



Un nouvel antidiabétique, la canagliflozine, et sa place future dans la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2

Nicolas Hallouin

► To cite this version:

Nicolas Hallouin. Un nouvel antidiabétique, la canagliflozine, et sa place future dans la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01566427

HAL Id: dumas-01566427

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01566427>

Submitted on 21 Jul 2017

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.

UNIVERSITE DE CAEN NORMANDIE

ANNEE 2016-2017

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PRESENTEE PAR HALLOUIN NICOLAS

SUJET : Un nouvel antidiabétique, la canagliflozine, et sa place future dans la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2.

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 11 JUILLET 2017.

JURY :

Pr ANNE-SOPHIE VOISIN-CHIRET

PRESIDENT DU JURY

Pr PASCALE SCHUMANN-BARD

EXAMINATEUR

Dr ANNE ALIAMUS

EXAMINATEUR

Remerciements

A Madame le Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET,

Pour avoir superviser mon travail. Votre soutien, votre disponibilité et vos conseils m'ont été très précieux dans la réalisation de cette thèse.

A Madame le Professeur Pascale SCHUMANN-BARD,

Pour avoir accepté mon invitation à faire partie de mon jury de thèse.

A Madame le Pharmacien Anne ALIAMUS,

Pour sa présence tout au long de mes études et ses conseils dans la manière d'envisager le métier de pharmacien.

A mes parents, Christine et Stéphane HALLOUIN,

Vous qui m'avez accompagné tout au long de ma vie. Sans tous vos sacrifices je ne serai pas l'homme que je suis aujourd'hui.

A ma sœur Stéphanie CHERRIER et mon beau frère Allan CHERRIER,

Pour leur soutien et tous les bons moments passés ensemble.

A mon neveu Raphaël,

Ce petit bonhomme plein de vie et d'idées.

A Samir et Thibaud,

Pour vos conseils dans la réalisation de ce travail. Votre amitié m'est très précieuse.

Sommaire.

Table des matières

Remerciements.....	2
Sommaire.....	3
Introduction.....	14
I/Physiologie de la régulation de la glycémie.....	16
I.1. Le glucose alimentaire et son assimilation.....	17
I.1.1. Les sucres alimentaires :.....	17
I.1.2. La digestion des sucres dans le tube digestif.....	19
I.1.2.a. La digestion de l'amidon.....	19
I.1.2.b. Le cas de la cellulose.....	21
I.1.2.c. La digestion des disaccharides.....	21
I.1.2.d. L'absorption des monosaccharides.....	21
I.1.3. L'assimilation du glucose :.....	22
I.1.3.a. La glycogénogenèse.....	22
I.1.3.b. La synthèse d'acides gras.....	25
I.2. La glycolyse cytoplasmique : voie de dégradation du glucose.....	28
I.2.1. Étapes :.....	28
I.2.2. Régulation :.....	31
I.2.3. Le devenir du pyruvate :.....	33
I.3. L'apport endogène de glucose.....	35
I.3.1. La glycogénolyse:.....	35
I.3.1.a. Étapes.....	35
I.3.1.b. Régulation.....	36
I.3.2. La néoglucogenèse:.....	37
I.3.2.a. La néoglucogenèse à partir du pyruvate.....	37
I.3.2.b. Incorporation des autres substrats de la néoglucogenèse.....	40
I.3.2.c. Régulation.....	41
I.3.2.d. Organes impliqués.....	43
I.4. Les systèmes de transport du glucose.....	44
I.4.1 Les transporteurs GLUT:.....	44
I.4.2. Les transporteurs SGLT:.....	47
I.5. Les hormones pancréatiques.....	48
I.5.1. Anatomie du pancréas :.....	48
I.5.2. L'insuline :.....	49

I.5.2.a. Synthèse.....	50
I.5.2.b. Libération.....	51
I.5.2.c. Mécanisme d'action.....	51
I.5.2.d. Effets.....	53
I.5.2.e. Régulation de sa sécrétion.....	54
I.5.3. Le glucagon, :.....	56
I.5.3.a. Mécanisme d'action.....	57
I.5.3.b. Effets.....	57
I.5.3.c. Régulation de sa sécrétion.....	58
I.6. Influence des autres glandes endocrines sur la glycémie.....	59
I.7. Le rôle du rein.....	60
I.7.1. Anatomie:.....	60
I.7.2. La vascularisation du rein:.....	60
I.7.3. Le néphron:.....	61
I.7.4. La filtration du glucose:.....	63
I.7.5. La réabsorption du glucose:.....	63
II/ Le diabète de type 2.....	67
II.1. Définitions.....	67
II.2. Épidémiologie.....	69
II.2.1. Prévalence :.....	69
II.2.2. Incidence :.....	72
II.3. Les Facteurs et les marqueurs de risques.....	75
II.3.1. Les facteurs de risque.....	75
II.3.2. Marqueurs de risque.....	76
II.4. Physiopathologie.....	77
II.4.1. Les anomalies de l'insulinosécrétion.....	77
II.4.2. L'insulinorésistance.....	79
II.5. Histoire naturelle de la maladie.....	81
II.5.1. La phase de prédiabète.....	81
II.5.2. Le diabète méconnu.....	82
II.5.3. Le diabète connu.....	82
II.6. Les complications chroniques du diabète de type 2.....	83
II.6.1. Physiopathologie des complications.....	83
II.6.2. Les complications microangiopathiques.....	85
II.6.3. Les complications macroangiopathiques.....	88
II.6.3.a. Les complications coronaires et des troncs super aortiques.....	88
II.6.3.b. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.....	89
II.6.3.c. Le pied diabétique.....	89
II.6.4. Morbidité/mortalité des complications diabétiques.....	90
II.6.4.a. Incidence des complications diabétiques en France en 2013.....	90

II.6.4.b. La mortalité liée au diabète en France.....	92
III/ Prise en charge actuelle du diabétique de type 2.....	95
III.1. Les règles hygiéno-diététiques.....	95
III.1.1. La diététique:.....	95
III.1.2. L'activité physique:.....	97
III.2. La prise en charge médicamenteuse.....	98
III.2.1. Les biguanides.....	98
III.2.2. Les insulinosécréteurs.....	99
III.2.2.a. Les sulfamides hypoglycémiants ou sulfonyles.....	99
III.2.2.b. Les glinides.....	100
III.2.2.c. Les incrétinomimétiques.....	101
III.2.2.d. Les gliptines ou inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).....	102
III.2.3. Les autres médicaments du diabète.....	102
III.2.3.a. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase.....	102
III.2.4. L'insulinothérapie.....	103
III.3. La stratégie thérapeutique.....	105
III.3.1. L'objectif glycémique :.....	105
III.3.2. La stratégie thérapeutique actuelle :.....	107
IV/ Les inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT-2) :le cas de la canagliflozine.....	110
IV.1 Circonstances de découverte.....	110
IV.2 La canagliflozine.....	115
IV.2.1. Relations structure-activité.....	115
IV.2.2. Propriétés pharmacologiques.....	118
IV.2.3. Propriétés pharmacocinétiques.....	120
IV.2.3.a. Absorption et distribution.....	120
IV.2.3.b. Métabolisation.....	121
IV.2.3.c. Elimination.....	122
IV.2.3.d. Populations particulières.....	123
IV.2.4. Interactions médicamenteuses.....	124
IV.2.4.a. Interactions pharmacodynamiques.....	124
IV.2.4.b. Interactions pharmacocinétiques.....	124
IV.3. Efficacité clinique.....	128
IV.4. Études comparatives.....	136
IV.4.1. Efficacité comparée à la metformine.....	136
IV.4.2. Études en bithérapie.....	142
IV.4.3. Étude en trithérapie.....	148
IV.4.4. Efficacité comparée avec les analogue du GLP-1.....	152
IV.5. Étude en association avec l'insuline.....	154
IV.6. Pharmacovigilance : Retour sur la commercialisation de la canagli- -flozine au Canada et	

aux Etats-Unis.....	156
Conclusion.....	159
Index des abréviations.....	161
Annexe.....	164

Index des Figures

Figure 1: Structure du ribose. Source : http://chemistry.about.com . Page consultée le 07/05/2017..	17
Figure 2: Structure du xylose. Source : http://chemistry.about.com . Page consultée le 07/05/2017.	17
Figure 3: Structures du glucose et du fructose. Source : http://www.grand-dictionnaire.com/fructose Page consultée le 07/05/2017.....	17
Figure 4: Structure du galactose. Source: http://encyclopedia2.thefreedictionary.com/galactose Page consultée le 07/05/2017.....	17
Figure 5: Structure du saccharose. Source : https://dlc.dcccd.edu/biology1-3/carbohydrates Page consultée le 07/05/2017.....	18
Figure 6: Structure de l'amidon. Museum Agropolis (page consultée le 9 novembre 2016). Site en ligne du musée. Adresse URL : http://museum.agropolis.fr/index.html	20
Figure 7: rôle de SGLT-1 dans l'absorption intestinale du glucose. Université d'Angers (page consultée le 8 novembre 2016). Site du département de biochimie. Adresse URL: http://biochimej.univ-angers.fr	22
Figure 8: Structure du glycogène. King M. W.; site en ligne (site consulté le 8 novembre 2016). Adresse URL: http://themedicalbiochemistrypage.org	23
Figure 9: Étapes de la glycogénogenèse à partir du glucose-6-phosphate. Horton H. R ;Moran L. A.;Ochs R. S.;Rawn J. D.;Scrimgeour K. G. Principes de biochimie. De Boeck Université 1994, p 417.....	24
Figure 10: Action de l'insuline sur la régulation conjointe de la glycogénogenèse et de la glycogénolyse. Site du département de biochimie de l'université de Toronto (page consultée le 8 novembre 2016). Adresse URL: http://sandwalk.blogspot.fr/2007/05/regulating-glycogen- metabolism.html	25
Figure 11 :La lipogenèse dans le foie et l'adipocyte. Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, p36.....	26
Figure 12: Régulation de l'Acétyl-CoA carboxylase. Université de Guelphe, Canada (page consultée le 8 novembre 2016). Site du département de Biochimie. Adresse URL : https://www.uoguelph.ca	27
Figure 13: Étapes de la glycolyse cytoplasmique. Faculté de médecine Saint-Antoine (page consultée le 8 novembre 2016). Site du département d'enseignement Biochimie-Biologie cellulaire- Biologie moléculaire. Adresse URL : http://aristote.datacenter.dsi.upmc.fr/disc/docsAnim/AnalyseMolecules.htm	30
Figure 14: impact de la PFK2 sur la régulation du métabolisme glucidique. Nelson D. L.;Cox M. M. Principles of Biochemistry 5th edition, W. H. Freeman 2008, p582.....	32

Figure 15: régulation conjointe de la PFK1 de la glycolyse et de la fructose-1,6-diphosphatase de la néoglucogenèse. Département de Biochimie de l'université d'état de Californie (page consultée le 8 novembre 2016).	Adresse	
URL : http://www4.csudh.edu/chemistry		33
Figure 16: Action de la glycogène phosphorylase sur le glycogène. Université d'Angers (page consultée le 8 novembre 2016). Site du département de biochimie. Adresse		
URL: http://biochimej.univ-angers.fr		36
Figure 17: Activation de la glycogénolyse et inactivation simultanée de la glycogénogenèse sous l'action de l'AMPc. Université d'Angers (page consultée le 8 novembre 2016).		
http://biochimej.univ-angers.fr		37
Figure 18: La glycolyse et la néoglucogenèse dans le foie: 2 voies opposées. Nelson D. L.;Cox M. M. Principles of Biochemistry 5th edition, W. H. Freeman 2008, p544.....		39
Figure 19: Régulation inversée de la PFK 1 et de la fructose-1,6-biphosphatase. Département de Biochimie de l'université d'état de Californie (Page consultée le 8 novembre 2016).		
Adresse URL : http://chemistry.gravitywaves.com		42
Figure 20 :mécanisme et efficacité du transport facilité: le cas de GLUT 1. Université des sciences en ligne (page consultée le 8 novembre 2016).		
Adresse URL: http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap2/co/module_Chap2_2.html ,		44
Figure 21: Translocation de GLUT-4 sous l'action de l'insuline. Université d'Angers (page consultée le 8 novembre 2016). Adresse URL: http://biochimej.univ-angers.fr		46
Figure 22: Fonctionnement d'un transporteur SGLT-2. Scheen A. J. ;Radermecker R. P. ;Ernest P. ;Jandrain B.J. Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal pour traiter le diabète de type 2. Revue médicale suisse, août 2011.....		47
Figure 23: Schéma de l'anatomie du pancréas. Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, p 41.....		48
Figure 24: Structure de l'insuline et de son précurseur :la pré-pro-insuline. Idelman S.;Verdetti J. Endocrinologie et communications cellulaires. EDP Sciences, 2000. p 281.....		50
Figure 25: Schéma simplifié du mécanisme de libération de l'insuline. Idelman S.;Verdetti J. Endocrinologie et communications cellulaires. EDP Sciences, 2000. p290.....		51
Figure 26: Structure du récepteur à l'insuline. Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, p 74.....		52
Figure 27: Voies de signalisation de l'insuline. Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, p 75.....		53
Figure 28:Réponse des hormones pancréatiques suite à un repas. Idelman S.;Verdetti J.		

Endocrinologie et communications cellulaires. EDP Sciences, 2000. p289.....	55
Figure 29:Structure du glucagon. Idelman S.;Verdeti J. Endocrinologie et communications cellulaires. EDP Sciences, 2000. p286.....	57
Figure 30:Les 3 couches de la barrière glomérulaire. Université thématique en ligne (page visitée le 9 novembre 2016). Adresse URL : http://knoow.net/fr/sciences-terre-vie/biologie/filtration-glomerulaire/	62
Figure 31: Sites de la réabsorption rénale du glucose. Chao E. C. ; SGLT-2 inhibitors :a new mechanism for glycémic control. American diabete association, Jan 2014.....	64
Figure 32: Mécanisme de la réabsorption rénale du glucose. Chao E. C.; SGLT-2 inhibitors :a new mechanism for glycémic control. American diabete association, Jan 2014.....	65
Figure 33: Saturation de la réabsorption du glucose. Chao E. C. ; SGLT-2 inhibitors :a new mechanism for glycémic control. American diabete association, Jan 2014.....	65
Figure 34: Distribution des différents types de diabète en France. Etude Entred 2007-2010. D'après :Fagot-Campagna A.;Romon I. ;Fosse S.;Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. InVS, Novembre 2010.....	68
Figure 35:Prévalence du diabète traité en fonction de l'âge et du sexe en 2009. D'après Fagot-Campagna A.;Romon I. ;Fosse S.;Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. InVS, Novembre 2010.....	70
Figure 36: Prévalence du diabète traité (taux standardisé) en 2009D'après Fagot-Campagna A.;Romon I. ;Fosse S.;Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. InVS, Novembre 2010.....	71
Figure 37: Évolution de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement entre 2006 et 2013. Site de l'InVS (page consultée le 15 novembre 2016). Adresse URL : http://invs.santepubliquefrance.fr	72
Figure 38: Taux standardisés d'incidence de prise en charge du diabète en ALD en 2006, en fonction du sexe et de la catégorie socio-ptofessionnelle. Pour 100000 personnes. Dossier thématique Diabète (page consultée le 15 novembre 2016). Adresse URL : http://invs.santepubliquefrance.fr ...	73
Figure 39: La voie des polyols (sorbitol). Yabe-Nishimura C. Aldose reductase in glucose toxicity :a potential target for the prevention of diabetic complications, Pharmacological review, Mars 1998. 83	
Figure 40: Évolution des taux standardisés de mortalité liés au diabète (pour 100000 habitants) par sexe. France entière, 2009. Dossier thématique Diabète (page consultée le 15 novembre 2016). Adresse URL : http://invs.santepubliquefrance.fr	94
Figure 41: Structure de la phlorizine. Base de données de molécules du NCBI (page consultée le 28/11/2016). Adresse URL : https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/	111

Figure 42: Structure de la canagliflozine. Base de données de molécules du NCBI (page consultée le 28/11/2016). Adresse URL : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

.....	117
Figure 43: Mécanisme de la réabsorption rénale du glucose par les SGLT2. Chao E. C.; SGLT-2 inhibitors :a new mechanism for glycémic control. American diabete association, Jan 2014.....	118
Figure 44: Impact de la canagliflozine sur le seuil de réabsorption du glucose chez le diabétique de type 2. Janssen Research and Development LCC. Canagliflozin as an adjunctive treatment to diet and exercise alone or co-administered with other antihyperglycemic agents to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. Approuvé en décembre 2012 par la US Food and Drug Administration, p19.....	119
Figure 45: Variations de l'HbA1c dans les différents groupes de l'étude. D'après 92.....	130
Figure 46: Proportion de sujets de l'étude ayant atteint leur objectif d'HbA1c. D'après 92.....	131
Figure 47: Variations de la glycémie à jeun au cours de l'étude. D'après 92.....	131
Figure 48: Variation de la glycémie post-prandiale à 2 heures. D'après 92.....	132
Figure 49: Perte de poids (exprimée en pourcentage) lors des 26 semaines de l'étude. D'après 92.	133
Figure 50: Modification de l'HbA1c sur les 26 semaines de l'essai. D'après 93.....	137
Figure 51: Modification de l'HbA1c dans les deux sous-groupes HbA1c<9% et HbA1c>9%. D'après 93.....	138
Figure 52: Modification du poids corporel au cours des 26 semaines de l'étude (en pourcentage). D'après 93.....	138
Figure 53: Variation (exprimée en pourcentage) de l'HbA1c au cours des 26 premières semaines. Triangles gris clair: placebo; diamants blancs: sitagliptine 100mg; carrés gris foncés: canagliflozine 100mg; ronds noirs: canagliflozine 300mg. D'après 94.....	143
Figure 54: Variation (exprimée en pourcentage) de l'HbA1c pendant les 52 semaines de l'étude. Diamants blancs: sitagliptine 100mg; carrés gris foncés: canagliflozine 100mg; ronds noirs: canagliflozine 300mg. D'après 94.....	144
Figure 55: Variation de la glycémie à jeun au cours des 52 semaines de l'étude. Diamants blancs: sitagliptine 100mg; carrés gris foncés: canagliflozine 100mg; ronds noirs: canagliflozine 300mg. D'après 94.....	144
Figure 56: Variation (exprimée en pourcentage) du poids corporel des patients au cours de l'étude. Diamants blancs: sitagliptine 100mg; carrés gris foncés: canagliflozine 100mg; ronds noirs: canagliflozine 300mg. D'après 94.....	145
Figure 57: Variations de l'HbA1c dans les deux groupes au cours de l'étude. D'après 96.....	148
Figure 58: Modification de la glycémie post-prandiale dans les deux groupes au cours de l'étude.	

D'après 96.....	149
figure 59: Modification de la glycémie post-prandiale à 2 heures. D'après 96.....	150
Figure 60: Perte ou prise de poids enregistrée au cours de l'étude pour les patients des deux groupes. D'après 96.....	150

Index des Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des principaux transporteurs d'hexose. Guerre-Millo M. Les transporteurs d'hexose. Médecine/science 1995 p.1112.....	45
Tableau 2: Taux d'incidence standardisé des complications liées au diabète en France en 2013. Fosse-Edorh S.;Manderereau-Bruno L.;Regnault M. Le poids des complications liées au diabète en France, synthèse et perspectives. Institut de veille sanitaire, soumis le 24/07/2015.	91
Tableau 3: Taux standardisé des complications liées au diabète selon le sexe en France en 2013. Fosse-Edorh S.;Manderereau-Bruno L.;Regnault M. Le poids des complications liées au diabète en France, synthèse et perspectives. Institut de veille sanitaire, soumis le 24/07/2015.	91
Tableau 4: Nombre de décès liés au diabète, part dans la mortalité générale et âge moyen au décès, globalement et en fonction du sexe. France entière, 2009. Dossier thématique Diabète (page consultée le 15 novembre 2016). Adresse URL : http://invs.santepubliquefrance.fr	93
Tableau 5: Taux bruts et standardisés de la mortalité liée au diabète (pour 100000 habitants), globalement et en fonction du sexe. France entière, 2009. Dossier thématique Diabète (page consultée le 15 novembre 2016). Adresse URL : http://invs.santepubliquefrance.fr	93
Tableau 6: Objectifs glycémiques en fonction du profil du patient. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandation émise par l'HAS en Janvier 2013. Accessible depuis le site de l'HAS : http://www.has-sante.fr/portail/	106
Tableau 7: Activité inhibitrice vis à vis des SGLT-2 en fonction de la substitution en 6 du glucose. D'après 77.....	116
Tableau 8: Paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine suite à une administration simple ou multiple de 100mg ou 300mg de canagliflozine. Janssen Research and Development LCC. Canagliflozin as an adjunctive treatment to diet and exercise alone or co-administered with other antihyperglycemic agents to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. Approuvé en décembre 2012 par la US Food and Drug Administration, p23.....	121
Tableau 9: Effets d'inducteurs des enzymes UGT et des transporteurs de médicaments sur l'exposition systémique à la canagliflozine. Monographie de produit :Invokana, comprimés de canagliflozine. Janssen Inc août 2016, p26.....	125
Tableau 10: Effet de certains médicaments administrés en concomitance sur l'exposition systémique à la canagliflozine. Monographie de produit :Invokana, comprimés de canagliflozine, Janssen Inc août 2016, p25.....	126
Tableau 11: Effet de la canagliflozine sur l'exposition systémique de certains médicaments administrés en concomitance. Monographie de produit :Invokana, comprimés de canagliflozine,	

Janssen Inc août 2016, p27.....	127
Tableau 12: Données démographiques et biologiques de l'étude DIA3005. AHA :agent antihyperglycémiant ;BMI :indice de masse corporelle ;CANA:canagliflozine ; FPG :glycémie à jeun; HbA1c :hémoglobine glyquée ;PBO :placebo. D'après 92.....	129
Tableau 13: Tolérance globale et effets secondaires principalement rencontrés au cours de l'étude. D'après 92.....	135
Tableau 14: Tolérance générale et incidence de certains effets indésirables. D'après 93.....	140
Tableau 15: Tolérance globale et incidence des principaux effets indésirables rencontrés dans chacun des groupes. D'après 94.....	146
Tableau 16: Résultats de l'étude sur les critères de jugement principaux et secondaires. D'après le rapport de la commission de transparence de l'HAS émis en décembre 2014, p14.....	147
Tableau 17: Tolérance globale et incidence de certains effets indésirables. D'après 96.....	151
Tableau 18: Résultats des comparaisons indirectes effectuées avec le liraglutide et l'exénatide à 26 semaines et 52 semaines (en association avec la metformine). D'après le rapport de la commission de transparence de l'HAS émis en décembre 2014, p23.....	153
Tableau 19: Résultats de la sous-étude sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires à 18 semaines. D'après le rapport de la commission de transparence de l'HAS émis en décembre 2014, p22.....	154

Introduction.

Le diabète est la pathologie métabolique la plus répandue dans le monde avec plus de 366 millions de malades. Elle concerne environ 3 millions de personnes en France et il s'agit de diabétiques de type 2 dans 85 à 90% des cas. La maladie connaît une croissance rapide, en particulier à cause de phénomènes liés à des modifications de notre mode de vie (sédentarisation, alimentation trop riche notamment). On estime ainsi que 552 millions de personnes seront diabétiques dans le monde en 2030.¹

Le diabète de type 2 en particulier est une pathologie complexe et évolutive qui associe un défaut de sécrétion d'insuline et une augmentation de la résistance des tissus à son action. Ces deux éléments conjugués sont à l'origine de l'apparition d'une hyperglycémie chronique responsable de la gravité de la maladie en favorisant l'apparition à long terme de complications multiples et variées qui dégradent la qualité de vie du patient et peuvent conduire à son décès. La prise en charge de cette pathologie nécessite une approche globale, à la fois comportementale et médicamenteuse, et qui a pour but de limiter l'apparition des complications. Cependant à l'heure actuelle l'arsenal médicamenteux disponible semble assez limité pour permettre une prise en charge efficace. Il est parfois compliqué d'équilibrer le diabète de certains patients avec les médicaments existants, notamment pour les cas de diabète les plus avancés. Pire, les molécules disponibles posent souvent des contraintes pour les patients aussi bien en terme de rythme de prise que d'effets indésirables ce qui les poussent trop souvent à l'évitement thérapeutique. Il apparaît donc nécessaire de rechercher de nouvelles molécules disposant de mode d'action variés afin de disposer d'une réponse plus complète à ce qui doit être considéré comme un véritable problème de santé publique.

En novembre 2014, la commission de transparence de la haute autorité de santé (HAS) a rendu un

¹ Whiting D. R. ;Guarigata L. ;Weil C. ;Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabete Res Clin Pract. Déc. 2011.

avis favorable quant à la mise sur le marché d'un nouvel antidiabétique de deuxième intention : la canagliflozine.² Ce médicament qui fait partie de la classe des gliflozines présente un mécanisme d'action inédit : il bloque l'action des co-transporteurs sodium/glucose de type 2 (SGLT-2) situés au niveau rénal ce qui limite grandement la réabsorption du glucose, un processus physiologique jouant un rôle-clé dans l'homéostasie glucidique. Ce mode d'action est très intéressant car il permet d'évacuer par les urines l'excès de glucose présent dans l'organisme du diabétique, ce qu'aucun autre médicament ne permet. Le résultat observé est une diminution de la glycémie mais aussi une perte de poids modérée là où la plupart des antidiabétiques favorisent la prise de poids, élément aggravant du diabète de type 2.

Après avoir détaillé les mécanismes impliqués dans l'homéostasie de la glycémie, j'effectuerai un état des lieux du diabète non-insulinodépendant et de la stratégie thérapeutique actuellement en vigueur en France afin d'en montrer les limites. Enfin je tâcherai de démontrer les avantages que la canagliflozine pourrait apporter à la prise en charge du diabète non-insulinodépendant en France en m'appuyant en particulier sur de récentes publications traitant de l'efficacité de l'association canagliflozine/metformine.

² Avis de la commission de transparence en date du 05 novembre 2014, accessible depuis le site de l'HAS (page consultée le 8 novembre 2016). Adresse URL : <http://www.has-sante.fr>.

I/Physiologie de la régulation de la glycémie.

L'homéostasie glucidique regroupe l'ensemble des mécanismes impliqués dans le maintien de la glycémie dans des valeurs acceptables, entre 0,8 et 1,2 g/L, et ce quelles que soient les circonstances. En, effet suite à un repas, l'organisme doit être capable d'assimiler rapidement le glucose alimentaire absorbé lors de la digestion afin de rétablir la glycémie puis en période post-absorptive, il doit pouvoir ajuster finement la production interne de glucose en fonction de la consommation afin de maintenir une glycémie suffisante pour permettre son bon fonctionnement.

Dans cette première partie nous allons détailler les différentes voies métaboliques de consommation et de production du glucose existantes et les organes effecteurs ainsi que le rôle des hormones dans la régulation de ces voies.

I.1. Le glucose alimentaire et son assimilation.

I.1.1. Les sucres alimentaires³ :

L'apport de sucres à l'organisme se fait en grande partie par l'alimentation sous forme de glucides.

Parmi les glucides de l'alimentation, on distingue les sucres simples des sucres complexes :

-les sucres simples regroupent les pentoses (ribose, xylose...) et les hexoses (glucose, fructose, galactose...). Ces sucres ne nécessitent pas de digestion préalable et sont directement assimilables par l'organisme. (Figures 1, 2, 3 et 4)

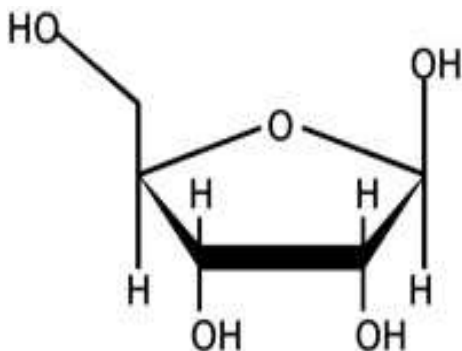


Figure 1: Structure du ribose. Source : <http://chemistry.about.com>. Page consultée le 07/05/2017.

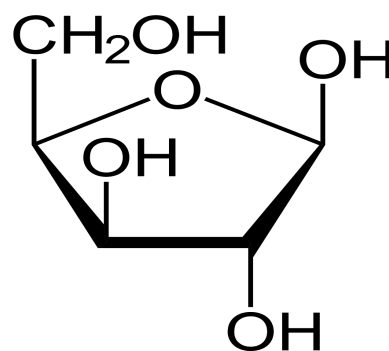
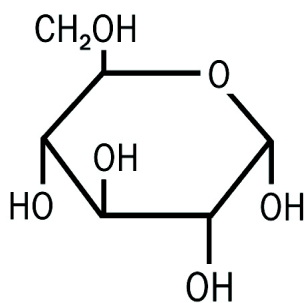


Figure 2: Structure du xylose. Source : <http://chemistry.about.com>. Page consultée le 07/05/2017.

Glucose



Fructose

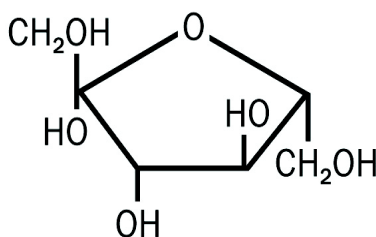


Figure 3: Structures du glucose et du fructose. Source : <http://www.grand-dictionnaire.com/fructose> Page consultée le 07/05/2017.

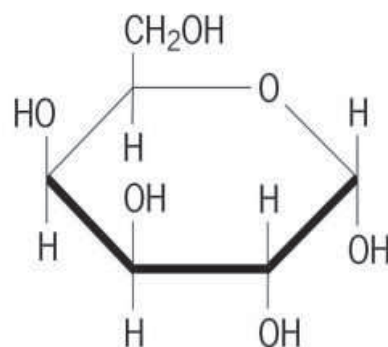


Figure 4: Structure du galactose. Source: <http://encyclopedia2.thefreedictionary.com/galactose> Page consultée le 07/05/2017.

-les sucres complexes regroupent les disaccharides formés à partir de 2 sucres simples rattachés par une liaison osidique (ex : le saccharose composé d'un fructose et d'un glucose, Figure 5) et les polysaccharides qui sont des polymères de sucres simples. Les sucres complexes

³ Bernier J.J.;Adrian J.;Vidon N. Les aliments dans le tube digestif. Doin Editeurs, 1988, pp 169-172.

doivent subir une ou plusieurs hydrolyses successives lors de la digestion afin de libérer les sucres simples les constituants en vue de leur assimilation.

Sucrose, a disaccharide

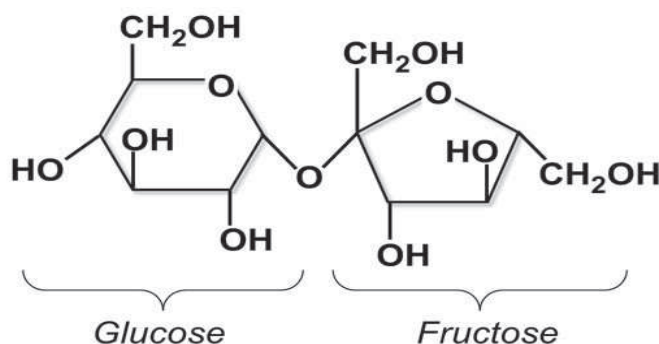


Figure 5: Structure du saccharose. Source : <https://dlc.dcccd.edu/biology1-3/carbohydrates> Page consultée le 07/05/2017.

Les aliments riches en glucides proviennent essentiellement du règne végétal et sont classés en 4 catégories :

- les productions amylacées qui correspondent aux plantes produisant de grandes quantités d'amidon qu'elles stockent dans leurs graines (céréales) ou dans leurs tubercules (chez la pomme de terre par exemple).
- les plantes productrices de saccharose (canne à sucre...)
- les plantes qui concentrent des glucides dans leur partie comestible. On y trouve surtout les arbres fruitiers dont les fruits apportent des quantités importantes d'un monosaccharide, le fructose, souvent associé à un autre sucre simple (le glucose ou le saccharose). Cependant il est à noter que la nature et la quantité de glucides présents dans les fruits varient au cours de leur maturation avec une dégradation des sucres complexes. Leur apport énergétique varie donc avec le degré de maturation.
- les plantes qui produisent peu de glucides utilisables (légumes verts, légumineuses, carottes etc). Ces aliments fournissent essentiellement des fibres, des polysaccharides qui résistent au processus de digestion. Les fibres sont cependant essentielles et ne doivent pas être négligées car elles facilitent le transit en augmentant le volume du bol alimentaire, elles stimulent les bactéries du colon et elles modulent le pic de glycémie suivant le repas.

Les aliments du premier groupe constituent la base de notre alimentation et sont la première source d'apport en sucres pour l'organisme de par leur teneur en polysaccharides. Les fruits et les plantes productrices de saccharose permettent de varier l'apport en glucides en fournissant des sucres simples ou des disaccharides rapidement assimilables.

I.1.2. La digestion des sucres dans le tube digestif⁴:

I.1.2.a. La digestion de l'amidon.

L'amidon est le polysaccharide le plus représenté dans notre alimentation. Il s'agit d'un polymère de glucose au sein duquel les molécules de glucose sont reliées par des liaisons glucidiques $\alpha(1-4)$.

L'amidon est en fait un mélange de 2 structures : l'amylose et l'amylopectine (Figure 6).

-l'amylopectine est le constituant majeur de l'amidon. Il présente une structure arborescente avec de nombreuses ramifications ; ces ramifications se font via des liaisons $\alpha(1-6)$ entre 2 glucoses. Les chaînes ramifiées sont assez courtes : 20 à 30 unités de glucose.

-l'amylose présente une structure linéaire hélicoïdale dont chaque spirale est constituée de 100 à 400 unités de glucose rattachées par des liaisons $\alpha(1-4)$. Les spirales sont rattachées entre elles par des liaisons hydrogène. L'amylose représente seulement 15 à 20% de l'amidon présent dans les céréales.

⁴ Bernier J.J.;Adrian J.;Vidon N. Les aliments dans le tube digestif. Doin Editeurs, 1988, pp 192-205.

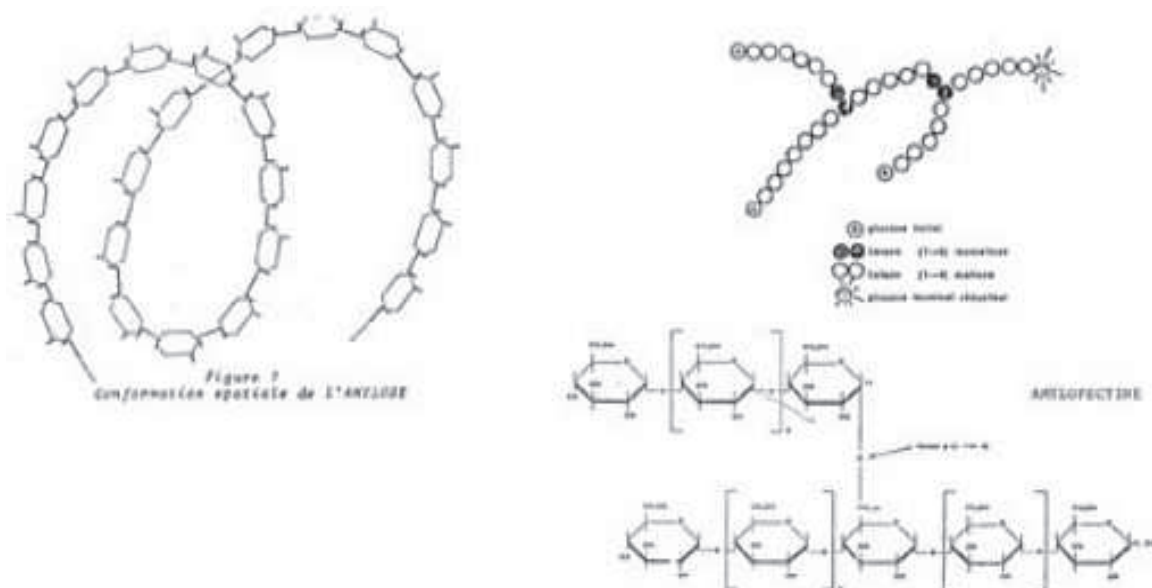


Figure 6: Structure de l'amidon. Museum Agropolis (page consultée le 9 novembre 2016). Site en ligne du musée. Adresse URL : <http://museum.agropolis.fr/index.html>

La dégradation de l'amidon se fait par hydrolyse des liaisons $\alpha(1-4)$ sous l'action d'enzymes spécifiques : les amylases. Ces enzymes sont capables de rompre les liaisons de type $\alpha(1-4)$ qui relient les molécules de glucose entre elles. L'être humain produit surtout un type d'amylase, l'alpha-amylase, que l'on retrouve dans le suc pancréatique et la salive. Celle-ci coupe l'amidon le long du polymère de glucose en rompant les liaisons $\alpha(1-4)$. Elle n'est cependant pas capable de couper les liaisons $\alpha(1-6)$ présentes à la base des ramifications de l'amylopectine ce qui entraîne la formation de molécules de dextrine, des oligosaccharides qui possèdent une liaison $\alpha(1-6)$ dans leur structure. Ces dextrines sont découpées par l'alpha-amylase en oligosaccharides puis en molécules de maltose (association de 2 glucoses reliés par la liaison $\alpha(1-6)$). Le maltose doit alors être hydrolysé par la maltase intestinale afin de libérer les deux molécules de glucose constituant le maltose.

D'autres amylases produites par des bactéries endogènes de l'intestin permettent de compléter l'action de l'alpha-amylase humaine et de faciliter la digestion de l'amidon. Les bêta-amylases bactériennes par exemple dégradent l'amidon à partir de son extrémité non réductrice en le découpant directement en unités de maltose. Les bactéries endogènes du tube digestif sécrètent

également des $\alpha(1-6)$ -glucosidases aussi appelées enzymes débranchantes ; ce sont les seules enzymes capables d'hydrolyser la liaison $\alpha(1-6)$ à la base des ramifications de l'amylopectine.

I.1.2.b. Le cas de la cellulose.

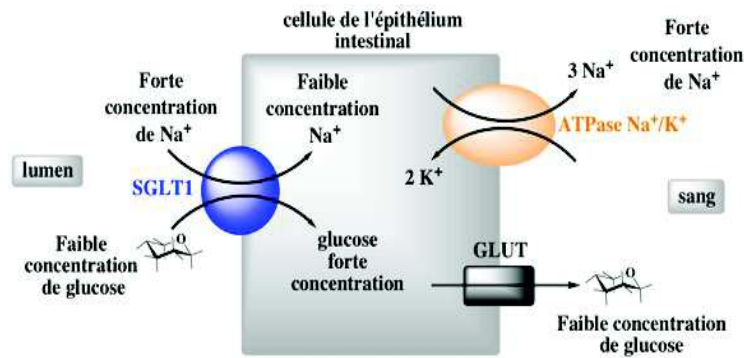
Il s'agit d'un polymère de glucose présent dans tous les végétaux. A la différence de l'amidon, les molécules de glucose le constituant sont reliées par des liaisons β résistantes à l'action des amylases. Ces liaisons ne peuvent être dégradées que par des β -glucosidases produites seulement par certaines bactéries. Malgré la présence chez l'Homme d'une flore capable de produire ces β -glucosidases dans le gros intestin, le transit est trop rapide pour permettre une digestion efficace de la cellulose. Elle n'est donc presque pas digérée et constitue ainsi l'essentiel des fibres alimentaires.

I.1.2.c. La digestion des disaccharides.

Les principaux disaccharides issus de l'alimentation sont le saccharose, le lactose et le maltose. Chacune de ces sucres est hydrolysé par une enzyme spécifique. Ainsi le lactose est hydrolysé en glucose et galactose par l'action de la lactase, le saccharose en fructose et glucose *via* la sucrase-isomaltase et le maltose est hydrolysé par la maltase pour donner 2 glucoses. Toutes ces enzymes sont synthétisées par les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale.

I.1.2.d. L'absorption des monosaccharides.

L'absorption des monosaccharides au niveau intestinal se fait par l'intermédiaire de transporteurs des sucres GLUT et SGLT. Les transporteurs de glucose (GLUT) situés entre la lumière intestinale et l'entérocyte (GLUT-1 et GLUT-5) permettent le passage du glucose et du fructose selon le gradient de concentration à l'intérieur de la cellule intestinale. Les SGLT-1 renforcent l'absorption des glucides en permettant le passage du glucose et du galactose vers l'intérieur de l'entérocyte de façon active. L'élévation de la concentration intracellulaire en monosaccharides permet ensuite leur sortie au niveau du pôle basal des entérocytes vers le compartiment sanguin par l'intermédiaire de canaux GLUT-2 (Figure 7).



