144 ; 151]	2,8	0,4
Pharmacie	1 409	[1 372 ; 1 446]	26,8	3,4
Transport	152	[120 ; 184]	2,9	0,4
Dispositifs médicaux <sup>a</sup>	403	[379 ; 427]	7,7	1,0
Dentiste	50	[47 ; 54]	1,0	0,1
Autres soins de ville	196	[175 ; 218]	3,7	0,5
<b>Hôpital</b>	<b>1 955</b>	<b>[1 779 ; 2 131]</b>	<b>37,2</b>	<b>4,7</b>
Hôpital public (MCO, PSY, SSR)	1 624	[1 458 ; 1 790]	30,9	3,9
Hôpital privé	331	[286 ; 377]	6,3	0,8
<b>Total</b>	<b>5 251</b>	<b>[5 020 ; 5 481]</b>	<b>100</b>	<b>12,5</b>

*Figure 43: Remboursements versés par l'assurance maladie aux personnes traitées pour diabète, et extrapolation à tous les régimes d'assurance maladie, ENTRED, France, 2007 (Ricci P et Chantry M et Detournay B, 2010)*

Ces données distinguent 11 principaux postes de dépense avec un total de 12,5 milliards d'euros en 2007, en 2012 cette somme s'élève à 19 milliards d'euros soit une augmentation de 52% (Assurance maladie, 2017) des soins remboursés aux patients diabétiques (en lien ou non avec la maladie).

Si l'on se penche sur les coûts liés directement ou indirectement au diabète, l'enveloppe en 2014 représente 7,9 milliards d'euros, mais ce montant n'inclut pas les dépenses liées à certaines complications telles que les insuffisances rénales ou autres complications cardiovasculaires. Si on les inclut, les dépenses totales attribuables au diabète sont de 10 milliards d'euros soit un montant de 2,1 milliards d'euros attribuable uniquement aux complications du diabète.

Sur ces 10 milliards d'euros, 2,3 milliards sont directement liés au diabète dont :

- 1,1 milliards : traitements antidiabétiques (oraux ou insuline et autres)
- 800 millions : dispositifs médicaux
- 270 millions d'euros : hospitalisations pour motif principal diabète :

Les traitements antidiabétiques représentent donc 11 % des dépenses attribuables au diabète, 20 % si on inclut les dispositifs médicaux. Le coût des complications du diabète représentent près de 80 % des dépenses à l'heure actuelle.

#### 4.1.2 Evolution des dépenses attribuées au diabète de type 2

Le montant des remboursements attribués aux patients diabétiques s'est littéralement envolé durant ces 15 dernières années. En 2001 le montant total remboursé était de 7,1 milliards d'euros contre 12,5 milliards en 2007 et enfin 19 milliards en 2014. Cette envolée des remboursements est principalement attribuable à l'augmentation de la prévalence du diabète et de l'effectif traité. Comme l'on peut le voir sur la figure 44, le coût moyen d'un patient diabétique a même baissée entre 2013 et 2014, et l'évolution des dépenses est très proche de l'évolution des effectifs traités.

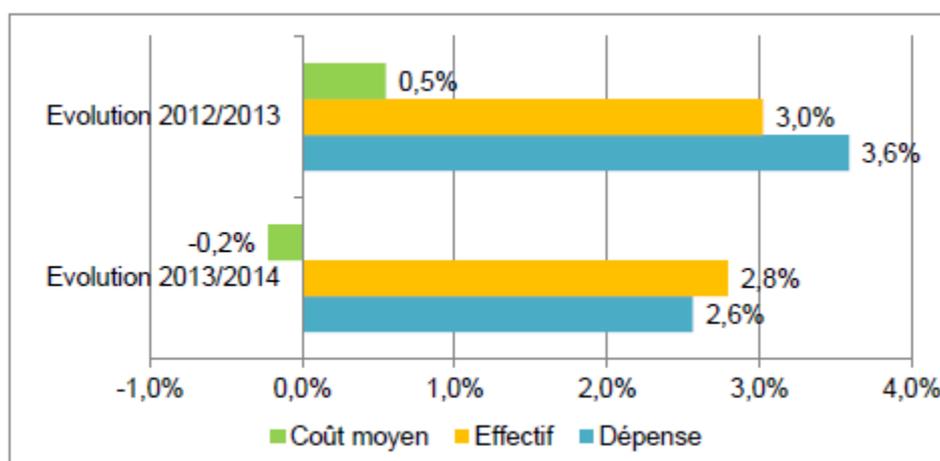


Figure 44: Evolution annuelle des dépenses totales, des effectifs et des dépenses moyennes entre 2012 et 2014

Si l'on se penche sur l'évolution des différents postes de dépenses, on remarque que l'effort de maîtrise des coûts est principalement supporté par le médicament même si cela reste peu significatif.

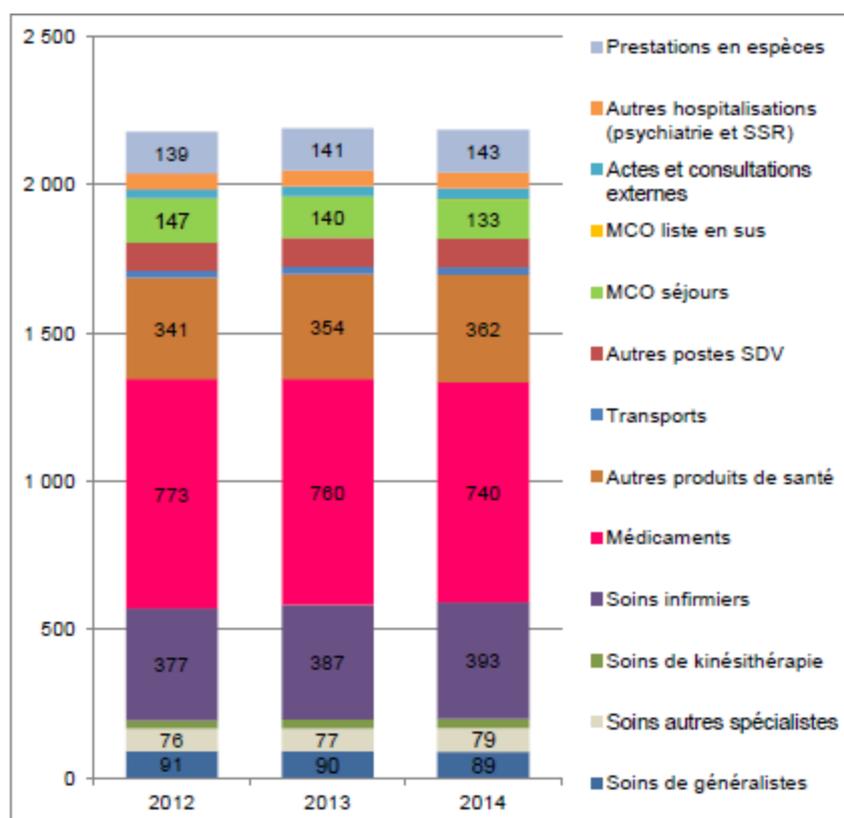


Figure 45: Evolution des dépenses moyennes par postes entre 2012 et 2014

#### 4.1.3 Projection des dépenses liées au diabète dans les prochaines années

Dans son rapport sur la maîtrise des dépenses de santé, la CNAMTS a réalisé des projections de remboursement des antidiabétiques à l'horizon 2020 et ce, selon différents scénarios :

- Le premier scénario consiste à ne prendre en compte que le facteur démographique dans l'évolution des remboursements selon les taux annuels observés entre 2012 et 2015.
- Le second scénario, prend également en compte les tendances d'évolution de prise en charge thérapeutiques (mono, bi, trithérapie,...).
- Le troisième scénario ajoute au deux précédents l'évolution des parts de marché des AGLP1 observées entre 2012 et 2015.
- Enfin les deux derniers scénarios reposent sur les valeurs cibles de part de marché, objectifs estimés selon les dires d'experts.