E. Jaspard (2013)

Figure 7: rôle de SGLT-1 dans l'absorption intestinale du glucose. Université d'Angers (page consultée le 8 novembre 2016). Site du département de biochimie. Adresse URL: <http://biochimej.univ-angers.fr>.

I.1.3. L'assimilation du glucose :

Le passage du glucose issu de l'alimentation dans le compartiment sanguin provoque une hausse importante de la glycémie. L'organisme dispose alors de deux mécanismes qui ont pour but de stocker ce glucose excédentaire et de faire baisser rapidement la glycémie : la glycogénogenèse et la synthèse d'acides gras.

I.1.3.a. La glycogénogenèse.⁵

La glycogénogenèse regroupe l'ensemble des réactions qui permettent la formation de glycogène à partir des oses de l'alimentation (glucose, fructose...). Cette réaction a lieu principalement dans le muscle et le foie et permet la mise en réserve du glucose. Le glycogène sert de réserve d'énergie facilement mobilisable.

-Structure du glycogène (Figure 8) : Le glycogène est un polymère de glucose qui peut contenir jusqu'à 60000 molécules de glucose. Il présente une structure arborescente avec des chaînes constituées de molécules de glucose reliées entre elles par des liaisons glucosidiques $\alpha(1-4)$. Des ramifications caractérisées par des liaisons glucosidiques $\alpha(1-6)$ partent depuis ces chaînes toutes les 10 molécules de glucose.

⁵ Horton H. R ;Moran L. A.;Ochs R. S.;Rawn J. D.;Scrimgeour K. G. Principes de biochimie. De Boeck Université 1994, pp 417-423.

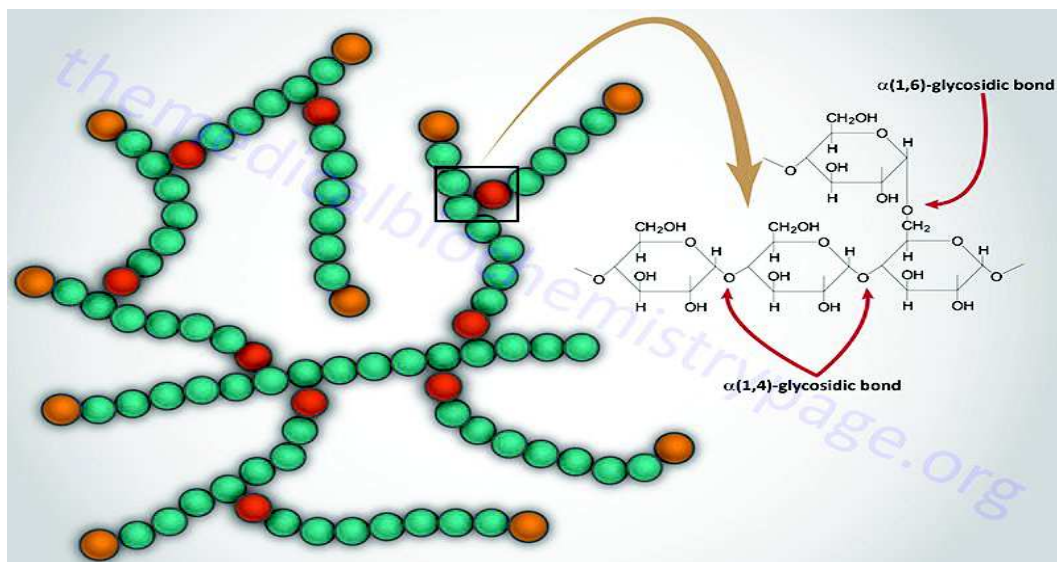


Figure 8: Structure du glycogène. King M. W.; site en ligne (site consulté le 8 novembre 2016). Adresse URL:<http://themedicalbiochemistrypage.org>.

-Étapes de la glycogénogenèse (Figure 9) :

-Phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate par l'action d'une hexokinase (ou glucokinase dans le foie) puis intervention de la phosphoglucomutase qui permet le passage du glucose-6-phosphate au glucose-1-phosphate.

-Activation du glucose-1-phosphate suite à une réaction qui implique un nucléotide : l'uridine triphosphate (UTP). Cette réaction est catalysée par l'UDP-glucose pyrophosphorylase et entraîne la formation d'UDP-glucose avec libération de pyrophosphate inorganique. Cette réaction est très exergonique ce qui la rend irréversible.

-Hydrolyse de l'UDP-glucose et fixation du glucose sur la molécule de glycogène. Cette réaction est catalysée par la **glycogène synthase** qui est l'enzyme-clé de la glycogénogenèse.

-Intervention d'une autre enzyme, l'amylo-(1,4→1,6)-transglycolase, qui permet l'ajout de branches dans la structure du glycogène en délocalisant des segments de six résidus glucose sur un groupement hydroxyle en position 6 d'un autre glucose du polymère.

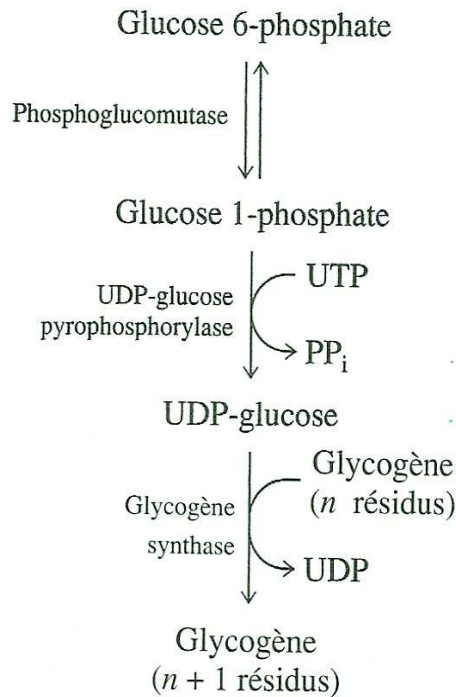
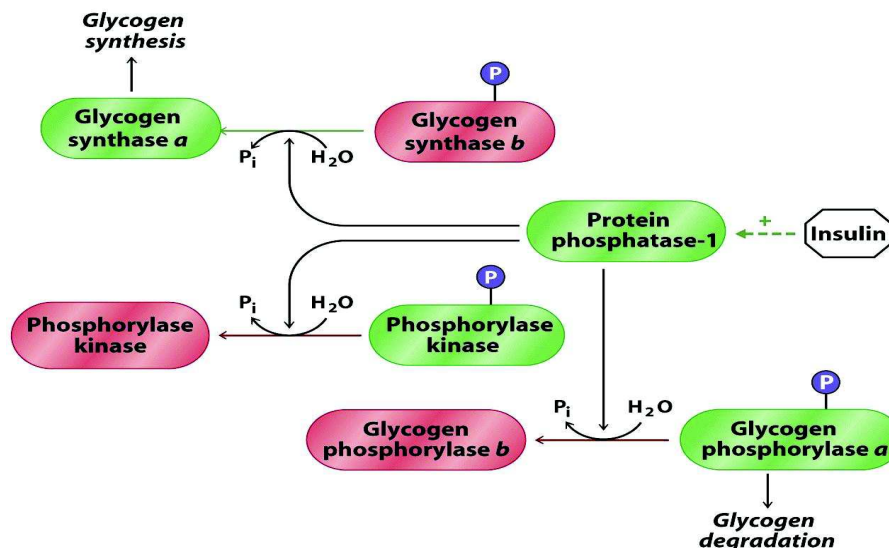


Figure 9: Étapes de la glycogénogenèse à partir du glucose-6-phosphate. Horton H. R ;Moran L. A.;Ochs R. S.;Rawn J. D.;Scrimgeour K. G. Principes de biochimie. De Boeck Université 1994, p 417

-Régulation de la glycogénogenèse (Figure 10) :

La glycogène synthase est la cible principale de la régulation de la glycogénogenèse. Elle existe sous deux formes interconvertibles, une forme phosphorylée et une forme déphosphorylée. Le passage entre ces deux formes est contrôlé par une protéine kinase dépendante de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Cette protéine kinase phosphoryle la glycogène synthase ce qui la rend inactive. Le glucagon et l'adrénaline augmentent le taux d'AMPC ce qui active la protéine kinase : la forme phosphorylée inactive de la glycogène synthase est favorisée et la glycogénogenèse est inhibée. L'insuline à l'inverse en bloquant les effets des hormones hyperglycémiantes favorise la forme déphosphorylée active de l'enzyme.

Il est à noter que cette régulation se fait en parallèle mais de façon inversée par rapport à la glycogène phosphorylase de la glycogénolyse.



Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Figure 10: Action de l'insuline sur la régulation conjointe de la glycogénogenèse et de la glycogénolyse. Site du département de biochimie de l'université de Toronto (page consultée le 8 novembre 2016). Adresse URL: <http://sandwalk.blogspot.fr/2007/05/regulating-glycogen-metabolism.html>

I.1.3.b. La synthèse d'acides gras.^{6,7}

Lors de l'assimilation des glucides alimentaires, l'élévation concomitante de l'insulinémie stimule la glycolyse dans le foie et le tissu adipeux, ce qui entraîne l'accumulation d'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA) dans la mitochondrie. Cet acétyl-CoA peut alors être utilisé préférentiellement dans la voie de synthèse des acides gras qui est la forme de stockage d'énergie à long terme de l'organisme.

-Étapes (Figure 11) :

-Passage de l'acétyl-CoA de la mitochondrie vers le cytoplasme *via* le système transporteur de citrate.

-Carboxylation de l'acétyl-CoA sous l'effet de l'**acétyl-CoA carboxylase** en présence de bicarbonate et d'adénosine triphosphate (ATP) pour donner du malonyl-coenzyme A (malonyl-CoA). C'est l'étape-clé de la synthèse des acides gras.

-Synthèse d'acides gras à partir d'acétyl-CoA et de malonyl-CoA. Il s'agit en fait d'une série de réactions qui font intervenir un complexe enzymatique : l'**acide gras synthase** (AGS). L'AGS permet *via* une succession de réactions l'activation puis la condensation de l'acétyl-CoA et du

⁶ Horton H. R ; Moran L. A.; Ochs R. S.; Rawn J. D.; Scrimgeour K. G. Principes de biochimie. De Boeck Université 1994, pp 494-522.

⁷ Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, pp 36-37.

malonyl-CoA pour obtenir un acide gras à 4 atomes de carbone. Cet acide gras peut ensuite être condensés avec d'autres malonyl-CoA par l'AGS. Cette succession de réactions peut se répéter au maximum 6 fois pour obtenir du palmitate, l'acide gras le plus long synthétisable dans le cytoplasme. Par la suite des enzymes mitochondriales peuvent les prendre en charge pour former des acides gras à chaîne longue, saturés ou insaturés. Les différents acides gras obtenus sont ensuite liés par des liaisons esters au glycérol pour former des triacylglycérols ou triglycérides qui constituent la forme de stockage principale d'énergie. Les triglycérides sont ensuite essentiellement stockés dans le tissu adipeux.

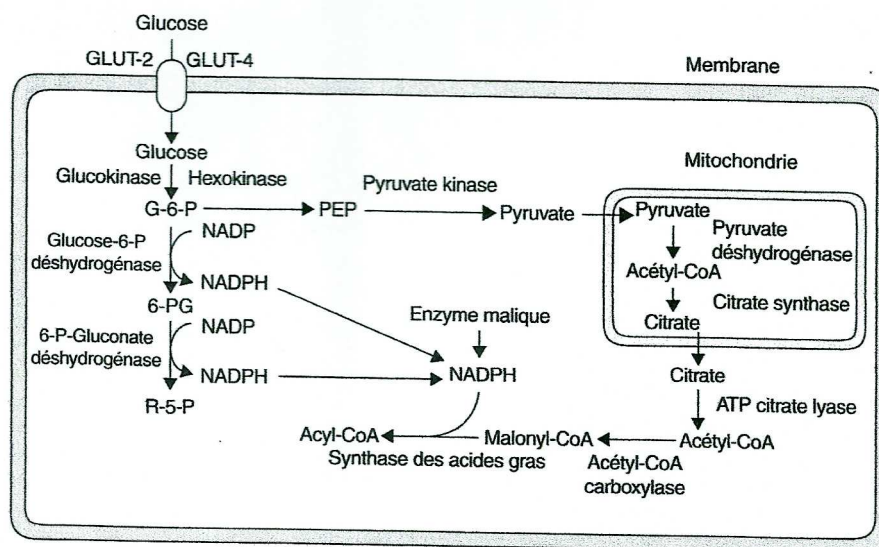


Figure 11 :La lipogenèse dans le foie et l'adipocyte. Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, p36.

-Régulation (Figure 12) :

L'enzyme-clé de la régulation de la synthèse des acides gras est l'acétyl-CoA carboxylase qui existe sous deux formes : un polymère actif et un dimère inactif. Les acyl-CoA à longue chaîne et notamment le palmitoyl-CoA exercent un rétrocontrôle négatif sur leur propre synthèse en favorisant la forme inactive tandis que le citrate favorise la forme active.

L'acétyl-CoA carboxylase est aussi soumise à une régulation par un mécanisme de phosphorylation-déphosphorylation. L'insuline favorise la forme déphosphorylée active de l'enzyme tandis que le glucagon et l'adrénaline favorisent la forme phosphorylée inactive.

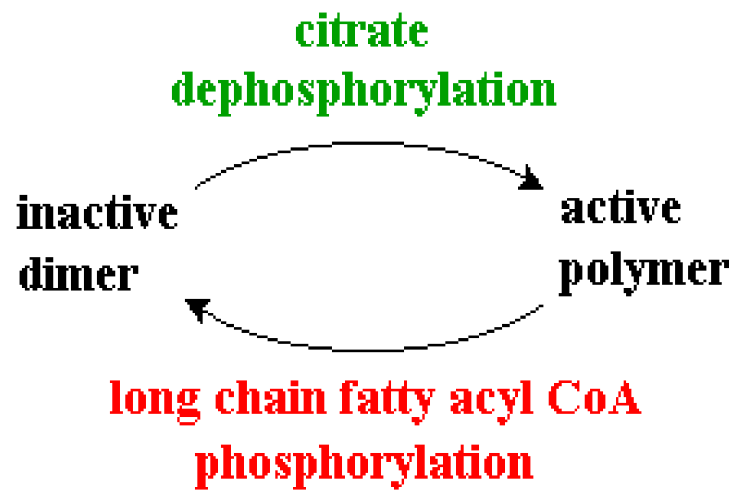


Figure 12: Régulation de l'Acétyl-CoA carboxylase. Université de Guelphe, Canada (page consultée le 8 novembre 2016). Site du département de Biochimie. Adresse URL : <https://www.uoguelph.ca>

I.2. La glycolyse cytoplasmique : voie de dégradation du glucose.⁸

La glycolyse cytoplasmique ou voie d'Embden-Meyerhof est la voie principale de dégradation du glucose dans les cellules. Elle permet la production de pyruvate, un α -cétoacide essentiel à de nombreuses réactions métaboliques.

I.2.1. Étapes :

La glycolyse se fait en 10 étapes regroupées en 2 phases distinctes (Figure 13) :

Première phase : Constituée de 5 étapes, cette première phase consomme 2 molécules d'ATP et permet l'entrée de façon irréversible du glucose dans la glycolyse.

1) Formation de glucose-6-phosphate par l'intermédiaire d'une **hexokinase** (ou glucokinase dans le foie). Cette réaction consomme de l'ATP et est irréversible.

2) Isomérisation du glucose-6-phosphate pour obtenir du fructose-6-phosphate. Cette réaction est catalysée par une phosphohexose isomérase.

3) Ajout d'un phosphate au fructose-6-phosphate pour obtenir du fructose-1,6-diphosphate. Cette réaction de phosphorylation est catalysée par la **phosphofructokinase 1 (PFK1)** et consomme de l'ATP. Il s'agit de la réaction clé de la glycolyse car elle est irréversible : avant, le glucose peut être renvoyé dans la circulation ou vers d'autres voies métaboliques (glycogénogenèse, voie des pentose phosphates) mais une fois la phosphorylation sur le fructose-6-phosphate effectuée, le glucose se retrouve définitivement engagé vers la glycolyse.

4) Formation de 2 trioses phosphates, le dihydroxyacétone phosphate et le glycéraldéhyde-3-phosphate par clivage du fructose-1,6-diphosphate. Cette réaction est catalysée par l'aldolase.

4a) Intervention d'une isomérase : la triose phosphate isomérase qui permet le passage de la dihydroxyacétone phosphate au glycéraldéhyde-3-phosphate car seul le glycéraldéhyde-3-phosphate est utilisable pour la suite de la glycolyse.

⁸ Horton H. R ;Moran L. A.;Ochs R. S.;Rawn J. D.;Scrimgeour K. G. Principes de biochimie. De Boeck Université 1994, pp 337-362.

Deuxième phase : Les 5 dernières réactions de la glycolyse permettent de récupérer l'ATP consommé lors des réactions de phosphorylation 1 et 3 et d'obtenir du pyruvate.

5) Oxydation et phosphorylation du glycéraldéhyde-3-phosphate en 1,3-diphosphoglycérate. Cela est permis par l'intervention de la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase qui catalyse l'oxydation du groupement aldéhyde du glycéraldéhyde-3-phosphate. Un groupement phosphate est ensuite transféré sur le groupement carboxyle formé pour permettre la libération de l'enzyme et de la molécule de 1,3-diphosphoglycérate.

6) Transfert du phosphate du groupement carboxyle sur une molécule d'ADP grâce à l'intervention de la phosphoglycérate kinase. Cette réaction permet de récupérer une molécule d'ATP et de former du 3-phosphoglycérate.

7) Conversion du 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate grâce à l'intervention de la phosphoglycérate mutase.

8) Obtention de phosphoénolpyruvate par déshydratation du 2-phosphoénolpyruvate sous l'action de l'énolase.

9) Formation de pyruvate à partir du phosphoénolpyruvate avec libération d'ATP. Cette réaction est catalysée par la **pyruvate kinase** qui permet le transfert du phosphate du phosphoénolpyruvate sur une molécule d'ADP.

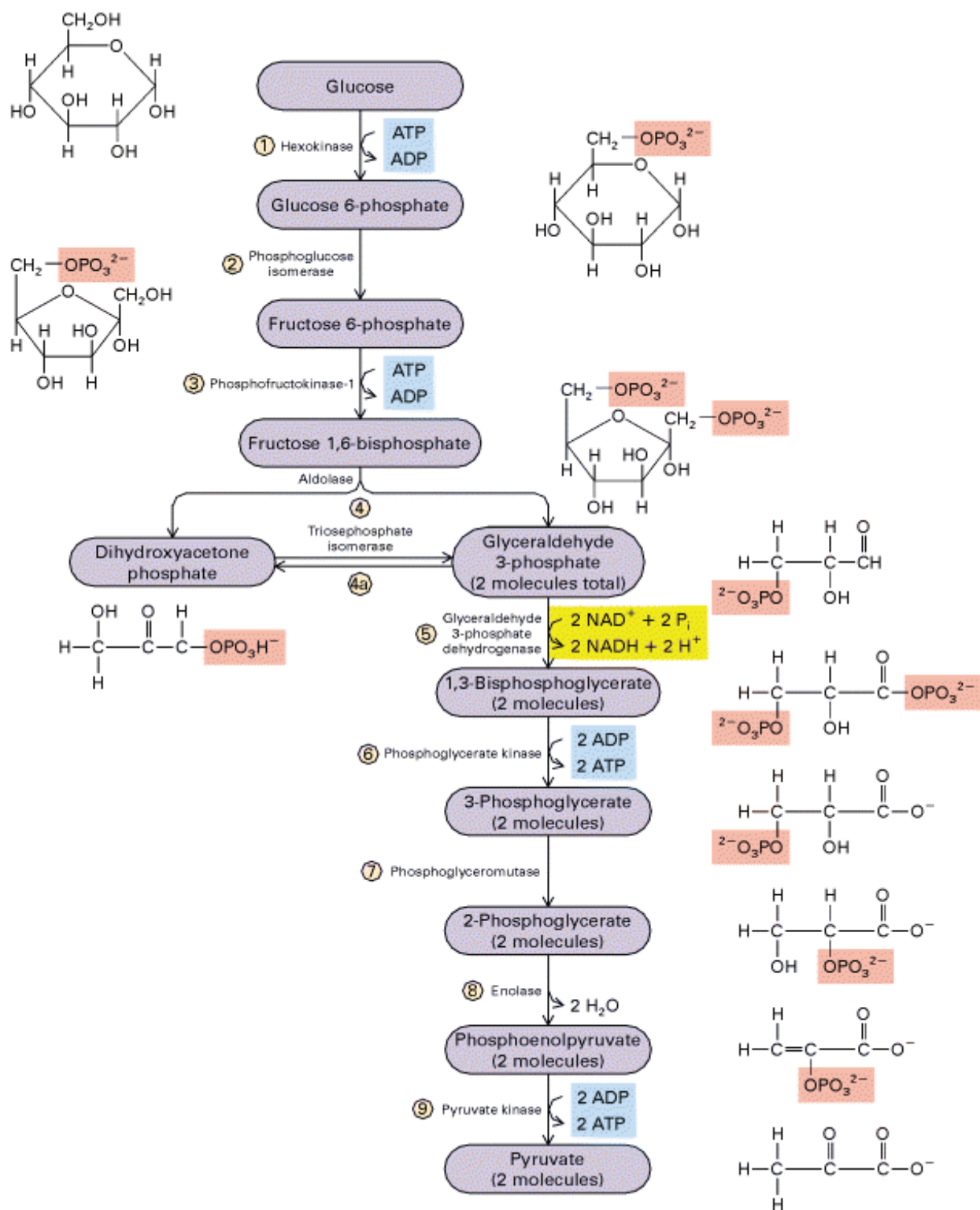


Figure 13: Étapes de le glycolyse cytoplasmique. Faculté de médecine Saint-Antoine (page consultée le 8 novembre 2016). Site du département d'enseignement Biochimie-Biologie cellulaire-Biologie moléculaire. Adresse URL : <http://aristote.datacenter.dsi.upmc.fr/disc/docsAnim/AnalyseMolecules.htm>

I.2.2. Régulation :

La régulation de la glycolyse se concentre sur l'activité de 3 enzymes : l'hexokinase, la phosphofructokinase 1 et la pyruvate kinase.

-L'hexokinase : son activité est régulée de façon allostérique par la concentration en glucose-6-phosphate qui inhibe sa propre fabrication. Il est à noter que la glucokinase, présente uniquement dans le foie, n'est pas soumise à cette régulation. En effet l'activité de la glucokinase est adaptée au rôle de stockage du foie. Celui-ci doit pouvoir répondre à une augmentation de la glycémie en augmentant proportionnellement la phosphorylation du glucose en vue de son stockage sans subir de rétrocontrôle.

-La phosphofructokinase 1 (Figure 14) : Il s'agit de l'enzyme clé de la régulation de la glycolyse. De nombreux intervenants sont impliqués dans sa régulation :

-Le fructose-2,6-diphosphate : c'est un activateur puissant de la PFK1 ; il est obtenu à partir du fructose-6-phosphate par l'action de la phosphofructokinase de type 2 (PFK2). La PFK2 présente une double action : elle catalyse aussi bien la réaction de phosphorylation du fructose-6-phosphate en fructose-2,6-diphosphate (activité kinase) que la réaction inverse de déphosphorylation du fructose-2,6-diphosphate en fructose-6-phosphate (activité phosphatase).

La PFK2 est une enzyme interconvertible dont l'activité dépend de son état phosphorylé ou déphosphorylé. Le glucagon et l'adrénaline augmentent la concentration intracellulaire en AMPc ce qui permet la phosphorylation de la PFK2 par l'intermédiaire d'une kinase dépendante de l'AMPc. Sa phosphorylation diminue l'activité kinase de la PFK2 et renforce son activité phosphorylase. L'équilibre est alors déplacé vers le fructose-6-phosphate et la PFK1 n'est plus activée par le fructose-2,6-diphosphate : la glycolyse est freinée. A l'inverse l'insuline abaisse le taux d'AMPc, la PFK2 se retrouve majoritairement déphosphorylée. Elle reste active et le taux de fructose-2,6-diphosphate dans la cellule reste élevé, la PFK1 est donc stimulée et la glycolyse renforcée (Figure 15).

Il est à noter que sa régulation est corrélée à celle de la fructose-1,6-diphosphatase de la néoglucogenèse.

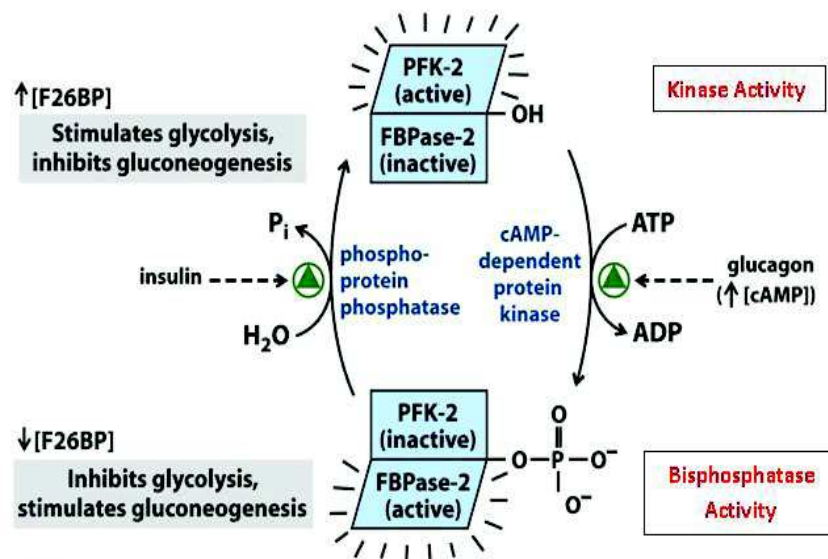


Figure 15-17b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Figure 14: impact de la PFK2 sur la régulation du métabolisme glucidique. Nelson D. L.; Cox M. M. Principles of Biochemistry 5th edition, W. H. Freeman 2008, p582.

-Le citrate est un important inhibiteur de la PFK-1. En effet le citrate est un intermédiaire clé du cycle de Krebs. Une quantité élevée de citrate signifie que le cycle de Krebs est à l'arrêt ce qui inhibe rétroactivement la formation de pyruvate par la voie glycolytique pour désengorger le cycle de Krebs.

-L'ATP, substrat de la PFK-1 est un inhibiteur allostérique qui diminue l'affinité de la PFK-1 pour le fructose-6-phosphate.

-L'AMP et l'ADP sont des activateurs allostériques qui augmentent l'affinité de la PFK-1 pour le fructose-6-phosphate.

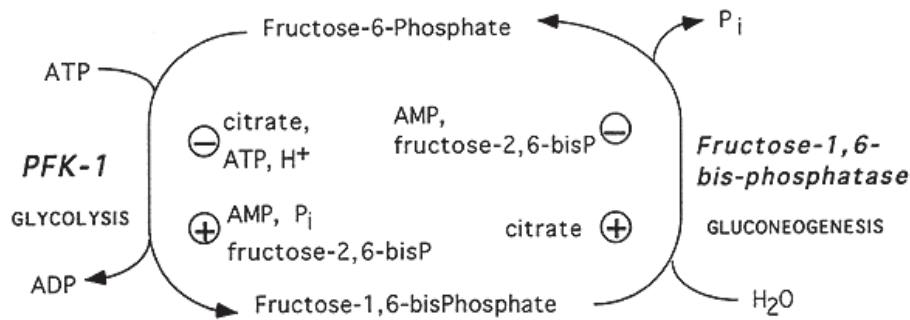


Figure 15: régulation conjointe de la PFK1 de la glycolyse et de la fructose-1,6-diphosphatase de la néoglucogenèse. Département de Biochimie de l'université d'état de Californie (page consultée le 8 novembre 2016).
Adresse URL : <http://www4.csudh.edu/chemistry>

-La pyruvate kinase : son activité est modulée à la fois par un mécanisme allostérique impliquant le fructose-1,6-diphosphate et par un mécanisme covalent par phosphorylation de l'enzyme. Le fructose-1,6-diphosphate formé à partir du fructose-6-phosphate par la PFK1 au début de la glycolyse est un activateur par anticipation de la pyruvate kinase. Il « informe » la pyruvate kinase de l'arrivée prochaine de son substrat.

La phosphorylation de la pyruvate kinase sous l'action du glucagon et de l'adrénaline inhibe son action tandis que sa déphosphorylation sous l'action de l'insuline la renforce.

1.2.3. Le devenir du pyruvate :

Le pyruvate obtenu suite à la glycolyse peut être engagé dans plusieurs voies métaboliques :

-La néoglucogenèse : formation de glucose *de novo*, à partir de dérivés non-glucidiques, par le foie, l'intestin et le rein.

-Le cycle du citrate ou cycle de Krebs : il s'agit de la phase finale du catabolisme aérobie du glucose. Une fois dans la mitochondrie, le pyruvate est clivé en deux molécules d'acétyl-CoA par la pyruvate déshydrogénase. L'acétyl-CoA entre ensuite dans le cycle de Krebs suite au transfert de l'acétyl sur un oxaloacétate pour former du citrate (un triacide carboxylique). Le citrate subit ensuite une série d'oxydations qui libère deux molécules de CO_2 avec un retour à l'oxaloacétate.

Un cycle complet fournit 12 molécules d'ATP et 6 molécules de nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) par molécule d'acétyl-CoA. Au total la dégradation aérobie du glucose permet ainsi de fournir 38 molécules d'ATP par molécule de glucose ce qui en fait la voie principale de production d'énergie dans la cellule.⁹

-La glycolyse anaérobie :¹⁰ en absence d'oxygène le pyruvate est dégradé en lactate sous l'action de la lactate déshydrogénase. Cette réaction ne dégage pas d'ATP supplémentaire. La seule issue possible pour le lactate formé est de suivre le cycle de Cori. Il est alors reconverti en pyruvate au niveau du foie grâce à la lactate déshydrogénase puis envoyé dans la néoglucogenèse pour former du glucose. Ce glucose de retour dans la circulation est à nouveau capté par les organes périphériques pour effectuer à nouveau la glycolyse et redonner du lactate etc.

-La synthèse d'acides gras. (voir partie I.1.3.b)

⁹ Horton H. R ;Moran L. A.;Ochs R. S.;Rawn J. D.;Scrimgeour K. G. Principes de biochimie. De Boeck Université 1994, pp 363-364;388.

¹⁰ Horton H. R ;Moran L. A.;Ochs R. S.;Rawn J. D.;Scrimgeour K. G. Principes de biochimie. De Boeck Université 1994, p 355.

I.3. L'apport endogène de glucose.

I.3.1. La glycogénolyse¹¹:

La glycogénolyse correspond à la dégradation du glycogène dans les cellules en vue de libérer du glucose soit pour alimenter directement la glycolyse soit pour aider au maintien de la glycémie.

I.3.1.a. Étapes.

-La **glycogène phosphorylase** catalyse le clivage des liaisons $\alpha(1-4)$ qui relient les molécules de glucose entre eux en partant des extrémités non-réductrices des chaînes de glycogène ce qui permet de libérer du glucose-1-phosphate (Figure 16).

L'enzyme s'arrête toujours à 4 résidus glucose d'un embranchement caractérisé par une liaison $\alpha(1,6)$. Cette liaison ne peut être dégradée que par une enzyme particulière : l'enzyme de transfert qui est capable à la fois de transférer les 3 glucoses résiduels vers une autre branche et de catalyser la dégradation de la liaison $\alpha(1,6)$. Cette réaction libère directement du glucose-6-phosphate.

¹¹ Horton H. R ;Moran L. A.;Ochs R. S.;Rawn J. D.;Scrimgeour K. G. Principes de biochimie. De Boeck Université 1994, pp 413-418.

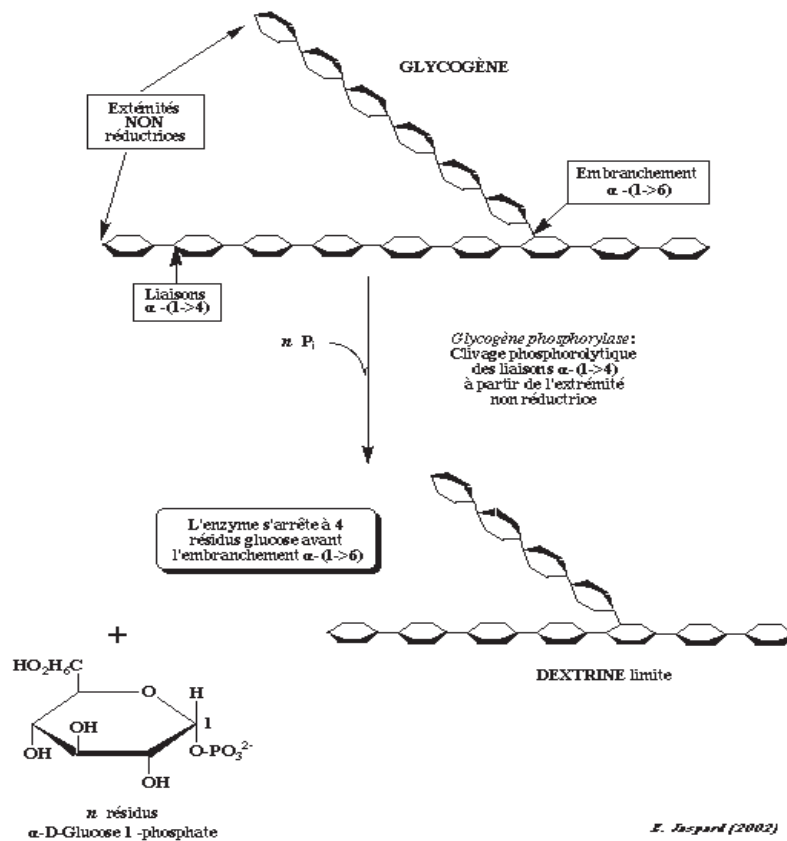


Figure 16: Action de la glycogène phosphorylase sur le glycogène. Université d'Angers (page consultée le 8 novembre 2016). Site du département de biochimie. Adresse URL: <http://biochimej.univ-angers.fr>.

-La phosphoglucomutase prend en charge le glucose-1-phosphate libéré par la glycogène phosphorylase pour former du glucose-6-phosphate utilisable par la cellule.

-Au niveau du foie uniquement, la glucose-6-phosphatase catalyse l'hydrolyse du glucose-6-phosphate pour obtenir du glucose libre. Ce glucose peut ensuite être renvoyé dans le compartiment sanguin pour aider au maintien de la glycémie.

1.3.1.b. Régulation.

L'enzyme-clé de la régulation de la glycogénolyse est la glycogène phosphorylase. Sa régulation se fait de façon inverse à la glycogène synthase de la glycogénogenèse. Ici, la glycogène phosphorylase est active lorsqu'elle est phosphorylée et inactive lorsqu'elle est déphosphorylée. Ainsi le glucagon et l'adrénaline en augmentant le taux d'AMPc favorisent la forme phosphorylée active de l'enzyme : la glycogénolyse est donc renforcée. L'insuline par contre favorise la forme déphosphorylée inactive de la glycogène phosphorylase ce qui inhibe la glycogénolyse.

La régulation des deux voies métaboliques du glycogène se fait ainsi simultanément mais dans le sens opposé de sorte que lorsque l'une des deux voies est active, l'autre est inactive (Figure 17).

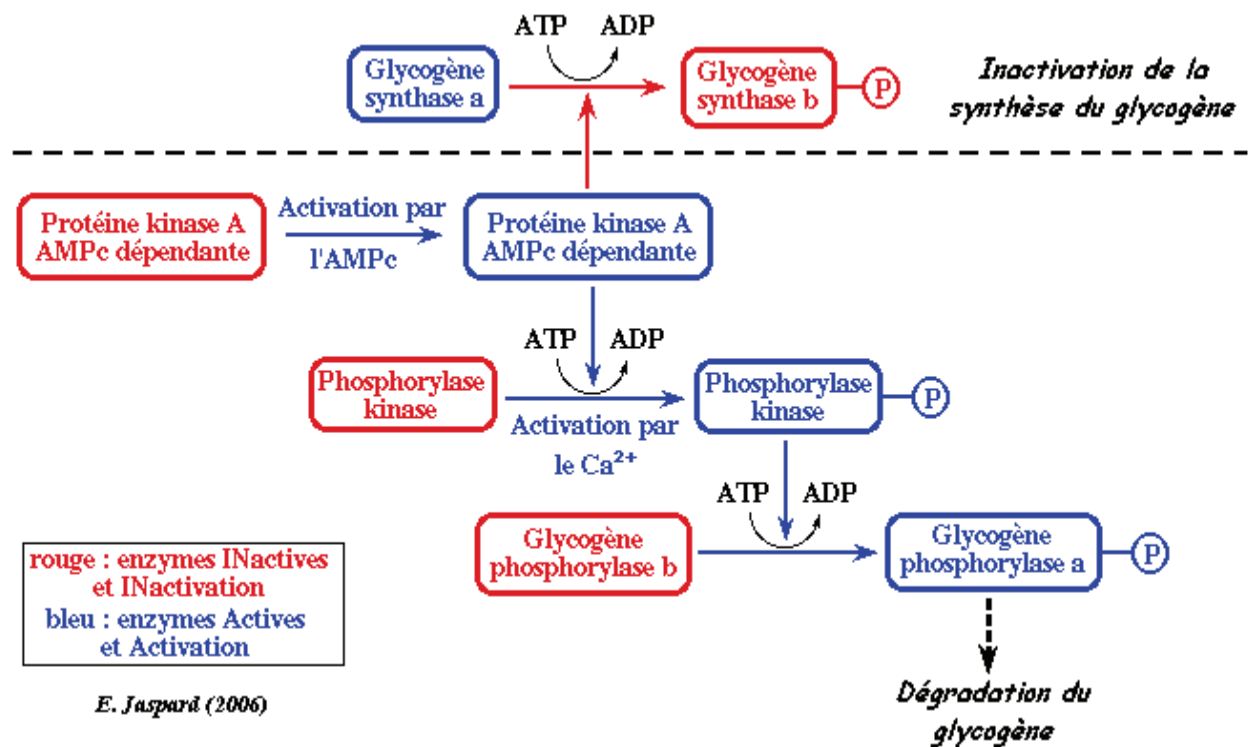


Figure 17: Activation de la glycogénolyse et inactivation simultanée de la glycogénogenèse sous l'action de l'AMPc. Université d'Angers (page consultée le 8 novembre 2016). <http://biochimej.univ-angers.fr>

I.3.2. La néoglucogenèse¹²:

Au cours de la phase de jeûne, les réserves hépatiques de glycogène servant à maintenir la glycémie s'épuisent rapidement. L'organisme a donc recours à une autre voie métabolique pour fournir du glucose à l'organisme. La néoglucogenèse permet la production de glucose *de novo*, principalement à partir de pyruvate mais aussi à partir de divers autres éléments (acides aminés glucoformateurs, lactate, glycérol) afin de maintenir la glycémie.

I.3.2.a. La néoglucogenèse à partir du pyruvate.

La plupart des étapes de la néoglucogenèse correspondent à des étapes de la glycolyse en sens inverse. Cependant 3 étapes de la glycolyse sont très exergoniques et ne peuvent pas se faire en sens inverse, il faut alors opter pour des réactions de contournement (Figure 18).

¹² Horton H. R ;Moran L. A.;Ochs R. S.;Rawn J. D.;Scrimgeour K. G. Principes de biochimie. De Boeck Université 1994, pp 427-436.

La première réaction irréversible de la glycolyse est la réaction finale catalysée par la pyruvate kinase. La néoglucogenèse a recours à deux enzymes pour la contourner : la **pyruvate carboxylase** et la **phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK)**. La **pyruvate carboxylase** catalyse la formation d'oxaloacétate à partir de pyruvate avec consommation d'une molécule d'ATP. Cependant la pyruvate carboxylase est une enzyme mitochondriale, le pyruvate situé dans le cytosol passe alors dans la mitochondrie *via* un transporteur pour y être transformé en oxaloacétate. L'oxaloacétate formé dans la mitochondrie est ensuite renvoyé dans le cytosol *via* la navette malate-aspartate pour continuer la néoglucogenèse. L'oxaloacétate de retour dans le cytoplasme est ensuite transformé en phosphoénolpyruvate grâce à l'intervention de la **(PEPCK)** qui catalyse la décarboxylation de l'oxaloacétate. Cette réaction utilise le GTP comme donneur de phosphate.

Le passage du phosphoénolpyruvate au fructose-1,6-diphosphate se fait par des réactions réversibles en sens inverse de la glycolyse.

La seconde réaction irréversible de la glycolyse qui doit être contournée est la réaction catalysée par la phosphofructokinase 1. Pour cela, on a l'intervention d'une nouvelle enzyme spécifique de la néoglucogenèse : le **fructose-1,6-diphosphatase**. Cette enzyme catalyse l'hydrolyse du fructose-1,6-diphosphate en fructose-6-phosphate.