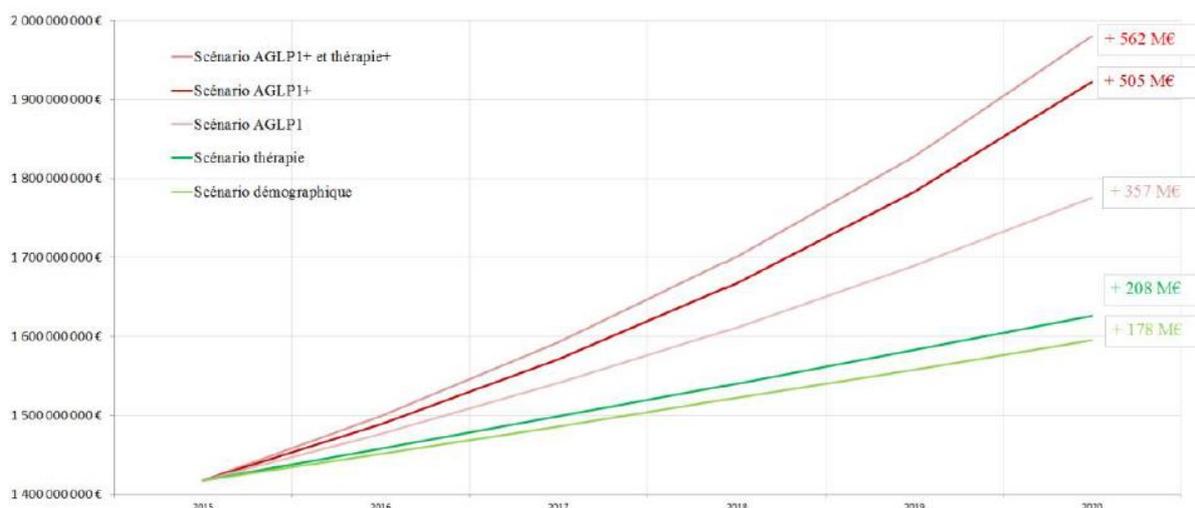


Figure 46: projections des remboursements d'antidiabétiques à l'horizon 2020

Selon la CNAMTS, les AGLP1 seraient à l'origine à eux seuls d'un surcoût estimé de 384 millions d'euros à l'horizon 2020, soit d'une envolée de près de 130% des coûts du médicament.

Si l'on fait une projection démographique sur les dépenses attribuables au diabète en se basant sur l'évolution moyenne entre 2012 et 2014 (mêmes conditions que dans les projections de la CNAMTS scénario 1), les dépenses devraient augmenter de 3,1% par an pour passer de 10 milliards d'euros en 2014 à 12 milliards d'euros en 2020. En prenant en compte l'hypothèse AGLP1 aux valeurs cible de part de marché de la CNAMTS, on peut estimer que le plafond des dépenses attribuées au diabète de type 2 devrait être de 12,4 milliards d'euros à l'horizon 2020.

#### 4.1.4 Comment maîtriser les coûts du diabète de type 2 ?

Au vu de la progression rapide et constante des coûts du diabète de type 2 pour la collectivité dans un contexte économique difficile, la maîtrise des dépenses de santé est un des maîtres mots à l'heure actuelle. Avec 19 milliards de remboursement total, les diabétiques représentent 15 % des dépenses de l'assurance maladie individualisables pour tous les assurés (Assurance maladie, 2017). On comprend vite alors que la maîtrise des coûts du diabète est un enjeu majeur pour les autorités sur le plan économique. Différents leviers sont envisageables pour la maîtrise de ces coûts et découlent directement des différents moyens de prise en charge vu dans cette thèse.

Comme nous l'avons vu, les principaux facteurs d'évolution de coûts et postes de dépenses sont, par ordre décroissant d'importance :

- L'augmentation de la prévalence du diabète et de la population traitée.
- Les dépenses liées aux complications.

- Les dépenses liées directement à la prise en charge du diabète de type 2.

Voyons de quelle manière ces trois points sont traités à l'heure actuelle et dans quelle mesure pourrait-on améliorer l'efficacité de ces mesures.

#### **4.1.4.1 Prévalence du diabète et augmentation de la population traitée**

Comme nous l'avons vu, le principal facteur prédictif d'apparition d'un diabète de type 2 est l'obésité. Bien qu'ayant fortement augmenté entre les années 80 et 2010 (6,1% des adultes en 80 contre 12,9% en 2011), les chiffres semblent se stabiliser voir même reculer ces dernières années avec 11% de personnes obèses en France en 2015 (OCDE, 2015). De nombreuses mesures ont été mises en place ces 15 dernières années et notamment le plan national nutrition santé qui est renouvelé depuis 2001. Ce plan national se concrétise par des campagnes de communication autour d'une meilleure nutrition. Chacun de nous constatera qu'il connaît par cœur l'argument du « manger 5 fruits et légumes par jour », ou « 30 minute d'activité physique par jour », deux slogans qui, en plus de la campagne de communication plus spécifique dans les écoles ou partout au niveau local ont permis de créer un vrai bruit de fond cohérent en faveur d'une meilleure hygiène de vie. Les principaux objectifs établis par le haut conseil de la vie publique en avril 2010 sont d'ailleurs pratiquement atteints puisque le premier était de stabiliser la prévalence de l'obésité en France à l'horizon 2015.

<b>Plan National Nutrition et Santé</b>	
PNNS 1 - 2001 à 2005	10 M€ / an
PNNS 2 - 2006 à 2010	47 M€ / 4 ans (~12 M€ / an)
PNNS 3 - 2011 à 2015	210 M€ / 4 ans (~52 M€ / an)
Partenariat avec l'INSERM, l'INRA et l'ANR Evaluation en 2006 par l'OPEPS et l'INSERM Evaluation en 2011 par l'IGAS et l'OQALI	

*Figure 47: budget des différents PNNS*

Cet axe est un axe majeur de maîtrise des dépenses liées au diabète puisque c'est bien l'augmentation de la prévalence qui est à l'origine de la progression des coûts. Le budget total des différents PNNS totalise 307 millions d'euros de dépenses sur 15 ans pour une moyenne de 20,5 millions d'euros par ans (figure 47). Il est difficile d'évaluer le retour sur investissement des PNNS et je ne m'y aventurerai pas dans cette thèse, ce que l'on peut affirmer néanmoins c'est que même si ces efforts peuvent largement contribuer à la maîtrise des dépenses dans le diabète de type 2, c'est sur le long terme que l'on pourra les observer.

#### **4.1.4.2 Dépenses liées aux complications du diabète de type 2**

Comme nous l'avons vu précédemment, le coût des complications du diabète de type 2 est évalué à 2,1 milliards d'euros par an ce qui représente près d'un quart des dépenses

liées au diabète de type 2 (10 milliards en 2014). Limiter l'apparition de ces complications, en plus d'être le principal objectif médical dans la prise en charge du DT2 constitue donc également un point essentiel dans la maîtrise des coûts. Les moyens ici sont l'optimisation de la prise en charge thérapeutique ou non du diabète de type 2.

Comme nous l'avons vu précédemment, la panacée sur ce point est la prise en charge dans les conditions de l'étude STENO-2 (Gaede, 2008) qui a permis de réduire la survenue d'événements cardiovasculaire de près de 50% chez des patients pris en charge de manière multifactorielle par rapport à la population traitée de manière générale.

Les moyens actuellement développés pour optimiser la prise en charge du patient s'orientent bien vers l'éducation thérapeutique mais peinent à parvenir à un résultat correct. Les médecins généralistes n'ont que peu de temps à accorder à ces entretiens qui demandent du temps et de l'engagement. Des initiatives locales existent notamment sur Metz faisant collaborer médecins et infirmières autour de l'éducation thérapeutique mais ne peuvent pas assumer cette mission pour l'ensemble des patients au niveau local. Une mesure sur le plan national, le programme Sophia, a été mis en place par l'assurance maladie et consiste en des entretiens téléphoniques avec les patients et de la documentation. L'évaluation du programme présentée dans le rapport de l'IGAS de 2012 (IGAS, 2012), pointe des résultats médiocres sur les indicateurs de santé des patients suivis (poids, tension, HbA1c) et une faible satisfaction des professionnels de santé pour un coût relativement élevé de 15 millions d'euros par an. L'idéal serait un suivi régulier par des diététiciens et un encadrement favorisant l'activité physique associé aux traitements médicamenteux normalisant la glycémie. Cette évolution de la prise en charge pourrait être en grande partie financé par les budgets alloués à SOPHIA qui sont de 115 euros par patients et par an en 2011.

La quasi-totalité des traitements actuellement disponible en France ne disposent pas de données sur la réduction du risque cardiovasculaire mis à part la metformine. On sait simplement aujourd'hui qu'ils permettent de normaliser la glycémie et que normaliser la glycémie a un impact positif sur la prévention du risque cardiovasculaire. Il est néanmoins impossible de discriminer tel ou tel traitement sur ce critère à l'heure actuelle. Il reste donc un vide à combler sur la maîtrise des coûts par un traitement qui apporterait des preuves formelles de la réduction du risque cardiovasculaire.

#### **4.1.4.3 Les dépenses directement liées au diabète de type 2**

Elles représentent 2,3 milliards d'euros répartis sur trois postes de dépenses comme nous l'avons vu : traitements médicamenteux, dispositifs médicaux et hospitalisation. Le premier levier sur ce point de dépense concerne les médicaments et dispositifs médicaux. Deux moyens sont actuellement mis en œuvre :

- La baisse régulière des prix des antidiabétiques et la négociation au prix le plus bas possible des nouvelles thérapies.
- La promotion de thérapies moins chères (sulfamides hypoglycémiantes) par des délégués de l'assurance maladie ou les médecins conseils auprès des médecins généralistes prescripteurs.

Le premier moyen a le mérite d'impacter rapidement les dépenses de santé mais peu freiner l'entrée sur le marché de nouveaux traitements comme nous le verront pour la classe thérapeutique à l'honneur dans cette thèse.

Le deuxième moyen permet potentiellement des baisses à court terme sur la note, mais rien n'est moins sûr à long terme au vue des complications pouvant être induites par les sulfamides hypoglycémiantes (Bauduceau, 2017).

#### **4.1.4.4 Conclusion**

De nombreux moyens sont mis en place pour maîtriser les coûts dans le diabète de type 2, mais sont insuffisant puisque l'on constate une évolution chaque année des dépenses liées à cette maladie. Les traitements médicamenteux ont un coût qu'il est important de maîtriser mais sont également une piste importante d'économies, notamment sur la prise en charge des complications du DT2. Il est donc essentiel de raisonner à long terme sur cette question afin d'assurer la maîtrise des dépenses sur le long terme.

## **4.2 Inhibiteurs de la SGLT2 : état des lieux de la commercialisation à l'international**

Les trois inhibiteurs de la SGLT2 sont déjà commercialisés dans de nombreux pays. Concernant l'Amérique du Nord, les accords de la FDA pour les trois produits sont :

- Invokana® : 29 mars 2013
- Forxiga® : 08 janvier 2014
- Jardiance® : 01 août 2014

Et les dates de première commercialisation au Canada sont :

- Invokana® : 28 mai 2014
- Forxiga® : 16 janvier 2015
- JArdiance® : 11 août 2015

Pour l'Europe les dates d'avis positifs pour la commercialisation (accords EMA et CHMP) datent du :

- Forxiga® : 12 novembre 2012
- Invokana® : 15 Novembre 2013
- Jardiance® : 22 mai 2014

Ils sont actuellement commercialisés et pris en charge dans de nombreux pays européens dont l'Allemagne, le Royaume-Uni, la Belgique, l'Italie, le Luxembourg, l'Autriche, le Danemark, l'Espagne dans différentes indications.

#### 4.3 Inhibiteurs de la SGLT2 : Où en est le processus d'accès au marché en France ?

Les inhibiteurs de la SGLT2 ne sont actuellement pas commercialisés ni pris en charge en France. L'accès au marché des nouveaux médicaments suit plusieurs étapes toutes déterminantes pour leur commercialisation, comme vous pouvez le voir sur la figure 48.

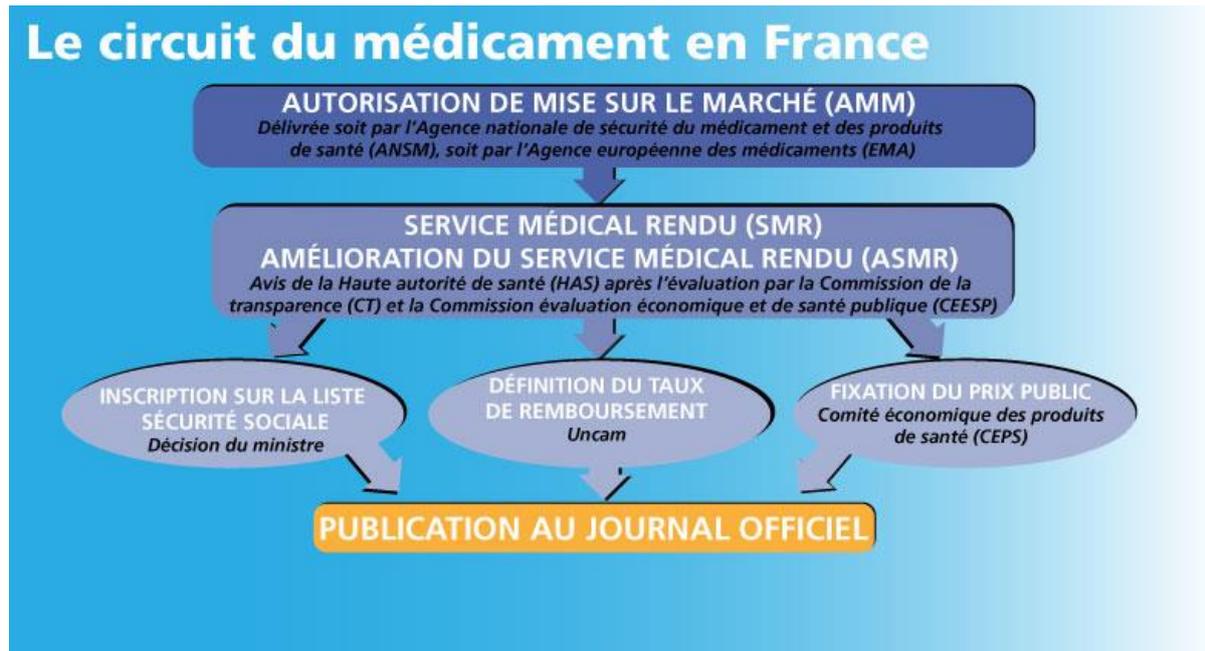


Figure 48: Le circuit du médicament en France (Lecerf S, 2015)

Nous allons voir en détail dans cette chacune de ces étapes et où en sont les différents inhibiteurs de la SGLT2 dans ce processus d'accès au marché.

##### 4.3.1 Autorisation de mise sur le marché

L'obtention de l'autorisation de mise sur le marché est la première étape obligatoire pour qu'un produit puisse espérer être pris en charge en France.

Il existe plusieurs procédures pour obtenir une autorisation de mise sur le marché en France, même si la grande majorité des demandes suivent aujourd'hui la procédure centralisée :

- La procédure nationale : Elle concerne les médicaments qui souhaitent obtenir une AMM dans un seul état membre de l'UE, sans que ce produit n'ait obtenu une autorisation dans un autre état auparavant. Dans le cas de la France, c'est alors l'ANSM qui est compétente pour évaluer le dossier déposé et pour octroyer l'AMM.
- La procédure de reconnaissance mutuelle : Elle est obligatoire lorsque le produit s'est déjà vu octroyer une AMM dans un des états membres de l'UE. Le laboratoire doit alors déposer conjointement dans les états membres concernés une demande de

reconnaissance mutuelle. Les états doivent alors reconnaître l'AMM de l'état de référence et doivent se mettre tous d'accord pour aboutir à un résumé des caractéristiques du produit, un étiquetage et une notice commune.

- La procédure décentralisée : Elle est utilisée lorsqu'un laboratoire souhaite obtenir une AMM pour un produit dans plusieurs états membres simultanément, si le produit n'a pas encore obtenu d'AMM dans un état membre de l'UE.
- La procédure centralisée : La procédure centralisée est utilisée lorsqu'un laboratoire souhaite obtenir une AMM dans l'ensemble des états membres de l'UE, si le produit n'en a pas encore obtenu auparavant. Cette procédure est coordonnée par l'EMA et plus précisément le CHMP qui est chargé d'évaluer le dossier et de formuler un avis quant à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain. Si un avis favorable est prononcé par le CHMP, la commission européenne peut alors octroyer une AMM unique valable dans tous les états membres de l'union européenne sous un nom de marque unique, avec un RCP, une notice et un étiquetage unique.

Les trois inhibiteurs de la SGLT2 ont obtenu leur AMM dans l'UE par procédure centralisée aux dates précisées dans le paragraphe précédent. Forxiga®, Invokana®, et Jardiance® ont donc de fait tous les trois l'autorisation d'être mis sur le marché en France.

#### **4.3.2 Processus d'évaluation de la HAS**

Une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue, le laboratoire souhaitant commercialiser une nouvelle molécule doit soumettre un dossier à la commission de la transparence de la HAS. Dotée d'une mission générale de contribution à la régulation du système de santé par l'amélioration de la qualité en santé, et l'efficience, la HAS a vu le champ de ses missions s'élargir depuis 2005, par de nombreuses modifications législatives. La HAS évalue d'un point de vue médical et économique les produits, actes, prestations et technologies de santé, en vue de leur remboursement. Elle définit également les recommandations de bonne pratique clinique, des recommandations de santé publique, des études médico-économiques, des guides de prise en charge à destination des professionnels de santé ou des patients.

La HAS est divisée en différentes commissions dont celle de la transparence qui nous intéresse ici. Elle est sollicitée par les laboratoires quand ceux-ci souhaitent faire inscrire sur la liste de spécialités remboursables par la collectivité un nouveau produit. Cette commission est une instance scientifique composée de médecins, de pharmaciens et de spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle donne un avis suite à l'évaluation d'un dossier déposé par le laboratoire et reprenant des données sur le médicament telles que les différentes études cliniques présentées dans cette thèse, l'intérêt du médicament sur la santé publique, la place

dans la stratégie thérapeutique, les éventuels comparateurs ou encore la population cible du médicament.