Le fructose-6-phosphate est ensuite transformé en glucose-6-phosphate sous l'action de la phosphohexose isomérase. Enfin, la première étape de la glycolyse est contournée grâce à la **glucose-6-phosphatase** qui catalyse l'hydrolyse du glucose-6-phosphate en glucose avec libération de phosphate. Le glucose peut alors passer dans la circulation grâce à l'action de transporteurs spécifiques (qui seront détaillés en partie I.4).

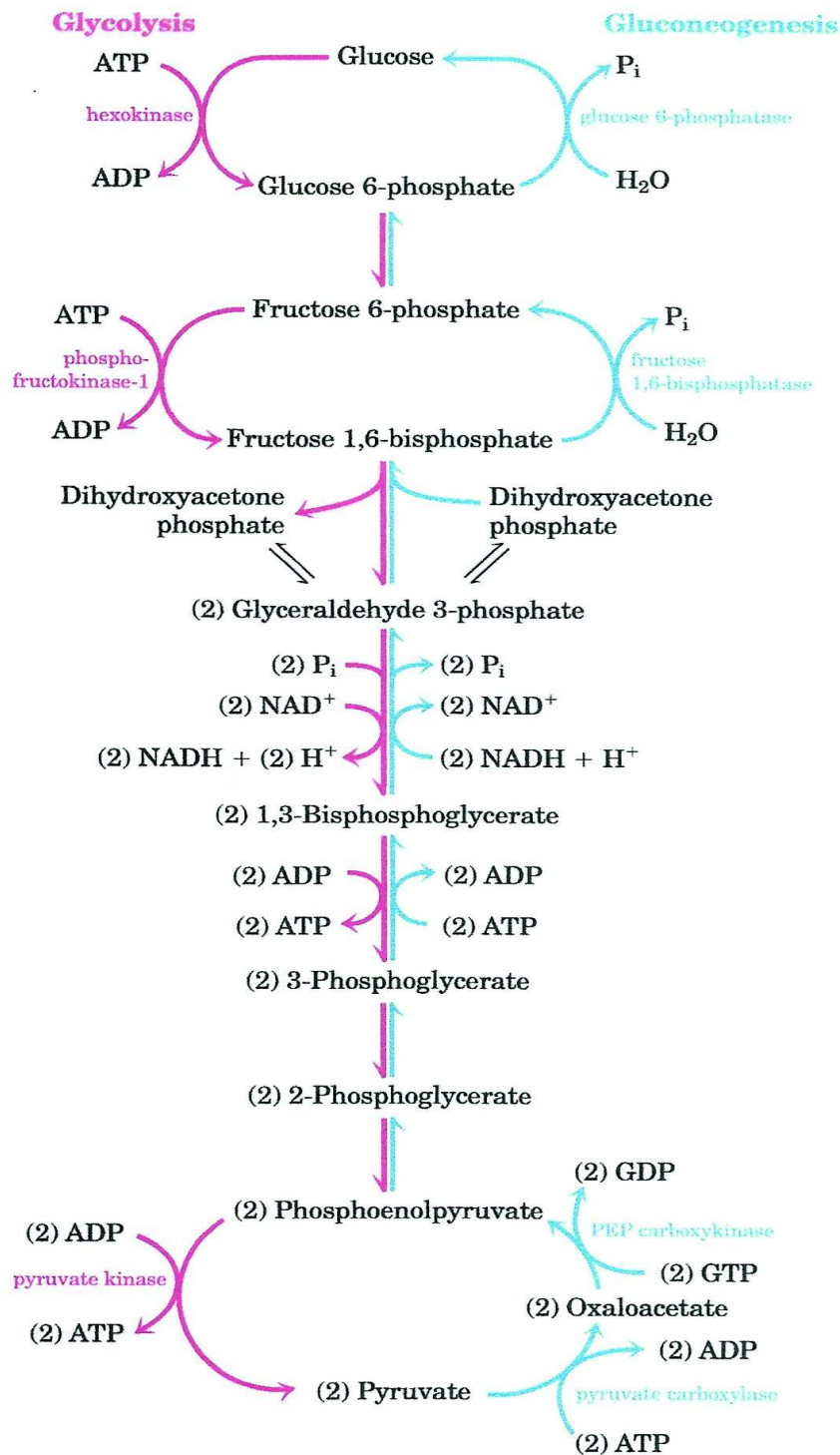


Figure 18: La glycolyse et la néoglucogenèse dans le foie: 2 voies opposées. Nelson D. L.;Cox M. M. Principles of Biochemistry 5th edition, W. H. Freeman 2008, p544.

I.3.2.b. Incorporation des autres substrats de la néoglucogenèse.^{13,14}

-Les acides aminés glucoformateurs subissent tout d'abord une transamination dans la mitochondrie.

¹³ Faculté de médecine Pierre et Marie Curie (page consultée le 8 novembre 2016). Adresse URL:<http://www.chups.jussieu.fr>

¹⁴ Horton H. R ;Moran L. A.;Ochs R. S.;Rawn J. D.;Scrimgeour K. G. Principes de biochimie. De Boeck Université 1994, pp 433-434.

Cette réaction catalysée par diverses aminotransférases permet l'échange d'une fonction amine primaire entre un acide aminé et un acide cétonique. On obtient différents produits en fonction de l'acide aminé concerné :

.la glutamine, l'acide glutamique, l'histidine, l'arginine et la proline donnent de l'alpha-cétoglutarate.

.la valine et l'isoleucine donnent du propionyl-CoA.

.la phénylalanine et la tyrosine donnent du fumarate.

.la cystéine, la sérine, l'alanine et le tryptophane donnent du pyruvate.

.l'acide aspartique et l'asparagine donnent de l'oxaloacétate.

Tous ces résidus sont ensuite transformés en malate grâce à l'équipement enzymatique mitochondrial puis sortent de la mitochondrie *via* la navette malate-aspartate et sont intégrés à la néoglucogenèse.

-Les lactates présents dans le cytosol sont transformés en pyruvate sous l'action de la lactate déshydrogénase avec formation de NADH. Le pyruvate rejoint ensuite la mitochondrie pour y être métabolisé par la pyruvate carboxylase. Ici le NADH formé lors de la première réaction est réutilisé par la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase ; on ne peut donc pas passer par le malate pour retraverser la mitochondrie. L'oxaloacétate est plutôt transformé en aspartate grâce à l'aspartate transaminase mitochondriale. Cette réaction présente l'avantage de ne pas consommer de NADH. L'aspartate formé peut ensuite sortir de la mitochondrie grâce à l'aspartate translocase pour être retransformé en oxaloacétate *via* l'aspartate transaminase cytosolique et rejoindre la néoglucogenèse.

-Le glycérol issu de la lipolyse entre dans la néoglucogenèse au niveau des trioses phosphate sous forme de dihydroxyacétone phosphate. Pour ce faire, le glycérol est phosphorylé dans le cytosol par

une glycérol kinase. Le glycérol-3-phosphate obtenu est ensuite oxydé en dihydroxyacétone phosphate. Cette réaction peut être catalysée soit par la glycérol-3-phosphate déshydrogénase cytosolique avec production de NADH qui va alimenter la navette malate-aspartate, soit par la glycérol-3-phosphate déshydrogénase à flavine encastrée dans la paroi mitochondriale. La phase cytosolique de ce complexe prend en charge le glycérol-3-phosphate et les électrons prélevés lors de la réaction sont transférés à l'ubiquinone pour alimenter la respiration mitochondriale.

I.3.2.c. Régulation.

La régulation de la néoglucogenèse se fait principalement par voie hormonale mais aussi en fonction des concentrations en substrats des 3 enzymes clés : la PEPCK, la fructose-2,6-diphosphatase et la glucose-6-phosphatase.

-*La PEPCK* : L'activité de cette enzyme est régulée à court terme par la quantité d'oxaloacétate disponible. Plus celui-ci est disponible en quantité et plus la PEPCK est active. L'oxaloacétate est un intermédiaire métabolique important qui intervient également dans le cycle de Krebs. Un excès d'ATP, signe que la cellule n'est pas en demande d'énergie, bloque le cycle de Krebs par excès de produit final. Plus d'oxaloacétate se retrouve disponible pour la PEPCK et la néoglucogenèse est renforcée.

La régulation à long terme de l'activité de la PEPCK est liée à un mécanisme d'induction hormonale. Lors d'un jeûne, l'organisme mobilise ses réserves de glucose sous l'effet du glucagon or le glucagon en se fixant à son récepteur au niveau des cellules hépatiques active une adénylate cyclase responsable de la formation d'AMPc à partir d'ATP. L'AMPc formé stimule la transcription du gène codant pour la PEPCK. La quantité d'enzyme présente dans la cellule augmente et la néoglucogenèse est accélérée. A l'inverse, lorsque l'insuline prédomine, en dehors des périodes de jeûne, elle bloque l'effet du glucagon, le taux d'AMPc diminue et la quantité d'enzyme disponible diminue.

-*La fructose-1,6-bisphosphatase* : La régulation de la fructose-1,6-bisphosphatase implique le même effecteur allostérique que la PFK1 de la glycolyse : le fructose-2,6-bisphosphate. Ici la régulation est inversée par rapport à la glycolyse et le fructose-2,6-bisphosphate inhibe la fructose-1,6-bisphosphatase. De plus, l'AMP est un inhibiteur allostérique de la fructose-1,6-bisphosphatase tandis que le citrate l'active (Figure 19).

La régulation en sens inverse des deux enzymes clés de la glycolyse et de la néoglucogenèse a pour but d'empêcher ces deux voies contraires de fonctionner en même temps.

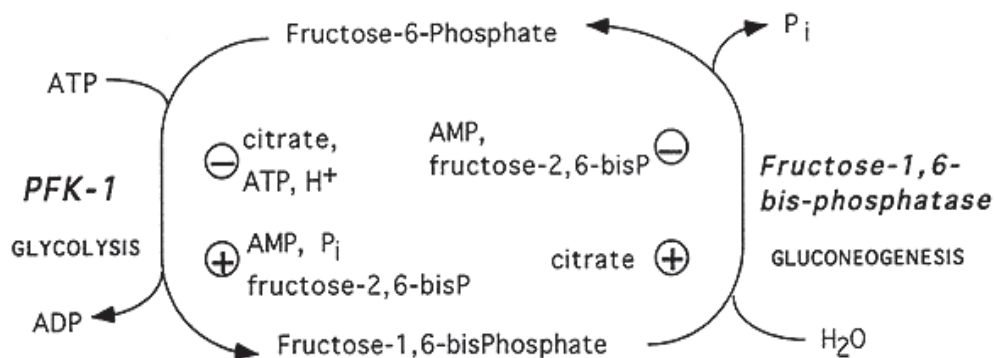


Figure 19: Régulation inversée de la PFK 1 et de la fructose-1,6-bisphosphatase. Département de Biochimie de l'université d'état de Californie (Page consultée le 8 novembre 2016). Adresse URL : <http://chemistry.gravitywaves.com>

-*La glucose-6-phosphatase* : L'activité de la glucose-6-phosphatase est contrôlée par les taux intracellulaires de glucose-6-phosphate et de glucose libre.

Un contrôle hormonal s'exerce également sur l'expression de certains gènes codant pour les enzymes impliqués dans ces voies :

-Le cortisol active la transcription de gènes codant pour les enzymes de la néoglucogenèse (fructose-1,6-bisphosphatase, glucose-6-phosphatase, PEPCK).

-L'insuline a une action inverse au cortisol et inhibe la transcription du gène de la PEPCK ce qui bloque la néoglucogenèse.

I.3.2.d. Organes impliqués.¹⁵

Le foie : Le foie est un organe essentiel dans le maintien de la glycémie qui agit comme un glucostat pour l'organisme : il est capable de capter de façon insuline-dépendante l'excès de glucose circulant pour le stocker sous forme de glycogène *via* la glycogénogenèse ou de l'envoyer vers la production d'acides gras. Il peut aussi libérer du glucose dans la circulation à partir de ses stocks de glycogène *via* la glycogénolyse et produire directement du glucose grâce à la néoglucogenèse. Le foie est ainsi responsable de 75% des apports en glucose lors de la période post-absorptive, essentiellement *via* la néoglucogenèse.

Le rein : Il participe à la néoglucogenèse en utilisant le lactate, le glycérol et surtout la glutamine, un acide aminé libéré en quantité lors de la protéolyse musculaire. La glutamine est un substrat énergétique très important pour le rein qu'il utilise préférentiellement au glucose lorsque la glycémie diminue. Le métabolisme de la glutamine entraîne la libération d'ammoniac NH_3 , or le jeûne a pour conséquence une situation d'acidose métabolique par accumulation de lactates issus de la glycolyse anaérobie, de corps cétoniques et d'acides gras libres issus de la lipolyse. Le rein va tamponner cette acidose en excréant l'excès d'ions H^+ sous forme d'ions ammonium NH_4^+ non-toxique grâce à l'ammoniac produit par le métabolisme de la glutamine. Ainsi pendant la phase de jeûne, la néoglucogenèse rénale est couplée à la régulation de l'équilibre acido-basique grâce au métabolisme de la glutamine.

L'intestin grêle : Il possède des enzymes impliquées dans la néoglucogenèse ainsi que la glucose-6-phosphatase ce qui fait de l'intestin grêle un organe capable de produire et libérer du glucose bien que sa participation dans la néoglucogenèse reste modeste.

¹⁵ Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, pp 21-22.

I.4. Les systèmes de transport du glucose.

Le glucose est une molécule hydrophile qui franchit difficilement la membrane lipophile de la cellule ; deux systèmes de transport interviennent alors pour transporter le glucose vers l'intérieur de la cellule : un système de transport facilité *via* les protéines GLUT et un système de transport actif secondaire *via* les protéines SGLT.

I.4.1 Les transporteurs GLUT¹⁶:

Les transporteurs GLUT sont des protéines transmembranaires qui permettent le passage du glucose selon un mode de diffusion facilité via le transporteur en fonction du gradient de concentration existant entre le compartiment extracellulaire et l'intérieur de la cellule. L'avantage de la diffusion facilitée par un transporteur est qu'elle permet d'augmenter de façon très importante la vitesse de passage du substrat par rapport à un simple transport passif (Figure 20).

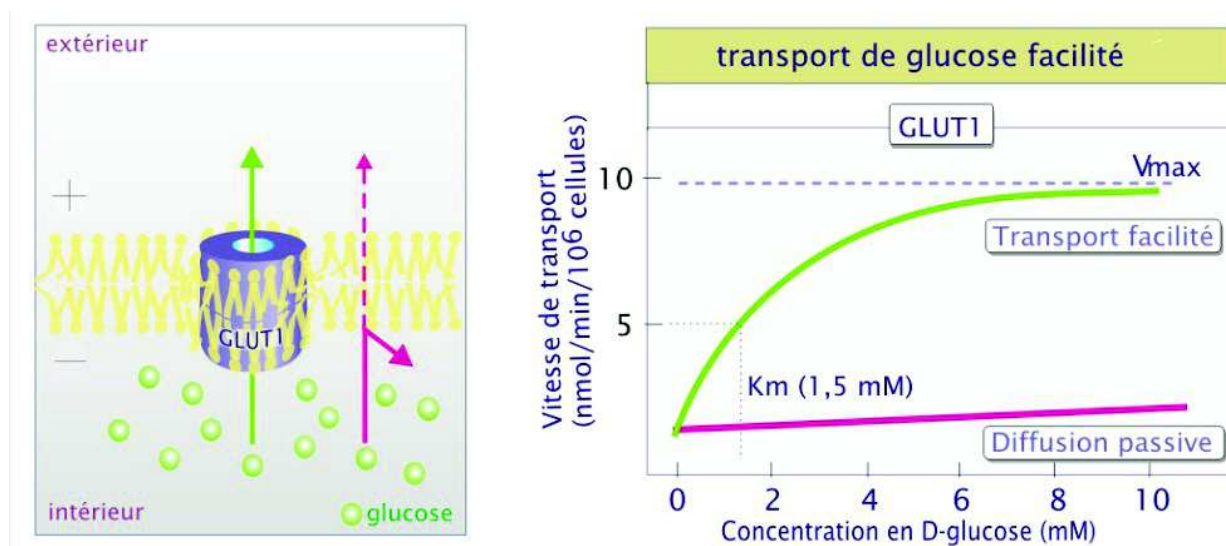


Figure 20 :mécanisme et efficacité du transport facilité: le cas de GLUT 1. Université des sciences en ligne (page consultée le 8 novembre 2016).

Adresse URL:http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap2/co/module_Chap2_2.html,

¹⁶ Guerre-Millo M. Les transporteurs d'hexose. Médecine/science 1995 p.1111-1119.

Il existe 11 isoformes du transporteur GLUT, de GLUT-1 à GLUT-12, et elles présentent toutes une affinité variable pour le glucose exprimée par la constante de Michaelis (K_m) qui correspond à la concentration de substrat (ici le glucose) pour laquelle le transporteur atteint la moitié de sa vitesse maximale : plus le K_m est bas et plus l'affinité du récepteur pour le substrat est forte.¹⁷

Isoformes	Nombre d'acides aminés	Localisation chromosomique humaine	Affinité pour le glucose* (K_m)	Autres substrats transportés
SGLT1 SGLT2	664 672	22q13.1 16p11.2	Forte ($\approx 0,3 \text{ mM}$) Faible ($\approx 2 \text{ mM}$)	Galactose
GLUT1 GLUT2	492 522	1 p35-31.3 3q26	Forte ($\approx 7 \text{ mM}$) Faible ($\approx 17 \text{ mM}$)	Galactose Fructose, galactose
GLUT3 GLUT4 GLUT5 GLUT7	596 509 501 528	12p13 17p13 1p31 ?	Forte ($\approx 2 \text{ mM}$) Forte ($\approx 5 \text{ mM}$) Nulle ?	Galactose Fructose

* L'affinité pour le glucose des deux familles de transporteurs est différente, les SGLT ayant une plus forte affinité que les GLUT. Un transporteur est dit de faible ou de forte affinité en comparaison avec les transporteurs de sa propre famille.

Tableau 1 : Caractéristiques des principaux transporteurs d'hexose. Guerre-Millo M. Les transporteurs d'hexose. Médecine/science 1995 p.1112.

Les principaux transporteurs GLUT sont (Tableau 1) :

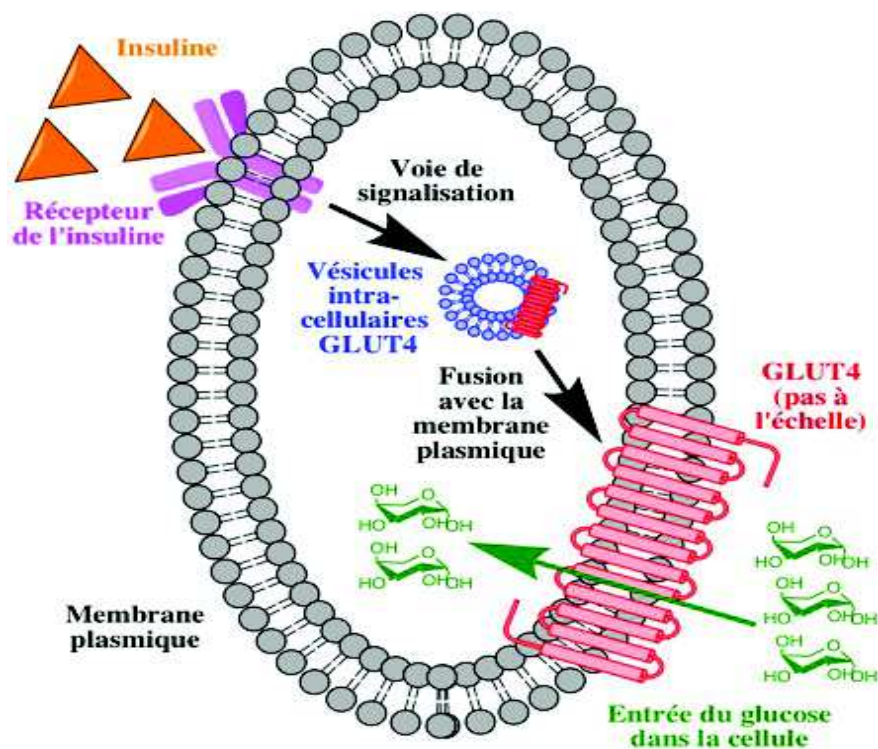
-GLUT-1 : présents dans la plupart des tissus, leur K_m est bas (5 à 7 mmol/L) et leur affinité pour le glucose est donc élevée. Ces récepteurs assurent l'apport en glucose de façon basale aux tissus.

-GLUT-2 : présents dans le foie, les reins, les entérocytes et les cellules β du pancréas ; ils ont une affinité faible pour le glucose (K_m élevé : 7 à 20 mmol/L). Ce sont les seuls transporteurs GLUT capables de transporter le glucose dans les deux sens, ils peuvent faire entrer ou sortir le glucose des cellules d'où leur localisation dans les organes impliqués dans l'homéostasie glucidique.

¹⁷ Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion 2009 pp 20-21.

-GLUT-3 : présents principalement au niveau du cerveau. Ils ont une forte affinité pour le glucose (K_m : 2 mmol/L) ce qui leur permet d'assurer un apport continu de glucose aux organes les plus importants (le système nerveux en particulier) même lorsque la glycémie est basse.

-GLUT-4¹⁸ : ils sont présents au niveau des muscles squelettiques, du tissu adipeux et du foie, leur affinité pour le glucose est forte (K_m de 5 mmol/L). Il s'agit de transporteurs insulino-dépendants : ils sont stockés dans des vésicules au sein de la cellule et la fixation de l'insuline à son récepteur active leur déplacement vers la membrane cellulaire via une cascade réactionnelle. Ce mécanisme permet d'augmenter les capacités de captage du glucose par les tissus insulino-dépendants (Figure 21).



E. Jaspard (2011)

Figure 21: Translocation de GLUT-4 sous l'action de l'insuline. Université d'Angers (page consultée le 8 novembre 2016). Adresse URL: <http://biochimej.univ-angers.fr>.

-GLUT-5 : situés au niveau du jéjunum, ils sont chargés du transport du fructose uniquement de la lumière intestinale vers les entérocytes.

¹⁸ Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, pp 31-32.

I.4.2. Les transporteurs SGLT¹⁹:

Les transporteurs SGLT sont une famille de transporteurs qui permettent le passage de glucose contre le gradient de concentration grâce à un mécanisme de transport actif secondaire. Leur fonctionnement nécessite la présence d'un gradient de concentration en ion sodium Na^+ entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Pour cela un transporteur actif au sodium, la pompe sodium-potassium (Na^+/K^+ -ATPase), fait passer du Na^+ de l'intérieur de la cellule vers le milieu extracellulaire en échange d'ions potassium K^+ avec consommation d'ATP. Les transporteurs SGLT utilisent le gradient de concentration en sodium ainsi créé pour faire passer simultanément un ion Na^+ et une molécule de glucose dans la cellule (Figure 22). Il existe deux types de transporteurs SGLT : les SGLT-1 et les SGLT-2. Les SGLT-1 ont une affinité forte pour le glucose (K_m à 0,3mM) et sont localisés au pôle apical des cellules intestinales et dans la section S3 du tube contourné proximal (TCP) du tubule rénal. Les SGLT-2, moins affins pour le glucose (K_m à 2 mM), sont situés uniquement dans les sections S1 et S2 du TCP. Au niveau intestinal, les SGLT soutiennent les GLUT dans le cadre de l'absorption du glucose alimentaire tandis qu'au niveau du rein ils sont les seuls transporteurs impliqués dans la réabsorption rénale du glucose.

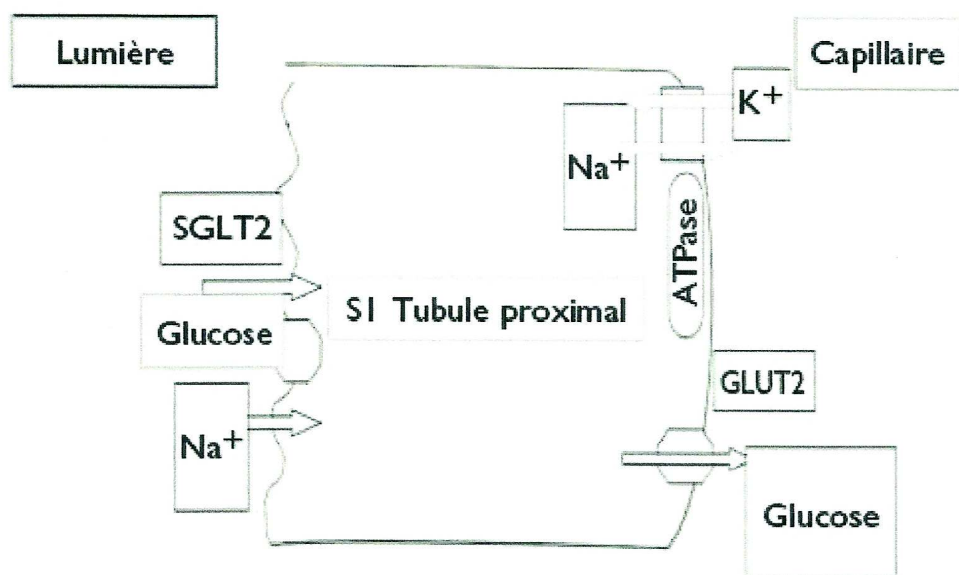


Figure 22: Fonctionnement d'un transporteur SGLT-2. Scheen A. J. ;Radermecker R. P. ;Ernest P. ;Jandrain B.J. Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal pour traiter le diabète de type 2. Revue médicale suisse, août 2011.

¹⁹ Gougoux A. La physiologie du rein et des liquides corporels. Gaëtan Morin éditeur, 1999, pp 100-101 ; 223.

I.5. Les hormones pancréatiques.

I.5.1. Anatomie du pancréas²⁰ :

Le pancréas est une glande gris pâle située dans la cavité abdominale et qui chevauche les régions de l'épigastre et de l'hypocondre gauche. L'irrigation du pancréas se fait *via* des artères provenant du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure. La veine porte permet d'évacuer le sang veineux pancréatique qui transporte les hormones vers le foie (Figure 23).

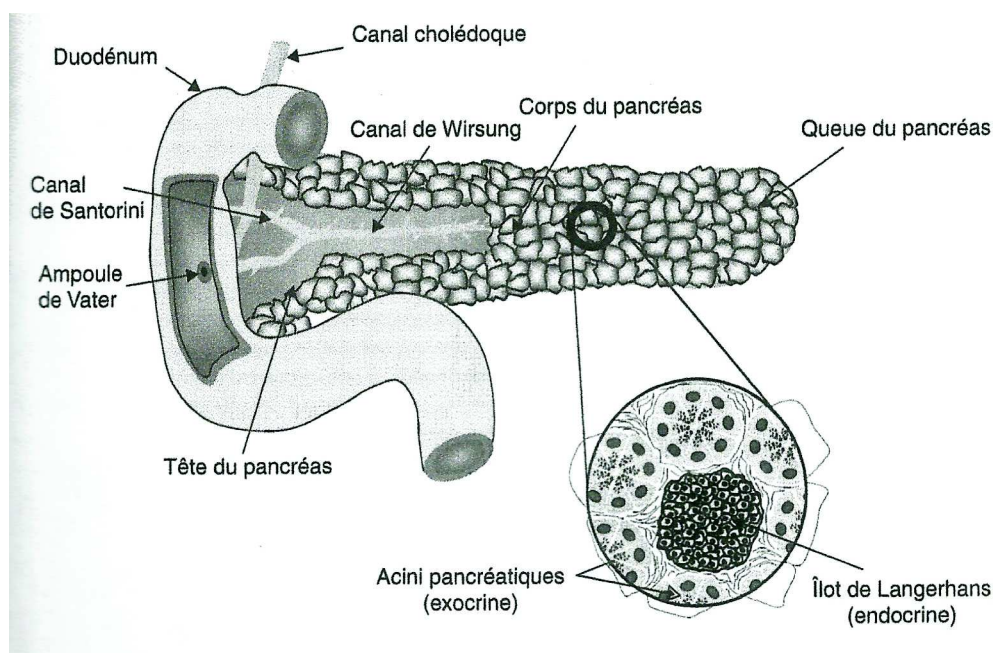


Figure 23: Schéma de l'anatomie du pancréas. Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, p 41.

On peut diviser cet organe en deux parties selon leurs fonctions : le pancréas exocrine et le pancréas endocrine.

- Pancréas exocrine : Il représente près de 98% du pancréas et est constitué d'un grand nombre de lobules appelées acini. Chaque acinus comprend 40 à 50 cellules sécrétrices pyramidales placées autour de la lumière de l'acinus. Ces cellules produisent le suc pancréatique qui contient des enzymes (amylases, lipases...) participant au processus de digestion. Les sécrétions des acini sont drainées par les canaux pancréatiques qui se regroupent pour former les canaux interlobulaires. Ces

²⁰ Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, pp 41-49.

canaux rejoignent ensuite le canal pancréatique principal ou canal de Wirsung qui parcourt la glande dans toute sa longueur. Ensuite le canal de Wirsung rejoint le canal cholédoque pour former un canal commun qui débouche sur l'ampoule hépatopancréatique du duodénum.

La régulation de l'activité exocrine du pancréas se fait principalement de façon nerveuse : le système parasympathique stimule la sécrétion du suc pancréatique tandis que le système sympathique l'inhibe.

- Pancréas endocrine : La fonction endocrine est assurée par des cellules spécialisées regroupées dans les îlots de Langerhans et qui représentent seulement 2% des cellules du pancréas. Ces îlots forment des amas distribués de façon irrégulière dans tout le pancréas.

Les îlots de Langerhans sont constitués de deux types de cellules :

- les cellules α : présentes principalement à la périphérie des îlots. Il en existe 2 types : les cellules α_1 qui sécrètent la somatostatine, une hormone à action inhibitrice sur la libération des autres hormones pancréatiques et sur l'activité du tractus digestif et les cellules α_2 responsables de la sécrétion de glucagon.

- les cellules β : elles occupent une position centrale dans les îlots de Langerhans et sont responsables de la sécrétion de la seule hormone hypoglycémisante dont nous disposons : l'insuline.

1.5.2. L'insuline :

L'insuline est une hormone protéique de 51 acides aminés répartis en deux chaînes reliées par des ponts disulfure. La chaîne A comporte 21 acides aminés et la chaîne B 30 acides aminés. L'insuline humaine a un poids moléculaire de 5807 daltons.²¹

Seuls quelques acides aminés vont varier d'une espèce à l'autre (notamment l'acide aminé B30). La portion clé de l'activité de l'insuline est restée stable au cours de l'évolution ; une insuline reste donc

²¹ Idelman S.; Verdet J. Endocrinologie et communications cellulaires. EDP Sciences, 2000. p 280.

I.5.2.b. Libération.²³

La libération de l'insuline est directement contrôlée par la glycémie de l'individu (Figure 25) : le glucose pénètre dans la cellule β pancréatique par diffusion facilitée *via* les canaux GLUT-2 et subit la glycolyse ce qui entraîne la production d'ATP. L'augmentation du taux intracellulaire d'ATP déclenche la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants et donc la dépolarisation de la membrane cellulaire. Cela induit en retour l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants en vue de repolariser la membrane et c'est cette entrée de calcium qui sert de signal pour la libération de l'insuline à partir des vésicules d'exocytose.

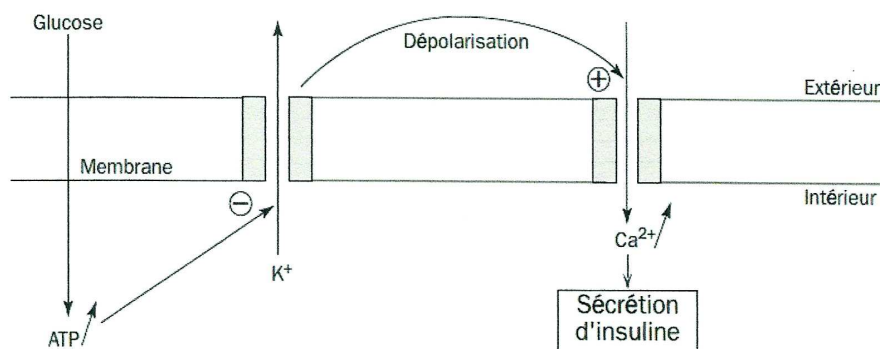


Figure 25: Schéma simplifié du mécanisme de libération de l'insuline. Idelman S.;Verdetti J. Endocrinologie et communications cellulaires. EDP Sciences, 2000. p290.

I.5.2.c. Mécanisme d'action.²⁴

L'insuline agit en se fixant à des récepteurs spécifiques à activité tyrosine kinase exprimés principalement à la surface des cellules du foie, du muscle squelettique et du tissu adipeux. Le récepteur à l'insuline est constitué de deux sous-unités alpha extracellulaires qui permettent la fixation de l'insuline et de deux sous-unités bêta transmembranaires qui contiennent chacun un domaine à activité tyrosine kinase (Figure 26).

²³ Idelman S.;Verdetti J. Endocrinologie et communications cellulaires. EDP Sciences, 2000. p 290.

²⁴ Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, pp 74-76.

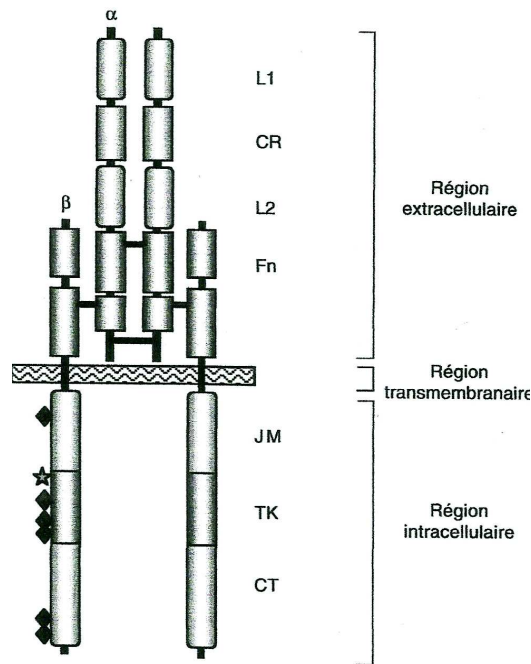


Figure 26: Structure du récepteur à l'insuline.
 Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition.
 Médecine-Sciences Flammarion, 2009, p 74.

La fixation de l'insuline à son récepteur induit une modification de sa conformation qui permet l'autophosphorylation des sites tyrosine kinase. L'auto-phosphorylation est indispensable à l'activation du récepteur qui va alors pouvoir phosphoryler ses substrats à l'intérieur de la cellule (Figure 27). Les 2 principaux substrats du récepteur à l'insuline sont les insulin receptor substrate protein (IRS) et les src homologous and collagen protein (SHC).

La phosphorylation des protéines IRS permet l'activation de la voie de signalisation de la phosphatidyl-inositol 3 kinase (PI3 kinase) qui déclenche les effets métaboliques de l'insuline.

La phosphorylation des protéines SHC permet l'activation de la voie de signalisation des mitogen-activated protein kinase (MAP kinases) responsable de la modulation de l'expression de certains gènes.

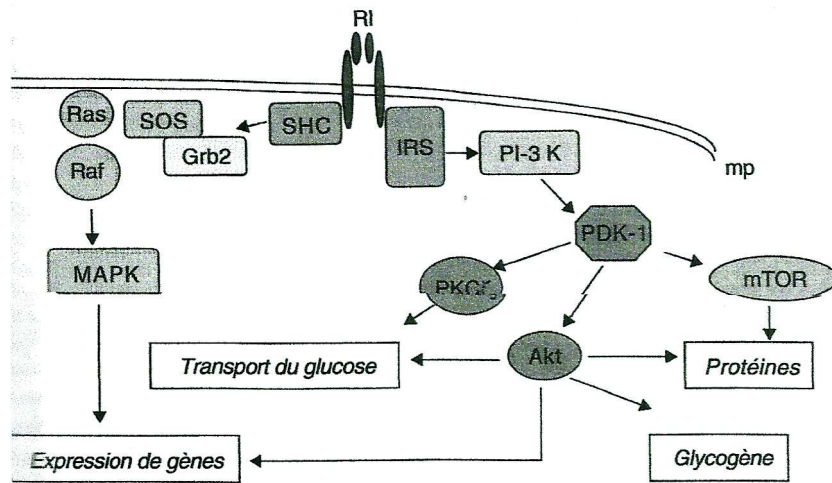


Figure 27: Voies de signalisation de l'insuline. Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, p 75.

I.5.2.d. Effets.²⁵

-Translocation du récepteur GLUT-4 par un mécanisme d'exocytose qui permet l'entrée massive du glucose dans les cellules hépatiques, les adipocytes et dans le muscle squelettique au moment du repas.

-Augmentation de la synthèse protéique par stimulation du système cellulaire de captage des acides aminés.

-Stimulation de la transcription de la glucokinase du foie et de l'hexokinase dans le muscle squelettique et le tissu adipeux ce qui a pour conséquence une stimulation de la glycolyse et de la glycogénogenèse dans ces tissus.

-Inhibition de la transcription des gènes codant pour la PEPCK et la glucose-6-phosphatase de la néoglucogenèse.

-Inhibition des effets du glucagon et de l'adrénaline par diminution des taux d'AMPc intracellulaire.

L'insuline *via* la voie de signalisation de la PI3-Kinase permet une diminution de la concentration d'AMPc en activant des phosphodiesterases responsables de sa dégradation. Cela freine les phosphorylations médiées par l'AMPc et a pour conséquence :

-la stimulation de la glycogénogenèse par activation de la glycogène synthase et

²⁵ Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, pp 77-81.

l'inhibition de la glycogénolyse par inhibition de la glycogène phosphorylase.

-la stimulation de la glycolyse et l'inhibition de la néoglucogenèse par inhibition de la phosphofructokinase 2.

-la stimulation de la lipogenèse par activation de la pyruvate déshydrogénase et de l'acétyl-CoA carboxylase.

-la diminution de l'activité lipolytique par inhibition de la lipase hormonosensible qui catalyse la libération des acides gras à partir des triglycérides.

En résumé, l'insuline favorise l'entrée du glucose dans les tissus cibles, la formation de glucose-6-phosphate et sa transformation en glycogène ou son utilisation dans la glycolyse. Elle renforce également la lipogenèse à la fois par stimulation de la glycolyse et par un effet anti-lipolytique. En plus de ces effets sur le métabolisme du glucose, l'insuline exerce une action à la fois anticatabolique et anabolique sur le métabolisme protidique, effet qui s'observe essentiellement sur le muscle squelettique.

1.5.2.e. Régulation de sa sécrétion.²⁶

La régulation de la sécrétion d'insuline est un exemple de système auto-régulé. En effet lorsque la glycémie augmente suite à un repas, le glucose entrant dans la cellule β par diffusion facilitée *via* les canaux GLUT-2 augmente ce qui stimule la glycolyse et donc la libération de l'insuline à partir des vésicules d'exocytose. L'élévation de l'insulinémie entraîne un stockage massif du glucose dans le foie, le muscle et le tissu adipeux. Cela a pour conséquences un retour de la glycémie vers sa valeur basale et donc une baisse de la stimulation de l'insulinosécrétion et par conséquent une diminution des effets de l'insuline (Figure 28)

²⁶ Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, pp59-66.