La commission se base sur le dossier déposé et la littérature scientifique pour attribuer un niveau de SMR qui définit l'intérêt du médicament pour la santé publique et détermine son taux de remboursement :

- Niveau de SMR insuffisant : non remboursé par l'assurance maladie.
- Niveau de SMR faible : remboursé à 15 % par l'AM.
- Niveau de SMR modéré : remboursé à 30% par l'AM.
- Niveau de SMR majeur et important : remboursé à 65% par l'AM.

Le deuxième critère attribué par la commission de la transparence est le niveau d'ASMR du médicament. Ce critère définit l'amélioration du service médical rendu du nouveau médicament par rapport à ses comparateurs déjà commercialisés. Il est essentiel car pèsera lourd dans la détermination du prix selon que l'innovation est majeure ou non, et justifie donc un effort de la collectivité pour valoriser l'innovation. Différents niveaux d'ASMR sont attribués :

- ASMR V : pas d'amélioration du service médical rendu.
- ASMR IV : mineure.
- ASMR III : modérée.
- ASMR II : importante.
- ASMR I : majeure.

On notera que le laboratoire doit revendiquer un niveau de SMR et d'ASMR dans son dossier de transparence.

Enfin il est important de noter que les missions de la HAS dans ce cadre ont évolué depuis 2008 puisqu'elle est responsable de l'évaluation médico-économique des nouveaux produits de santé, le facteur économique rentre donc en compte dans l'évaluation de la commission de la transparence, ce qui constitue donc un levier important des autorités dans la maîtrise des dépenses de santé.

#### **4.3.2.1 Cas de la dapagliflozine – Forxiga®**

Dans le cadre de son inscription, Forxiga® a été évalué par la CT une première fois le 23 avril 2014 et attribué les niveaux de SMR et ASMR suivants :

*Tableau XVI: Forxiga®. Niveaux de SMR et ASMR. Avis CT 23/04/2014*

<b>Indication</b>	<b>SMR</b>	<b>ASMR</b>
Monothérapie	Insuffisant	-

Bithérapie en association à l'insuline	Insuffisant	-
Bithérapie en association à la metformine	Modéré	V dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2
Bithérapie en association à un sulfamide	Modéré	
Trithérapie en association à l'insuline et à la metformine	Modéré	

Sur la base de nouvelles données issues d'études cliniques, le laboratoire AstraZeneca a sollicité un SMR important dans les indications :

- En bithérapie en association à la metformine.
- En trithérapie en association avec la metformine et avec un sulfamide hypoglycémiant ou en association avec la metformine et une gliptine.

Après évaluation du dossier, la CT a conclu le 7 octobre 2015 à :

- Bithérapie associé à la metformine : Les deux études soumises présentaient une trop grande hétérogénéité des patients : en plus de la metformine et de la dapagliflozine, de nombreux patients étaient sous sulfamides hypoglycémiants ou encore insuline ce qui rend impossible selon la CT d'évaluer réellement l'impact de la dapagliflozine. **En conclusion, le niveau de SMR de Forxiga® reste modéré en bithérapie en association à la metformine.**
- En trithérapie associé à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant : [L'étude est présentée dans le point 3.6.4.2 de cette thèse.] Bien qu'une différence significative dans le contrôle glycémique ait été démontrée dans cette étude, l'étude excluant les données après traitement de secours, cela limite la portée des résultats. **En conclusion, le niveau de SMR attribué à Forxiga® dans cette indication est modéré.**
- En trithérapie associé à la metformine et à la sitagliptine : [Etude présentée dans cette thèse au point 3.6.4.2.] Une baisse significative de l'HbA1c avait également été démontrée mais le caractère exploratoire de l'étude sur l'association à la sitagliptine ne permet pas selon la CT d'évaluer la pertinence clinique de cette indication. **En conclusion, le niveau de SMR dans cette indication est insuffisant.**

Compte tenu du profil de tolérance et de l'efficacité modeste de la dapagliflozine, la commission de la transparence considère que Forxiga® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu et lui a donc attribué un ASMR de niveau V.

#### 4.3.2.2 Cas de l'empagliflozine – Jardiance®

Dans le cadre de son inscription, Jardiance® avait été évalué une première fois par la CT de la HAS le 17 décembre 2014.

Tableau XVII: Jardiance®. Niveaux de SMR et ASMR. Avis CT 17/12/2014

Indication	SMR	ASMR
Monothérapie	Insuffisant	-
Bithérapie associé à la metformine	Modéré	V
Bithérapie associé à un sulfamide	Insuffisant	
Bithérapie associé à l'insuline	Insuffisant	
Trithérapie associé à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant	Modéré	
Trithérapie associé à la metformine et à l'insuline	Modéré	

Sur la base de nouvelles données cliniques dont notamment l'étude de sécurité cardiovasculaire EMPA-REG, le laboratoire Boehringer Ingelheim a sollicité une réévaluation du SMR et de l'ASMR dans la prise en charge du patient diabétique à haut risque cardiovasculaire. Les conclusions ont été rendues dans l'avis de la CT du 19 octobre 2016. Au vu des résultats positifs de l'étude EMPA-REG [voir point 3.7.4], la CT a réévalué les SMR définis dans son premier avis :

- **Le SMR reste insuffisant en monothérapie et en bithérapie associé aux sulfamides hypoglycémiants**
- **Est requalifié comme étant important en bithérapie associé à la metformine**
- **Est requalifié comme étant important en trithérapie associé à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants et en trithérapie associé à la metformine et à l'insuline.**

Malgré les résultats intéressants d'EMPA-REG, l'étude ayant été construite pour démontrer une non-infériorité versus placebo, la supériorité n'a pas été jugée significative et le niveau de preuve insuffisant pour requalifier l'amélioration du service médical rendu qui reste de niveau V.

#### 4.3.2.3 Cas de la canagliflozine – Invokana®

Il n'y a eu pour l'instant qu'une évaluation d'Invokana® par la CT de la HAS lors de l'inscription du produit le 5 novembre 2014.

Les niveaux de SMR et ASMR suivants ont été attribués aux différentes indications :

Tableau XVIII: Avis de la CT 5/11/2014 pour l'inscription d'Invokana®

Indication	SMR	ASMR
ASMR	Insuffisant	-
Bithérapie en association à un sulfamide ou à l'insuline	Insuffisant	-
Bithérapie en association à la metformine	Important	V
Trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant	Important	
Trithérapie en association à la metformine et à l'insuline	Modéré	

Un SMR insuffisant a été attribué pour la bithérapie en association à un sulfamide ou à l'insuline en raison de la faiblesse méthodologique des études présentées. C'est également l'argument présenté pour le SMR modéré attribué à l'indication en trithérapie avec la metformine et l'insuline.

La canagliflozine n'ayant pas pu démontrer sa supériorité versus sitagliptine et de l'absence de données de tolérance à long terme, l'ASMR a été qualifié de nulle.

En l'état, la canagliflozine pourrait être commercialisée puisque les SMRs importants attribués lui permettent d'avoir accès au remboursement par la collectivité, même si l'idéal serait pour eux d'obtenir le remboursement à 65 % en trithérapie avec la met/insuline et espérer être en bonne place dans les recommandations de prise en charge.

Le laboratoire JANSSEN n'a à ma connaissance pas redéposé de dossier de réévaluation pour l'instant. Ils attendaient certainement la publication de leur étude de sécurité cardiovasculaire CANVAS afin d'avoir de nouveaux arguments à faire valoir. C'est chose faite depuis maintenant 1 mois, mais au vu de la conclusion de la HAS après réévaluation de Jardiance® et de son étude EMPA-REG dont les résultats étaient plus impressionnants que ceux de CANVAS, il est peu probable que la CT réévalue l'ASMR ou les SMR d'Invokana® en sa faveur.

#### 4.3.2.4 Conclusion

En l'état, après les avis de la CT de la HAS, les 3 inhibiteurs de la SGLT2 ont obtenu des SMR importants dans les principales indications correspondant à leur place dans la stratégie thérapeutique dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2. Cela leur donne accès à un remboursement par la collectivité et donc permet la poursuite du processus de commercialisation. On peut noter toutefois que la HAS semble sévère quant à l'attribution des ASMR en particulier pour Jardiance® dont les données d'EMPA-REG, qui n'ont pas d'équivalent pour aucun traitement dans le diabète mise à part pour la metformine (ces résultats étant d'ailleurs encore discuté par la communauté scientifique), aurait peut-être mérité une meilleur qualification.

Si l'on regarde les niveaux des SMR et d'ASMR attribués ces dernière années, ils restent cependant stables en proportion, il serait donc simpliste d'accuser la HAS d'être « trop sévère » (figure 49 et 50).

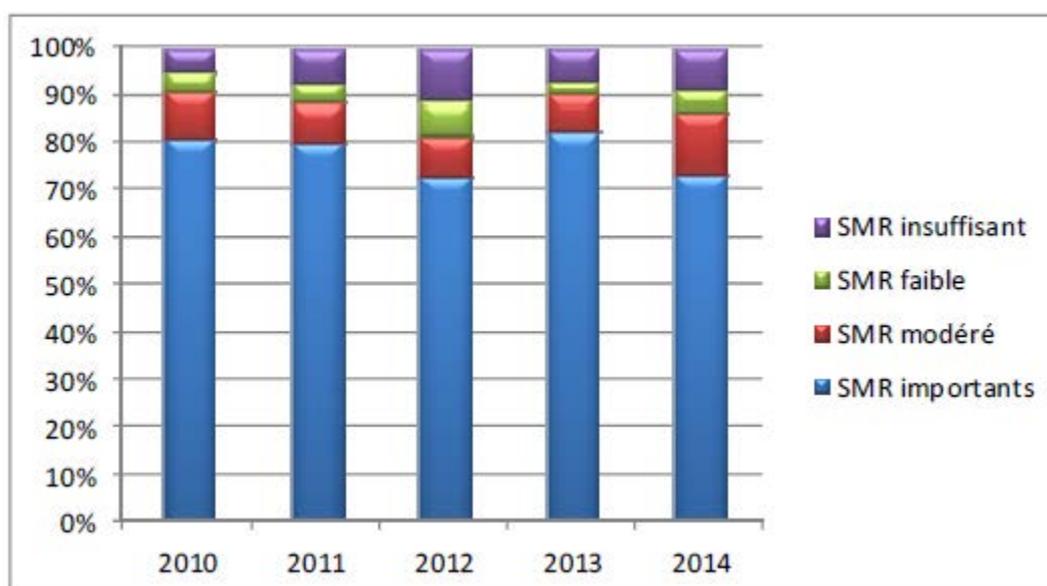


Figure 49: Répartition des SMR – années 2010 à 2014 (source rapport d'activité de la HAS)

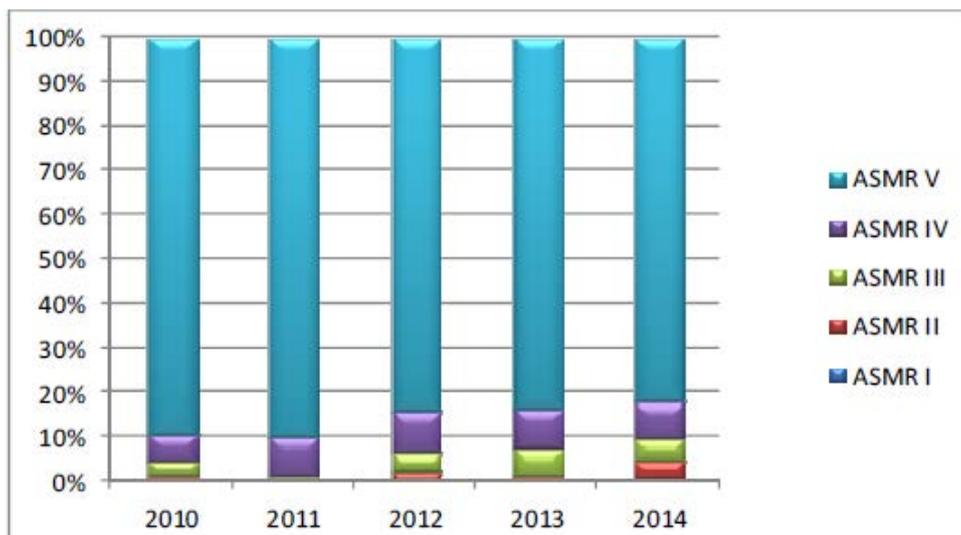


Figure 50 : Répartition des ASMR – années 2010 à 2014 (source : rapport activité de la HAS)

Si les textes définissent clairement les critères de jugement qui fondent l’avis rendu sur le niveau de SMR, ce n’est pas le cas pour l’évaluation de l’ASMR qui est rendue sur une appréciation globale de l’amélioration de l’efficacité et de la tolérance par rapport aux thérapies existantes. La majorité des études soumises au dossier étant des études de non infériorité par rapport au comparateur, la procédure conduit assez logiquement à un avis d’ASMR nul ce qui peut expliquer les avis rendus sur l’ASMR des inhibiteurs de la SGLT2. C’est d’ailleurs la méthodologie de l’étude EMPA-REG, qui n’était pas construite pour démontrer la supériorité qui a été l’argument principal de non modification de l’ASMR de Jardiance®. La conséquence principale de l’absence d’ASMR concerne la négociation du prix et privera les laboratoires d’un argument important comme nous allons le voir.

#### 4.3.3 Obtention du prix et du remboursement

L’obtention du prix d’un médicament est la dernière étape avant la commercialisation d’une nouvelle molécule. En France, il est issu d’une négociation entre le Comité économique des produits de santé et le laboratoire exploitant la molécule. L’ultime modalité administrative avant commercialisation étant la notification du prix au journal officiel.

Les critères de fixation du prix d’un médicament sont énumérés par l’article L. 162-16-4 du code de la sécurité sociale :

*« Le prix de vente au public de chacun des médicaments mentionnés au premier alinéa de l’article L. 162-17 est fixé par convention entre l’entreprise exploitant le médicament et le comité économique des produits de santé conformément à l’article L. 162-17-4 ou, à défaut, par décision du comité, sauf opposition conjointe des ministres concernés qui arrêtent dans ce cas le prix dans un délai de quinze jours après la décision du comité. La fixation de ce prix tient compte principalement de l’amélioration du service médical rendu apportée par le médicament, le cas échéant des résultats de l’évaluation médico-économique, des prix des*

*médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament. Lorsque la fixation du prix du médicament est fondée sur une appréciation de l'amélioration du service médical rendu différente de celle de la commission mentionnée à l'article L. 5123-3 du code de la santé publique, le Comité économique des produits de santé fait connaître à la commission les motifs de son appréciation.*

*Ce prix comprend les marges prévues par la décision mentionnée à l'article L. 162-38 ainsi que les taxes en vigueur. »*

Comme on peut le lire dans cet extrait du code de la sécurité sociale, l'ASMR est le premier critère retenu dans la négociation du prix en plus d'une évaluation médico-économique et des volumes prévisionnels. Le rôle de la CT de la HAS et son avis sur l'ASMR est donc bien déterminant dans l'obtention du prix du médicament.

Dans un contexte économique difficile où l'on entend quotidiennement le gouvernement être à la recherche d'économies dans le budget de l'état, le budget de la sécurité sociale représente régulièrement un poste conséquent d'économies. Le médicament est une variable d'ajustement pouvant générer des économies rapide par la baisse des prix mais également au moment de la négociation de ce dernier, ce qui en fait un enjeu stratégique important.

Dans ce contexte, il est donc légitime de penser que le CEPS se doit d'être ferme dans les négociations de prix même si les missions qui lui sont confiées dans la lettre d'orientation qui lui est adressée par les ministres des tutelles s'articulent également sur d'autres axes :

- *« Garantie d'un accès effectif pour tous à des soins de qualité ;*
- *Promotion du bon usage du médicament et efficience de la dépense ;*
- *Valorisation des innovations sources de progrès thérapeutique ;*
- *Transparence du processus de fixation des prix et cohérence des décisions ;*
- *Respect des objectifs annuels d'évolution des dépenses d'assurance maladie ;*
- *Soutien, conformément au Pacte national pour la compétitivité, la croissance et l'emploi, au dynamisme des industries de santé, qui sont un secteur d'avenir prioritaire, et au développement de l'emploi.*

*Vous veillerez à fixer les prix et à animer la politique conventionnelle dans le respect de ces objectifs. »*

A la lecture de ces objectifs, on voit que le CEPS se doit de valoriser les innovations tout en négociant des prix permettant le respect des objectifs annuels d'évolution des dépenses de l'assurance maladie. Il apparaît donc clair que les nouveaux médicaments disposant d'une

ASMR V auront des difficultés à obtenir un prix élevé. Selon le rapport du Sénat du 29 juin 2016 sur le prix du médicament, les ASMR V n'ont d'ailleurs accès au remboursement que s'ils peuvent générer des économies de santé.

Du côté du laboratoire, les enjeux sont très importants. Négocier un prix le plus haut possible est évidemment dans l'intérêt du laboratoire pour obtenir un retour sur investissement sur le produit et pour générer des profits sur le marché français. Mais la négociation sur le marché français porte des enjeux qui dépassent les frontières du pays. En effet, les modalités de fixations des prix divergent selon les pays européens. Il existe pour être précis trois modalités : la liberté totale dans la fixation du prix par le laboratoire dont le Royaume-Uni est le meilleur exemple, la négociation dont la France est un exemple et enfin la fixation par référence au prix pratiqué dans d'autres pays, ce qui est en général le cas des pays d'Europe centrale et orientale. De fait, historiquement la France est un pays qui est souvent choisi comme référence d'où les enjeux importants pour les laboratoires : si le prix obtenu en France est trop bas, cela risque d'impacter largement le chiffre d'affaire au niveau européen. Cet état de fait, amène à des situations où le laboratoire peut préférer ne pas commercialiser un nouveau médicament à un prix trop bas en France afin de maximiser son chiffre d'affaire au niveau européen.