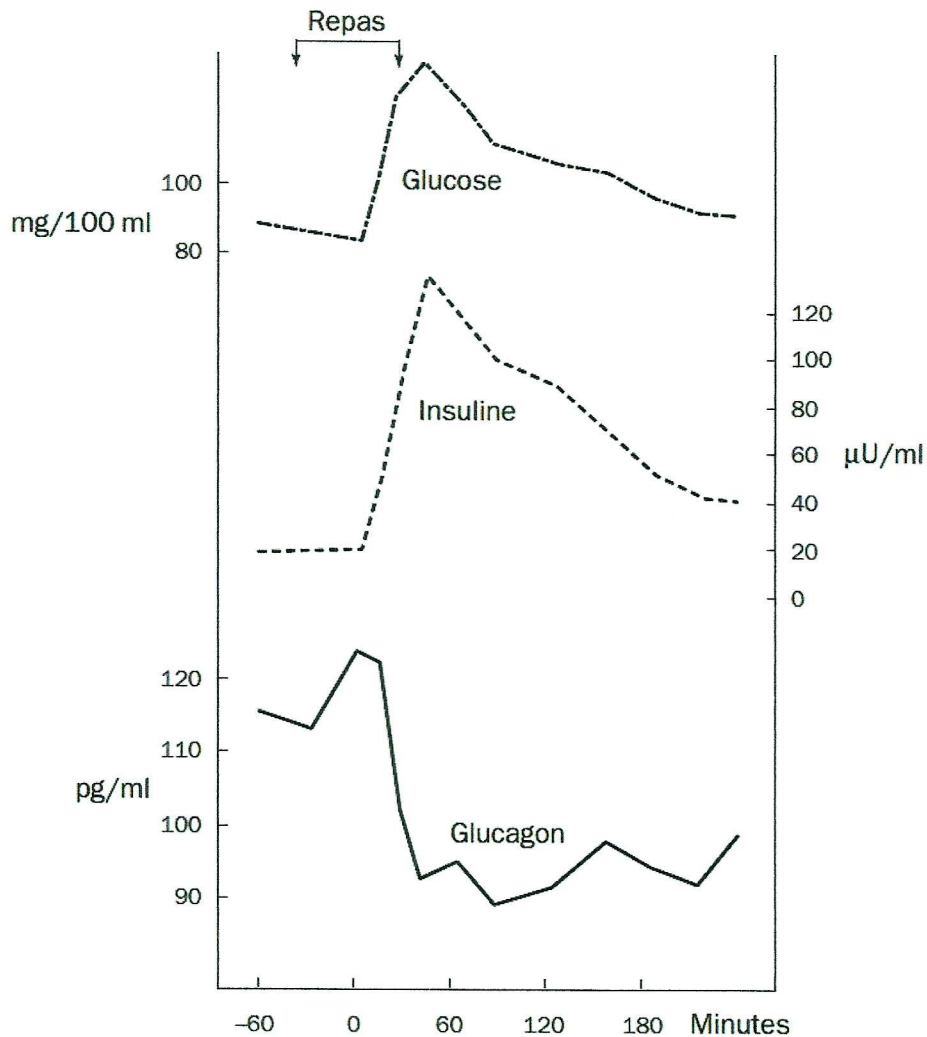


Figure 28: Réponse des hormones pancréatiques suite à un repas. Idelman S.; Verdetti J. Endocrinologie et communications cellulaires. EDP Sciences, 2000. p289.

D'autres éléments interviennent pour contrôler la libération de l'insuline :

- les acides aminés et les corps cétoniques : l'augmentation des taux plasmatiques de ces éléments stimule la sécrétion de l'insuline. Ce système est soumis à un rétrocontrôle négatif : un repas riche en protéines entraîne une augmentation du taux plasmatique en acides aminés et l'insuline libérée facilite la captation de ces acides aminés par les muscles ce qui abaisse leur concentration et donc le stimulus induit.

- les hormones gastro-intestinales (gastrine, glucagon, sécrétine etc) stimulent la sécrétion d'insuline en renforçant l'effet insulinosécréteur du glucose.

- les incrétines (glucagon like peptide-1 (GLP-1) et glucose dependant

insulinothypique peptide (GIP)) sont un ensemble d'hormones libérées en continu par l'intestin avec des pics au moment des repas. Elles stimulent de façon glucose-dépendante la libération d'insuline pour préparer l'assimilation des sucres. Leur action s'exerce par fixation sur des récepteurs spécifiques situés à la surface des cellules β du pancréas. Les incrétines permettent un contrôle anticipé de la glycémie avant même l'absorption du glucose alimentaire ce qui limite les pics de glycémie en post-prandiale.

-la somatostatine sécrétée par les cellules α_1 du pancréas mais aussi par l'intestin, l'estomac et l'hypothalamus est une hormone à action inhibitrice sur les autres hormones impliquées dans la digestion et notamment vis à vis de l'insuline et du glucagon.

-la régulation nerveuse : la libération de l'insuline est aussi contrôlée par des influx nerveux provenant à la fois du cerveau et de l'oesophage (lié au réflexe de déglutition) grâce au nerf pneumogastrique droit qui transmet l'information jusqu'au pancréas. L'activation des neurones parasympathiques lors d'un repas stimule de façon anticipée la libération d'insuline tandis que l'activation du système sympathique (en cas de stress, d'effort, d'hypoglycémie...) corrélée à l'augmentation du taux plasmatique d'adrénaline inhibe la sécrétion d'insuline.

I.5.3. Le glucagon^{27,28}

Le glucagon est une hormone constituée de 29 acides aminés sécrétée par les cellules α_2 du pancréas. Comme pour l'insuline, sa synthèse se fait à partir d'un précurseur : le pré-pro-glucagon. Celui-ci est découpé pour donner le pro-glucagon à 37 acides aminés puis on obtient le glucagon après élimination d'un peptide C à 8 acides aminés (Figure 29)

²⁷ Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, pp 82-87.

²⁸ Idelman S.;Verdetti J. Endocrinologie et communications cellulaires. EDP Sciences, 2000. pp 286-288.

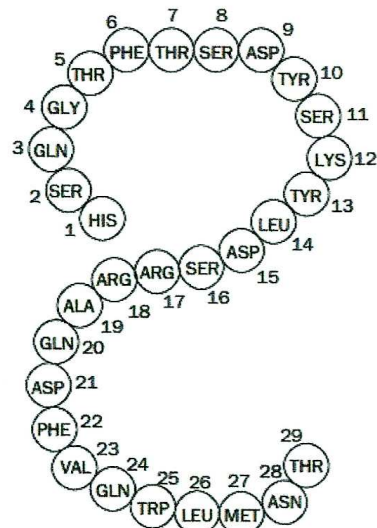


Figure 29: Structure du glucagon. Idelman S.; Verdeti J. Endocrinologie et communications cellulaires. EDP Sciences, 2000. p286.

I.5.3.a. Mécanisme d'action.

Les cibles du glucagon sont les hépatocytes, les cellules β du pancréas, l'hypothalamus et le cœur. Le glucagon interagit avec ces cellules *via* un récepteur couplé à une protéine G active qui permet l'activation d'une enzyme : l'adénylate cyclase. L'adénylate cyclase catalyse la synthèse d'AMPc à partir d'ATP. Cet AMPc sert de second messenger à l'intérieur de la cellule ce qui permet d'activer certaines enzymes : des protéines kinases dépendantes de l'AMPc appelées protéines kinase A (PKA) qui à leur tour phosphorylent des protéines spécifiques en aval.

En réalité la fixation du glucagon entraîne une cascade réactionnelle qui amplifie le signal. Un récepteur active une multitude de protéines G et chaque complexe protéine G-enzyme catalyse de nombreuses réactions avant que la protéine G ne soit désactivée.

I.5.3.b. Effets.

- Augmentation de la production hépatique de glucose par stimulation de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse.

- Augmentation de la synthèse de corps cétoniques à partir des acides gras par inhibition de la

glycolyse et de l'acétyl-CoA carboxylase.

-Inhibition de la lipogenèse hépatique par phosphorylation de l'acétyl-CoA carboxylase.

-Inhibition de la glycogénogenèse par inhibition de la glycogène synthase

-Effet protéolytique modéré par augmentation de l'utilisation des acides aminés dans la néoglucogenèse.

-Effet insulinosécréteur modéré accru par l'hyperglycémie et diminué par l'hypoglycémie.

-Stimulation de la lipolyse par activation de la lipase hormonosensible.

I.5.3.c. Régulation de sa sécrétion.

Comme pour l'insuline, l'action du glucagon est soumise à de nombreux contrôles :

-la glycémie exerce un contrôle inversé par rapport à l'insuline selon une boucle de régulation : une glycémie basse permet une levée de l'inhibition exercée sur l'activité des cellules α_2 par la glycémie ambiante, la libération de glucagon est alors augmentée ce qui enclenche une élévation de la glycémie qui inhibe en retour la libération de glucagon par les cellules α_2 .

-la présence de corps cétoniques dans la circulation diminue la sécrétion de glucagon.

-la présence d'acides aminés stimule la sécrétion du glucagon. C'est le seul cas pour lequel l'insuline et le glucagon subissent une régulation allant dans le même sens.

-les hormones gastro-intestinales renforcent l'inhibition de la sécrétion du glucagon provoquée par le glucose.

-l'activation du système sympathique stimule la libération du glucagon tandis que l'activation du système parasympathique l'inhibe.

I.6. Influence des autres glandes endocrines sur la glycémie.²⁹

D'autres hormones exercent leur action sur le métabolisme glucidique et elles ont toutes un effet hyperglycémiant :

-l'hormone somatotrope hypophysaire s'oppose directement à l'action de l'insuline en favorisant la néoglucogenèse par inhibition de la glucokinase. L'hypophyse exerce en plus une action indirecte sur la glycémie par l'intermédiaire de l'hormone corticotrope (ACTH) qui stimule la corticosurrénale et de la thyroestimuline (TSH) qui contrôle la sécrétion de deux hormones thyroïdiennes : la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4).

-la corticosurrénale *via* le cortisol et la corticostérone stimule la néoglucogenèse en stimulant la transcription de gènes codant pour des enzymes de cette voie.

-la médullosurrénale : l'adrénaline exerce un effet hyperglycémiant marqué par 2 mécanismes différents : la fixation de l'adrénaline sur les récepteurs β -adrénergiques active une protéine G qui va à son tour activer l'adénylate cyclase et renforcer les effets du glucagon.

La fixation de l'adrénaline au récepteur $\alpha 1$ du foie par contre entraîne l'activation d'une protéine kinase C qui catalyse la phosphorylation du récepteur à l'insuline ce qui diminue son affinité pour l'insuline.³⁰ L'adrénaline exerce une action rapide mais elle est très transitoire, son action peut cependant être relayée par les glucocorticoïdes à action plus lente mais prolongée. De plus, les hormones thyroïdiennes renforcent les effets de l'adrénaline en potentialisant les effets du système adrénergique.

Toutes ces hormones n'agissent pas seulement sur le métabolisme glucidique mais exercent également une profonde influence sur le métabolisme des lipides et des protides. Une perturbation majeure de leur production ou de leur équilibre dynamique, tel que le diabète va donc avoir des retentissements généraux et concerner l'ensemble du métabolisme.

²⁹ Idelman S.;Verdetti J. Endocrinologie et communications cellulaires. EDP Sciences, 2000. pp 290-295.

³⁰ Horton H. R ;Moran L. A.;Ochs R. S.;Rawn J. D.;Scrimgeour K. G. Principes de biochimie. De Boeck Université 1994, p423.

I.7. Le rôle du rein.

I.7.1. Anatomie³¹:

Les reins sont deux organes de forme ovale de 11 à 12 cm de longueur situés en arrière du péritoine. Ils pèsent chacun environ 150 grammes et sont enrobés d'une capsule fibreuse. Le rein est doté en son sein d'un hile qui contient l'artère rénale, la veine rénale et le bassinet qui est une structure en entonnoir formée à partir des calices à fonction de recueil des urines. Il est terminé par l'uretère qui permet l'acheminement des urines définitives dans la vessie.

La structure interne du rein se divise en 2 parties : une partie externe, le *cortex* et une partie interne, la *medulla*. Le *cortex* contient les corpuscules rénaux des néphrons et une partie des tubules. La *medulla* est composée de pyramides dont la base est située à la jonction cortico-médullaire et dont le sommet donne sur une papille à rôle de filtre qui se projette dans le bassinet. Elle est traversée par la hanse de Henlé des tubules rénaux.

I.7.2. La vascularisation du rein³²:

L'artère rénale issue de l'aorte se divise pour donner les artérioles afférentes qui alimentent les capillaires glomérulaires d'un néphron. Les capillaires glomérulaires se rejoignent ensuite pour former l'artériole efférente qui transporte le sang filtré par le néphron. Ces artérioles se divisent alors à nouveau pour donner les capillaires péri-tubulaires chargés d'approvisionner le rein en O₂ et en nutriments. Ils permettent également les échanges avec le filtrat glomérulaire en vue d'obtenir l'urine définitive.

Les capillaires péri-tubulaires se rejoignent ensuite pour déboucher sur la veine rénale responsable du retour du sang veineux vers le cœur.

³¹ Waugh A., Grant A. Ross & Wilson-Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Elsevier Masson, 2007, pp 368-369.

³² Waugh A., Grant A. Ross & Wilson-Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Elsevier Masson, 2007, p370.

I.7.3. Le néphron³³:

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein chargée de former l'urine et chaque rein en possède plus d'un million. Un néphron est constitué de deux parties : le corpuscule rénal et le tubule rénal.

Le corpuscule rénal est composé d'un ensemble de capillaires entouré d'une évagination du tubule rénal appelée chambre de Bowman. Le corpuscule est constitué de 4 types de cellules différents :

- les cellules épithéliales pariétales de la capsule de Bowman.

- les podocytes rattachés à la membrane basale et qui constituent la couche viscérale de la capsule de Bowman. Ces cellules allongées constituent un réseau dense laissant des petits espaces appelés fentes de filtration qui permettent le passage d'éléments qui traversent les capillaires.

- la membrane basale, une structure acellulaire constituée de collagène et de protéines chargées négativement.

- les cellules endothéliales qui tapissent la lumière des capillaires glomérulaires. Ces cellules sont dotées de très nombreux pores qui les rendent 100 fois plus perméables que les autres capillaires de l'organisme.

Les 3 dernières couches forment la barrière glomérulaire qui assure la filtration du sang (Figure 30).

La perméabilité de la barrière pour une molécule donnée dépend de sa taille, de sa forme et de sa charge : la barrière laisse passer les petites molécules dont le diamètre est inférieur à 4nm et elle ne laisse pas du tout passer les molécules de plus de 8 nm de diamètre, les molécules chargées négativement passent difficilement la barrière car elles sont repoussées par les sites anioniques des protéines de la membrane basale et les molécules plus flexibles passent plus facilement par les fentes de filtration de la barrière.

³³ Gougoux A ;La physiologie du rein et des liquides corporels. Gaëtan Morin editeur, 1999, pp 55-62.

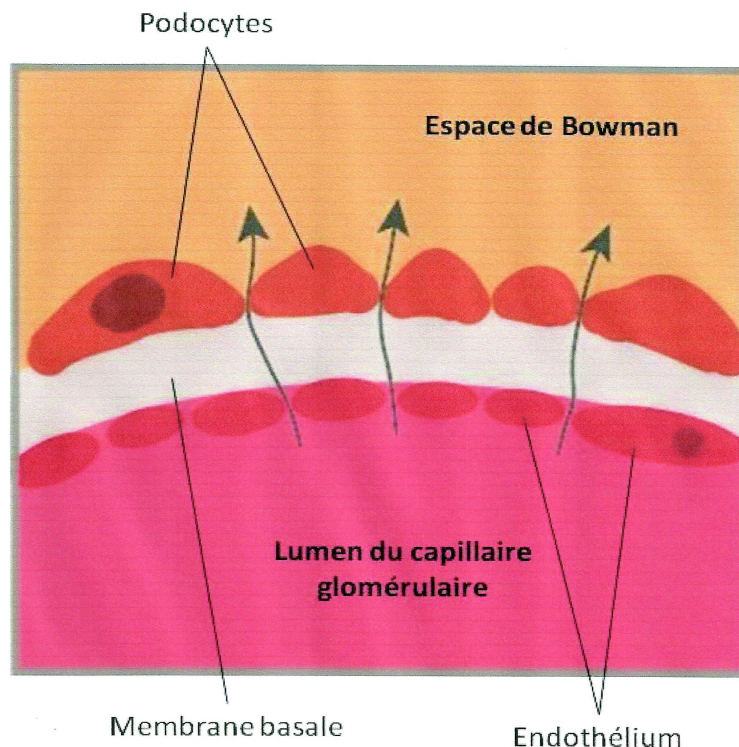


Figure 30: Les 3 couches de la barrière glomérulaire. Université thématique en ligne (page visitée le 9 novembre 2016). Adresse URL : <http://knoow.net/fr/sciences-terre-vie/biologie/filtration-glomerulaire/>

Le tubule rénal est un conduit divisé en 4 parties et qui relie le glomérule au bassinnet :

- Le tubule contourné proximal découpé en 3 portions S1, S2 et S3 et doté d'une activité de réabsorption très importante grâce à sa composition histologique. En effet le tubule contourné proximal est constitué de cellules cubiques reliées entre elles par des liaisons serrées et qui possèdent de nombreuses mitochondries fournissant l'énergie nécessaire au bon fonctionnement des systèmes de transport actifs. La membrane du tubule proximal du côté apical présente une bordure en brosse qui augmente grandement la surface d'échanges avec le filtrat glomérulaire tandis que du côté basal la membrane présente une invagination qui permet d'augmenter la surface de contact avec le liquide interstitiel.

- Les branches fines de la hanse de Henlé constituées de la branche descendante fine qui descend dans la medulla et de la branche ascendante fine qui remonte vers la medulla externe. La longueur de la hanse de Henlé permet de définir deux types de néphrons : les néphrons corticaux, les plus répandus, dont la hanse de Henlé s'arrête dans la *medulla* externe et les néphrons

juxta-glomérulaires dont la hanse de Henlé s'enfonce profondément dans la *médulla* et qui jouent un rôle important dans la concentration des urines.

-Le tubule distal constitué d'une partie droite, la branche ascendante large et d'une partie incurvée, tubule contourné distal. Il joue un rôle déterminant dans la sécrétion d'éléments du compartiment vasculaire vers l'urine en vue de leur élimination.

-Le tube collecteur qui achemine l'urine de plusieurs néphrons jusqu'au calice.

Entre le corpuscule et le tube contourné distal se situent 2 éléments essentiels pour l'activité de filtration du rein : l'appareil juxta-glomérulaire qui se comporte comme un barorécepteur et la *macula densa* dont les cellules se comportent comme des chémorécepteurs. Ces structures ont un rôle essentiel dans la régulation de l'activité de filtration du rein et ont une action à long terme sur la régulation de la pression artérielle.

I.7.4. La filtration du glucose³⁴:

Le glucose étant une petite molécule non-chargée négativement, il passe librement la barrière glomérulaire et est totalement filtré par le rein. En situation physiologique pour une glycémie à 1 g/L la concentration en glucose dans l'urine primitive est donc de 1 g/L.

Avec un débit de filtration glomérulaire moyen de 125 mL/min, 125 mg de glucose passe chaque minute dans la capsule de Bowman soit 180 grammes de glucose par jour.

Il est à noter que pour un débit de filtration glomérulaire constant, la quantité de glucose filtrée est uniquement fonction de la glycémie. Ainsi pour une hyperglycémie à 2 g/L le glomérule filtre 250 mg de glucose par minute.

I.7.5. La réabsorption du glucose³⁵:

La réabsorption du glucose par le rein se fait grâce aux cotransporteurs SGLT. Les SGLT-2 situés dans les sections S1 et S2 du tubule contourné proximal sont largement majoritaires et assurent 90%

³⁴ Chao E. C. ; SGLT-2 inhibitors :a new mechanism for glycemic control. American diabete association, Jan 2014.

³⁵ Chao E. C. ; SGLT-2 inhibitors :a new mechanism for glycemic control. American diabete association, Jan 2014.

de la réabsorption du glucose. Les SGLT-1 situés dans la section S3 sont peu présents dans le rein mais assurent la réabsorption du glucose résiduel de sorte qu'il ne reste plus de glucose dans la lumière tubulaire en situation physiologique (Figure 31).

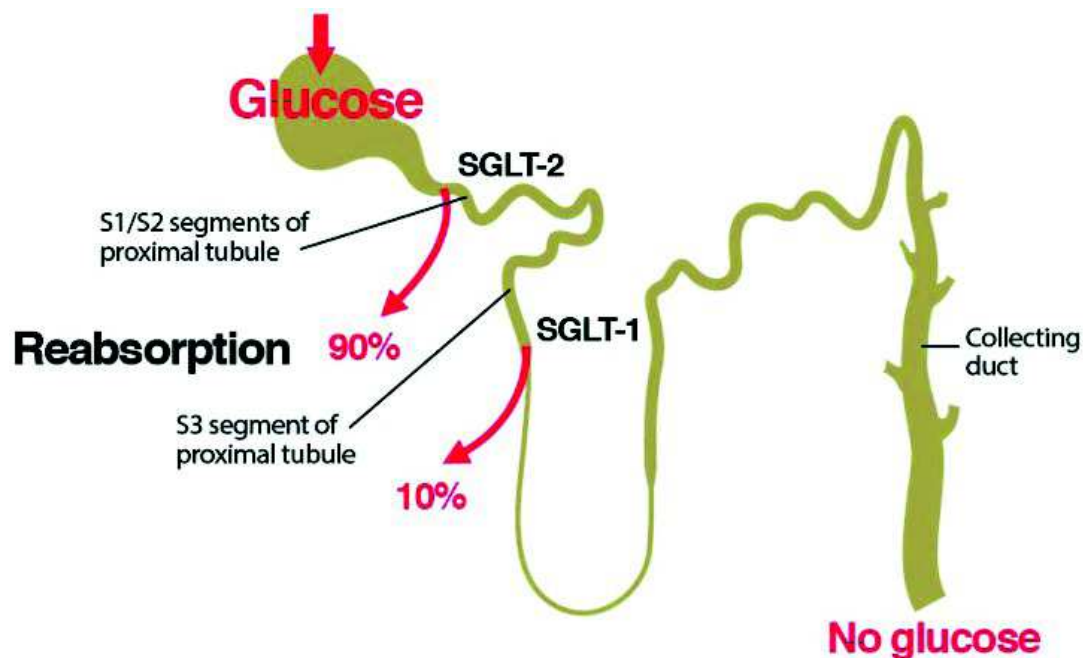


Figure 31: Sites de la réabsorption rénale du glucose. Chao E. C. ; SGLT-2 inhibitors :a new mechanism for glycémic control. American diabete association, Jan 2014.

Le mécanisme de réabsorption du glucose implique une réabsorption simultanée de Na^+ . Pour cela une $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ envoie du sodium depuis la cellule de la paroi tubulaire vers le compartiment sanguin en échange d'ions K^+ . La concentration en Na^+ dans le cytoplasme des cellules tubulaires baisse : un gradient de concentration en Na^+ se crée alors entre l'intérieur de la cellule et la lumière du tubule contourné proximal ce qui permet l'activation des cotransporteurs sodium/glucose. Le Na^+ traverse passivement la membrane cellulaire en empruntant le transporteur SGLT et il entraîne avec lui le glucose qui passe contre son gradient de concentration. (Figure 32).

Le glucose est ensuite renvoyé dans la circulation par un mécanisme de transport facilité *via* les canaux GLUT-2.

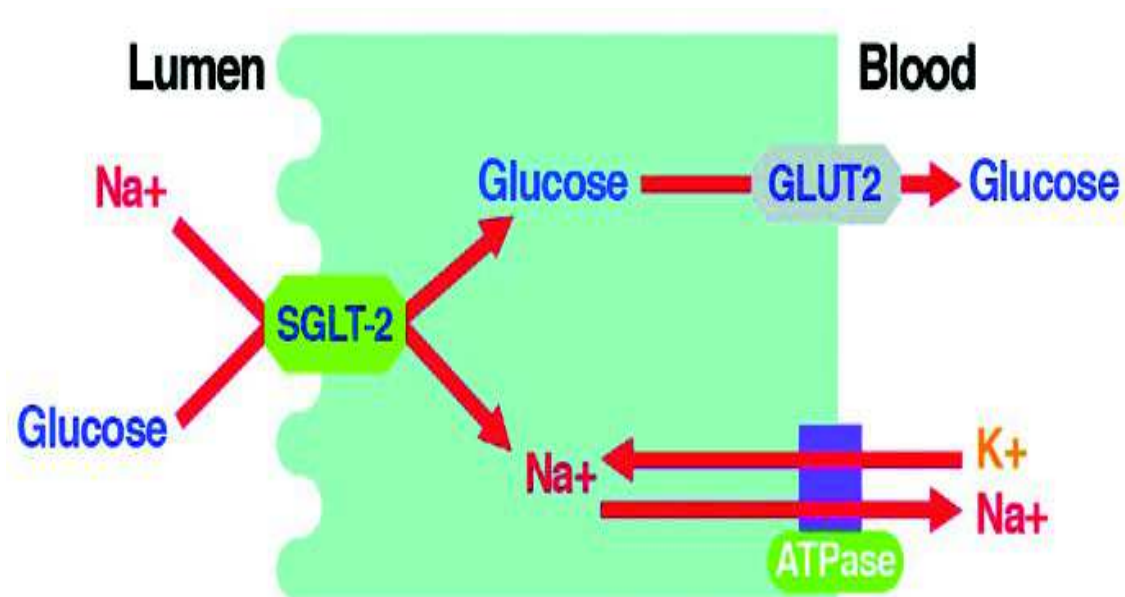


Figure 32: Mécanisme de la réabsorption rénale du glucose. Chao E. C.; SGLT-2 inhibitors :a new mechanism for glycémic control. American diabete association, Jan 2014.

Lorsque la glycémie augmente, la réabsorption rénale du glucose suit jusqu'à ce que la capacité maximale de transport de glucose (T_{max}) soit atteinte. A partir de ce moment, le rein atteint son seuil de réabsorption, une partie du glucose n'est pas réabsorbée et se retrouve excrétée dans les urines. Théoriquement le T_{max} des SGLT est atteint pour une glycémie à 2g/L mais en réalité à cause de la variabilité individuelle, la saturation des transporteurs est atteinte pour des valeurs de glycémie plus basse et une glycosurie apparaît généralement lorsque la glycémie dépasse la valeur seuil de 1,8g/L (Figure 33).

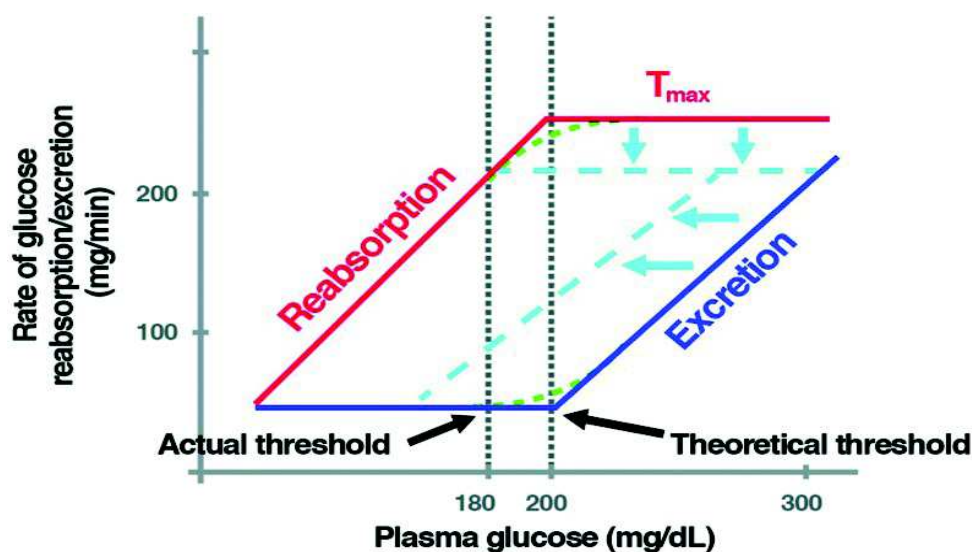


Figure 33: Saturation de la réabsorption du glucose. Chao E. C. ; SGLT-2 inhibitors :a new mechanism for glycémic control. American diabete association, Jan 2014.

Les transporteurs SGLT ont une capacité de transport suffisamment importante pour pouvoir réabsorber tout le glucose filtré dans de larges variations de la glycémie. En situation physiologique les reins n'ont pas d'influence directe sur la glycémie et leur rôle dans ce cas se cantonne à maintenir la glycémie à une valeur constante. Par contre pour des valeurs de glycémie très élevées, le rein n'est plus capable de réabsorber tout le glucose filtré et l'excédent est éliminé par voie urinaire. Ce mécanisme permet de protéger l'organisme contre une hausse brutale de la glycémie en évacuant une partie du trop-plein de glucose dans les urines.

Il est à noter que le T_{max} des SGLT est augmenté de 20 à 40 % chez le diabétique en raison d'une sur-expression du gène codant pour les SGLT-2. Ce phénomène participe de façon non négligeable à l'entretien de l'hyperglycémie chronique.

II/ Le diabète de type 2.

II.1. Définitions.

Le terme de diabète regroupe l'ensemble des pathologies du métabolisme caractérisées par un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et de stockage du glucose. Ces phénomènes résultent d'une perte de la capacité de sécrétion de l'insuline associée ou non à une moindre efficacité de l'insuline sur ses cibles. Le diabète non insulino-dépendant ou diabète de type 2 constitue l'essentiel des cas de diabète en France (Figure 34).³⁶ C'est une maladie multifactorielle associant une résistance des tissus à l'insuline et un défaut d'insulinosécrétion inné ou acquis. Il est dû soit à une résistance prédominante de l'action de l'insuline associée à un déficit relatif de la sécrétion d'insuline soit à un déficit de l'insulinosécrétion prédominant associé à une insulino-résistance d'installation progressive. L'hyperglycémie engendrée par la présence conjointe de ces deux phénomènes est responsable de la survenue à plus ou moins long terme de complications nombreuses et variées touchant le système nerveux, le système cardio-vasculaire ou encore les reins. Ce sont ces complications qui sont responsables de la gravité de la maladie.

³⁶ Fagot-Campagna A.;Romon I. ;Fosse S.;Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. InVS, Novembre 2010.

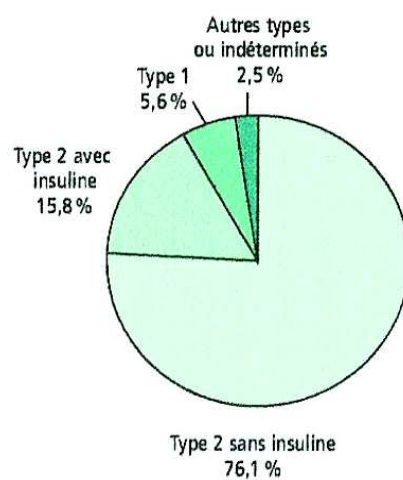


Figure 34: Distribution des différents types de diabète en France. Etude Entred 2007-2010. D'après :Fagot-Campagna A.;Romon I. ;Fosse S.;Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. InVS, Novembre 2010.

II.2. Épidémiologie.^{37,38}

II.2.1. Prévalence :

La prévalence du diabète est complexe à envisager car elle regroupe des cas différents : diabète diagnostiqué traité pharmacologiquement, diabète diagnostiqué traité par régime seul ou non-traité et diabète méconnu.

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement est la seule à pouvoir être évaluée de façon précise. Pour cela on utilise les données fournies par le système national inter-régime de l'Assurance Maladie (SNII-RAM). Le SNII-RAM est une base de données nationale qui regroupe de façon anonyme les remboursements effectués par l'Assurance Maladie en vue de les analyser. Selon le SNII-RAM plus de 2,8 millions de personnes étaient prises en charge pour un diabète en France en 2012, sachant que le régime général de l'Assurance Maladie couvre 86% de la population. On estime donc la prévalence du diabète traité en France à 4,9% de la population, soit plus de 3 millions de personnes. Le diabète de type 2 correspond à environ 92% de ces cas de diabète traités pharmacologiquement.

Pour les cas de diabète non traités pharmacologiquement ou non-diagnostiqués, on ne dispose pas d'informations fiables sur lesquelles s'appuyer directement, on peut seulement en donner une estimation à partir d'études menées sur la seule glycémie veineuse à jeun. D'après une étude menée par l'institut national de veille sanitaire (InVS) sur la période 2006-2007 sur des personnes âgées de 18 à 74 ans, la prévalence du diabète diagnostiqué non-traité pharmacologiquement serait de 0,6% et la prévalence du diabète méconnu serait de 1%. En outre 20% des diabétiques dans cette tranche d'âge étaient non-diagnostiqués. La prévalence de l'état pré-diabétique, caractérisé par une hyperglycémie à jeun, a été estimée à 4,7% de la population française âgée de 18 à 74 ans en

³⁷ Fagot-Campagna A.;Romon I. ;Fosse S.;Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. InVS, Novembre 2010.

³⁸ Fagot-Campagna A. Epidémiologie des diabètes :quelles évolutions ?. Institut Benjamin Delessert, Janvier 2015.

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement varie fortement selon certains paramètres (Figure 35) :

-*L'âge* : La prévalence du diabète traité pharmacologiquement augmente fortement avec l'âge jusqu'à atteindre 19,7% des hommes et 14,2% des femmes âgés de 75 à 79 ans. En 2011, l'âge moyen d'un diabétique traité pharmacologiquement était de 65 ans et 28% d'entre eux avait plus de 75 ans.

-*Le sexe* : A âge égal la prévalence du diabète traité pharmacologiquement est plus élevée chez les hommes (6,4%) que chez les femmes (4,5%).⁴⁰

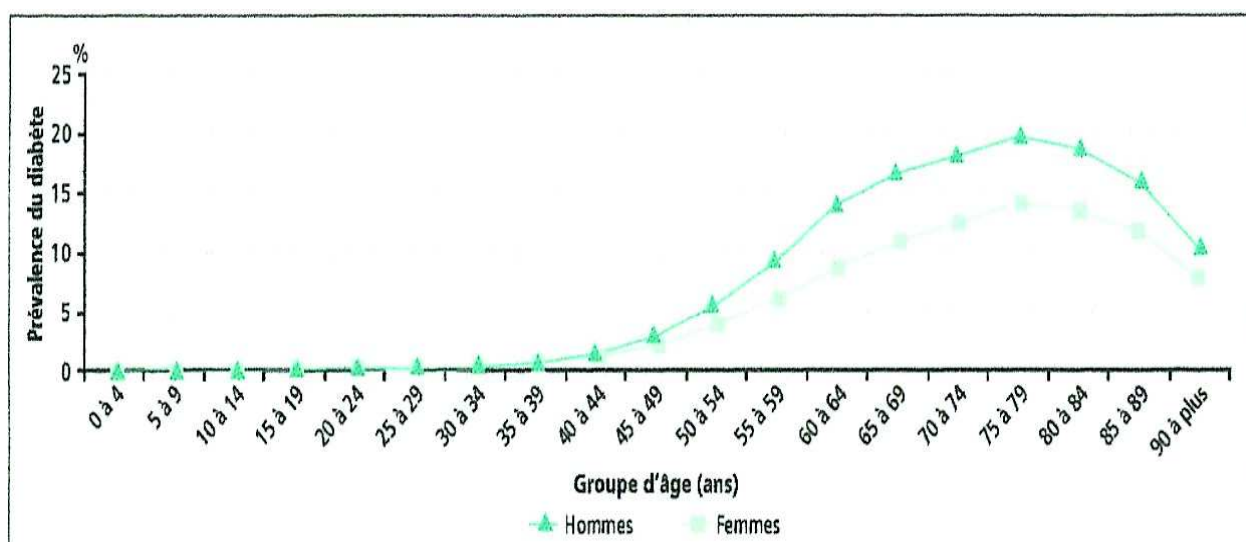


Figure 35:Prévalence du diabète traité en fonction de l'âge et du sexe en 2009. D'après Fagot-Campagna A.;Romon I. ;Fosse S.;Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. InVS, Novembre 2010.

-*La situation géographique* : On note des disparités régionales importantes de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement, à âge et sexe égaux. Les régions où la prévalence est la plus forte sont les DOM-TOM (7,9% en moyenne) et le Nord et l'Est de la France (5,2% en moyenne). L'Ouest de la France présente les taux de prévalence les plus faibles (3,5% en moyenne).(Figure 36)

³⁹ Etude nationale nutrition santé (ENNS). InVS, 2006-2007.

⁴⁰ Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, pp 8-12.

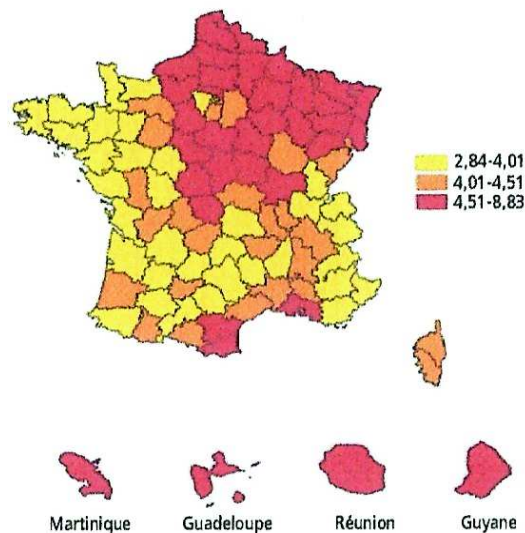


Figure 36: Prévalence du diabète traité (taux standardisé) en 2009D'après Fagot-Campagna A.;Romon I. ;Fosse S.;Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. InVS, Novembre 2010.

-*La situation pondérale.* La prévalence du diabète est plus élevée chez les sujets en surpoids par rapport aux sujets de corpulence normale (prévalence 2,5 fois plus élevée chez l'homme et 3 fois plus élevée chez la femme) et il en est de même chez les sujets obèses (prévalence 5,5 fois supérieure chez l'homme obèse, 6 fois supérieur chez la femme obèse).

-*La situation socio-économique.* La prévalence du diabète diagnostiqué, traité ou non, était plus élevée chez les ouvriers et les employés que chez les cadres.

L'augmentation du taux de prévalence en France métropolitaine a été de 6% en moyenne sur la période 2012-2013. (Figure 37)

La progression des effectifs est liée à différents paramètres:

- le vieillissement de la population qui contribue à l'augmentation de la prévalence car le diabète de type 2 est étroitement lié à l'âge.

- l'allongement de l'espérance de vie des diabétiques grâce à une amélioration de la prise en charge qui entraîne mécaniquement une augmentation des effectifs.

- l'augmentation de la fréquence de l'obésité dans la population française.

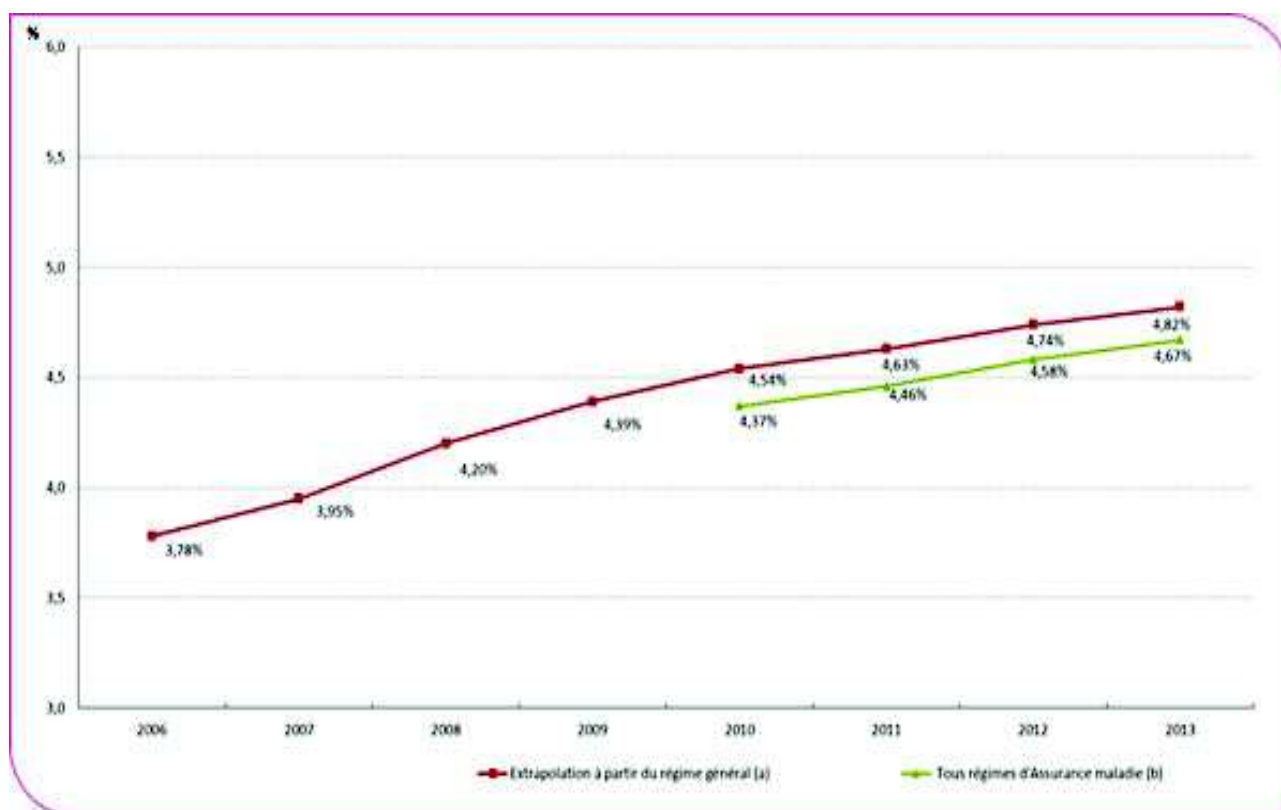


Figure 37: Évolution de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement entre 2006 et 2013. Site de l'InVS (page consultée le 15 novembre 2016). Adresse URL : <http://invs.santepubliquefrance.fr>

II.2.2. Incidence :

L'incidence du diabète est compliquée à déterminer car nous disposons de peu de données, la maladie n'étant pas inscrite à la liste des maladies à déclaration obligatoire. L'incidence du diabète peut cependant être estimée à partir des admissions en affection longue durée pour diabète sachant que plus de 80% des diabétiques traités pharmacologiquement sont pris en charge en affection longue durée (ALD).