Si les inhibiteurs de la SGLT2 ne sont pas commercialisés en France c'est très certainement pour l'ensemble de ces raisons, associé à un contexte d'austérité important dans les budgets alloués au médicament. Les négociations avec le CEPS étant couvertes par le secret des affaires, il est impossible de savoir précisément pourquoi les négociations ont échoué, mais l'innovation n'étant pas reconnue par la HAS, le CEPS négocie légitimement des prix bas auxquels les laboratoires ne peuvent consentir afin de maximiser leurs résultats.

#### **4.4 Evaluation de l'intérêt de la commercialisation des inhibiteurs de la SGLT2 en France**

##### **4.4.1 Conclusions sur le plan médical**

Nous avons vu dans la deuxième partie de cette thèse que le bilan des données cliniques disponibles sur les inhibiteurs de la SGLT2 est positif :

- Les trois molécules ont démontré leur efficacité dans la normalisation glycémique *versus* placebo et ce, dans le cadre de la plupart des associations couramment utilisées dans la prise en charge du diabète de type 2.
- Sur le plan de la tolérance, les principaux soucis générés par ces molécules sont une augmentation de l'incidence des infections génitales qui sont dans la grande majorité des cas maîtrisées facilement et n'amènent pas à une interruption du traitement, ainsi que les hypotensions orthostatiques. Les principaux effets indésirables graves sont les

cas d'acidocétoses recensés avec les trois molécules et le risque d'amputation observé pour l'instant uniquement sous canagliflozine. Ces événements restent cependant rares (106 cas recensés au Canada entre décembre 2014 et décembre 2015 (Jazi, 2016)) et particulièrement surveillés. Le principal inconvénient est le manque de recul sur des grandes populations traitées, ce qui est le lot de tout nouveau médicament.

- Des données sans équivalent parmi les autres antidiabétiques pour l'empagliflozine sur le plan cardiovasculaire.

Les SGLT2 constituent une alternative dans la prise en charge du diabète de type 2 par rapports aux autres traitements, la CT de la HAS l'a d'ailleurs validé dans tous ses avis. La question est de savoir s'ils trouveraient une place permettant d'améliorer la prise en charge des patients, en deux mots est-ce qu'ils seraient utiles aux médecins pour mieux contrôler le diabète de leurs patients.

Lorsque l'on interroge les médecins généralistes, la réponse est oui dans la majorité des cas (enquête menée par mes soins chez un échantillon de médecins généralistes de Moselle). Comme nous l'avons vu dans la deuxième partie de cette thèse, les possibilités d'intensification du traitement vont jusqu'à 3 ligne d'ADO associés, éventuellement le passage à un analogue du GLP1 et enfin l'insuline.

Le passage à l'insuline est toujours délicat car le patient redoute le passage à l'injection quotidienne. De plus il impose un suivi plus rigoureux et une meilleure éducation thérapeutique du patient qui doit suivre plusieurs fois par jour sa glycémie et éviter les hypoglycémies, particulièrement fréquentes sous insuline. Il y a donc tout intérêt à repousser au maximum le passage à l'insuline avec des traitements oraux plus pratiques, favorisant la bonne observance et l'adhésion du patient à son traitement et surtout limitant le risque d'hypoglycémie. Les hypoglycémies récurrente chez le diabétique de type 2 sont péjorative sur le plan cérébral et physique en général et multiplie le risque d'hypoglycémies sévère amenant à une hospitalisation. On soupçonne également que des hypoglycémies récurrentes auraient des conséquences sur le plan cardiovasculaire. Elles sont particulièrement péjoratives chez les personnes âgées, ce qui a mené à des objectifs d'HbA1c plus élevé dans cette population.

Retarder le passage à l'insuline ou du moins limiter l'intensification des doses est donc un enjeu thérapeutique important. Or, tous les inhibiteurs de la SGLT2 ont démontré leur pertinence à cette place dans la stratégie thérapeutique en limitant l'intensification des doses d'insuline lorsqu'ils lui étaient associés. Il n'y a pas assez de recul dans la pratique à grande échelle pour savoir si cela permet réellement de retarder la prise d'insuline mais on peut néanmoins l'espérer.

Il y a également à l'heure actuelle un vide dans une prise en charge optimale des patients diabétique à très haut risque cardiovasculaire. En effet aucun traitement mis à part Victoza® récemment n'a pu démontrer une réduction de la morbidité cardiovasculaire dans cette population. Les données d'EMPA-REG semblent très encourageantes sur ce point, argument qui justifie à lui seul une amélioration de la prise en charge du diabète de type 2.

Les inhibiteurs ne constituent donc pas seulement une alternative aux traitements existants mais bien une opportunité d'une meilleure prise en charge, de par le mécanisme d'action innovant qui peut agir en synergie avec les ADO actuellement prescrits, par les données prometteuses sur le plan cardiovasculaire, et éventuellement la possibilité de repousser l'introduction de l'insuline qui reste toujours délicate.

#### **4.4.2 Conclusions sur le plan économique**

##### **4.4.2.1 Population cible des inhibiteurs de la SGLT2**

La population cible des inhibiteurs de la SGLT2 correspond aux patients chez qui le SMR a été évalué comme étant important par la CT de la HAS. Autrement dit les patients potentiels sont ceux qui sont actuellement :

- Traités par metformine seuls et à risque d'hypoglycémie (sulfamides non recommandés).
- Traités par bithérapie metformine/sulfamide.
- Traités par trithérapie orale et donc susceptible d'être traité par insuline.

L'avis de la CT de la HAS de Jardiance® se base sur les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires du panel LPD-CEGEDIM et des données épidémiologiques de l'INVES pour chiffrer cette population et conclue sur un chiffre de 325 000 patients dans son avis de 2016.

Le laboratoire Astrazeneca commercialisant le Forxiga® a fourni à la HAS une étude rétrospective de l'utilisation de la spécialité en Allemagne. On y apprend que sur l'échantillon de 1405 patients étudié :

- 28,5% des patients étaient traités en monothérapie.
- 12,5% des patients étaient traités en bithérapie avec metformine.
- 13,2% étaient traités en trithérapie associé à la metformine et un inhibiteur de la DPP4.

Dans 85% des cas, l'inhibiteur de la SGLT2 était utilisé en addition de la thérapie et non pas en remplacement d'une molécule déjà utilisée. L'introduction des inhibiteurs de la SGLT2 devraient donc ajouter au montant des remboursements de médicaments en France.

Ces données présentent dans tous les cas des résultats différents de la population cible de la HAS. Dans les faits, les cas de trithérapies concernent des patients traités par biguanides et inhibiteurs de la DPP4, preuve que les besoins des professionnels de santé sont majoritairement dans ces cas. Néanmoins la CT de la HAS ayant attribué un SMR insuffisant dans ce cas pour le Forxiga® notamment, cette population est logiquement exclue de la cible.

#### **4.4.2.2 Qu'attendre des i-SGLT2 sur la maîtrise des coûts du diabète ?**

Comme nous l'avons vu dans le point 4.2.4., les traitements médicamenteux sont susceptibles de générer des économies dans la prise en charge des complications du diabète de type 2. Ce point se vérifie à condition d'une efficacité sur la normalisation glycémique, et d'autant plus en cas de réduction de la survenue d'événements cardiovasculaires. Dans le cas des inhibiteurs de la SGLT-2, l'amélioration du contrôle glycémique a été démontrée par les trois molécules, et la réduction du risque cardiovasculaire dans le cas de l'empagliflozine. Même s'il n'est pas évident d'évaluer le montant de ces économies, il est légitime de penser que cette dernière molécule pourrait avoir un impact positif sur les dépenses liées aux complications du diabète de type 2.

#### **4.4.2.3 Discussion autour du prix**

Les négociations autour du prix entre les laboratoires et le CEPS étant protégées par le secret des affaires il est impossible d'obtenir des informations sur ce point. On peut penser que le CEPS milite pour un prix équivalent aux comparateurs cités dans les avis de la CT de la HAS, comme il est d'usage lorsqu'aucune amélioration du service médical rendu n'a été observée. Les prix actuels des inhibiteurs de la DPP4 faisant sûrement office de principaux comparateurs au vu de leur efficacité comparable ainsi que de leur forme galénique équivalente (voie orale) :

*Tableau XIX: Prix des différents inhibiteurs de la DPP4 au 1er août 2017*

<b>Spécialité</b>	<b>Laboratoire</b>	<b>Prix TTC</b>
Januvia®	MSD	33,11€
Xelevia®	Pierre Fabre	33,11€
Galvus®	Novartis	32,69€
Onglyza®	AstraZeneca	35,23€

D'un point de vue de la maîtrise des coûts de santé le meilleur prix est le plus bas, néanmoins comme nous l'avons déjà vu, une position trop ferme sur un prix bas peu limiter l'accès au marché d'un médicaments et donc les potentiels gains issus d'une meilleure prise en charge des patients. Si l'on pose l'hypothèse d'un prix à 33 € pour une boîte, les dépenses potentielles totales au vue de la population cible seraient de 128,7 millions d'euros. Si l'on

considère que 85% des traitements seraient ajoutés (cf point 4.5.2.1.), cela représenterait un surcoût de 109 millions d'euros soit 1% des dépenses attribuables au diabète. Cela semble raisonnable si l'on considère les éventuelles économies sur les complications qui représentent 21% de ces dépenses. De plus, ce chiffre est plus qu'hypothétique puisqu'il est peu probable que la cible soit totalement couverte, ou du moins pas avant plusieurs années.

## **Conclusion**

Le diabète de type 2 est une pathologie chronique dont la prise en charge pourrait encore être largement optimisée puisque « l'épidémie » continue de progresser et qu'aucun patient n'est aujourd'hui à l'abri des complications cardiovasculaires qui découlent de la maladie. Les inhibiteurs de la SGLT2, de par leur mécanisme d'action innovant et complémentaire aux traitements déjà disponibles, ont démontré leur pertinence dans l'amélioration de la prise en charge du diabète. Les résultats positifs de l'empagliflozine sur le plan cardiovasculaire sont inédits dans la panoplie des traitements existant et cette molécule permettrait une protection supplémentaire chez les patients à très haut risques cardiovasculaire.

La coexistence d'une augmentation des besoins de santé et d'une limitation des ressources allouées à la santé est à l'origine d'une recherche d'une meilleure efficacité dans le système de santé. Cela a amené depuis quelques années à une plus grande considération des études médico-économiques dans l'évaluation des nouvelles spécialités pharmaceutiques, elles sont dorénavant obligatoires pour toute spécialité revendiquant une amélioration du service médical rendu.

Dans le cas des inhibiteurs de la SGLT2 en France, l'issue du processus d'accès au marché est défavorable au patient puisqu'il le prive d'une nouvelle solution thérapeutique ayant fait ses preuves. Il serait malvenu d'accuser une des deux parties prenantes, laboratoires ou instances administratives puisque le détail des négociations sont secrètes, mais force est de constater que le système de négociation des prix à atteint une de ses limites en freinant l'accès à l'innovation dans le diabète de type 2 en France, quand elle est disponible dans une grande partie du monde.

La part importante occupée par le diabète de type 2 dans le budget de la sécurité sociale, rend d'autant plus difficile l'accès au marché à des médicaments qui pourraient pourtant être source d'économies autant que de progrès dans la prise en charge. Rien ne laisse penser que les inhibiteurs de la SGLT2 seront commercialisés dans un futur proche en France puisque qu'aucun des laboratoires concernés n'en ont fait la promotion lors du dernier congrès de la Société Française de Diabétologie qui a eu lieu à Lille en mars dernier.

## Bibliographie

- Abdul-Ghani M.A. et Norton, L. et DeFronzo, R.A** Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes [Article] // *Endocr Rev.* - 2011. - 4 : Vol. 32.
- AFD** Le diabète gestationnel ou diabète de grossesse [En ligne] // Site de l'AFD. - 06 05 2016. - <http://www.afd.asso.fr/diabete/gestationnel>.
- Agence de la santé publique du Canada** Réduire le risque d'apparition du diabète de type 2 et de ses complications [En ligne] // Agence de la santé publique du Canada. - 15 12 2011. - 26 07 2016. - <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabete-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/chap4-fra.php>.
- Assurance maladie** Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses // Proposition pour l'année 2017. - 2017.
- Bailey J et Gross JL et Pieters A et al.** Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo controlled trial [Article] // *The Lancet.* - 2010. - Vol. 325.
- Bauduceau B et Bordier-Sirvin, L** Mesurons-nous suffisamment le coût des hypoglycémies? [En ligne] // *diabétologie pratique.* - axis santé, 03 février 2017. - 01 08 2017. - <https://www.diabetologie-pratique.com/journal/article/0014001-mesurons-nous-suffisamment-le-cout-des-hypoglycemies>.
- Blicklé JF** Traitements oraux du diabète [Article] // *Encycl. Med. Chir..* - 1999. - Elsevier Masson. - 10366 : Vol. 20.
- Bohringer Ingelheim** Résumé des caractéristique produit : Jardiance [Rapport].
- Bonnefont-Rousselot** Diabète et stress oxydant [En ligne] // Institut numérique. - 2004. - 11 10 2016. - <http://www.institut-numerique.org/3-diabete-et-stress-oxydant-526fce18a61ac>.
- Coupez L** Activité physique et diabète [En ligne] // *intercomsanté57.* - 12 11 2016. - 10 08 2017. - <http://www.intercomsante57.fr/html/assoc/pdf/Activite-physique-et-diabete.pdf>.
- DeFronzo RA et Hompesch M et Kasichayanula S et al.** Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes [Article] // *Diabetes Care.* - 2013. - American diabetes Association. - 3169-3176 : Vol. 36.
- Ferrannini E et Ramos SJ et Salsali A et al.** Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise [Article] // *Diabetes Care.* - 2010. - 10 : Vol. 33.
- Gaede P et Lund-Andersen, H et Parving, HH et al.** Effect of a multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes [Article] // *The new england journal of medicine.* - 2008. - 580-591 : Vol. 358.
- Green JB Bethel MA, Paul SK et al.** Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. [Article] // *Am Heart J..* - 2013. - 983-989 : Vol. 166.

**Hafsi Lynda Bekri Hadj** [En ligne] // Sante centre. - 19 10 2016. - [https://www.sante-centre.fr/portail\\_v1/gallery\\_files/site/133/996/2264/4042.pdf](https://www.sante-centre.fr/portail_v1/gallery_files/site/133/996/2264/4042.pdf).

**Häring HU et Merker L et Seewaldt-Becker E et al.** Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Article] // Diabetes Care. - 2014. - Emerging technology and therapeutics. - Vol. 37.

**Häring HU et Merker L et Seewaldt-Becker E et al.** Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes [Article] // Diabetes care. - 2013. - Vol. 36.

HAS-Santé.fr [En ligne] // HAS. - 08 11 2016. - <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032503.pdf>.

**IGAS** Evaluation de la prise en charge du diabète // Evaluation de la prise en charge du diabète. - 2012.

**Inc. Janssen** Monographie de produit Invokana® [Article]. - 2017.

**INVS** Journée modiale du diabète [Article] // Bulletin épidémiologique hebdomadaire. - 2014. - 30-31.

**Jabbour SA et Hardy E et Sugg J et al.** Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, Placebo-controlled study [Article] // Diabetes care. - 2014. - Vol. 37.

**Jazi M** L'acidocétose euglycémique dans le diabète de type 2 traité avec un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 [Article] // Can Fam Physicians. - 2016.

**Kadowaki T et Haneda M et Inagaki N et al.** Empagliflozin monotherapy in japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled, phase II trial [Article] // advances in therapy. - 2014. - Adis. - 6 : Vol. 31.

**Kasichayanula S et Chang M et Hasegawa M et al.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a novel selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2, in Japanese subjects without and with type 2 diabetes mellitus [Article] // Diabetes, Obesity and Metabolism. - 2011. - Wiley. - 357-365 : Vol. 13.

**Komoroski B et Vachharajani N et Feng Y et al.** Dapagliflozin, a Novel, Selective SGLT2 Inhibitor, Improved Glycemic Control Over 2 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [Article] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. - 2009. - ASCPT. - 513-519 : Vol. 85.

**Krempf M.** Etude de la Saxagliptine sur la survenue d'événements cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 (étude SAVOR-TIMI 53): description de l'étude et des patients [Article] // Médecine des maladies métaboliques. - 2013. - Elsevier Masson. - 4 : Vol. 7.

**Lavalle-Gonzalez FJ et Januszewicz A et Davidson J 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 [Article] // Diabetologia. - 2013. - Springer. - Vol. 56.

**Lecerf S** Médicaments: vers une remise à plat des critères d'évaluation [En ligne] // La mutualité française. - 24 09 2015. - 17 07 2017. - <https://www.mutualite.fr/actualites/medicaments-vers-une-remise-a-plat-des-criteres-devaluation/>.

**M. Vernay B. Salanave, C. de Peretti et al. (2013)** Metabolic syndrome and socioeconomic status in France : The French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007) [Article] // International Journal of Public Health. - 2013. - Vol. 58.

**Meng W et Ellsworth BA et Nirschl AA et al.** Discovery of Dapaglifozin: A potent, Selective Renal Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes [Article] // J. Med. Chem. - 2008. - 1145-1149 : Vol. 51.

Monographie Forxiga® [En ligne] // Astrazeneca. - 13 Décembre 2016. - 25 Janvier 2017. - <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/frenchassets/Ourmedicines/forxiga-product-monograph-fr.pdf>.

**Mourier A et Gautier JF et De Kerviler E et al.** Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements [Article] // Diabetes Care. - 1997. - 385-391 : Vol. 20.