L'InVS a regroupé sur la période 2000-2006 les informations sur les entrées en ALD pour diabète des 3 principaux régimes d'Assurance Maladie qui couvrent 96% de la population française : la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), le régime social des indépendants (RSI) et la mutuelle sociale agricole (MSA).⁴¹ D'après ce rapport, on estime l'incidence brut du diabète en France à 289/100000 habitants en 2006 ce qui correspondait à environ 178000 nouvelles admissions en ALD pour diabète durant l'année.

⁴¹ Dossier thématique Diabète (page consultée le 15 novembre 2016). Adresse URL : <http://invs.santepubliquefrance.fr>

Paramètres influençant l'incidence :

-*L'âge* : L'incidence augmente avec l'âge et affiche un pic pour la tranche d'âge des 65-74 ans (1011/100000 chez l'homme et 670/100000 chez la femme) avant de diminuer pour les tranches d'âge supérieure.

-*Le sexe* : Le taux standardisé d'incidence à âge égal était plus élevé chez l'homme (154/100000) que chez la femme (121/100000) (Figure 38).

-*La situation géographique*. Comme pour la prévalence, l'incidence est plus élevée dans le Nord et l'Est de la France (plus de 324 nouveaux cas pour 100000 habitants sur la période 2000-2006) et elle est plus faible dans l'Ouest (Bretagne, Aquitaine notamment avec moins de 186 cas pour 1000000 habitants sur la même période).

-*La catégorie socio-professionnelle*. L'incidence est plus élevée pour les commerçants (358/100000), les artisans (305 cas pour 100000 habitants) et les agriculteurs (326 cas pour 100000 habitants) que pour les personnes exerçant une activité libérale (161 cas pour 100000 habitants). Il est à noter que les disparités régionales avaient tendance à s'atténuer au sein d'une même catégorie socio-professionnelle ce qui tend à montrer que la catégorie socio-professionnelle a un impact plus grand sur l'incidence du diabète que la région d'origine (Figure 38).

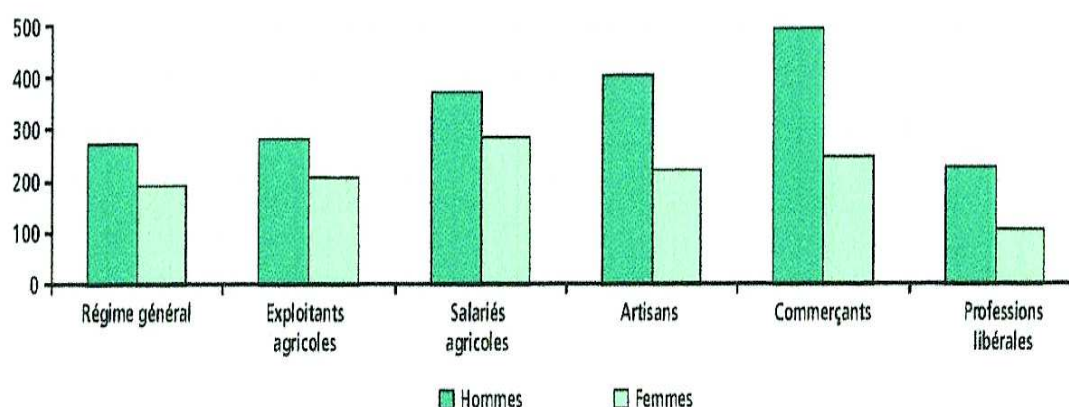


Figure 38: Taux standardisés d'incidence de prise en charge du diabète en ALD en 2006, en fonction du sexe et de la catégorie socio-ptofessionnelle. Pour 100000 personnes. Dossier thématique Diabète (page consultée le 15 novembre 2016). Adresse URL :<http://invs.santepubliquefrance.fr>

Entre 2000 et 2006 le taux d'incidence a augmenté de 21%, hommes et femmes réunis à cause du vieillissement de la population et de l'augmentation de la part de la population française en situation de surpoids ou d'obésité. Ce sont des chiffres inquiétants qui doivent inciter les pouvoirs publics à améliorer la prévention et la prise en charge de la maladie.

II.3. Les Facteurs et les marqueurs de risques.

II.3.1. Les facteurs de risque.⁴²

Plusieurs facteurs de risque de développement d'un diabète de type 2 ont été repérés. Parmi ces facteurs de risque on retrouve :

- Un âge supérieur à 45 ans.

- L'origine géographique des individus. Les populations non-caucasiennes qui ont adopté un mode de vie occidental sont plus susceptibles de développer un diabète de type 2 que les caucasiens.

- Le surpoids et l'obésité : il a été prouvé que l'indice de masse corporelle (IMC) des diabétiques de type 2 était plus élevé que celui des non diabétiques. La sédentarité qui est une des causes du surpoids est aussi un facteur de risque. Il a été démontré qu'une activité physique régulière (au moins deux heures par semaine) permet de ralentir l'évolution de la maladie.

- Un antécédent de diabète gestationnel.

- Un antécédent de macrosomie fœtale. Les femmes qui ont donné naissance à un enfant de poids de naissance élevé auraient un risque plus élevé de développer un diabète dans les années à venir.

- L'existence d'antécédents familiaux. L'existence d'un diabète de type 2 dans l'entourage familial au premier degré (parents, frères, sœurs) est un facteur de risque de développer un diabète à son tour : lorsque l'un des parents est diabétique, les enfants ont 30% de risque de développer un diabète et ce risque monte à 50% si les deux parents sont diabétiques ce qui souligne une origine génétique, au moins en partie, du diabète.

- L'état de prédiabète.

- Les difficultés économiques. Les personnes en situation de précarité ont un risque plus important de développer un diabète de type 2 que le reste de la population, certainement à cause d'une alimentation enrichie en graisses saturées et en sucres moins onéreuse mais moins bonne

⁴² Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, pp 289-291.

qualitativement parlant.

II.3.2. Marqueurs de risque.⁴³

Les marqueurs de risque correspondent à des habitudes de vie et des pathologies souvent associées à la présence d'un diabète sans qu'un lien de cause à effet ne soit clairement défini.

Parmi ces marqueurs on retrouve :

- Le tabagisme chronique. Les petits fumeurs (moins d'un paquet par jour) aussi bien que les gros fumeurs (plus d'un paquet par jour) ont plus de risque de déclencher un diabète que les non-fumeurs. Ce risque est également plus élevé pour les anciens fumeurs que pour les non-fumeurs.
- L'hypertension artérielle.
- Les dyslipidémies. L'hypercholestérolémie avec diminution du HDL-cholestérol et l'hypertriglycéridémie apparaissent comme des conséquences de l'insulinorésistance et sont considérées comme des marqueurs d'alerte d'un possible état pré-diabétique.
- L'existence d'antécédents de syndrome des ovaires polykystiques.

⁴³ Grimaldi A. Traité de diabétologie 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2009, pp 291-292.

II.4.Physiopathologie.⁴⁴

II.4.1. Les anomalies de l'insulinosécrétion.

Le diabète de type 2 est caractérisé par un défaut de la sécrétion d'insuline qui apparaît dès le début de la maladie, des années avant le diagnostic. Les anomalies de la fonction insulinosécrétrice sont causées par la diminution progressive de la quantité de cellules β due notamment à une augmentation progressive de l'apoptose des cellules β qui ne se retrouve plus compensée par la néogenèse.

Plusieurs éléments sont responsables de la défaillance de la sécrétion d'insuline:

-Les anomalies de la pulsatilité de la sécrétion d'insuline : La sécrétion basale de l'insuline se fait de façon pulsatile avec des pics toutes les 10 à 15 minutes qui se superposent à une sécrétion plus ample fonctionnant par cycles de 60 à 120 minutes. Ce mode de sécrétion permet d'avoir une meilleure efficacité de l'insuline en évitant la survenue de l'effet de down-régulation sur les récepteurs membranaires à l'insuline. La libération de l'insuline est aussi corrélée à une entrée de Ca^{2+} dans les cellules β -pancréatiques or les concentrations élevées en Ca^{2+} sont impliquées dans les phénomènes d'apoptose cellulaire. La sécrétion sur un mode pulsatile permet donc d'éviter une entrée continue de Ca^{2+} qui serait néfaste. Chez les diabétiques de type 2 la diminution voire la disparition de la composante oscillatoire de la sécrétion d'insuline apparaît dès les premiers stades de la maladie et elle a pour conséquence de diminuer l'efficacité de l'action de l'insuline et d'entraîner une dégradation de la fonction β -pancréatique.

-Les anomalies de la cinétique de la sécrétion d'insuline : On constate la disparition de la phase précoce de l'insulinosécrétion qui suit la prise d'un repas très tôt au cours de la maladie. Cette phase très courte est pourtant essentielle car elle agit comme un signal et prépare le foie à l'arrivée du

⁴⁴ Monnier L. Diabétologie. Elsevier-Masson, 2014. pp 23-30.

glucose. Sa disparition a pour conséquence une moins bonne adaptation de l'organisme à l'arrivée massive du glucose alimentaire et donc un prolongement de l'hyperglycémie suivant le repas.

-Les anomalies qualitatives et quantitatives de l'insulinosécrétion : En situation physiologique, l'insuline représente plus de 95% des produits insuliniques (insuline et précurseurs) circulants. Chez les diabétiques de type 2 on observe une hypersécrétion de la pro-insuline et de peptides immatures qui peuvent représenter jusqu'à 40% des peptides sécrétés par les cellules β -pancréatiques. Ce phénomène apparaît dès le stade d'intolérance au glucose.

-L'altération du mécanisme d'insulinosécrétion : L'insulinosécrétion des patients diabétiques de type 2 baisse de façon linéaire dans le temps à cause de la mort progressive des cellules β . De nombreux phénomènes sont impliqués dans ce processus et au premier rang desquels on trouve le rôle délétère des radicaux libres produits massivement en cas d'hyperglycémie. En effet la production d'ions superoxydes par la respiration mitochondriale est augmentée dans les cellules β -pancréatiques en cas d'hyperglycémie. Or ces ions sont responsables de l'activation d'une protéine, l'uncoupling protein 2 (UCP2), une protéine de découplage qui favorise le retour dans la mitochondrie des protons issus de la respiration cellulaire. Ce faisant elle diminue le gradient électrochimique engendré par la différence de concentration en protons entre l'intérieur et l'extérieur de la mitochondrie or ce gradient est indispensable à l'action des ATPases qui utilisent l'énergie des protons de la respiration cellulaire pour produire de l'ATP à partir d'ADP. La production d'ATP à partir du glucose est diminuée et la libération d'insuline qui en résulte également.

La lipotoxicité et la glucotoxicité sont aussi impliquées dans la dégradation de la fonction β -pancréatique en favorisant le déclenchement prématuré de l'apoptose par une génération excessive de radicaux libres et par une dégradation de l'activité enzymatique.

II.4.2.L'insulinorésistance

Elle est définie comme étant une diminution de la réponse des tissus cibles de l'insuline à celle-ci en présence d'une concentration normale de l'hormone ou comme l'obtention d'une réponse normale au prix d'une sécrétion augmentée d'insuline. L'insulinorésistance s'exprime par une diminution de la captation du glucose par les tissus périphériques et par la levée partielle de l'inhibition de la néoglucogenèse hépatique. Seul, ce phénomène n'entraîne pas l'apparition d'un diabète mais c'est le signe révélateur d'un diabète de type 2.

L'insulinorésistance est essentiellement un phénomène secondaire à l'augmentation de la masse adipeuse au niveau abdominal et viscéral. L'insuline se retrouve incapable d'inhiber la lipolyse devenue trop importante ce qui engendre mécaniquement une augmentation du taux d'acides gras libres circulant qui a de nombreuses conséquences métaboliques :

- Les acides gras libres sont des substrats de la néoglucogenèse hépatique et l'augmentation du taux circulant d'acides gras stimule donc la production hépatique de glucose. On observe ainsi une libération inappropriée de glucose par le foie même lorsque la glycémie est normale, ce phénomène est appelé insulino-résistance hépatique. L'afflux d'acides gras libres au niveau hépatique stimule également la production de triglycérides.

- Au niveau musculaire les acides gras libres entrent en compétition avec le glucose dans le cadre des réactions d'oxydation en vue de produire de l'énergie. Les acides gras libres sont oxydés en priorité par le muscle ce qui entraîne une augmentation de la production d'acétyl-CoA qui est aussi un produit de la glycolyse. Cet excès d'acétyl-CoA inhibe les enzymes de la glycolyse et on observe donc une diminution du métabolisme du glucose. L'inhibition de la glycolyse musculaire a aussi pour conséquence de préserver le taux de glycogène musculaire ce qui inhibe l'action de la glycogène synthase. Tous ces événements métaboliques ont pour conséquence la diminution de la captation et de l'utilisation du glucose circulant par les muscles. Ce phénomène est appelé insulino-résistance périphérique.

-Au niveau pancréatique, les acides gras libres altèrent la sécrétion d'insuline par leur effet lipotoxique.

L'excès d'acides gras libres circulant a ainsi pour conséquences de diminuer le stockage et l'utilisation du glucose d'une part et de stimuler de façon inappropriée la production hépatique de glucose d'autre part. Ces événements associés contribuent à l'entretien et à l'aggravation de l'hyperglycémie chronique.

L'environnement joue un rôle-clé dans le développement de l'insulinorésistance. Dans nos sociétés occidentales, l'urbanisation et le développement des moyens de transport a accentué la sédentarisation des populations. La réduction de l'activité physique cause une diminution du volume musculaire des individus et donc une diminution des capacités de captation du glucose par les muscles ce qui provoque une résistance à l'action de l'insuline. La sédentarité est souvent associée à une alimentation enrichie en graisses et en calories responsable de l'apparition d'un surpoids voire d'une obésité. L'accumulation de graisses au niveau abdominal, sous-cutané et surtout péri-viscéral, est un événement déclencheur dans l'insulinorésistance. L'âge apparaît également comme étant un facteur de développement d'une insulino-résistance car avec l'âge les facteurs pré-cités (sédentarité, surpoids abdominal) ont tendance à se développer ce qui explique l'âge moyen d'apparition du diabète situé après 40 ans.

II.5.Histoire naturelle de la maladie.⁴⁵

Le diabète de type 2 est une maladie d'évolution très lente et on peut distinguer plusieurs étapes successives.

II.5.1. La phase de prédiabète.

Il s'agit d'une phase plus ou moins longue selon les individus qui précède le diabète et pendant laquelle le pancréas est encore capable de compenser l'insulinorésistance qui s'installe. Les mécanismes impliqués dans l'insulinorésistance ont pour conséquence d'augmenter la glycémie à jeun ce qui renforce la sécrétion d'insuline par les cellules β -pancréatiques. Ce phénomène d'hyperinsulinisme réactionnel et la néogenèse pancréatique compensent l'insulinorésistance et l'apoptose prématurée des cellules β ce qui permet de maintenir la glycémie dans des valeurs acceptables pendant un certain nombre d'années.

On observe tout de même deux anomalies glycémiques au cours de cette période, l'hyperglycémie modérée à jeun et l'intolérance au glucose :

- L'hyperglycémie modérée à jeun est caractérisée par une valeur de glycémie à jeun supérieure à la normale (au moins 1,10 g/L) mais inférieure à la valeur diagnostique du diabète de type 2 (1,26 g/L).

- L'intolérance au glucose qui correspond à l'expression clinique de la disparition du pic précoce d'insulinosécrétion. Il est notamment observé lors d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale : dans le cas du prédiabète, la glycémie deux heures après l'ingestion de 75 grammes de glucose est supérieure à la normale (1,40 g/L) mais inférieure au seuil défini pour le diabète de type 2 (2 g/L).

La phase de prédiabète est également accompagnée d'anomalies biologiques diverses liées à l'insulinorésistance : dyslipidémie avec hypertriglycéridémie, diminution du taux de HDL-

⁴⁵ Monnier L. Diabétologie. Elsevier-Masson, 2014. pp 6-10.

cholestérol en particulier.

Le prédiabète peut être diagnostiqué suite à un prélèvement sanguin chez les sujets à risque ou dans le cadre du dépistage du diabète gestationnel mais bien souvent il passe totalement inaperçu.

II.5.2. Le diabète méconnu.

Au bout d'un certain nombre d'année, la dégradation de la fonction β -pancréatique devient trop importante et le pancréas n'est plus capable de compenser l'insulinorésistance grandissante, le sujet développe alors une hyperglycémie chronique soutenue supérieure à 1,26 g/L. Le patient est d'ores et déjà diabétique mais il l'ignore si aucune mesure de la glycémie n'est pratiquée. En moyenne l'intervalle de temps entre le début réel de la maladie diabétique et son diagnostic est de 6 à 7 ans.

II.5.3. Le diabète connu.

C'est la phase où le diabète est déclaré et diagnostiqué. Elle est divisée en plusieurs périodes :

- Diabète non-complicé ou asymptomatique : phase d'hyperglycémie chronique sans complications. Elle peut durer jusqu'à une dizaine d'années et sa durée est en réalité surtout fonction du moment où le diagnostic biologique a eu lieu.

- Diabète avec complications non-handicapantes : le sujet est porteur de complications variables causées par l'hyperglycémie constante mais qui sont sans expression clinique. (rétinopathie sans altération de l'acuité visuelle par exemple).

- Diabète avec complications handicapantes : il s'agit du stade le plus évolué de la maladie. Les complications ont pris de l'importance, sont observables cliniquement et perturbent la vie du malade (rétinopathie avec baisse de l'acuité visuelle par exemple).

II.6. Les complications chroniques du diabète de type 2.

Le diabète de type 2 doit sa gravité à la survenue de complications micro et macroangiopathiques souvent lourdes pour le patient, qui le handicapent dans sa vie de tous les jours et conduisent bien souvent à son décès.

II.6.1. Physiopathologie des complications.⁴⁶

Deux désordres glycémiques différents sont impliqués dans la survenue des complications vasculaires du diabète : l'hyperglycémie chronique soutenue et la variabilité glycémique aiguë.

L'hyperglycémie chronique soutenue aussi appelée hyperglycémie ambiante joue un rôle dans le développement des complications microvasculaires et macrovasculaires diabétiques selon deux mécanismes bien établis : le renforcement de la voie du sorbitol-fructose et la glycation non-enzymatique des protéines.

La voie du sorbitol-fructose est une voie métabolique qui permet la formation de fructose à partir de glucose. (Figure 40)

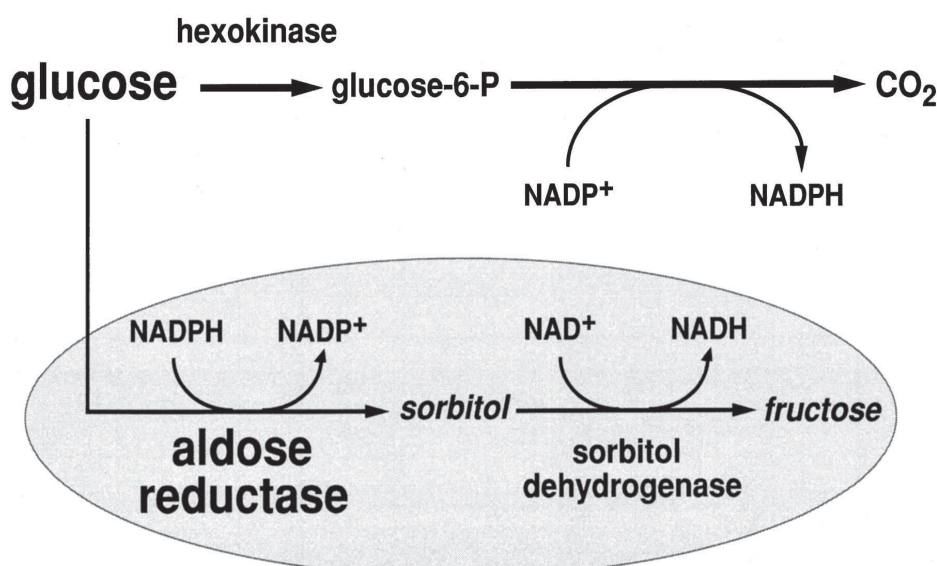


Figure 39: La voie des polyols (sorbitol). Yabe-Nishimura C. Aldose reductase in glucose toxicity :a potential target for the prevention of diabetic complications, Pharmacological review, Mars 1998.

⁴⁶ Monnier L. Diabétologie 2^{ème} édition. Elsevier Masson 2014, pp 205-214.

En situation d'hyperglycémie chronique, le taux de glucose intracellulaire augmente également, en particulier dans les cellules des parois vasculaires. Cela a pour conséquence de stimuler la formation de sorbitol à partir du glucose présent en quantité dans la cellule. Or cette réaction catalysée par l'aldose réductase consomme un cofacteur : le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH). L'appauvrissement en NADPH au sein de la cellule induit par ce phénomène serait à l'origine d'une situation de pseudo-hypoxie métabolique dans la cellule qui entraînerait la mort précoce des cellules. Ce phénomène est notamment observé au niveau des péricytes des capillaires rétiens riches en aldose réductase.

La glycation des protéines consiste en la fixation de façon irréversible d'une molécule de glucose sur une protéine. C'est un phénomène qui touche à la fois les protéines intra-cellulaires, et notamment les enzymes ce qui perturbe leur fonctionnement, et les protéines membranaires par la formation de complexes qui altèrent et fragilisent les parois cellulaires. L'hyperglycémie chronique a pour conséquence d'augmenter la proportion de protéines glyquées ce qui provoque des perturbations de la microcirculation.

La variabilité glycémique aiguë correspond aux fluctuations de la glycémie ayant lieu sur une même journée ou d'un jour à l'autre et est caractérisée par la présence de pics et de nadirs glycémiques. Les pics correspondent aux excursions glycémiques post-prandiales caractéristiques du diabétique de type 2 et les nadirs correspondent aux hypoglycémies plutôt d'origine iatrogène. Ces fluctuations de la glycémie entraînent un stress oxydatif confirmé par la présence d'un marqueur spécifique du stress cellulaire dans les urines : la 8-iso prostaglandine F2 alpha. Ce stress oxydant est responsable de la production d'espèces réactives de l'oxygène dans les mitochondries qui sont normalement neutralisées par des mécanismes de défense anti-oxydants. Une variabilité glycémique élevée entraîne une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène qui dépasse alors les capacités de détoxification de la cellule ce qui favorise l'apoptose précoce de ces cellules. Le stress

oxydatif est aussi responsable de l'oxydation de l'acide arachidonique présent dans les phospholipides des membranes cellulaires de l'endothélium des vaisseaux ce qui entraîne un dysfonctionnement de la fonction vasodilatatrice de l'endothélium vasculaire.

L'hyperglycémie basale intervient de façon minoritaire dans le développement des complications chez les sujets dont le diabète est bien équilibrée et qui présente une hémoglobine glyquée (HbA1c inférieure à 7,3%) mais elle devient de plus en plus importante avec l'augmentation de l'HbA1c jusqu'à devenir prépondérante pour une HbA1c supérieure à 8,5%. Cela est expliqué par le fait que l'impact de l'hyperglycémie basale sur la glycation augmente progressivement avec la dégradation de l'état glycémique et donc la majoration de l'hyperglycémie tandis que l'impact de la variabilité glycémique aiguë reste assez stable. Peu importe l'état glycémique basal, son impact reste le même quelle que soit la valeur d'HbA1c.

Un diabète bien contrôlé permet de prévenir leur apparition mais, cependant, une fois installées, même un contrôle exemplaire de la glycémie ne permet pas de faire régresser ni même de stopper l'évolution de ces complications mais permet uniquement de freiner leur évolution.

II.6.2. Les complications microangiopathiques.⁴⁷

Les complications microangiopathiques regroupent l'ensemble des pathologies causées par la dégradation des petits vaisseaux assurant la micro-circulation. Ce sont des complications spécifiques du diabète dont la survenue et l'évolution sont directement liées à sa durée et à la qualité du contrôle glycémique. Les perturbations de la microcirculation sont dues d'une part à la mort prématurée des péricytes, des cellules de soutien insérées impliquées dans la motricité capillaire, et d'autre part à une modification de la composition de la matrice extra-cellulaire qui s'enrichit notamment en collagène. Sur le plan fonctionnel cela s'exprime par une augmentation de la

⁴⁷ Grimaldi A.; Hartemann-Heurtier A. Guide pratique du diabète 4^{ème} édition, Elsevier Masson, 2009, pp 160-164.

perméabilité capillaire, une perte de la capacité d'autorégulation hémodynamique et une tendance thrombogène avec notamment l'augmentation de la synthèse du facteur de Willebrand par l'endothélium des vaisseaux.

Les trois principales complications microangiopathiques sont la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie. La neuropathie diabétique est le type de complication le plus fréquemment rencontré chez les diabétiques et on estime que 50% des diabétiques présentent une complication neuropathique après 25 ans de diabète. 7% des patients présentent une neuropathie symptomatique au moment du diagnostic de la maladie.

La neuropathie diabétique est due à une dégradation de la gaine de myéline et à une atteinte axonale d'origine multi-factorielle où l'hyperglycémie chronique joue un rôle central. En effet parmi les mécanismes responsables de la dégénérescence des fibres nerveuses on retrouve la voie des polyols et la glycation non-enzymatique des protéines causées par l'hyperglycémie chronique. Le stress oxydatif est aussi impliquée dans ce phénomène.

La neuropathie diabétique présente une évolution polymorphe avec des symptômes très variés en fonction des neurones atteints. Au niveau périphérique on retrouve des symptômes sensitifs positifs (paresthésies, dyesthésies, douleurs...), des symptômes sensitifs négatifs (hypo ou anesthésie, troubles de l'équilibre), des symptômes moteurs positifs (crampes musculaires, éventuellement fasciculation) et des symptômes moteurs négatifs (faiblesse musculaire, amyotrophie). Le système autonome est aussi concerné par la neuropathie diabétique avec des conséquences souvent très lourdes pour le patient parmi lesquelles on retrouve des troubles du contrôle vésico-sphinctérien, une dysautonomie digestive supérieure ou inférieure, des troubles génitaux, une atteinte du système sudoral, une incapacité à ressentir les hypoglycémies, etc

La rétinopathie diabétique est une pathologie évolutive caractérisée par la présence d'une ischémie, associée à un œdème dans les formes les plus évoluées de la maladie. La maladie évolue lentement

tout au long de la vie du diabétique; elle est d'abord silencieuse pendant très longtemps et dans ce cas seul un examen du fond de l'œil permet le diagnostic. L'apparition de signes fonctionnels et en particulier d'une baisse d'acuité visuelle signent l'avancée de la maladie par dégradation des vaisseaux intra-rétiniens et formation de nouveaux vaisseaux. La rétinopathie diabétique concerne 75% des diabétiques après 20 d'évolution et peut déboucher à terme sur une cécité au bout de nombreuses années. C'est en effet la première cause de cécité chez les moins de 60 ans.

La principale complication rénale du diabète est la glomérulopathie. C'est une pathologie d'évolution lente caractérisée par 3 phases :

- Une phase cliniquement asymptomatique avec une hyperfiltration glomérulaire due à l'augmentation de la pression osmotique à cause de l'excès de glucose dans les urines associée ou non à une microalbuminémie. On observe généralement une augmentation de la taille des reins mais pas de signes biologiques ou cliniques concrets.

- Une phase dite de néphropathie *incipiens* caractérisée par une albuminurie supérieure à 20 g/24h avec altération de la fonction rénale (rétention hydrosodée et hypertension artérielle débutante).

- La dernière phase est caractérisée par une insuffisance rénale chronique d'évolution rapide avec une albuminurie supérieure à 300mg/24h et une protéinurie franche supérieure à 500mg/24h. Au cours de cette phase, la filtration glomérulaire diminue progressivement et aboutit à terme à une insuffisance rénale terminale avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 10 mL/min) associé à une hypertension artérielle volo-dépendante. A ce stade la glomérulopathie et l'hypertension artérielle s'entretiennent mutuellement et majorent le risque cardiovasculaire global déjà élevé du diabétique. Comme la rétinopathie, la glomérulopathie est une pathologie d'évolution lente et longtemps asymptomatique.

On estime que 30% des diabétiques de type 2 présentent une glomérulopathie après 35 ans d'évolution. De plus 20% des dialysés en France sont diabétiques.

II.6.3. Les complications macroangiopathiques.⁴⁸

La macroangiopathie diabétique désigne l'ensemble des complications cardio-vasculaires dues à une atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères de diamètre supérieur à 200 μm . Contrairement aux complications microangiopathiques, la survenue de complications cardio-vasculaires n'est pas uniquement liée à l'équilibre glycémique du patient mais dépend aussi de nombreux autres facteurs de risques cardio-vasculaires. L'âge (homme de plus de 50 ans, femme de plus de 60 ans), un taux élevé de HDL-cholestérol, un taux bas de LDL-cholestérol, le tabagisme, une obésité abdominale, la présence d'une hypertension artérielle et les antécédents familiaux d'accidents vasculaires sont des facteurs de risque au même titre que l'élévation du taux d'HbA1c.

Le diabétique présente donc un risque cardiovasculaire très élevé en raison du diabète et de la présence concomitante de plusieurs facteurs de risque associés à la maladie (obésité, dyslipémie, hypertension artérielle en particulier).

II.6.3.a. Les complications coronaires et des troncs super aortiques.⁴⁹

75% des diabétiques décèdent des complications de l'athérosclérose et l'ischémie myocardique en est la principale cause. L'ischémie myocardique est caractérisée chez le diabétique par des lésions diffuses des artères avec un rétrécissement des artères coronaires. La sténose des coronaires est presque toujours associée à un défaut de la vasodilatation censée intervenir lors de phases de stress caractérisée par l'activation du système sympathique, notamment à cause d'anomalies de la synthèse et de la dégradation du monoxyde d'azote par les cellules endothéliales. La capacité d'adaptation du diamètre des vaisseaux coronaires est également diminuée à cause d'altérations structurelles des

⁴⁸ Monnier L. Diabétologie 2^{ème} édition. Elsevier Masson 2014, pp 265-266.

⁴⁹ Monnier L. Diabétologie 2^{ème} édition. Elsevier Masson 2014, pp 266-268.

vaisseaux causées par le stress oxydant. Tous ces éléments perturbent le débit coronaire et sont à l'origine de l'ischémie myocardique.

Les accidents vasculaires cérébraux chez le diabétique sont essentiellement d'origine ischémique et sont secondaires à des embolies provenant de lésions athéroscléreuses de l'artère carotide interne. Ils peuvent aussi être dus à un infarctus lacunaire, c'est à dire un infarctus d'une petite région cérébrale suite à l'occlusion d'une artère intracrânienne d'origine microangiopathique.

II.6.3.b. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.⁵⁰

Il s'agit d'une complication fréquente du diabète qui peut avoir des complications très graves. Les mécanismes entraînant l'athérosclérose sont proches de ceux responsables de l'athérosclérose coronaire ou cérébrale à la différence que l'hyperglycémie semble avoir un impact encore plus important sur les artères des membres inférieurs. On note en particulier la présence de différentes altérations des signaux de transduction dans l'endothélium des vaisseaux et dans les muscles lisses.

A l'athérosclérose s'ajoute dans le cadre du diabète un autre mécanisme particulier : l'artériosclérose qui consiste en un vieillissement accéléré de la paroi artérielle à cause du phénomène de glycation des protéines. L'artériosclérose se caractérise par des dépôts calciques au sein de la média appelés médiacalcoses. On ne connaît pas précisément le rôle joué par cette médiacalcoses mais sa présence est plus fréquemment observée chez les diabétiques et les insuffisants rénaux chroniques et sa présence est fortement corrélée au risque d'amputation.

II.6.3.c. Le pied diabétique.⁵¹

Le pied diabétique est une complication spécifique du diabète caractérisé par l'existence d'une plaie chronique persistant plus de 4 semaines. Sa survenue est très variable en fonction des individus et dépend de 3 critères principaux : la présence d'une neuropathie végétative, la présence d'une artériopathie et l'existence d'antécédents d'ulcère chez le patient.

La neuropathie végétative trouve son origine dans la modification de la distribution sanguine

⁵⁰ Monnier L. Diabétologie 2^{ème} édition. Elsevier Masson 2014, pp 277-279.

⁵¹ Monnier L. Diabétologie 2^{ème} édition. Elsevier Masson 2014, pp 285-287.

aboutissant à une sécheresse cutanée qui favorise l'hyperkératose aux points d'appui. Elle entraîne une hypoesthésie qui a des actions multiples au niveau du pied : suppression de la douleur qui est le symptôme d'alerte qui habituellement avertit l'organisme d'une agression et atteinte motrice responsable d'une amyotrophie des muscles interosseux. La neuropathie végétative entraîne des troubles statiques et des déformations caractéristiques du pied diabétique (pieds creux, orteils en griffe ou en marteau, points d'appuis anormaux) responsables de l'hyperkératose. Dans certains cas cela peut conduire au mal perforant plantaire.

L'artériopathie est associée dans 70% des cas à une neuropathie végétative et aggrave un pied diabétique pathologique en lui donnant un aspect nécrotique. La nécrose favorise le développement de l'infection ce qui étend la zone touchée créant ainsi un cercle vicieux. Cette forme de la maladie est la plus grave car très compliquée à traiter et elle conduit souvent à l'amputation.

II.6.4. Morbidité/mortalité des complications diabétiques.

II.6.4.a. Incidence des complications diabétiques en France en 2013.⁵²

Les données du SNII-RAM et du réseau épidémiologique et information en néphrologie (REIN) pour l'année 2013 nous indiquent que sur 3 millions de diabétiques traités pharmacologiquement, 61383 personnes ont été hospitalisées à causes de complications liées à leur diabète. Parmi ces hospitalisations, 11737 l'ont été pour un infarctus du myocarde, 17148 pour un AVC, 20493 pour une plaie du pied, 7749 ont subi une ablation d'un membre inférieur et 4256 ont débuté un traitement de suppléance pour une insuffisance rénale chronique terminale. L'âge moyen d'hospitalisation était de 70 ans. Il est à noter qu'il n'existe pas de données fiables concernant la rétinopathie diabétique.

A âge égal, le taux d'hospitalisation pour ces complications est plus élevé, toutes complications

⁵² Fosse-Edorh S.;Manderereau-Bruno L.;Regnault M. Le poids des complications liées au diabète en France, synthèse et perspectives. Institut de veille sanitaire, soumis le 24/07/2015.

confondues, chez les diabétiques que dans le reste de la population (Tableau 2).

	Population diabétique (/100 000)	Population non diabétique (/100 000)	Indice comparatif d'incidence
Infarctus du myocarde	367	168	2,2
Accident vasculaire cérébral	470	301	1,6
Démarrage d'un traitement de suppléance pour insuffisance rénale chronique terminale ^b	91	10	9,2
Amputations d'un membre inférieur	232	33	7,0
Plaies du pied	610	123	5,0

^a Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne 2010 : Eurostat, population EU-27 chez les personnes âgées de plus de 45 ans.

^b Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne 2010 : Eurostat, population EU-27.

Tableau 2: Taux d'incidence standardisé des complications liées au diabète en France en 2013. Fosse-Edorh S.;Manderereau-Bruno L.;Regnault M. Le poids des complications liées au diabète en France, synthèse et perspectives. Institut de veille sanitaire, soumis le 24/07/2015.

Les hommes déjà plus concernés que les femmes par le diabète le sont aussi davantage par l'ensemble de ses complications. A titre d'exemple, le taux d'incidence standardisé de l'infarctus du myocarde chez le diabétique est deux fois plus important chez l'homme que chez la femme (Tableau 3).

	Hommes (/100 000)	Femmes (/100 000)	Indice comparatif d'incidence
Infarctus du myocarde	469	236	2,0
Accident vasculaire cérébral	530	397	1,4
Démarrage d'un traitement de suppléance pour insuffisance rénale chronique terminale ^b	104	77	1,4
Amputations d'un membre inférieur	322	125	2,6
Plaies du pied	732	454	1,6

^a Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne 2010 : Eurostat, population EU-27 chez les personnes âgées de plus de 45 ans.

^b Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne 2010 : Eurostat, population EU-27.

Tableau 3: Taux standardisé des complications liées au diabète selon le sexe en France en 2013. Fosse-Edorh S.;Manderereau-Bruno L.;Regnault M. Le poids des complications liées au diabète en France, synthèse et perspectives. Institut de veille sanitaire, soumis le 24/07/2015.

Au niveau des disparités socio-économiques, le taux d'incidence des complications suit celui du diabète et les personnes en situation de précarité (personnes de moins de 60 ans bénéficiant de la couverture médicale universelle complémentaire (CMU-C) sont plus concernées par les complications que le reste de la population diabétique avec notamment un taux d'incidence 1,6 fois supérieur pour les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et 1,5 fois supérieur pour l'amputation

d'un membre inférieur. Il en est de même pour les disparités régionales où le taux d'incidence des complications suit la carte du taux d'incidence du diabète avec en premier lieu des régions concernées les DOM-TOM, le nord et l'est de la France.

Les données du SNII-RAM et du registre du REIN montrent qu'entre 2010 et 2013, les taux d'incidence pour l'infarctus du myocarde et pour l'amputation d'un membre inférieur sont restés stables tandis que les taux d'incidence pour les AVC, les plaies du pied et pour l'insuffisance rénale chronique terminale ont augmentés.

L'ensemble de ces données nous montre qu'avec plus de 60000 hospitalisations par an, le diabète est un réel problème de santé publique qui pèse sur la population, d'autant plus que ces chiffres sont très certainement sous-estimés puisqu'ils ne concernent que les diabétiques traités pharmacologiquement. Les disparités socio-économiques et régionales interpellent également car malgré un accès au soins similaire sur l'ensemble du territoire français métropolitain, les personnes défavorisées et les habitants du Nord et de l'Est de la France sont plus concernés par le diabète et la survenue de ses complications les plus graves. Cet état de fait souligne l'importance du mode de vie et des habitudes alimentaires dans la survenue des complications diabétiques. En outre, il est important de préciser que toutes ces personnes hospitalisées étaient suivies et disposaient d'un traitement diététique et pharmacologique qui n'était visiblement pas ou plus adapté à l'évolution de la maladie chez ces patients.

II.6.4.b. La mortalité liée au diabète en France.^{53,54}

Les décès survenant en France font l'objet d'un certificat de décès qui indique la cause initiale de décès et les causes associées au décès. Ces données sont ensuite recueillies au Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC). Le diabète est rarement une cause directe de décès, ce sont surtout ces complications qui sont à l'origine des décès. On étudie donc la mortalité liée au diabète qui regroupe les décès dont la cause initiale est le diabète et les décès pour

⁵³ Fagot-Campagna A.;Romon I. ;Fosse S.;Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. InVS, Novembre 2010.

⁵⁴ Dossier thématique Diabète (page consultée le 15 novembre 2016). Adresse URL :<http://invs.santepubliquefrance.fr>

lesquelles le diabète est rapporté comme étant une cause associée.

Parmi les certificats de décès de personnes résidant en France établis en 2009, 34599 mentionnent le diabète comme cause associée au diabète soit dans 6,3% des certificats de décès (contre 5,5% en 2001). 11675 certificats identifient le diabète comme la cause initiale du décès. L'âge moyen au décès est de 79 ans contre 82 ans dans la population générale et il est plus élevé chez la femme (81 ans) que chez l'homme (76 ans) (Tableau 4).

Nombre de décès liés au diabète, part dans la mortalité générale et âge moyen au décès, globalement et par sexe. France entière, année 2009						
	Diabète en cause initiale			Diabète en causes multiples		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
Nombre de décès liés au diabète	5494	6181	11675	17596	17003	34599
Part (%)	2	2,3	2,1	6,3	6,3	6,3
Age moyen (ans)	76,1	82	79,2	76	81,4	78,7

Tableau 4: Nombre de décès liés au diabète, part dans la mortalité générale et âge moyen au décès, globalement et en fonction du sexe. France entière, 2009. Dossier thématique Diabète (page consultée le 15 novembre 2016). Adresse URL :<http://invs.santepubliquefrance.fr>

Le taux brut de mortalité liée au diabète est de 53,7/100000 habitants en 2009 et il est plus élevé chez l'homme (40,7/100000) que chez la femme (22,6/100000) (Tableau 5).

Taux bruts et standardisés* de mortalité liée au diabète (pour 100 000 habitants) globalement et par sexe. France entière, année 2009						
	Diabète en cause initiale			Diabète en causes multiples		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
Taux bruts de mortalité	17,6	18,6	18,1	56,4	51,1	53,7
Taux standardisés* de mortalité	12,7	8,1	10,1	40,7	22,6	30,3

Tableau 5: Taux bruts et standardisés de la mortalité liée au diabète (pour 100000 habitants), globalement et en fonction du sexe. France entière, 2009. Dossier thématique Diabète (page consultée le 15 novembre 2016). Adresse URL :<http://invs.santepubliquefrance.fr>

Comme pour l'incidence des complications il existe de fortes disparités régionales pour la mortalité liée au diabète. Les taux d'incidence standardisés de décès liés au diabète sont extrêmement élevés en outre-mer et sont aussi plus élevés que la moyenne nationale dans le nord et l'est de la France. Les taux les plus faibles sont retrouvés dans l'ouest de la France et en région parisienne.

Entre 2001 et 2009, le taux standardisé de décès lié au diabète tend à diminuer chez la femme, passant de 25/100000 à 23/100000 tandis que le taux standardisé chez l'homme restait stable autour de 41/100000 (Figure 40).

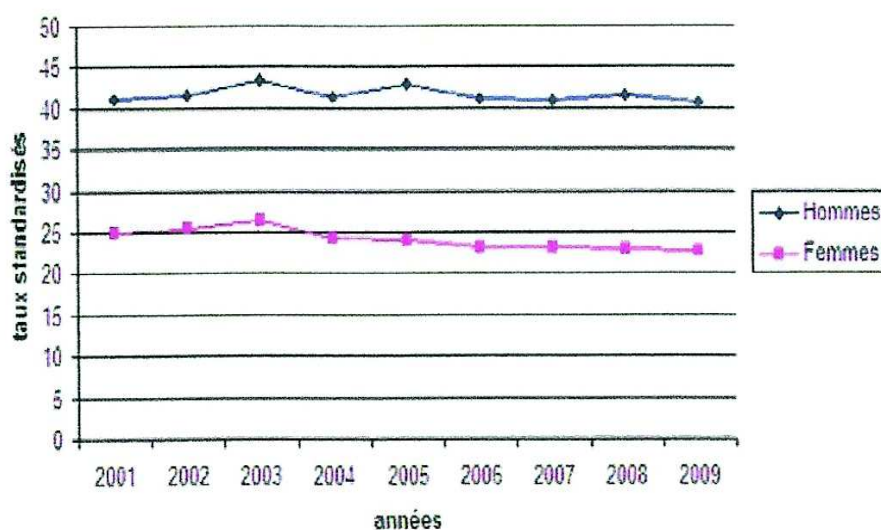


Figure 40: Évolution des taux standardisés de mortalité liés au diabète (pour 100000 habitants) par sexe. France entière, 2009. Dossier thématique Diabète (page consultée le 15 novembre 2016). Adresse URL : <http://invs.santepubliquefrance.fr>

On constate que la mortalité liée au diabète représente une part non-négligeable des décès survenant en France malgré la prise en charge thérapeutique existante et que cette part augmente régulièrement au fil des ans. Les décès sont essentiellement dus aux complications macroangiopathiques et en particulier à l'athérosclérose : 75% des diabétiques décèdent des suites d'un accident vasculaire et l'ischémie myocardique en est la cause principale.

III/ Prise en charge actuelle du diabétique de type 2.

III.1. Les règles hygiéno-diététiques.

Les mesures hygiéno-diététiques sont indispensables dans la prise en charge du diabète de type 2, quelle que soit l'étape de la maladie devant laquelle se trouve le patient. Ces mesures ciblent l'ensemble des désordres métaboliques liés au diabète et ont pour but de réduire l'insulinorésistance et les variations lipidiques et glucidiques caractéristiques de la maladie tout en aidant au maintien de l'insulinosécrétion résiduelle.

III.1.1. La diététique⁵⁵:

Le premier objectif des mesures diététiques est d'assurer un meilleur contrôle des désordres glycémiques, en agissant aussi bien sur l'hyperglycémie chronique soutenue que sur les variations glycémiques aiguës. Le diabétique de type 2 est très souvent en situation d'obésité ou de surpoids et la masse grasse située au niveau des viscères est le principal responsable du phénomène d'insulinorésistance. On cherche donc à obtenir une perte de poids par la mise en place d'un régime hypocalorique. La perte de poids occasionnée entraîne alors une augmentation de la sensibilité des tissus à l'insuline et une diminution de la production hépatique de glucose. Ces deux effets ont pour conséquence d'améliorer la glycémie du patient. Les fluctuations aiguës de la glycémie sont aussi impliquées dans l'apparition des complications à cause du stress oxydatif causé par la toxicité aiguë du glucose. Le diabétique de type 2 est essentiellement soumis à des pics hyperglycémiques suite aux repas dus au phénomène d'excursion glycémique post-prandiale caractéristiques du diabète.

⁵⁵ Monnier L. Diabétologie. Elsevier-Masson, 2014. pp 91-102.

On dispose de 4 leviers pour atténuer cet effet :

-La quantité de glucides ingérés à chaque repas : plus la quantité de glucides ingérés au repas est importante, plus l'hyperglycémie post-prandiale le sera aussi, il faut donc limiter les apports en glucides pour contrecarrer cet effet. On se concentre plus particulièrement sur le petit-déjeuner qui est le repas le plus hyperglycémiant de la journée à cause du phénomène de l'aube, une hyperglycémie transitoire causée par une surproduction hépatique de glucose en fin de nuit associée à l'arrivée du glucose alimentaire du petit-déjeuner. L'idéal est donc de respecter la prise de 3 repas par jour et de limiter l'apport glucidique au petit-déjeuner qui doit représenter seulement 10 à 20% des glucides pris quotidiennement.

-Le type d'aliments glucidiques : les aliments ne présentent pas tous la même capacité à élever la glycémie et on utilise l'index glycémique pour évaluer le pouvoir hyperglycémiant d'un aliment par rapport à une référence (50g de pain blanc). On va ainsi privilégier les aliments disposant d'un indice glycémique faible comme le riz ou les pâtes et limiter la consommation de pain à fort pouvoir hyperglycémiant. En outre la consommation d'aliments à fort index glycémique comme les confiseries doit se faire de façon limitée en évitant les moments de la journée où le risque d'excursion glycémique est le plus fort.

-Les fibres alimentaires : elles augmentent la tolérance aux glucides de l'organisme en ralentissant le transit et donc l'absorption des sucres. Il est conseillé d'augmenter la consommation de fibres jusqu'à atteindre une valeur située entre 20 et 30 g/jour.

-Diversifier l'alimentation : la prise concomitante de protéines et de lipides peut modifier la disponibilité des glucides pour l'organisme. En cas de prise d'aliments à fort pouvoir hyperglycémiant, il est conseillé de ne pas le prendre seul mais de prendre un repas équilibré permettant de réduire le pic d'hyperglycémie post-prandial.

Ces mesures diététiques sont intéressantes pour améliorer le profil glycémique du patient et ralentir l'évolution de la maladie, cependant leur efficacité est assez aléatoire car de nombreux paramètres

entrent en jeu et notamment la motivation du patient qui préfère trop souvent se reposer sur la prise en charge pharmacologique.

III.1.2. L'activité physique⁵⁶:

La pratique d'un sport de façon régulière est très importante aussi bien pour la prévention du diabète que pour sa prise en charge. En effet l'activité physique améliore la sensibilité de l'organisme à l'insuline en facilitant l'utilisation périphérique du glucose au niveau musculaire et en diminuant la production hépatique. Le résultat obtenu à long terme est une amélioration du profil glycémique associé à une diminution de la masse graisseuse par une mobilisation régulière de l'ensemble des réserves énergétiques de l'organisme.

Il est conseillé de pratiquer une activité sportive modérée et adaptée au profil du patient afin d'avoir un rapport bénéfice/risque le plus intéressant possible (en général 30 à 45 minutes 3 fois par semaines en fonction du sport envisagé).

⁵⁶ Monnier L. Diabétologie. Elsevier-Masson, 2014. pp 107-113.

III.2. La prise en charge médicamenteuse.

III.2.1. Les biguanides.⁵⁷

Aspects pharmacodynamiques

La metformine est le seul représentant de cette classe. Elle ne stimule pas directement la sécrétion d'insuline mais potentialise son action au niveau de ses tissus cibles en les rendant plus sensibles à l'insuline. Cela se traduit par une inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse et une stimulation de la glycogénogénèse dans le foie, une augmentation du captage du glucose et de la glycolyse dans le muscle squelettique et un ralentissement de l'absorption intestinale du glucose. Son action permet d'obtenir une baisse de la glycémie basale et au moment des repas qui se traduisent par une baisse moyenne de 1% de l'HbA1c.

Limites

-La metformine présente des effets indésirables digestifs non-négligeables (diarrhées, douleurs abdominales, nausées etc.) qui peuvent être atténués en étalant la prise de metformine au cours de la journée en 2 à 3 prises bien que cela complique l'observance.

-Le recours à la metformine est formellement contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale même modérée. Cela est dû au fait que la metformine est essentiellement éliminée par voie urinaire et, en cas d'insuffisance rénale, la metformine s'accumule dans l'organisme ce qui va bloquer massivement la néoglucogenèse hépatique. Les lactates recyclés normalement par cette voie s'accumulent dans le compartiment sanguin ce qui peut entraîner une acidose lactique, un effet indésirable grave. La metformine est également contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique car chez ces patients la néoglucogenèse hépatique est déjà fortement ralentie ce qui constitue une situation à risque de survenue d'une acidose lactique.

-Les effets de la metformine sont étroitement liés à ceux de l'insuline et il faut nécessairement qu'il

⁵⁷ Vidal 2016. Glucophage comprimé, pp 1177-1179.

y ait une insulinosécrétion résiduelle suffisante pour que ses effets se fassent ressentir.

III.2.2. Les insulinosécréteurs.

III.2.2.a. Les sulfamides hypoglycémiants ou sulfonylurées.⁵⁸

Aspects pharmacodynamiques

Ils reproduisent les événements suivant l'entrée du glucose dans les cellules β -pancréatiques : les sulfonylurées bloquent les canaux potassiques ATP-dépendants ce qui entraîne la dépolarisation des cellules bêta et l'ouverture des canaux calciques. L'entrée massive de calcium déclenche ensuite la libération d'insuline par les cellules bêta. Chez le diabétique de type 2 les sulfonylurées permettent de restaurer le pic précoce d'insulinosécrétion suite à un repas et renforcent l'insulinosécrétion de la seconde phase.

Limites

-Les sulfonylurées présentent un risque d'hypoglycémie non-négligeable en cas de surdosage, de prise alimentaire insuffisante ou d'activité physique intense non-prévue car ils stimulent la libération d'insuline indépendamment des besoins réels du patient. Il est donc nécessaire d'informer correctement les patients au sujet des risques et des précautions à prendre avec cette classe de médicaments et le prescripteur doit s'assurer de la capacité du patient à prendre son traitement correctement.

-Ils sont métabolisés dans le foie par les cytochromes P450 de type 2C9 (CYP2C9) dont l'action est inhibée par de nombreuses molécules et notamment le miconazole. Une prise concomitante de ces deux médicaments est formellement contre-indiquée car elle entraîne une majoration de la concentration plasmatique en sulfonylurées et donc une majoration du risque d'hypoglycémie.⁵⁹

L'utilisation associée de bêta-bloquants nécessite des précautions particulières car ils dissimulent

⁵⁸ Vidal 2016. Diamicon pp 735-736.

⁵⁹ Abad S.; Moachon L.; Blanche P. ; Bavoux F.; Sicard D. ; Salmon-Céron D. Possible interaction between gliclazide, fluconazole and sulfamethoxazole resulting in severe hypoglycemia. Blackwell Sciences Ltd, 2001.

certaines signes de l'hypoglycémie (palpitations et tachycardie en particulier). Les bêta-bloquants non-cardiosélectifs ont également tendance à renforcer le nombre et la sévérité des hypoglycémies.

-Ils perdent de leur efficacité au fil du temps car leur effet est directement lié à l'activité pancréatique du sujet qui se dégrade au cours de l'évolution de la maladie.

De plus ils ont tendance à épuiser la fonction endocrine pancréatique résiduelle.

-Comme la metformine, ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévères et obligent souvent le prescripteur à recourir directement à l'insuline.

III.2.2.b. Les glinides.⁶⁰

Aspects pharmacodynamiques

Comme les sulfamides hypoglycémisants ils stimulent l'insulino-sécrétion en agissant sur les canaux potassiques ATP-dépendants mais leur site de liaison au niveau des cellules bêta diffère de celui des sulfonurées. Ils déclenchent une réponse insulinaire rapide (env 30 minutes après la prise) avec une durée d'action plus courte : ils restaurent le pic d'insulinosécrétion suivant un repas avec peu d'effets sur l'insulinémie de la deuxième phase.

Limites

-Les glinides doivent être pris 15 minutes avant chacun des repas pris dans la journée pour avoir une efficacité optimale ce qui complique l'observance.

-Ils n'agissent que sur le pic d'hyperglycémie post-prandiale sans effet sur la glycémie à distance des repas et ne sont pas toujours suffisants seuls pour prendre en charge un diabète déclaré.

-Ils stimulent la libération d'insuline et risquent d'épuiser à terme le pancréas.

-Ils présentent un risque d'hypoglycémie non-négligeable si associés à un sulfonurée.

⁶⁰ Vidal 2016. Novonorm pp 1941-1942.

III.2.2.c. Les incrétinomimétiques.⁶¹

Aspects pharmacodynamiques

Ce sont des analogues partiels du GLP-1. Les incrétinomimétiques se lient aux récepteurs du GLP-1 et reproduisent les effets des incrétines endogènes en stimulant de façon glucose-dépendante la libération d'insuline. Les incrétinomimétiques agissent sur le pic d'hyperglycémie postprandial sans entraîner de risque d'hypoglycémie à distance des repas. De plus ils sont beaucoup moins sensibles que les incrétines endogènes aux enzymes de dégradation des incrétines : dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) et endopeptidase neutre (EPN).

Limites

- Les incrétinomimétiques sont des protéines, elles doivent donc être administrées par voie parentérale ce qui complique la prise par le patient et augmente grandement le risque d'échappement thérapeutique.
- Leur administration doit se faire impérativement une heure avant le repas et deux administrations doivent être séparées d'au moins 6 heures. Ils ne peuvent donc être administrés que pour deux repas par jour.
- Ils présentent de nombreux effets indésirables digestifs (nausées, diarrhées...) qui peuvent pousser le patient à arrêter de lui-même son traitement.
- Le mécanisme d'action est glucose-dépendant et ils ont peu d'effets à distance du repas. Ils sont forcément associés à au moins une autre classe d'antidiabétique.
- Ils stimulent la libération d'insuline et participent donc à l'épuisement du pancréas.
- Le risque d'hypoglycémie est majoré en cas d'association avec un sulfamide hypoglycémiant.

⁶¹ Vidal 2016. Byetta pp 393-396.

III.2.2.d. Les gliptines ou inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).⁶²

Aspects pharmacodynamiques

Ce sont des inhibiteurs puissants de la DPP-4, une enzyme responsable de la dégradation des incrétines (GLP-1 et GIP). Ils augmentent le taux d'incrétines circulantes et donc leur action sur la sécrétion d'insuline glucose-dépendante ce qui permet une diminution de la glycémie à jeun et post-prandiale. Les gliptines sont pris par voie orale ce qui présente un avantage non négligeable par rapport aux incrétinomimétiques.

Limites

- Ils stimulent la libération d'insuline et épuisent le pancréas.
- Ils entraînent une prise de poids fréquente.
- Le risque d'hypoglycémie est majoré en cas d'association avec un sulfamide hypoglycémiant.

III.2.3. Les autres médicaments du diabète.

III.2.3.a. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase.⁶³

Aspects pharmacodynamiques

Ils empêchent la dégradation des oligosaccharides et des disaccharides en monosaccharides en bloquant l'action de certaines alpha-glucosidases intestinales. Ils diminuent ainsi l'absorption intestinale du glucose et le pic d'hyperglycémie post-prandiale associé sans exercer d'effets directs sur la sécrétion d'insuline. Ils n'ont pas d'effets sur la glycémie à distance du repas et ne présentent pas de risque d'hypoglycémie ni de prise de poids.

Limites

- Les alpha-glucosidases sont des saccharides rapidement métabolisés dans l'intestin et ils doivent être pris 3 fois par jour ce qui peut compliquer l'observance.

⁶² Vidal 2016. Januvia pp 1432-1434.

⁶³ Vital-Durand D. ;Le Jeune C. Dorosz, guide pratique des médicaments. Éditions Maloine, 2017, pp754-755.

- Ils sont contre-indiqués en cas de pathologie chronique du système digestif.
- Les oligosaccharides non-digérés sous l'effet du médicament continuent leur chemin dans l'intestin et leur stagnation et la fermentation bactérienne occasionnée entraînent flatulences, douleurs digestives et diarrhées qui poussent à l'échappement thérapeutique.

III.2.4. L'insulinothérapie.⁶⁴

Aspects pharmacodynamiques

Elle consiste en l'administration sous-cutanée d'insuline et/ou d'un analogue. quatre catégories d'insuline et d'analogues de l'insuline sont utilisées :

- les insulines et analogues d'action rapide : insuline ou analogues dont la structure permet une absorption plus rapide à partir du tissu sous-cutané. Elles agissent dans les 10 à 20 minutes qui suivent l'injection avec un effet maximal au bout d'une heure. La totalité de l'insuline administrée est éliminée en 4 à 6 heures. Leur effet est donc rapide mais limité dans le temps.

- les insulines d'action intermédiaires (ou insulines NPH) : combinaison d' insuline ou d'un analogue avec une protéine qui retarde son absorption. Leur action commence à agir 30 minutes après l'injection avec un effet persistant jusqu'à 12 heures.

- les analogues lents : insulines dont la structure a été modifiée pour ralentir fortement leur absorption et obtenir ainsi un effet prolongé et stable sur toute la journée. Ces analogues permettent de remplacer la sécrétion basale d'insuline lorsque celle-ci est défaillante.

- les mélanges d'insulines : combinaison d'une insuline intermédiaire et d'un analogue d'action rapide.

Limites

- L'instauration d'une insulinothérapie n'est pas anodine et nécessite d'informer correctement le patient et son entourage car il s'agit d'injections précises à effectuer à des moments clés au cours de

⁶⁴ Colette C.;Monnier L. L'insulinothérapie dans le diabète de type 2, de la théorie à la pratique. Elsevier Masson 2014, pp33-38, 51-56.

la journée. Les hypoglycémies dues à des erreurs dans les doses d'insuline administrées sont fréquentes avec ce traitement du fait de l'auto-administration.

-L'instauration de l'autosurveillance glycémique est indispensable afin de permettre au patient d'adapter ses doses d'insuline à administrer en fonction de la situation.

-L'insulinothérapie étant le traitement de dernier recours du diabète de type 2, il concerne des patients âgés qui présentent souvent de nombreuses complications neuropathiques associés à une fragilité cutané. Tout cela complique l'observance et l'administration-même des doses.

-La mise en place d'un traitement par insuline entraîne systématiquement une prise de poids avec un risque d'installation d'une spirale « infernale » avec des prise de poids et des augmentations de dose successives. L'insulinothérapie nécessite donc un renforcement des mesures diététiques pour éviter ce phénomène.

-La pratique d'une activité sportive nécessite une adaptation du schéma thérapeutique avant et après l'effort pour éviter aussi bien la survenue d'une hypoglycémie que d'une hyperglycémie ce qui complique encore la prise en charge du patient.

-L'insuline est administrée par voie parentérale et peut présenter, en fonction du schéma thérapeutique, une contrainte forte qui peut pousser le patient à l'inobservance.

III.3. La stratégie thérapeutique.⁶⁵

III.3.1. L'objectif glycémique :

Une fois le diagnostic posé, on fixe un objectif glycémique à atteindre défini par une valeur d'hémoglobine glyquée HbA1c, marqueur de l'hyperglycémie soutenue. L'HbA1c correspond à la part de l'hémoglobine qui voit se fixer une molécule de glucose à l'une de ses extrémités suivant une réaction de glycation. La normale de l'hémoglobine glyquée est située entre 4 à 6% et sa valeur est augmentée chez le diabétique. L'étude UKPDS⁶⁶ a démontré que le principal responsable du développement des complications diabétiques est l'hyperglycémie soutenue et que toute baisse de l'HbA1c est corrélée à long terme à une diminution du risque de complications. L'hémoglobine glyquée est aussi un marqueur de suivi très important du diabète car il permet de voir l'évolution de la glycémie sur 90 jours ce qui permet de mieux appréhender l'équilibre glycémique du patient et l'efficacité du traitement mis en place.

L'objectif du traitement est d'obtenir une baisse de l'HbA1c et donc une diminution des risques de développement de complications micro- et macroangiopathiques. La valeur d'HbA1c à atteindre doit être individualisée pour s'adapter au mieux au profil du patient. Il faut en particulier prendre en compte l'HbA1c de départ du patient, les comorbidités notamment cardio-vasculaires, l'âge ou encore l'existence de complications macro-vasculaires avancées (Tableau 6).

⁶⁵ Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandation émise par l'HAS en Janvier 2013. Accessible depuis le site de l'HAS :<http://www.has-sante.fr/portail/>

⁶⁶ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : ■ avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ■ ou avec des complications macrovasculaires évoluées ■ ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : ■ infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque ■ atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritonculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) ■ atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ■ artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ■ accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois)	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A ² et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

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

² Stades 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m², 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m², stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m² et 5 : < 15 ml/min/1,73 m²

Tableau 6: Objectifs glycémiques en fonction du profil du patient. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandation émise par l'HAS en Janvier 2013. Accessible depuis le site de l'HAS :<http://www.has-sante.fr/portail/>

III.3.2. La stratégie thérapeutique actuelle :

(Voir Annexe 1 p 163)

Avant toute prise en charge médicamenteuse, sauf cas sévères d'emblée, on met en place des règles hygiéno-diététiques qui prennent en compte le mode de vie du patient (activité professionnelle, vie de famille, rythme des repas) Quelques mois après l'instauration de ces mesures, on évalue leur efficacité *via* le dosage de l'hémoglobine glyquée. Si la valeur d'HbA1c est descendue au niveau de la valeur cible, cela signifie que les mesures hygiéno-diététiques ont été appliquées correctement et qu'elles suffisent, le recours à un traitement médicamenteux n'est donc pas requis pour le moment. Par contre, si l'objectif n'est pas atteint et que le taux d'HbA1c reste trop élevé, les règles hygiéno-diététiques peuvent être renforcées et si c'est insuffisant, le recours à un traitement médicamenteux doit être envisagé.

En première intention une monothérapie est mise en place en privilégiant le recours à la metformine car elle n'apporte pas de risque d'hypoglycémie et a prouvé son efficacité. En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine on a plutôt recours à un sulfamide hypoglycémiant et dans ce cas il est important de surveiller la survenue éventuelle d'une hypoglycémie. En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine **et** aux sulfamides hypoglycémians on peut utiliser un glinide qui présente un intérêt majeur : sa demi-vie courte ou un inhibiteur des alpha-glucosidases si le risque d'hypoglycémie est important.

En seconde intention, si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec une monothérapie basée sur la metformine on met en place une **bithérapie**. On privilégie alors l'association d'une metformine avec un sulfamide hypoglycémiant. Si il n'est pas possible d'utiliser un sulfamide hypoglycémiant 2 cas de figures se présentent alors :

-l'écart d'HbA1c avec l'objectif fixé est inférieur à 1% : on associe à la metformine soit un glinide si les repas sont pris de façon irrégulière, soit un inhibiteur des alphaglucosidases si le risque de survenue d'une hypoglycémie est important, soit une gliptine.

-l'écart d'HbA1c avec l'objectif est supérieur à 1% ou échec de la bithérapie classique : on associe alors à la metformine soit une insulinothérapie soit un incrétinomimétique si la personne est en situation d'obésité (IMC supérieure à 30), l'insuline pouvant entraîner une prise de poids qui accélère l'évolution du diabète.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint chez un patient sous sulfamide hypoglycémiant seul, on lui associera des molécules d'autres classes thérapeutiques en suivant le même schéma que pour la **bithérapie** sous metformine. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint pour un patient sous glinide ou inhibiteur des alphaglucosidases en monothérapie, on aura recours directement à l'insulinothérapie.

Si on est toujours en situation d'échec avec plusieurs combinaisons possibles de bithérapie, on instaure une **trithérapie** en ajoutant un antidiabétique oral supplémentaire à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant. Le choix sera adapté au patient et se portera sur une classe de médicaments qu'il n'a jamais testé. Si les résultats ne sont pas satisfaisants ou en cas d'intolérance il est possible de changer ce troisième médicament par un autre issu d'une autre classe.

En cas de nouvel échec, si l'écart d'HbA1c avec l'objectif est supérieur à 1%, on associera plutôt un incrétinomimétique ou directement une insulinothérapie. L'insulinothérapie est toujours associée à la prise de metformine qui potentialise l'action de l'insuline et a un effet positif sur le contrôle du poids du patient. Le maintien des autres antidiabétiques pris par le patient se fera en fonction du schéma insulinique choisi et de l'utilité ou non de leur maintien pour atteindre l'objectif glycémique. Il existe de nombreux schémas d'administration possibles choisis en fonction de l'activité insulinosécrétoire résiduelle et de l'objectif glycémique du patient. On peut avoir soit une administration ponctuelle d'insuline aux moments clés de la journée (insuline rapide pour les repas

par exemple) ou alors la mise en place d'un schéma basal-bolus c'est à dire une association d'insuline lente (insuline basale) avec des insulines rapides (administrées avant les repas). Ce schéma-ci permet de mimer l'activité du pancréas et est instauré en dernier recours lorsque le pancréas du patient n'est plus fonctionnel.

Suite au retrait successif ces dernières années de plusieurs spécialités utilisées dans la prise en charge du diabète de type 2 et en particulier la classe des glitazones en 2011 et le benfluorex en 2009, l'arsenal thérapeutique disponible s'est retrouvé grandement réduit. La metformine est actuellement à la base de la prise en charge car elle a prouvé son efficacité et son innocuité vis à vis de la fonction endocrine pancréatique. Cependant la metformine seule présentent des contre-indications rénales et hépatiques qui concernent souvent les personnes âgées, cibles principales du diabète de type 2. De plus, elle ne suffit pas toujours pour atteindre l'objectif glycémique fixé et les autres spécialités utilisées bien que relativement efficaces sont pour la plupart dotées de contraintes en termes de schéma de prise ou d'effets indésirables (risque d'hypoglycémie en particulier) et sont parfois la cause de modifications du mode de vie du patient qui rajoutent du stress au patient. Tout cela complique l'observance du traitement par le patient et donc son efficacité réelle. Pire, pour les cas les plus avancés, seul le recours à l'insulinothérapie est efficace pour contrôler la glycémie du patient avec toutes les conséquences et contraintes causées par ce type de traitement.

L'arrivée de nouveaux médicaments qui apporteraient de la variété à la prise en charge apparaît donc comme une nécessité. La canagliflozine avec son mécanisme d'action inédit s'inscrit dans cette lignée ; en effet, elle bloque la réabsorption rénale du glucose et ce faisant augmente la quantité de glucose évacuée par voie urinaire et entraîne une baisse de la glycémie. Ce mécanisme permet non seulement une amélioration de l'indice glycémique mais entraîne aussi une perte de poids modérée et donc une diminution de la résistance périphérique à l'insuline, tout cela sans action sur la fonction endocrine pancréatique.

IV/ Les inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT-2) :le cas de la canagliflozine.

IV.1 Circonstances de découverte.

En vue de découvrir de nouveaux mécanismes pour la prise en charge du diabète de type 2, la recherche a récemment ciblé le rein qui joue un rôle actif dans le maintien d'une glycémie élevée chez le diabétique. Comme vu précédemment les co-transporteurs SGLT-2 présents uniquement au niveau du tubule contourné proximal sont responsables de 90% de l'activité de réabsorption rénale du glucose et ils sont sur-exprimés chez le diabétique, ce qui participe au maintien de l'hyperglycémie soutenue du diabétique. La recherche s'est donc orientée sur des molécules capables d'inhiber sélectivement l'action des SGLT-2 ce qui aurait pour effet de limiter les capacités de réabsorption du glucose au niveau rénal et donc de permettre *in fine* une amélioration du profil glycémique des malades.⁶⁷ La conception de molécules potentiellement inhibitrices des SGLT-2 a pour point de départ la phlorizine, un inhibiteur non-sélectif des cotransporteurs SGLT, découverte en 1835 suite à son extraction à partir de l'écorce d'un pommier (*Malus* sp, famille des *Rosaceae*). En terme de structure, la phlorizine est un hétéroside constitué d'un glucose et d'une dihydrochalcone (ou phlorétine) reliés entre eux par une liaison O-osidique.⁶⁸ (Figure 41)

⁶⁷ Malhotra A.;Kudiyar S.;Gupta A. K.;Kudiyar R. P.;Malhotra P. Sodium glucose co-transporters inhibitors, a new class of old drugs. International journal of applied and basic medical research, Sep-Dec 2015, p161-163.

⁶⁸ Ehrenkranz J.R.; Lewis N.G.; Kahn C.R.; Roth J. Phlorizin :a review. Diabete metabolism research and review, Janvier-Fevrier 2005. p31-38.

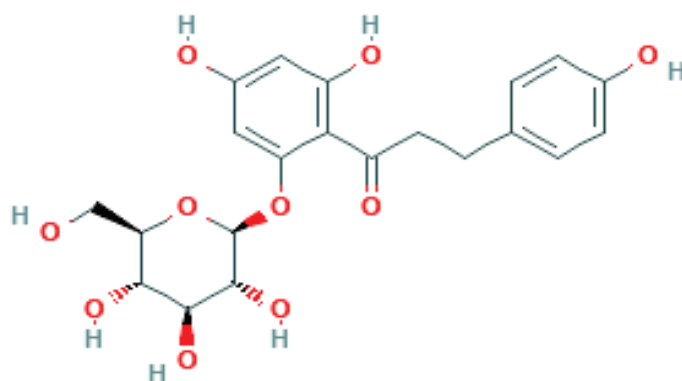


Figure 41: Structure de la phlorizine. Base de données de molécules du NCBI (page consultée le 28/11/2016).
Adresse URL : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

En 1886, le diabétologue Joseph Vas Mering est le premier à décrire les effets pharmacologiques de la phlorizine, en constatant l'apparition d'une glycosurie chez des animaux sains après son ingestion. Des tests effectués sur des animaux rendus diabétiques par pancréatectomie dans les années 1980 ont ensuite prouvé la capacité de la phlorizine à améliorer le profil glycémique chez 90% de ces animaux. Cela s'explique par l'effet inhibiteur de la phlorizine sur les co-transporteurs SGLT-1 et SGLT-2 responsables à la fois d'une diminution de l'absorption intestinale du glucose et d'une augmentation de l'excrétion urinaire du glucose. La phlorizine est entièrement filtrée par le glomérule et excrétée massivement par les urines ce qui semble indiquer que le site d'action de la phlorizine est située sur la partie luminale des cotransporteurs SGLT.⁶⁹

La phlorizine présente une affinité forte pour les cotransporteurs SGLT, permise par son analogie de structure avec le glucose : elle est ainsi capable d'interagir avec le site de fixation/translocation des

⁶⁹ Interaction of the Sodium/Glucose Cotransporter (SGLT) 2 Inhibitor Canagliflozin with SGLT1 and SGLT2 : Inhibition Kinetics, Sidedness of Action, and Transporter-Associated Incorporation Accounting for its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Features. Ryuichi Ohgaki et al. The journal of pharmacology and experimental therapeutics. Juillet 2016 p94-102.

saccharides situé à l'entrée des SGLT. La phlorizine via sa partie aglycone est aussi capable d'interagir avec un site d'action situé à l'extérieur du co-transporteur, ce qui explique sa plus forte affinité pour les SGLT que le glucose seul et sa capacité à bloquer sa réabsorption.⁷⁰

Cependant la phlorizine n'a pu faire l'objet d'une expérimentation clinique chez l'homme et ce pour trois raisons. Tout d'abord la phlorizine n'est pas sélective vis à vis des SGLT-2 ; elle agit aussi bien sur les SGLT-1 que sur les SGLT-2. Or les SGLT-1 sont massivement exprimés au niveau intestinal où ils participent à l'absorption du glucose alimentaire. En bloquant la réabsorption intestinale du glucose la phlorizine est responsable d'un grand nombre d'effets indésirables trop contraignants pour une utilisation chez l'Homme (diarrhées, déshydratation, syndrome de malabsorption notamment). La phlorizine présente également une biodisponibilité par voie orale très faible du fait d'une mauvaise absorption intestinale et de sa dégradation enzymatique par les β -glucosidases intestinales. Il faudrait donc en administrer une quantité bien trop importante pour observer un effet thérapeutique chez l'Homme.⁷¹ De plus la métabolisation de la phlorizine libère de la phlorétine qui est un inhibiteur puissant des transporteurs GLUT-1 ce qui a pour conséquence de perturber le processus de captage du glucose par les tissus.⁷²

La phlorizine a néanmoins eu un rôle très important en servant entre autres de modèle de base pour le développement d'une nouvelle classe d'antidiabétiques : les inhibiteurs de SGLT-2 ou gliflozines. Parmi ceux-ci on retrouve la canagliflozine dont la commercialisation est d'ores et déjà autorisée dans plusieurs pays en particulier aux Etats-Unis depuis mars 2013 et au Canada depuis mai 2014. Dans ces pays la canagliflozine est indiquée dans la prise en charge du diabète de type 2 lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne sont plus suffisantes, seule ou en association avec d'autres antidiabétiques. La canagliflozine est commercialisée soit seule (comprimés dosés à 100mg et 300mg de canagliflozine, nom commercial INVOKANA[®]), soit combiné à la metformine

⁷⁰ Ehrenkranz J.R.; Lewis N.G.; Kahn C.R.; Roth J. Phlorizin :a review. Diabetes Metab Res Rev. Janvier-Février 2005, p31-38.

⁷¹ Kaushal S.;Singh H.;Thangaraju P.;Singh J.. Canagliflozin:a novel SGLT2 inhibitor for type 2 diabete mellitus. North american journal of medical sciences, mars 2014.

⁷² Choi C-I. Sodium-Glucose cotransporters 2 (SGLT2) inhibitors from natural products :discovery of next-generation antihyperglycemic agents. Molecules, août 2016.

(comprimé dosés à 50 ou 150mg de canagliflozine et 500 ou 1000mg de metformine, nom commercial VOKANAMET^R).⁷³

Le CHMP européen (committee for medicinal products for human use) a rendu un avis positif en septembre 2013 en vue d'un AMM européen de la canagliflozine pour la prise en charge du diabète de type 2 aussi bien en monothérapie qu'en association avec un ou plusieurs autres antidiabétiques.⁷⁴

La commission de transparence de l'HAS a rendu son avis concernant l'inscription de l'Invokana^R et du Vokanamet^R à la liste des médicaments remboursables en Novembre 2014. Dans celui-ci elle estime que la canagliflozine présente un rapport bénéfice/risque important en vue de la prise en charge du diabète de type 2 dans le cadre d'une bithérapie avec la metformine ou d'une trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant et un rapport bénéfice/risque modéré en association avec la metformine et l'insuline. Elle estime cependant que l'amélioration du service médical rendu dans ce cadre est inexistant du fait de l'absence de données concernant la tolérance à long terme de la canagliflozine et de l'absence de preuves concernant sa non-infériorité vis à vis de la sitagliptine pour le dosage à 100mg.⁷⁵

Cependant plusieurs études publiées récemment ont relancé le débat sur la place de la canagliflozine dans la prise en charge du diabète non-insulinodépendant. En effet il a été démontré que la canagliflozine permet non seulement d'assurer un meilleur contrôle des paramètres glycémiques du patient mais qu'elle est aussi responsable d'une perte de poids rapide et non-négligeable grâce à la fuite urinaire de glucose dont elle est responsable, ce qui est très intéressant lorsque l'on cherche à freiner l'évolution de la maladie. L'association canagliflozine/metformine tout particulièrement semble très intéressante dans ce cadre, à tel point qu'aux Etats-Unis, la Food And Drug Administration (FDA) a décidé d'étendre l'indication du Vokanamet^R pour l'inclure dans l'arsenal

⁷³ Janssen Research and Development LCC. Canagliflozin as an adjunctive treatment to diet and exercise alone or co-administered with other antihyperglycemic agents to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. Approuvé en décembre 2012 par la US Food and Drug Administration, p12-13.

⁷⁴ Invokana, EPAR summary for the public. European medicines agency, 2013.

⁷⁵ Avis de la commission de transparence du 05 Novembre 2014, consulté sur le portail de l'HAS le 16 mars 2017. Adresse URL : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1776989/fr/invokana-canagliflozine.

thérapeutique de premier intention pour le diabète de type 2 et ce quelle que soit la situation glycémique (valeur d'HbA1c) du patient.⁷⁶

⁷⁶ U.S. FDA Expands Indication of INVOKAMET® (canagliflozin/metformin HCl) to Include First-Line Treatment of Adults with Type 2 Diabetes, 24 mai 2016. Consulté sur le site PR Newswire le 12 avril 2017. Adresse URL : <http://www.prnewswire.com/>

IV.2 La canagliflozine.

IV.2.1. Relations structure-activité.

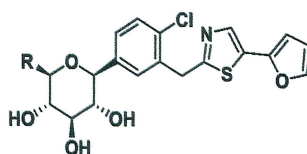
D'après le modèle conceptuel qu'est la phlorizine on a identifié trois éléments clés qui déterminent l'activité des inhibiteurs des co-transporteurs sodium/glucose : le sucre, la structure de l'aglycone et le type de liaison reliant les deux parties de l'hétéroside.

- Le sucre interagit avec le site de fixation/translocation du glucose situé à l'entrée du cotransporteur et des sucres de structures différentes ne vont pas pouvoir interagir de la même façon avec ce site d'action. Différents sucres n'ont donc pas la même affinité pour le site de fixation/translocation des SGLT ce qui impacte l'activité inhibitrice de l'ensemble de la molécule vis à vis des SGLT. On note en particulier que le remplacement du glucose par un galactose augmente l'affinité pour les SGLT-1 et -2. A l'inverse un aglycone seul, sans partie osidique, exerce un effet inhibiteur 3 fois moins puissant que la phlorizine.⁷⁷ La substitution en position 6 du sucre influe également de façon importante sur la capacité d'interaction du sucre avec sa cible. D'après l'étude menée par Park et son équipe⁷⁸ l'activité inhibitrice la plus importante est observée avec des hétérosides présentant une chaîne courte portant une fonction alcool sur le carbone 6 du glucose. (IC_{50} de 1,75nM pour la molécule portant un groupement -hydroxy-methyl, voir tableau 7). La fonction alcool est essentielle à l'interaction avec la cible et sa suppression entraîne une baisse importante de l'activité inhibitrice de la molécule (IC_{50} de 7,01nM pour un composé déshydroxylé, voir tableau 7). L'encombrement stérique joue aussi un rôle très important, confirmé par la faible activité inhibitrice de composés porteurs de chaînes volumineuses ; la présence d'un groupement -vinylalcool par exemple, que ce soit en avant ou en arrière de la molécule, entraîne une chute drastique de l'activité inhibitrice avec des valeurs d' IC_{50} atteignant respectivement 54,8nM et 54,9nM.

⁷⁷ Hummel C. S.; Lu C.; Liu J.; Ghezzi C. and al. Structural selectivity of human SGLT inhibitors. American Journal of Physiology-Cell Physiology. Janvier 2012, pC373-C382.

⁷⁸ Park E.; Kong Y.; Lee J.S.; Lee S.; Lee J. Exploration of SAR regarding glucose moiety in novel C-aryl glucoside inhibitors of SGLT-2. Bioorganic and medicinal chemistry letters. Décembre 2010, p742-746.

Table 1
In vitro inhibitory activity against hSGLT2



Compound	R	hSGLT2 IC ₅₀ (nm)	Compound	R	hSGLT2 IC ₅₀ (nm)
1 Dapagliflozin	—	0.49 ± 0.04	23		10.6
29		7.01	31		9.55
5		1.75	22		23.5
32a		13.5	39		68.7
32b		23.8	40		30.9
33a		54.9	25		18.6
33b		54.8	41		31.9
34		20.8	30		1450

Tableau 7: Activité inhibitrice vis à vis des SGLT-2 en fonction de la substitution en 6 du glucose. D'après 77.

- La liaison carbone-carbone existante entre le glucose et l'aglycone de la canagliflozine en lieu et place de la liaison C-O de la phlorizine lui confère une stabilité plus forte et améliore grandement sa biodisponibilité par voie orale en minimisant l'impact des β -glucosidases sur sa dégradation. On supprime ainsi les effets délétères de la phlorétine sur les transporteurs GLUT-1.⁷⁹

De plus, d'après Iskandar et son équipe, les C-glucosides auraient une plus forte sélectivité pour les SGLT-2 que les O-glucosides.⁸⁰

- La présence d'un thiophène et d'un cycle benzénique porteur d'un fluor au niveau de l'aglycone de la canagliflozine lui confèrent une plus grande affinité pour le site d'action secondaire sur les

⁷⁹ Malhotra A.;Kudiyar S.;Gupta A. K.;Kudiyar R. P.;Malhotra P. Sodium glucose co-transporters inhibitors, a new class of old drugs. International journal of applied and basic medical research. Sep-Dec 2015, p161-163.

⁸⁰ Iskandar I.; Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors :an emerging new class of oral antidiabetic drug. Diabete, obesity and metabolism. Décembre 2008, p79-88.

canaux SGLT-2, augmentant la sélectivité de la canagliflozine pour ce type de transporteur. Cette structure apporte également une plus grande stabilité métabolique à la molécule.⁸¹

En résumé la canagliflozine (Figure 42) présente à la fois une bonne stabilité métabolique grâce à son cycle thiophène et sa liaison C-osidique ainsi qu'une activité inhibitrice forte vis à vis des SGLT-2 ($IC_{50}=4,4nM$) grâce à la fonction hydroxyméthyl et son analogie de structure avec le glucose. La canagliflozine possède également une forte spécificité d'action pour les SGLT-2 *via* la structure de sa partie aglycone et la liaison C-osidique ; elle est en effet 250 fois plus sélective vis à vis des SGLT-2 que des SGLT-1.⁸²

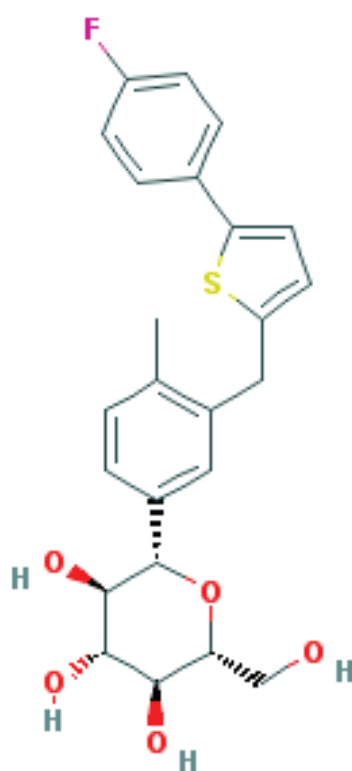


Figure 42: Structure de la canagliflozine. Base de données de molécules du NCBI (page consultée le 28/11/2016).
Adresse URL : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

⁸¹ Song K.; Lee S.H.; Kim M.J. et al. Synthesis and SAR of thiazolmethylphenyl glucosides as novel C-aryl glucoside SGLT-2 inhibitors. ACS medicinal chemistry letters. 2011, p182-187.

⁸² Nauck M.A. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Dovepress, 2014. p1335-1380.

IV.2.2. Propriétés pharmacologiques.

Les cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) localisés dans les tubules contournés proximaux sont responsables de l'essentiel de l'activité de réabsorption rénale du glucose. Le glucose présent dans la lumière tubulaire après filtration glomérulaire est réabsorbé via un mécanisme de transport actif secondaire à la formation d'un gradient de concentration en sodium entre la lumière tubulaire et l'intérieur de la cellule rénale. Le glucose sort ensuite de la cellule tubulaire et retourne dans la circulation par un mécanisme de diffusion facilitée via les transporteurs GLUT-2. (Figure 43)

Il est à noter que le gène codant pour les SGLT-2 est sur-exprimé chez les diabétiques ce qui participe au maintien de l'hyperglycémie chronique.

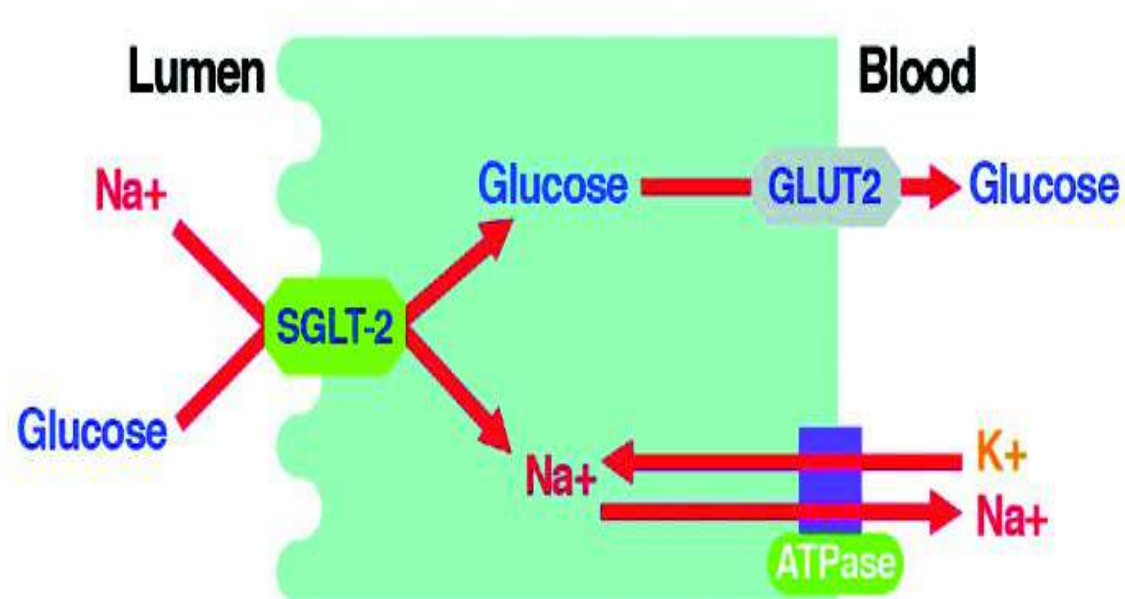


Figure 43: Mécanisme de la réabsorption rénale du glucose par les SGLT2. Chao E. C.; SGLT-2 inhibitors :a new mechanism for glycémic control. American diabete association, Jan 2014.

La canagliflozine inhibe de façon compétitive les cotransporteurs SGLT-2 ce qui a pour conséquence de diminuer les capacités de réabsorption du glucose au niveau rénal, attesté par l'abaissement important du seuil rénal de réabsorption du glucose (RTg). (Figure 44) On observe alors une augmentation de l'excrétion urinaire du glucose et par voie de conséquence une diminution du taux plasmatique de glucose.

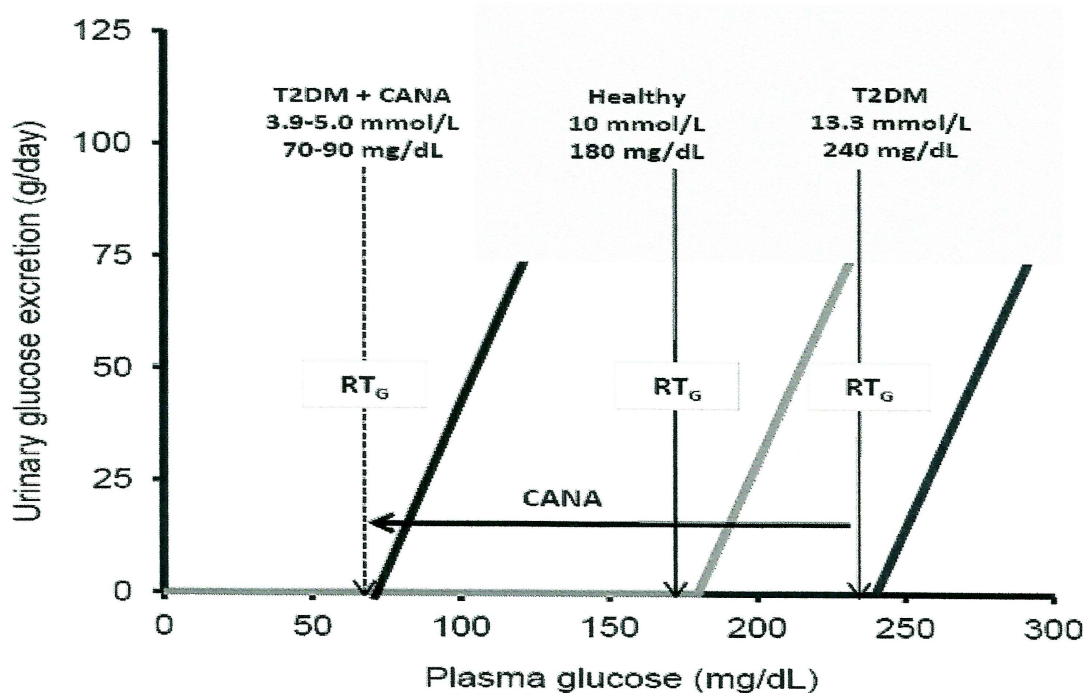


Figure 44: Impact de la canagliflozine sur le seuil de réabsorption du glucose chez le diabétique de type 2. Janssen Research and Development LCC. Canagliflozin as an adjunctive treatment to diet and exercise alone or co-administered with other antihyperglycemic agents to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. Approuvé en décembre 2012 par la US Food and Drug Administration, p19.

L'élévation de la glycosurie se traduit par une perte calorique estimée à 4 kilo-calories/gramme de glucose qui peut avoir pour conséquence une perte de poids modérée. Le renforcement de la glycosurie a également pour effet d'augmenter la diurèse osmotique et donc de diminuer la volémie et la pression artérielle systolique.

Il est à noter que le mécanisme d'action de la canagliflozine est indépendant de celui de l'insuline, elle exerce son action aussi bien sur les patients ayant une fonction β -pancréatique encore active que chez les patients présentant un stade de diabète avancé avec insuffisance pancréatique.

La canagliflozine est également un inhibiteur peu puissant des cotransporteurs SGLT-1 présents essentiellement au niveau intestinal. Leur inhibition a pour conséquence une diminution de l'absorption intestinale du glucose provenant de l'alimentation et donc une diminution du pic de glycémie post-prandial, sans que cela n'entraîne de syndrome de malabsorption du glucose. Cet effet est constaté uniquement suite à la prise d'une dose de canagliflozine importante, supérieure à

200mg, et on suppose que l'inhibition des SGLT-1 intestinaux est essentiellement due au pic transitoire de concentration en canagliflozine dans la lumière intestinale avant l'absorption de la molécule.⁸³

IV.2.3. Propriétés pharmacocinétiques

IV.2.3.a. Absorption et distribution.

La canagliflozine est absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal avec une biodisponibilité par voie orale d'environ 65%. Il a été démontré que l'alimentation n'influe pas sur l'absorption de la canagliflozine qui peut donc être prise au moment des repas. Cependant la canagliflozine ayant un effet positif sur l'excursion glycémique post-prandiale il est plutôt recommandé de la prendre avant le premier repas de la journée.⁸⁴

Suite à une prise unique de 100mg ou de 300mg de canagliflozine, la canagliflozine est rapidement absorbée et la concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 à 2 heures.(Tableau 8)

Pour un éventail de doses allant de 25mg à 1600mg de canagliflozine, l'aire sous la courbe (AUC) augmente de façon dose-dépendante. La concentration maximale (C_{max}) quant à elle augmente de façon dose dépendante jusqu'à 1200mg puis connaît un plateau jusqu'à la dose maximale testée de 1600mg.

⁸³ Stenlöf K.; Cefalu WT.; Kim KA. et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*, 2013. p372-82.

⁸⁴ Devineni D.; Polidori D. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamic, and drug-drug interaction profile of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clinical pharmacokinetics*, Octobre 2015.

Parameter	100 mg			300 mg		
	N	Mean (SD)	%CV	N	Mean (SD)	%CV
Single Dose						
t_{max} , h ^a	33	1.50 (1.00 - 5.00)	-	178	1.98 (0.98 - 6.00)	-
C_{max} , ng/mL	33	1,059 (274)	25.9	178	2,792 (760)	27.2
AUC_{∞} , ng.h/mL	28	6,818 (1,542)	22.6	176	22,953 (5,633)	24.5
Multiple Dose						
t_{max} , h ^a	38	1.00 (1.00 - 4.00)	-	114	1.42 (1.00 - 6.00)	-
C_{max} , ng/mL	38	1,029 (221)	21.5	114	3,148 (866)	27.5
AUC_{24h} , ng.h/mL	38	6,247 (1,196)	19.1	114	22,612 (5,051)	22.3

CV = coefficient of variation
^a Median (range)

Tableau 8: Paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine suite à une administration simple ou multiple de 100mg ou 300mg de canagliflozine. Janssen Research and Development LCC. Canagliflozin as an adjunctive treatment to diet and exercise alone or co-administered with other antihyperglycemic agents to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. Approuvé en décembre 2012 par la US Food and Drug Administration, p23.

L'état d'équilibre est atteint après 4 à 5 jours de traitement pour des doses de 100mg et 300mg à une prise par jour. La canagliflozine ne présente pas de profil pharmacocinétique temps-dépendant et on a constaté une augmentation de l'aire sous la courbe (AUC) de 36% après 7 jours de traitement.

Le volume moyen de distribution de la canagliflozine à l'équilibre après administration intraveineuse est de 119L ce qui suggère une distribution tissulaire importante de la molécule. La canagliflozine se lie fortement aux protéines plasmatique et en particulier à l'albumine et à l'alpha-1-glycoprotéine avec une fixation avoisinant les 99%.

Il est à noter que les paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine sont semblables chez le sujet sain et chez le diabétique de type 2.

De plus il est intéressant de noter que la canagliflozine peut être prise en charge par deux systèmes d'efflux impliqués dans les mécanismes de multi-résistance aux médicaments : la glycoprotéine P (P-gp) et le transporteur BCRP (breast cancer resistance protein).

IV.2.3.b. Métabolisation.⁸⁵

La O-glucuronidation est la voie d'élimination métabolique majeure de la canagliflozine. Elle est transformée par les UDP-glycosyltransferase (UGT) de type 1A9 et 2B4 en deux métabolites : le

⁸⁵ Devineni D.; Polidori D. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamic, and drug-drug interaction profile of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. Clinical pharmacokinetics, Octobre 2015.

O-glucuronide M5 et le O-glucuronide M7. Ces métabolites représentent environ 30% de la canagliflozine totale (canagliflozine et dérivés) retrouvée dans le sang 12 heures après l'administration. Ils sont hautement hydrosolubles, inactifs chimiquement et n'ont aucun impact sur l'activité des transporteurs SGLT-1 et SGLT-2. De plus aucune action toxicologique n'a été rapportée après des tests sur des mammifères.

La métabolisation oxydative *via* les CYP3A4 entraîne la formation d'un métabolite mineur M9. Cette voie a un rôle mineur dans le métabolisme de la canagliflozine chez l'homme et le métabolite produit représente moins de 4% de la canagliflozine totale.

Aucune action inhibitrice ou inductrice de la canagliflozine ou d'un de ses dérivés n'est constatée sur les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 2B6, 2C8, 2C9, 3A4) lorsque la canagliflozine a été administrée à des doses bien supérieures aux doses thérapeutiques.

IV.2.3.c. Elimination.⁸⁶

Suite à une prise orale de canagliflozine marquée au carbone¹⁴ chez des sujets sains, 60,4% de la dose administrée est retrouvée dans les fèces majoritairement sous forme inchangée (41,5% de la dose excrétée par voie fécale) mais aussi sous forme de métabolites hydroxylés et de O-glucuronides (respectivement 7,0% et 3,2% des éléments excrétés par cette voie). Environ 32,5% de la dose administrée est éliminée par les urines, essentiellement sous forme de métabolites O-glucuronides : 13,3% sous forme de dérivé M5 et 17,2% sous forme de dérivé M7. Moins de 1% de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines.

La demi-vie d'élimination $t_{1/2}$ de la canagliflozine est de respectivement 10,6 heures et 13,1 heures pour des doses de canagliflozine de 100mg et 300mg.

⁸⁶ Devineni D.; Polidori D. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamic, and drug-drug interaction profile of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. Clinical pharmacokinetics, Octobre 2015.

IV.2.3.d. Populations particulières.

Insuffisance rénale⁸⁷: Une étude ouverte a permis de nous renseigner sur les paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine chez les insuffisants rénaux. Cette étude consistait en la prise d'une dose unique de 200mg de canagliflozine chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale. L'étude a inclus 8 sujets présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ClCr supérieure ou égale à 80 mL/min), 8 sujets présentant une insuffisance rénale légère (ClCr située entre 50 et 80 mL/min), 8 sujets présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr située entre 30 et 50 mL/min), 8 sujets présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr inférieure à 30 mL/min) et enfin 8 sujets en situation d'insuffisance rénale terminale avec hémodialyse.

On a constaté une élévation de la Cmax de 13% chez les insuffisants rénaux légers et de 29% chez les insuffisants rénaux modérés et les insuffisants rénaux sévères par rapport aux sujets sains. Compte tenu de l'élévation modérée de la Cmax chez les insuffisants rénaux légers, il en a été conclu que la canagliflozine pouvait être utilisée à des doses standards (100 ou 300 mg) pour ces patients. Par contre pour les patients dont la ClCr est inférieure à 60 mL/min, il est conseillée de maintenir la canagliflozine à la dose de 100 mg et ce uniquement si la molécule est bien supportée notamment au niveau du risque d'hypovolémie. Par contre un traitement par canagliflozine ne doit pas être instauré ou poursuivi chez des insuffisants rénaux sévères ou en phase terminale en raison d'un risque de surdosage à cause du risque d'hypovolémie que cela entraîne.

Insuffisance hépatique⁸⁸: Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée la Cmax et l'AUC de la canagliflozine sont augmentées pour atteindre des valeurs respectivement 7% et 11% supérieures à celles constatées chez les sujets normaux. Cependant ces écarts ne sont pas considérés comme significatifs sur un plan clinique et aucun ajustement de la posologie n'est donc

⁸⁷ Devineni D.;Curtin C.R. ;Marbury T.C.;Smith et al. Effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. Clinical therapeutics, Mars 2015.

⁸⁸ Devineni D.;Curtin C.R. ;Marbury T.C.;Smith et al. Effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. Clinical therapeutics, Mars 2015.

recommandé chez ces patients. Il est à noter que l'impact d'une insuffisance hépatique sévère sur la cinétique de la canagliflozine n'a pas été évaluée et la canagliflozine n'est donc pas recommandée chez ces patients faute de connaissances suffisantes.

Influence du poids, de l'âge, du sexe et de l'ethnie⁸⁹: L'analyse globale des paramètres pharmacocinétiques de l'ensemble des sujets ayant participé aux essais cliniques de phase 1, 2 et 3 (soit 1616 sujets) indique que les variations d'âge, de sexe, de poids, d'IMC et le polymorphisme de l'UGT1A9 n'ont pas d'impact significatif sur les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine.

IV.2.4.Interactions médicamenteuses

IV.2.4.a. Interactions pharmacodynamiques.⁹⁰

En raison de son mécanisme d'action, la canagliflozine peut entraîner une déshydratation avec pour conséquence éventuelle la survenue d'une hypovolémie avec hypotension. De ce fait le recours à des médicaments diurétiques en concomitance avec la canagliflozine nécessite des précautions particulières et une surveillance adaptée du patient.

L'association de la canagliflozine avec un insulinosécréteur ou son utilisation comme traitement adjuvant à une insulinothérapie majeure le risque de survenue d'une hypoglycémie iatrogène. Une adaptation de la posologie peut alors être nécessaire.

IV.2.4.b. Interactions pharmacocinétiques.⁹¹

-Effets des autres médicaments sur la canagliflozine: Certains inducteurs enzymatiques sont susceptibles de renforcer l'activité des UGT et donc de renforcer la dégradation enzymatique de la canagliflozine. On note en particulier une baisse significative de l'AUC et de la Cmax de la

⁸⁹ Endocrinologic and metabolic drugs advisory committee. Canagliflozin as an adjunctive treatment to diet and exercise alone and co-administred with other antihyperglycemic agents to improve glycemic control in adults with type 2 diabete mellitus. Préparé par Janssen research and development LLC, Janvier 2013.

⁹⁰ Résumé des caractéristiques du produit Invokana, accessible en ligne depuis le site de la commission europeenne, département santé :<http://ec.europa.eu/health/> (page visitée le 01/12/2016)

⁹¹ Monographie du produit Invokana (comprimés de canagliflozine). Édité par le laboratoire Janssen, août 2016, p24-28.

canagliflozine en cas d'administration conjointe de rifampicine à 600mg par jour pendant 8 jours.

(Tableau 9)

En cas de prise simultanée de canagliflozine avec un médicament inducteur des protéines UGT, il peut donc être nécessaire de passer la dose journalière de canagliflozine de 100mg à 300mg. Cependant cela n'est possible que pour les patients présentant un débit de filtration glomérulaire supérieur à 60mL/min et l'augmentation de la posologie nécessitera l'instauration d'une surveillance stricte de la glycémie à cause de la majoration du risque d'hypoglycémie. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique on privilégiera plutôt le recours à une autre classe d'antidiabétique si le patient a déjà un traitement impliquant un inducteur enzymatique et ce afin d'éviter la survenue d'effets indésirables graves liés à une possible hypovolémie.

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance ¹	Dose de canagliflozine ¹	Rapport des moyennes géométriques (rapport avec/sans le médicament administré en concomitance) Aucun effet = 1,0		Commentaires cliniques
			ASC ² (IC à 90 %)	C _{max} (IC à 90 %)	
Rifampicine	600 mg une fois par jour pendant 8 jours	300 mg	0,49 (0,44; 0,54)	0,72 (0,61; 0,84)	Il faut envisager d'augmenter la dose d'INVOKANA [®] à 300 mg une fois par jour chez les patients qui tolèrent INVOKANA [®] à 100 mg une fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Phénytoïne, phénobarbital, barbituriques, carbamazépine, ritonavir, éfavirenz ou millepertuis commun		s.o. ³			Il faut envisager d'augmenter la dose d'INVOKANA [®] à 300 mg une fois par jour chez les patients qui tolèrent INVOKANA [®] à 100 mg une fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

¹ Dose unique, sauf indication contraire.

² ASC_{inf} pour les médicaments administrés en dose unique et ASC_{24h} pour les médicaments administrés en doses multiples.

³ s.o. = sans objet

Tableau 9: Effets d'inducteurs des enzymes UGT et des transporteurs de médicaments sur l'exposition systémique à la canagliflozine. Monographie de produit :Invokana, comprimés de canagliflozine. Janssen Inc août 2016, p26.

L'impact de molécules d'intérêt a également été évalué. La ciclosporine connue pour son action inhibitrice sur la glycoprotéine-P (une protéine de transport transmembranaire dont la canagliflozine est un substrat), le probénécide, un inhibiteur des enzymes UGT, ainsi que diverses molécules d'usage courant et susceptibles d'être prises en concomitance avec la canagliflozine (hydrochlorothiazide, éthinylestradiol, lévonorgestrel, metformine). Il en résulte qu'aucune de ces molécules n'entraîne de modification des paramètres pharmacocinétiques de la canagliflozine. Ils peuvent donc être pris simultanément sans nécessiter d'ajustement posologique. (Tableau 10)

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance ¹	Dose de canagliflozine ¹	Rapport des moyennes géométriques (rapport avec/sans le médicament administré en concomitance) Aucun effet = 1,0		Commentaires cliniques
			ASC ² (IC à 90 %)	C _{max} (IC à 90 %)	
Cyclosporine	400 mg	300 mg une fois par jour pendant 8 jours	1,23 (1,19; 1,27)	1,01 (0,91; 1,11)	Aucun ajustement posologique requis pour INVOKANA [®] (canagliflozine)
Éthinylestradiol et lévonorgestrel	0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel	200 mg une fois par jour pendant 6 jours	0,91 (0,88; 0,94)	0,92 (0,84; 0,99)	Aucun ajustement posologique requis pour INVOKANA [®]
Hydrochlorothiazide	25 mg une fois par jour pendant 35 jours	300 mg une fois par jour pendant 7 jours	1,12 (1,08; 1,17)	1,15 (1,06; 1,25)	Aucun ajustement posologique requis pour INVOKANA [®]
Metformine	2 000 mg	300 mg une fois par jour pendant 8 jours	1,10 (1,05; 1,15)	1,05 (0,96; 1,16)	Aucun ajustement posologique requis pour INVOKANA [®]
Probenécide	500 mg deux fois par jour pendant 3 jours	300 mg une fois par jour pendant 17 jours	1,21 (1,16; 1,25)	1,13 (1,00; 1,28)	Aucun ajustement posologique requis pour INVOKANA [®]

Tableau 10: Effet de certains médicaments administrés en concomitance sur l'exposition systémique à la canagliflozine. Monographie de produit :Invokana, comprimés de canagliflozine, Janssen Inc août 2016, p25.

-Effets de la canagliflozine sur les autres médicaments : (Tableau 11) La canagliflozine ne modifie pas l'activité des cytochromes hépatiques et en particulier celle des cytochromes CYP3A4 et CYP2C9. Elle n'a donc pas d'impact significatif sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments métabolisés par ces enzymes (éthinylestradiol, lévonorgestrel, simvastatine pour le CYP3A4 ; hydrochlorothiazide, paracétamol, warfarine pour le CYP2C9).

Par contre la canagliflozine exerce une action inhibitrice modérée sur la glycoprotéine-P. Ce faisant

elle peut modifier l'activité des molécules substrats de cette protéine. La digoxine en particulier voit son AUC augmentée de 20% avec une majoration de 36% de la C_{max} suite à l'inhibition de la P-gp par la canagliflozine. La prise concomitante de ces deux molécules nécessite donc une surveillance particulière compte tenu de la fenêtre thérapeutique très étroite de la digoxine.

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance ¹	Dose de canagliflozine ¹	Rapport des moyennes géométriques (rapport avec/sans les médicaments administrés en concomitance) Aucun effet = 1,0			Commentaires cliniques
				ASC ² (IC à 90 %)	C _{max} (IC à 90 %)	
Digoxine	0,5 mg une fois par jour le premier jour, puis 0,25 mg une fois par jour pendant 6 jours	300 mg une fois par jour pendant 7 jours	digoxine	1,20 (1,12; 1,28)	1,36 (1,21; 1,53)	Les patients qui prennent INVOKANA® en concomitance avec la digoxine doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée.
Éthinylestradiol et lévonorgestrel	0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel	200 mg une fois par jour pendant 6 jours	éthinyloestradiol	1,07 (0,99; 1,15)	1,22 (1,10; 1,35)	Aucun ajustement posologique requis pour l'éthinylestradiol et le lévonorgestrel
			lévonorgestrel	1,06 (1,00; 1,13)	1,22 (1,11; 1,35)	
Glyburide (Glibenclamide)	1,25 mg	200 mg une fois par jour pendant 6 jours	glyburide (Glibenclamide)	1,02 (0,98; 1,07)	0,93 (0,85; 1,01)	Aucun ajustement posologique requis pour le glyburide
			3-cis-hydroxyglyburide	1,01 (0,96; 1,07)	0,99 (0,91; 1,08)	
			4-trans-hydroxyglyburide	1,03 (0,97; 1,09)	0,96 (0,88; 1,04)	
Hydrochlorothiazide	25 mg une fois par jour pendant 35 jours	300 mg une fois par jour pendant 7 jours	hydrochlorothiazide	0,99 (0,95; 1,04)	0,94 (0,87; 1,01)	Aucun ajustement posologique requis pour l'hydrochlorothiazide
Metformine	2 000 mg	300 mg une fois par jour pendant 8 jours	metformine	1,20 (1,08; 1,34)	1,06 (0,93; 1,20)	Aucun ajustement posologique requis pour la metformine
Acétaminophène (Paracétamol)	1 000 mg	300 mg deux fois par jour pendant 25 jours	acétaminophène (Paracétamol)	1,06 ³ (0,98; 1,14)	1,00 (0,92; 1,09)	Aucun ajustement posologique requis pour l'acétaminophène
Simvastatine	40 mg	300 mg une fois par jour pendant 7 jours	simvastatine	1,12 (0,94; 1,33)	1,09 (0,91; 1,31)	Aucun ajustement posologique requis pour la simvastatine
			simvastatine acide	1,18 (1,03; 1,35)	1,26 (1,10; 1,45)	
Warfarine	30 mg	300 mg une fois par jour pendant 12 jours	R-warfarine	1,01 (0,96; 1,06)	1,03 (0,94; 1,13)	Aucun ajustement posologique requis pour la warfarine
			S-warfarine	1,06 (1,00; 1,12)	1,01 (0,90; 1,13)	

¹ Dose unique, sauf indication contraire.

² ASC_{inf} pour les médicaments administrés en dose unique et ASC_{24h} pour les médicaments administrés en doses multiples.

³ ASC_{0-12h}

Tableau 11: Effet de la canagliflozine sur l'exposition systémique de certains médicaments administrés en concomitance. Monographie de produit :Invokana, comprimés de canagliflozine, Janssen Inc août 2016, p27.

IV.3. Efficacité clinique.

Parmi les études menées sur la canagliflozine, une étude de phase 3 versus placebo sur 26 semaines a permis d'évaluer précisément l'efficacité et la tolérance de la canagliflozine aux posologies de 100mg et 300mg par jour en une prise.⁹² Le critère principal de l'étude était la diminution de l'hémoglobine glyquée à 26 semaines. L'impact de la canagliflozine sur la glycémie à jeun, le poids et la tension artérielle systolique des sujets ont également été évalués.

Cet essai a inclus 584 patients âgés de 18 à 80 ans présentant tous un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par des mesures hygiéno-diététiques et/ou un traitement médicamenteux en mono- ou bithérapie. Parmi les 584 sujets de l'étude, 303 n'étaient pas traités par anti-hyperglycémiant oral et les 281 autres ont dû arrêter leur traitement et suivre un sevrage pendant 8 semaines avant leur inclusion dans l'essai. Les sujets ont été randomisés en trois groupes différents : un groupe traité par canagliflozine à 100mg/jour (CANA100) (n=195), un groupe traité par canagliflozine à 300 mg/jour (CANA300) (n=197) et un groupe placebo (PBO) (n=192). Les patients des trois groupes présentaient des caractéristiques similaires avec notamment un âge moyen de 55,4 ans et un poids moyen de 86,8 kg. Plus de la moitié des sujets étaient en situation d'obésité (54,5%), 48% étaient traités par un antidiabétique oral et le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 8,0%. (Tableau 12)

⁹² Stenlöf K.; Cefalu WT.; Kim KA. et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*, 2013. p372-82.

Characteristic	PBO (n = 192)	CANA 100 mg (n = 195)	CANA 300 mg (n = 197)	Total (N = 584)
Sex, n (%)				
Male	88 (45.8)	81 (41.5)	89 (45.2)	258 (44.2)
Female	104 (54.2)	114 (58.5)	108 (54.8)	326 (55.8)
Age (years)	55.7 (10.9)	55.1 (10.8)	55.3 (10.2)	55.4 (10.6)
Race, n (%) [‡]				
White	134 (69.8)	124 (63.6)	137 (69.5)	395 (67.6)
Black or African American	9 (4.7)	18 (9.2)	14 (7.1)	41 (7.0)
Asian	29 (15.1)	27 (13.8)	29 (14.7)	85 (14.6)
Other [‡]	20 (10.4)	26 (13.3)	17 (8.6)	63 (10.8)
Hb A1c (%)	8.0 (1.0)	8.1 (1.0)	8.0 (1.0)	8.0 (1.0)
FPG (mmol/l)	9.3 (2.1)	9.6 (2.4)	9.6 (2.4)	9.5 (2.3)
Body weight (kg)	87.6 (19.5)	85.8 (21.4)	86.9 (20.5)	86.8 (20.4)
BMI (kg/m ²)	31.8 (6.2)	31.3 (6.6)	31.7 (6.0)	31.6 (6.2)
Duration of diabetes (years)	4.2 (4.1)	4.5 (4.4)	4.3 (4.7)	4.3 (4.4)
Subjects on AHA at screening, n (%)	92 (47.9)	94 (48.2)	95 (48.2)	281 (48.1)

Tableau 12: Données démographiques et biologiques de l'étude DIA3005. AHA :agent antihyperglycémiant ;BMI :indice de masse corporelle ;CANA:canagliflozine ; FPG :glycémie à jeun; HbA1c :hémoglobine glyquée ;PBO :placebo. D'après 92.

Au bout des 26 semaines de l'essai, on a observé une baisse significative de l'HbA1c dans les deux groupes traités par la canagliflozine par rapport au groupe placebo avec des taux d'HbA1c moyen à 26 semaines dans les groupes traités par la canagliflozine à 100 et 300 mg respectivement 0,91% et 1,16% plus bas que pour le groupe placebo. Dans les deux groupes canagliflozine la baisse de l'HbA1c connaît deux phases : une phase de baisse marquée jusqu'à la douzième semaine puis une phase de baisse plus lente mais sans plateau jusqu'à la 26ème semaine (Figure 45). Il est à noter que la baisse d'HbA1c était similaire chez les patients précédemment traités par un autre antidiabétique oral et chez les patients naïfs de traitement médicamenteux.

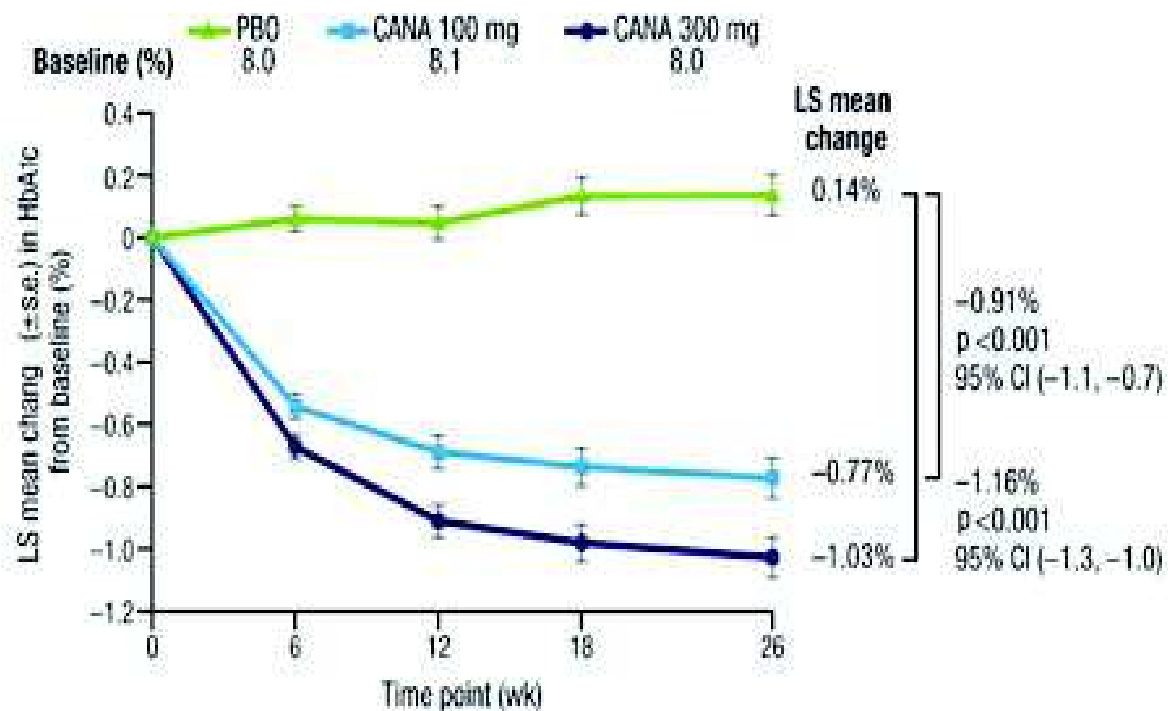


Figure 45: Variations de l'HbA1c dans les différents groupes de l'étude. D'après 92.

En comparaison du groupe placebo, une plus grande proportion de patients ont vu leur taux d'HbA1c descendre sous les 7% pour les deux groupes canagliflozine (respectivement 44,5% pour le groupe à 100mg/jour et 62,4% pour le groupe à 300 mg/jour contre 20,6% pour le placebo). De même un nombre plus important de sujets ont réussi à faire passer leur taux d'HbA1c sous la barre des 6,5% dans les groupes canagliflozine par rapport au groupe placebo (respectivement 17,8% et 28,4% contre seulement 5,3%). (Figure 46)

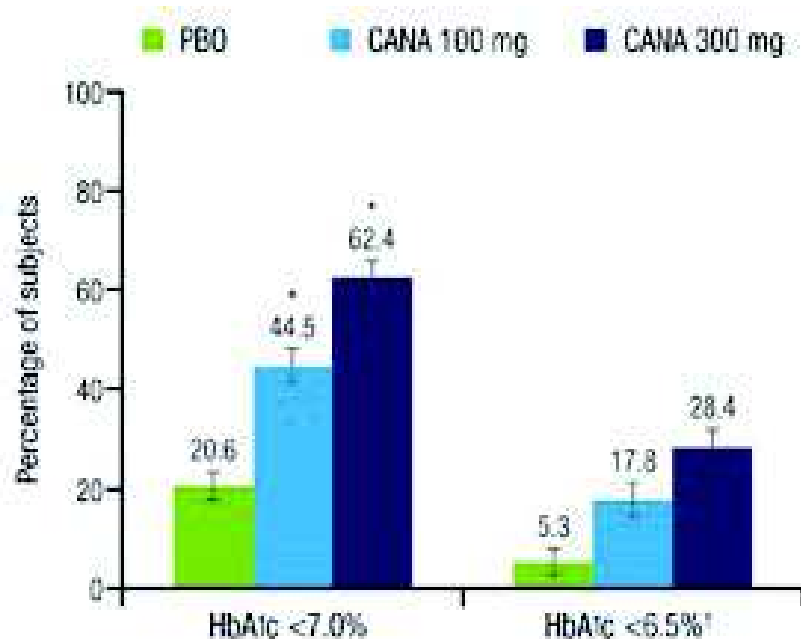


Figure 46: Proportion de sujets de l'étude ayant atteint leur objectif d'HbA1c. D'après 92.

On a observé un effet positif de la canagliflozine sur la glycémie à jeun avec une baisse observée plus élevée de 2,0 mmol/L à 2,4 mmol/L pour les groupes canagliflozine à 100 mg/j et 300 mg/j par rapport au groupe placebo à la semaine 26. La baisse de la glycémie à jeun survient rapidement suite à l'instauration du traitement et atteint quasiment sa valeur maximale à 6 semaines de traitement. Elle est alors suivie d'une phase de baisse plus modérée sur le reste de la période. (Figure 47)

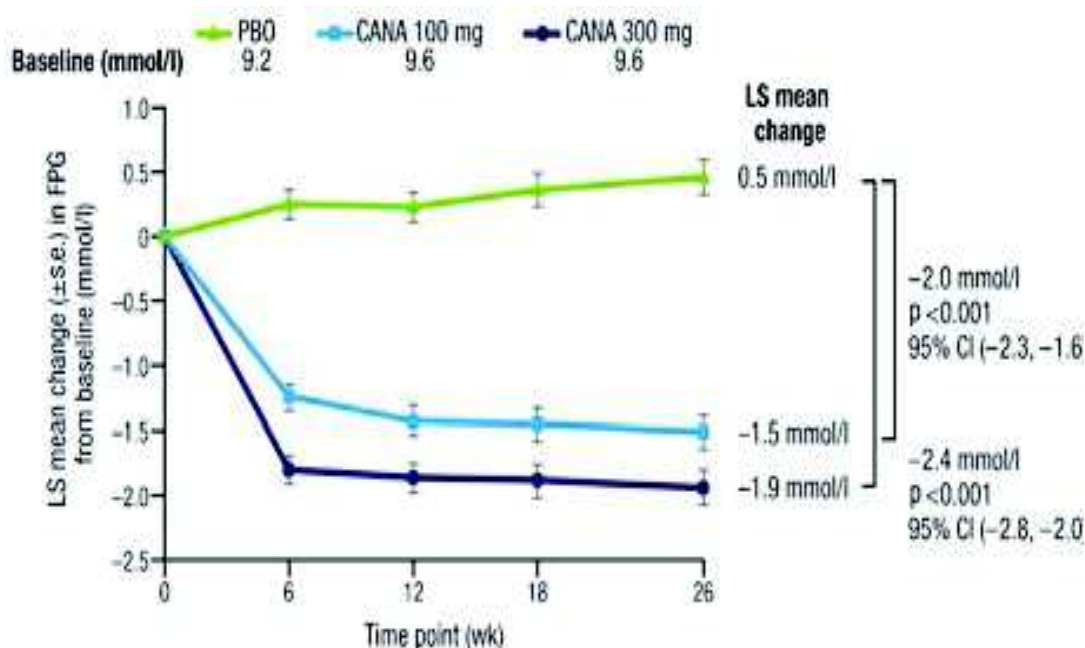


Figure 47: Variations de la glycémie à jeun au cours de l'étude. D'après 92.

Des réductions conséquentes de la glycémie post-prandiale 2 heures après le repas ont également été observées dans les groupes traités par canagliflozine par rapport au groupe placebo avec des écarts de respectivement 2,7 mmol/L et 3,6 mmol/L pour les groupes à 100 mg et 300 mg de canagliflozine par rapport au groupe placebo. (Figure 48)

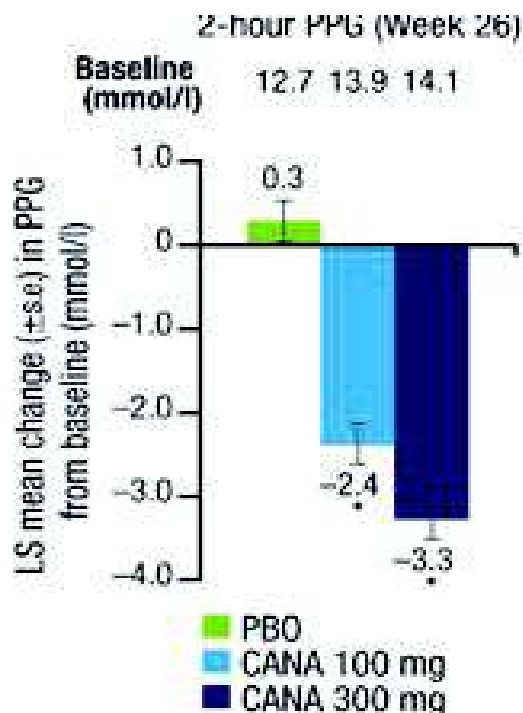


Figure 48: Variation de la glycémie post-prandiale à 2 heures. D'après 92.

Une réduction significative du poids corporel a été observée au bout des 26 semaines de traitement avec la canagliflozine aux deux doses évaluées (Figure 49). Cet effet est dose-dépendant avec une perte moyenne de poids corporel de 2,8% pour le groupe canagliflozine 100mg et de 3,9% pour le groupe canagliflozine 300 mg contre seulement 0,6% pour le groupe placebo. La perte de poids survient rapidement, dans les 6 premières semaines de traitement, et est suivie d'une phase de perte de poids plus modérée mais continue à la dose de 300 mg. La perte de poids à long terme est par contre plus irrégulière dans le groupe à 100mg.

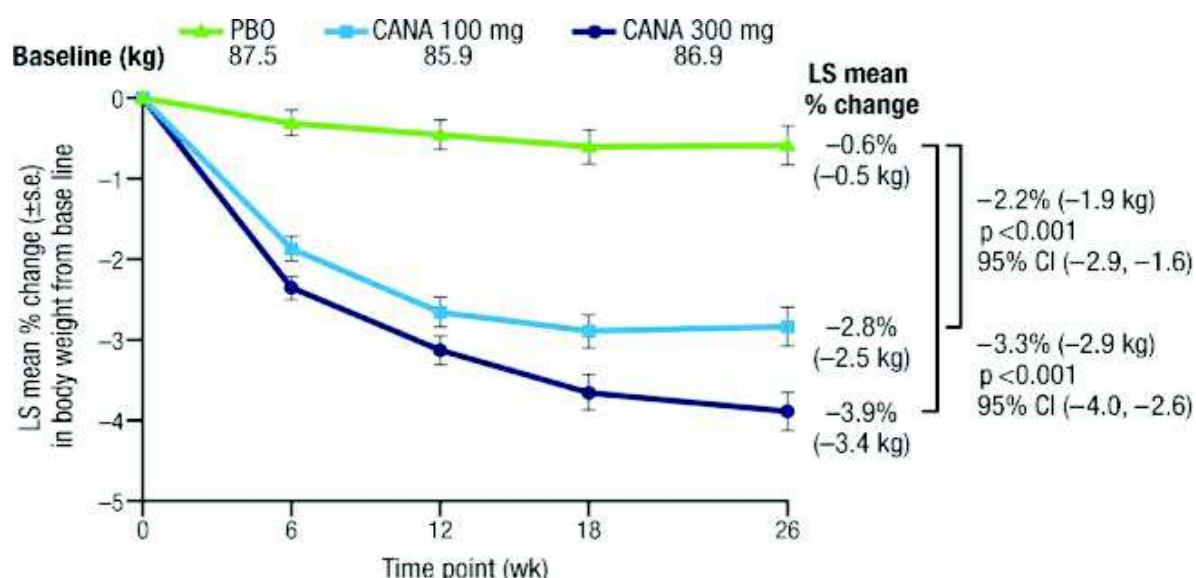


Figure 49: Perte de poids (exprimée en pourcentage) lors des 26 semaines de l'étude. D'après 92.

La canagliflozine aux deux doses testées a également entraîné une baisse légère mais significative de la pression artérielle systolique à 26 semaines par rapport au placebo (respectivement -3,7mmHg et -5,4mmHg pour les dosages à 100mg et 300mg par rapport aux résultats observés dans le groupe placebo).

L'incidence des effets indésirables est restée globalement faible au cours des 26 semaines de l'étude dans les groupes traités par la canagliflozine tout en étant légèrement supérieure à ce qui a été constaté dans le groupe placebo (Tableau 13). Il est à noter que 10 patients des groupes canagliflozine (6 dans le groupe 100mg et 4 dans le groupe 300mg) ont arrêtés leur participation à l'étude à cause de la survenue d'effets indésirables contre 2 dans le groupe placebo et qu'aucun effet indésirable n'a entraîné à lui seul le départ de plus d'un sujet. Enfin deux patients sont décédés au cours de l'étude, l'un dans le groupe placebo et l'autre dans le groupe à 100 mg de canagliflozine, sans qu'un lien avec la molécule ait pu être établi.

Parmi les effets indésirables les plus souvent décrits, on retrouve les mycoses génitales (25 cas dans les groupes canagliflozine contre 4 dans le groupe placebo) et les infections urinaires (24 cas contre 8). Cette recrudescence est certainement due à l'augmentation de la quantité de glucose dans les urines suite l'action de la canagliflozine. Ces infections concernent aussi bien les hommes que les

femmes, sont généralement sans gravité et facilement prises en charge.

L'augmentation de la diurèse par effet osmotique du glucose entraîne logiquement une augmentation du nombre d'effets indésirables liés à ce phénomène (polyurie et pollakiurie en particulier). Par contre très peu d'effets indésirables liés à une diminution du volume intravasculaire ont été constatés.

En ce qui concerne la survenue d'hypoglycémies iatrogènes, on a constaté peu de différences entre les groupes canagliflozine 100mg, 300mg et le groupe placebo : respectivement 3,6%, 3,0% et 2,6% des sujets des différents groupes ont connu un épisode hypoglycémique et aucun de ces épisodes n'était sévère. La faible incidence d'hypoglycémies était attendue étant donné que la valeur du seuil de réabsorption rénale du glucose reste suffisamment haut pour empêcher la survenue d'une hypoglycémie malgré l'action de la canagliflozine.

	Subjects, n (%)		
	PBO (n = 192)	CANA 100 mg (n = 195)	CANA 300 mg (n = 197)
Any AE	101 (52.6)	119 (61.0)	118 (59.9)
AEs leading to discontinuation	2 (1.0)	6 (3.1)	4 (2.0)
AEs related to study drug [†]	18 (9.4)	34 (17.4)	50 (25.4)
Serious AEs	4 (2.1)	8 (4.1)	2 (1.0)
Deaths [‡]	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Selected AEs			
UTI	8 (4.2)	14 (7.2)	10 (5.1)
Genital mycotic infection			
Male ^{§¶}	0	2 (2.5)	5 (5.6)
Female ^{‡, **}	4 (3.8)	10 (8.8)	8 (7.4)
Osmotic diuresis-related AEs			
Pollakiuria ^{††}	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (3.0)
Polyuria ^{‡‡}	0	0	6 (3.0)
Volume-related AEs			
Postural dizziness	0	1 (0.5)	2 (1.0)
Orthostatic hypotension	0	0	2 (1.0)

AE, adverse event; CANA, canagliflozin; PBO, placebo; UTI, urinary tract infection.

*All AEs are reported for regardless of rescue medication except for osmotic diuresis- and volume-related AEs, which are reported for prior to initiation of rescue therapy.

[†]Possibly, probably or very likely related to study drug, as assessed by investigators.

[‡]Death in the PBO group due to intracranial haemorrhage and brain hernia reported as serious AEs, and death in the CANA 100 mg group due to pneumonia, septic shock, acute renal failure and ischaemic hepatitis reported as serious AEs; neither death was considered by the reporting investigator to be drug-related.

[§]PBO, n = 88; CANA 100 mg, n = 81; CANA 300 mg, n = 89.

[¶]Including balanitis, balanitis candida, balanoposthitis and genital infection fungal.

[‡]PBO, n = 104; CANA 100 mg, n = 114; CANA 300 mg, n = 108.

^{**}Including vaginal infection, vulvitis, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal mycotic infection and vulvovaginitis.

^{††}Increased urine frequency.

^{‡‡}Increased urine volume.

Tableau 13: Tolérance globale et effets secondaires principalement rencontrés au cours de l'étude. D'après 92.

Cette étude a démontré non seulement la supériorité de la canagliflozine par rapport à un placebo en vue de l'amélioration du profil glycémique des patients mais aussi la capacité de la canagliflozine à entraîner une diminution significative du poids corporel et de la pression artérielle. De plus la prise de canagliflozine à long terme apparaît peu risquée car elle ne semble pas entraîner d'hypoglycémies iatrogènes et n'est responsable que d'effets indésirables mineurs. La canagliflozine apparaît comme une alternative intéressante pour la prise en charge du diabète de type 2.

IV.4. Études comparatives.

IV.4.1. Efficacité comparée à la metformine.

Au cours d'un essai clinique de phase 3 sur 26 semaines, Rosenstock et son équipe ont souhaité comparer l'efficacité et la tolérance de la canagliflozine et de la metformine entre eux et lorsqu'ils sont utilisés en association chez des patients diabétiques naïfs de traitement médicamenteux.⁹³ Pour ce faire les 1186 patients de l'étude ont été répartis de façon aléatoire en 5 groupes : canagliflozine 100mg, canagliflozine 300mg, metformine, canagliflozine 100mg/metformine et canagliflozine 300mg/metformine. La dose de metformine administrée à chaque patient variait de 500mg à 2000 mg par jour en fonction de leur tolérance à la molécule et de l'impact sur leur glycémie.

Cette étude a permis de démontrer la non-infériorité à 26 semaines de la canagliflozine aux deux dosages testés vis à vis de la metformine sur le critère principal de la diminution de l'HbA1c car il n'a pas été observé de différence significative sur ce paramètre au bout des 26 semaines de l'étude, la metformine ayant permis une baisse moyenne de l'HbA1c de 1,30% contre 1,37% pour la canagliflozine à 100mg et 1,42% pour la canagliflozine à 300mg. (Figure 50)

⁹³ Rosenstock J.; Chuck L.; Gonzalez-Ortiz M.; Merton K.; Craig J.; Capuano G.; Oju Rong. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes. Diabetes care 2016, p353-362.

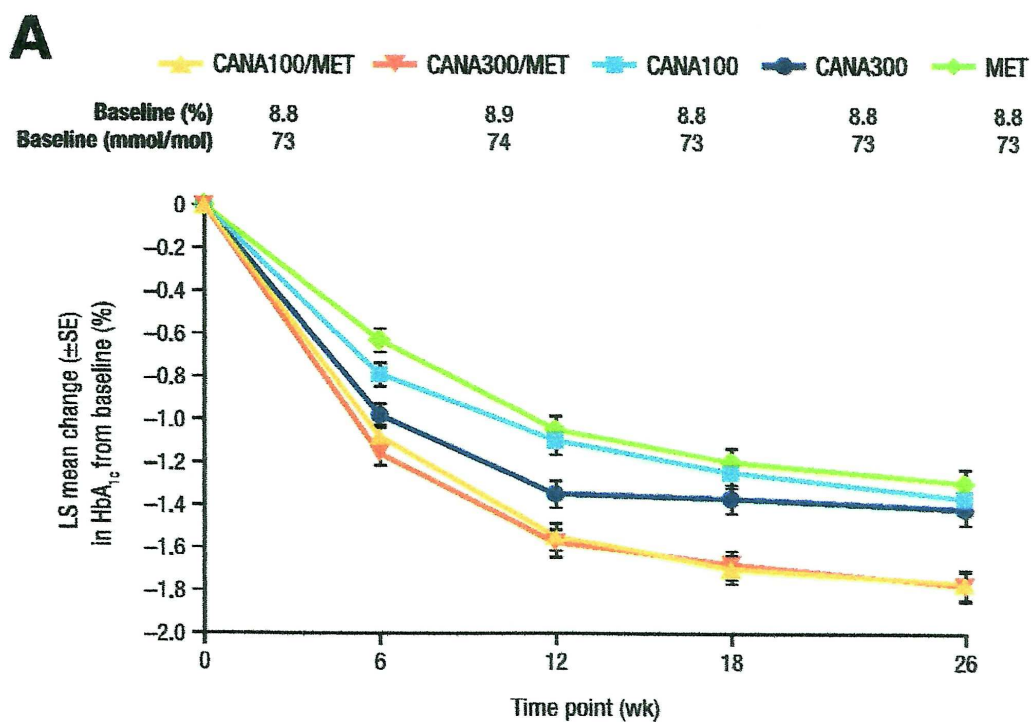


Figure 50: Modification de l'HbA1c sur les 26 semaines de l'essai. D'après 93.

Il est intéressant de noter que les deux molécules sont plus efficaces chez les patients ayant une valeur d'HbA1c à l'inclusion élevé (>9%) et que la canagliflozine y obtient de meilleurs résultats que la metformine avec des baisses de respectivement 1,94% et 2,03% d'HbA1c pour les groupes canagliflozine 100mg et 300mg contre une diminution de seulement 1,79% pour le groupe metformine. Par contre aucune différence significative n'est observée chez les patients présentant une valeur d'HbA1c inférieure à 9% à l'inclusion. (Figure 51).

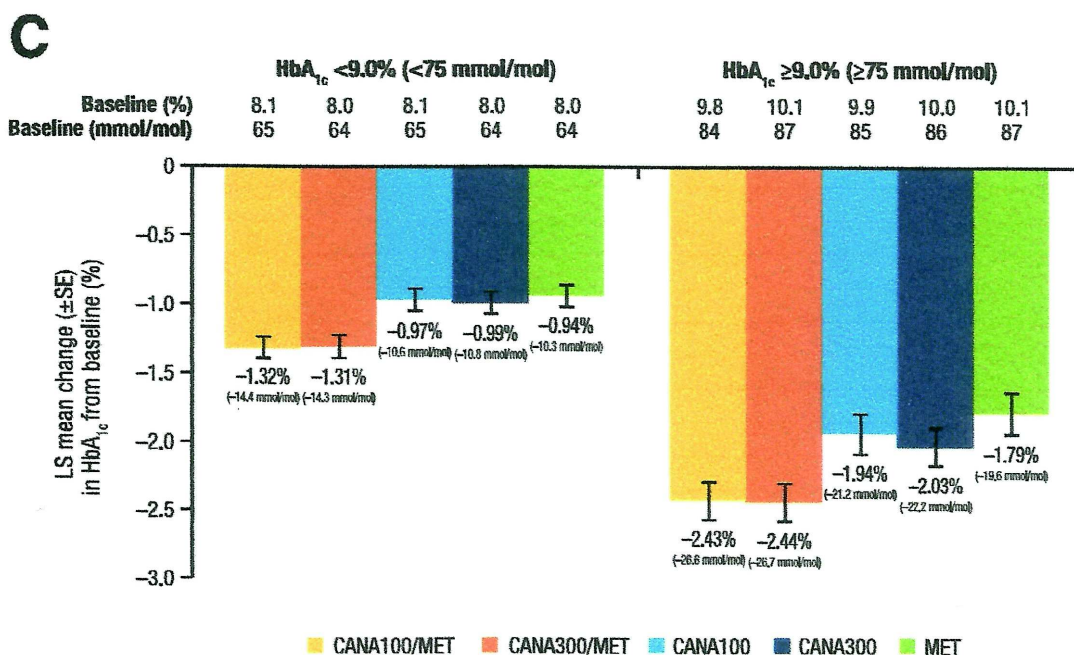


Figure 51: Modification de l'HbA1c dans les deux sous-groupes HbA1c<9% et HbA1c>9%. D'après 93.

De plus, la canagliflozine, quel que soit le dosage, permet une diminution du poids corporel plus importante que la metformine (perte de seulement 1,9kg pour la metformine à 26 semaines contre respectivement 2,8kg et 3,7kg pour la canagliflozine à 100 et 300mg). (Figure 52)

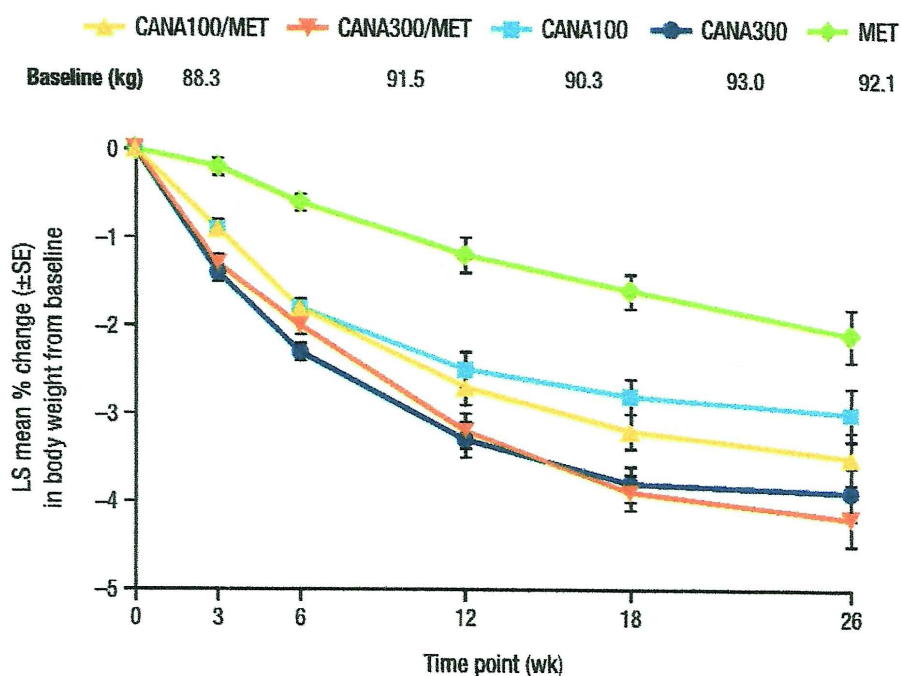


Figure 52: Modification du poids corporel au cours des 26 semaines de l'étude (en pourcentage). D'après 93.

En termes de tolérance même si l'incidence de l'ensemble des effets indésirables relevés est assez élevée pour les trois groupes (respectivement 37,1%, 39,9% et 37,6% pour les groupes canagliflozine 100mg, canagliflozine 300mg et metformine) il s'agissait d'effets indésirables peu graves et ceux-ci n'étaient pas sous- ou sur-représentés dans un des groupes. (Tableau 14)

Bien que l'incidence des effets indésirables liés au mécanisme d'action de la canagliflozine (infections urinaires, mycoses...) soit bien évidemment plus élevée dans les groupes canagliflozine que dans le groupe metformine (par exemple, 4% des hommes et 4,4% des femmes ont contracté une mycose génitale dans le groupe canagliflozine 300mg contre 0% pour les deux sexes dans le groupe metformine), leur nombre est resté modeste et ils n'ont pas été responsables de sorties du protocole. A l'inverse les effets indésirables liés au système gastro-intestinal (diarrhées, nausées, vomissements) fréquemment associés à la metformine ont été plus souvent rencontrés dans le groupe metformine (incidence de 4,2%) que dans les groupes canagliflozine (incidences de respectivement 1,7% et 2,9% pour les groupes canagliflozine 100mg et 300mg).

Plus intéressant on observe qu'il n'y a pas plus de risque d'hypoglycémie lorsque l'on est traité par canagliflozine plutôt que par metformine (respectivement 7, 9 et 11 cas documentés d'hypoglycémie dans les groupes canagliflozine 100mg, 300mg et metformine) et aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été recensé pour l'ensemble des patients traités par canagliflozine (contre un seul cas dans le groupe metformine).

Table 3—Summary of overall safety and selected AEs over 26 weeks

Patients, n (%)	CANA100/MET (n = 237)	CANA300/MET (n = 237)	CANA100 (n = 237)	CANA300 (n = 238)	MET (n = 237)
Any AE	99 (41.8)	105 (44.3)	88 (37.1)	95 (39.9)	89 (37.6)
AEs leading to discontinuation	4 (1.7)	7 (3.0)	3 (1.3)	7 (2.9)	4 (1.7)
AEs related to the study drug*	15 (6.3)	35 (14.8)	24 (10.1)	22 (9.2)	17 (7.2)
Serious AEs	7 (3.0)	4 (1.7)	4 (1.7)	7 (2.9)	7 (3.0)
Deaths	0	0	0	0	1 (0.4)
UTIs	3 (1.3)	7 (3.0)	3 (1.3)	5 (2.1)	3 (1.3)
Genital mycotic infections					
Male†‡	1 (0.9)	2 (1.7)	2 (1.9)	5 (4.0)	0
Female§	3 (2.3)	4 (3.3)	3 (2.3)	5 (4.4)	0
Osmotic diuresis-related AEs¶	2 (0.8)	6 (2.5)	5 (2.1)	4 (1.7)	2 (0.8)
Volume depletion-related AEs#	4 (1.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)
Renal-related AEs**	1 (0.4)	3 (1.3)	7 (3.0)	3 (1.3)	0
Gastrointestinal-related AEs††	11 (4.6)	11 (4.6)	4 (1.7)	7 (2.9)	10 (4.2)
Hypoglycemia episodes					
Documented hypoglycemia‡‡	10 (4.2)	13 (5.5)	7 (3.0)	9 (3.8)	11 (4.6)
Severe hypoglycemia	0	0	0	0	1 (0.4)

*Possibly, probably, or very likely related to study drug, as assessed by investigators. †CANA100/MET, n = 108; CANA300/MET, n = 115; CANA100, n = 105; CANA300, n = 125; MET, n = 116. ‡Includes balanoposthitis, genital candidiasis, and genital fungal infection. §CANA100/MET, n = 129; CANA300/MET, n = 122; CANA100, n = 132; CANA300, n = 113; MET, n = 121. ||Includes genital infection female, vaginal infection, vulvitis, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal mycotic infection, and vulvovaginitis. ¶Includes dry mouth, pollakiuria, polyuria, and thirst. #Includes dehydration, dizziness postural, hypotension, orthostatic hypotension, and syncope. **Includes blood creatinine increased, glomerular filtration rate decreased, and renal impairment. ††Includes diarrhea, nausea, and vomiting. ‡‡Includes biochemically documented episodes (fingerstick or plasma glucose ≤ 70 mg/dL [≤ 3.9 mmol/L]), with or without symptoms, and severe episodes (i.e., requiring the assistance of another individual or resulting in seizure, loss of consciousness, or cognitive dysfunction).

Tableau 14: Tolérance générale et incidence de certains effets indésirables. D'après 93.

La canagliflozine semble donc en mesure de constituer une alternative avantageuse à la metformine en monothérapie aussi bien en terme d'efficacité que de tolérance chez des patients naïfs de traitement médicamenteux. Mieux encore la canagliflozine ajoute à la diminution à long terme de la glycémie une aide non-négligeable à la perte de poids, élément essentiel de la prévention et de la prise en charge du diabète non insulino-dépendant.

Un autre élément très intéressant qui ressort de cette essai clinique est que l'association canagliflozine/metformine permet de meilleurs résultats sur l'ensemble des critères de jugement que les deux molécules envisagées séparément. En effet l'association canagliflozine/metformine permet une diminution à 26 semaines de l'HbA1c de 1,77% pour l'association avec la canagliflozine à 100mg et de 1,78% pour l'association avec la canagliflozine à 300mg soit respectivement 0,47% et

0,48% de plus que la metformine seule. De même l'association canagliflozine/metformine a permis une diminution supplémentaire de 0,40% de l'HbA1c par rapport à la canagliflozine seule à la dose de 100mg et de 0,36% par rapport à la canagliflozine seule à la dose de 300mg. (Figure 50)

L'association canagliflozine/metformine s'avère également plus efficace chez l'ensemble des patients peu importe leur valeur d'HbA1c tout en maintenant un effet similaire à celui de la canagliflozine seule en ce qui concerne la perte de poids corporel (-3,2kg et -3,9kg respectivement pour l'association canagliflozine/metformine avec la canagliflozine à 100mg et 300mg contre -2,8kg et -3,7kg pour la canagliflozine seule). (Figures 51 et 52)

De plus les deux combinaisons canagliflozine/metformine sont aussi bien tolérées que les molécules envisagées en monothérapie en ce qui concerne le risque hypoglycémique (10 et 13 cas recensés pour les deux associations contre 7, 9 et 11 cas pour les monothérapies) et pas de cas d'hypoglycémie grave recensé au cours de l'essai. Un bémol cependant, les groupes testés avec les deux molécules en association ont déclaré de façon plus importante des effets indésirables caractéristiques à la fois de la metformine et de la canagliflozine. Ces effets indésirables sont la plupart du temps peu dangereux en soi mais ils constituent un désagrément à ne pas négliger. (Tableau 14)

Préconiser directement le recours à l'association canagliflozine/metformine semble donc être une possibilité plus qu'intéressante pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2. En effet les deux molécules présentent une synergie d'action très intéressante : l'association permet ainsi de jouer à la fois sur l'action de l'insuline et sur la quantité totale de glucose présent dans l'organisme ce qui permet d'abaisser la glycémie à jeun du patient tout en lui apportant une aide à la perte de poids, le tout pour un risque iatrogène qui apparaît très faible.

IV.4.2. Études en bithérapie

L'équipe de Laval-González a réalisé une étude publiée en 2013 sur la non-infériorité de la canagliflozine par rapport à un placebo et par rapport à la sitagliptine chez des patients déjà traités par metformine.⁹⁴ L'étude fut ensuite transformée en étude de supériorité vis à vis du placebo et de la sitagliptine au vu des résultats obtenus.

Cet essai de phase 3 multicentrique mené en double aveugle a réuni 1284 participants diabétiques de type 2 âgés de 18 à 80 ans et présentant un contrôle glycémique insuffisant ($HbA_{1c} > 7\%$) malgré un traitement par metformine. Les patients ont été randomisés en 4 groupes : un groupe placebo (effectif $n=183$), un groupe canagliflozine 100mg ($n=368$), un groupe canagliflozine 300mg ($n=367$) et un groupe sitagliptine 100mg ($n=366$). L'essai s'est déroulé en deux temps : une première phase de 26 semaines où le groupe placebo recevait un traitement metformine/placebo puis une deuxième phase de 26 semaines où le groupe placebo a alors reçu un traitement placebo/sitagliptine. Cette étude a montré que la canagliflozine permettait d'améliorer le contrôle glycémique par rapport à ce que l'on peut obtenir en ayant recours à la sitagliptine sur une durée de 52 semaines tout en entraînant une perte de poids supérieure.

En effet à 26 semaines de traitement, des baisses significatives d' HbA_{1c} ont été constatées chez les patients des groupes canagliflozine 100mg et 300mg avec respectivement un écart de valeur d' HbA_{1c} de -0,62% et -0,77% par rapport au groupe placebo. De même la valeur d' HbA_{1c} moyen dans le groupe sitagliptine était 0,66% inférieure à celle du groupe placebo (Figure 53).

De plus, une plus grande proportion de patients traités par la canagliflozine à 100mg et à 300mg ont vu leur taux d' HbA_{1c} passer sous les 7% par rapport aux patients du groupe placebo (respectivement 45,5% et 57,8% contre seulement 29,8%). 54,5% des patients du groupe sitagliptine ont atteint cet objectif.

⁹⁴ Laval-González F. J.; Januszewicz A.; Davidson J.; Tong C.; Qiu R.; Canovatchel W.; Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 2013, p2582–2592.

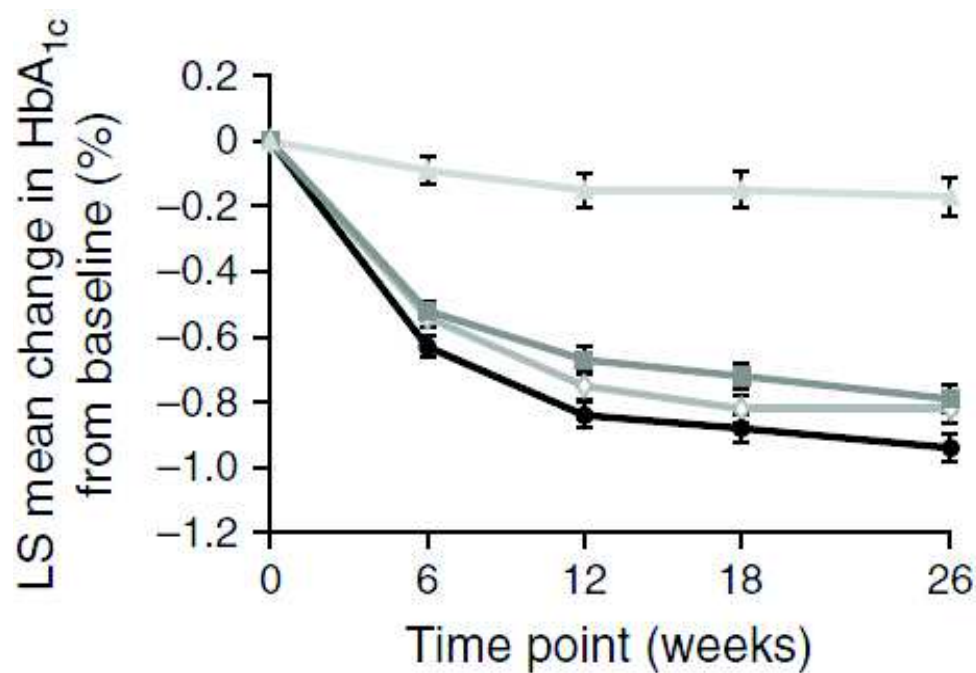


Figure 53: Variation (exprimée en pourcentage) de l'HbA_{1c} au cours des 26 premières semaines. Triangles gris clair: placebo; diamants blancs: sitagliptine 100mg; carrés gris foncés: canagliflozine 100mg; ronds noirs: canagliflozine 300mg. D'après 94.

A la semaine 52, la canagliflozine à la dose de 100mg a prouvé sa non-infériorité par rapport à la sitagliptine dans le critère d'évaluation principal qui est la baisse de l'HbA_{1c} avec une absence d'écart de valeur d'HbA_{1c} entre les deux groupes concernés. La canagliflozine à la dose de 300mg a même démontré sa supériorité sur la sitagliptine à 100mg avec un valeur moyenne d'HbA_{1c} inférieure de 0,15% dans le groupe canagliflozine 300mg par rapport au groupe sitagliptine. Cet écart apparaît dès la 6^{ème} semaine et persiste jusqu'à la 52 semaine. (Figure 54)

De plus, une plus grande proportion de patients sous canagliflozine 300mg (54,7%) ont atteint l'objectif de passer sous les 7% d'HbA_{1c} que les patients sous canagliflozine 100mg (41,4%) ou sitagliptine 100mg (50,6%).

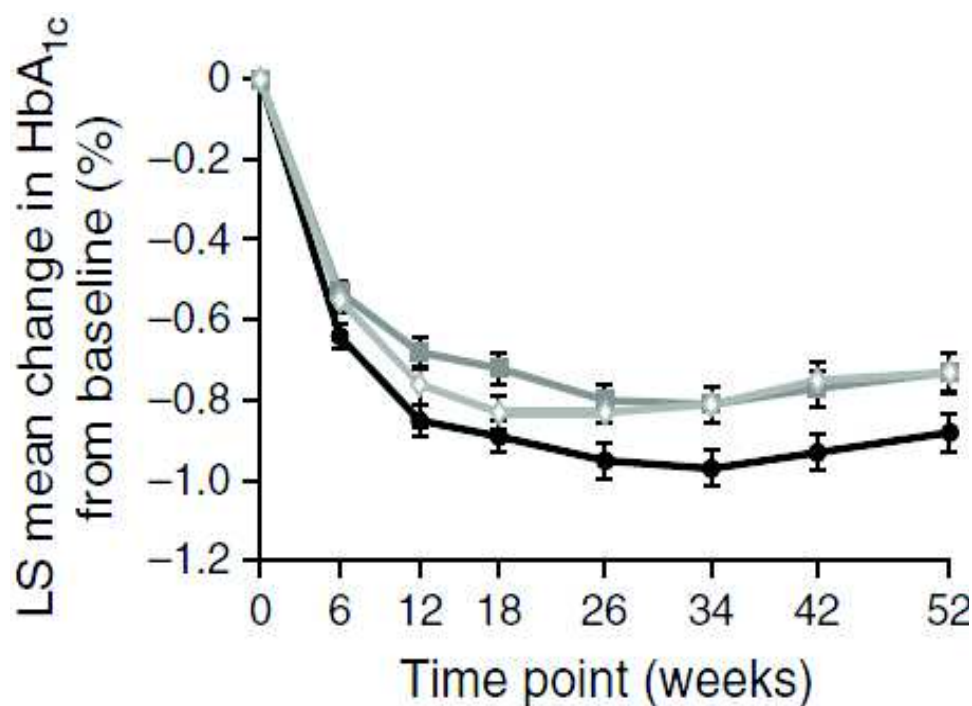


Figure 54: Variation (exprimée en pourcentage) de l'HbA_{1c} pendant les 52 semaines de l'étude. Diamants blancs: sitagliptine 100mg; carrés gris foncés: canagliflozine 100mg; ronds noirs: canagliflozine 300mg. D'après 94.

La canagliflozine aux deux doses testées a également permis une baisse plus importante de la glycémie à jeun que la sitagliptine avec une différence comparée de -0,5mmol/L et -1mmol/L au maximum à la 26 semaine de traitement. (Figure 55)

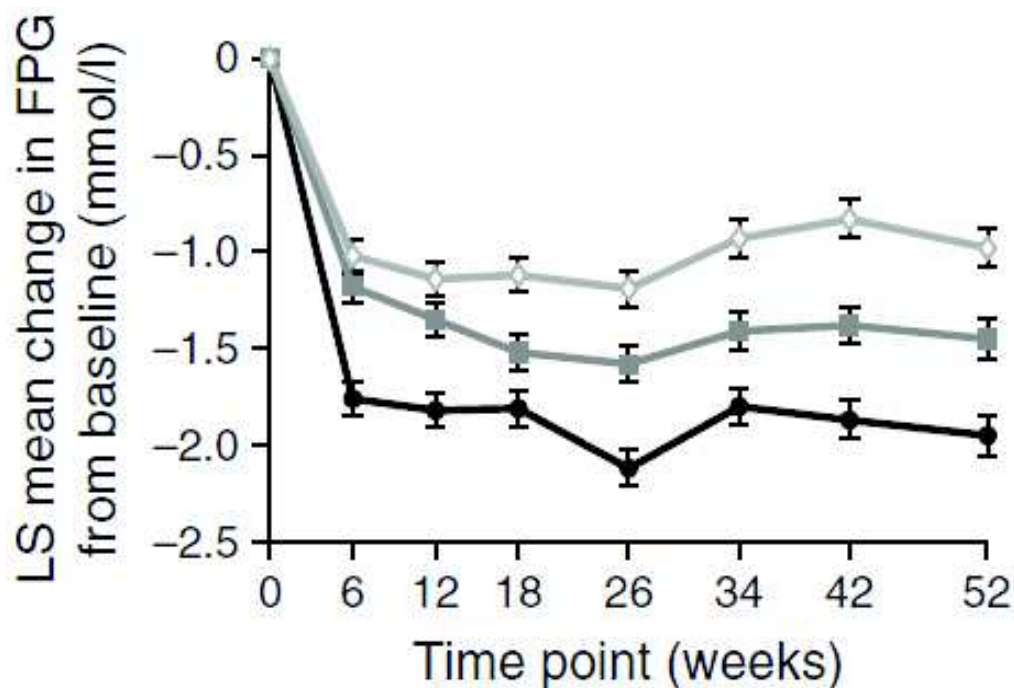


Figure 55: Variation de la glycémie à jeun au cours des 52 semaines de l'étude. Diamants blancs: sitagliptine 100mg; carrés gris foncés: canagliflozine 100mg; ronds noirs: canagliflozine 300mg. D'après 94.

En ce qui concerne la perte de poids à 52 semaines de traitement, on note un écart significatif entre les deux molécules étudiées : la canagliflozine a montré sa plus grande efficacité avec des pertes de poids plus importantes de respectivement 2,4% (soit 2,1kg) et 2,9% (2,5kg) pour la canagliflozine à 100mg et 300mg par rapport à la sitagliptine qui n'entraîne qu'une faible perte pondérale de l'ordre de 1kg. La perte de poids survient dès le début du traitement et est importante jusqu'à la semaine 6 puis il s'ensuit une phase de baisse plus lente avant d'atteindre un plateau à la semaine 34. (Figure 56)

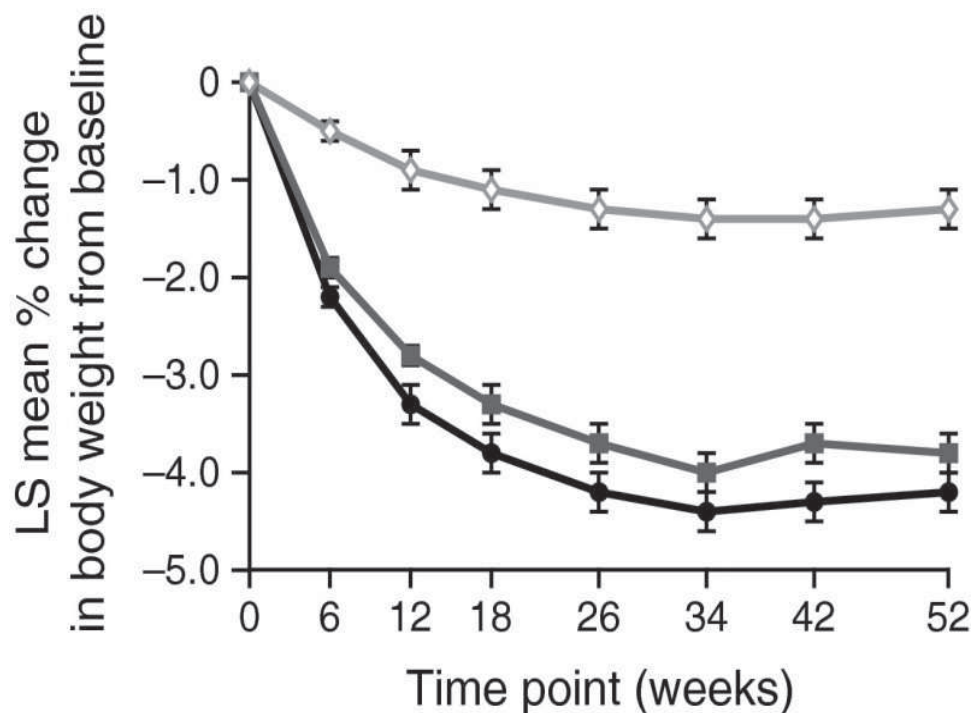


Figure 56: Variation (exprimée en pourcentage) du poids corporel des patients au cours de l'étude. Diamants blancs: sitagliptine 100mg; carrés gris foncés: canagliflozine 100mg; ronds noirs: canagliflozine 300mg. D'après 94.

Il est à noter que la pression artérielle systolique a également diminuée de façon significative dans les deux groupes canagliflozine par rapport au groupe sitagliptine (-1,8mmHg dans les groupes canagliflozine contre -0,3mmHg dans le groupe sitagliptine).

Au cours de l'étude la canagliflozine a été généralement bien tolérée malgré un plus grand nombre de cas de mycoses et d'infections urinaires que pour la sitagliptine. L'incidence des hypoglycémies à 52 semaines était similaire dans les deux groupes canagliflozine et le groupe sitagliptine

(respectivement 4,2%, 5,0% et 4,7%) mais plus élevée que dans le groupe placebo/sitagliptine (1,6% seulement). (Tableau 15)

AE	No. (%) of participants			
	PBO/SITA (n=183)	SITA 100 mg (n=366)	CANA 100 mg (n=368)	CANA 300 mg (n=367)
Any AE	122 (66.7)	236 (64.5)	266 (72.3)	230 (62.7)
AEs leading to discontinuation	8 (4.4)	16 (4.4)	19 (5.2)	12 (3.3)
AEs related to study drug ^a	23 (12.6)	72 (19.7)	97 (26.4)	73 (19.9)
Serious AEs	7 (3.8)	18 (4.9)	15 (4.1)	12 (3.3)
Deaths	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Selected AEs				
UTI	12 (