**Nauck MA et Del Prato S et Meier JJ et al.** Dapagliflozide versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin [Article] // Diabetes care. - 2011. - Vol. 34.

**Neeland IJ et de Albuquerque Rocha N et McGuire DK** Cardiovascular effects of sodium glucose Cotransporteur 2 inhibitors: the search for the how and why [En ligne] // American college of cardiology. - 01 Juillet 2016. - 20 Mars 2017. - <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/06/29/13/48/cardiovascular-effects-of-sodium-glucose-cotransporter-2-inhibitors>.

**OCDE** Panorama de la santé 2015 // Panorama de la santé 2015. - 2015.

**OMS** OMS / Diabète [En ligne] // OMS. - Avril 2016. - 25 05 2016. - <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/>.

**Oppert JM** Activité physique et rpévention cardio-vasculaire [Article] // adsp. - 2004. - 47.

**Ptaszynska A et Johnsson KM et Parikh SJ et al.** Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: Pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events [Article] // Drug saf. - 2014. - Springer international publishing switzerland. - Vol. 37.

**Raccah D.** Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré [Article] // EMC endocrinologie. - 2004. - Elsevier Masson. - 29-42 : Vol. 1.

**Rahmoune H., Thompson, P.W., Ward, J.M., Smith, C.D., Hong, G., Brown, J** Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes [Article] // Diabetes. - 2005. - 12 : Vol. 54.

**Rhéaume C et Brassard P** Le diabète de type 2 et l'obésité: un lien incontournable [En ligne] // Coeurpoumon. - 26 07 2016. -

[https://www.coeurpoumons.ca/fileadmin/livres/diabete2013/Chapitre\\_13\\_-\\_Le\\_diabete\\_de\\_type2\\_et\\_l\\_obesite.pdf](https://www.coeurpoumons.ca/fileadmin/livres/diabete2013/Chapitre_13_-_Le_diabete_de_type2_et_l_obesite.pdf).

**Ricci P et Chantry M et Detournay B et al.** Analyse économique des soins des personnes traitées pour diabète (étude entred 2001 et 2007) [Article]. - 2010. - CAIRN.info. - Vol. 41.

**Roden M et Weng J et Eilbracht J et al.** Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [Article] // Lancet Diabetes Endocrinol. - 2013. - Vol. 1.

**Rosenstock J et Jelaska A et Frappin G et al.** Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of iinsulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes [Article] // Diabetes Care. - 2014. - Vol. 37.

**Rothe Pressl-Wenger A et Jornayvaz FR** Sécurité cardiovasculaire des antidiabétique [Article] // Revue médicale suisse. - 2016. - Vol. 12.

**Scheen AJ et Charpentier G et Ostqren CJ et al.** Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus [Article] // Diabetes Metal Res Rev. - 2010. - 540-549 : Vol. 26.

**Scherthaner G et Gross JL et Rosenstock J et al.** Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulphonylurea [Article] // Diabetes care. - 2013. - American Diabetes association. - 9 : Vol. 36.

**Sonesson C et Johansson PA et Johnsson E et al.** Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis [Article] // Cardiovascular diabetology. - 2016. - BioMed central.

**Stenlöf K et Cefalu WT et Kim KA et al.** Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise [Article] // Diabetes, Obesity and Metabolism. - 2013. - Blackwel Publishing. - Vol. 15.

**Stratton IM et Adler AI et Neil HA et al.** Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complication of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study [Article] // BMJ. - 2000. - Vol. 321.

**Strojek K et Yoon KH et Hruby V et al.** Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo controlled trial [Article] // Diabetes, Obesity and Metabolism. - 2011. - Blackwell Publishing. - 13.

Système nerveux et diabète [En ligne] // exobiologie. - 11 10 2016. - <http://www.exobiologie.info/diabete/26%20SN.pdf>.

**The ADVANCE Collaborative Group** Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes [Article] // N Engl J Med. - 2008. - 2560-2572 : Vol. 358.

**Tropeano AE** Mécanisme des complications du diabète : perspectives "thérapeutiques" [Article] // Annales d'endocrinologie. - 2003. - Elsevier Masson. - 6 : Vol. 64.

**VALENSI P et COSSON E** Physiopathologie des complications du diabète [Article] // Réalités cardiologiques. - 2006. - 213.

**Valensi P et de Pouvourville G et Bernard N et al.** Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptine in type 2 diabetes: The ODYSSEE observational study. [Article] // Diabetes & Metabolism. - 2015. - 231-238 : Vol. 41.

**van der Heuvel LP et Assink K et Willemsen M et al.** Autosomal recessive renal glucosuria attributable to a mutation in the sodium glucose cotransporter (SGLT2) [Article] // Human Genetics. - 2002. - Springer-Verlag. - 544-547 : Vol. 111.

**Vergès B** Hyperlipidémie des diabétiques [Article] // EMC - Endocrinologie. - 2004. - Elsevier Masson. - 2 : Vol. 1.

**Viollet B et Guigas B et Sanz Garcia N et al.** Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview [Article] // clinical science. - 2012. - 253-270 : Vol. 122.

**Wilding JP et Charpentier G et Hollander P et al.** Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial [Article] // The international journal of clinical practice. - 2013. - John Wiley & sons. - 12 : Vol. 67.

**Wilding JP et Woo V et Rohwedder K et al.** Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years [Article] // Diabetes, Obesity and Metabolism. - 2014. - John Wiley & Sons Ltd. - Vol. 16.

**Yanick Farmer Denise Avar** La composante génétique du diabète de type 2: suivi des progrès scientifiques du projet DGDG [Article] // DiabetesVoice. - 2008. - 1 : Vol. 53.

**Young Pr. J.** Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques [Ouvrage]. - [s.l.] : Elsevier Masson, 2011.

**Zaccardi F et Webb DR et Htike ZZ et al.** Efficacy and safety outcomes of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis [Article] // Diabetes, Obesity and Metabolism. - 2016. - 8 : Vol. 18.

**Zimmet Paul et George Alberti Jonathan Shaw** Nouvelle définition globale du syndrome métabolique : raisonnement et résultats. [Article] // Diabetes Voice. - 2005. - 3 : Vol. 50.

**Zinman B et Wanner C et Lachin JM et al.** Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [Article] // The new england journal of medicine. - 2015. - 373 : Vol. 22.

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 14/09/2017

### DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Mathieu BOULBEN

Sujet :

Problématique médico-économique du diabète de type 2 dans le cadre de la potentielle entrée sur le marché des inhibiteurs de la SGLT2, nouvelle classe médicamenteuse anti-diabétique

Jury :

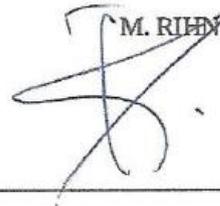
Président : M. Bertrand RIHN, Professeur  
Directeur : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur  
Juges : Mme Nicole DUVAL, Pharmacien  
M. Bruno GENY DE SARS, Pharmacien

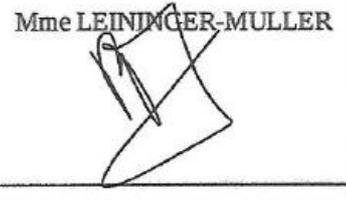
Vu,

Nancy, le 18/08/2017

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. RIHN  


Mme LEININGER-MULLER  


Vu et approuvé,

Nancy, le 25.08.2017

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

  
Francine PAULUS  


Vu,

Nancy, le 3 AOUT 2017

Le Président de l'Université de Lorraine,

  
Pierre MUTZENHARDT  


N° d'enregistrement : 9961



N° d'identification :

**TITRE**

**Problématique médico-économique du diabète de type 2 dans le cadre de la potentielle entrée sur le marché des inhibiteurs de la SGLT2, nouvelle classe médicamenteuse anti-diabétique**

Thèse soutenue le 14/09/2017

Par Mathieu Boulben

**RESUME :**

Le caractère chronique, évolutif et incurable du diabète de type 2 à l'heure actuelle justifie le besoin d'innovation dans la prise en charge médicamenteuse de cette pathologie. Dans un contexte économique de plus en plus tendu, notamment concernant le budget de la sécurité sociale, l'accès au marché des innovations thérapeutiques en France est de plus en plus difficile et discuté.

Les inhibiteurs de la SGLT2 constituent une innovation thérapeutique dans la prise en charge du diabète de type 2 de par leur mécanisme d'action innovant. Cette thèse développe les arguments cliniques de cette nouvelle classe médicamenteuse dans la stratégie thérapeutique, et illustre la problématique d'accès au marché de l'innovation dans le diabète de type 2 en développant le cas des différents inhibiteurs de la SGLT2.

**MOTS CLES :**

Diabète de type 2, inhibiteurs de la SGLT2, étude médico-économique, intérêt thérapeutique, accès au marché

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<b>LEININGER-MULLER Brigitte</b>	<b>Biochimie</b>	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <b>X</b> Thème <b>3</b>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle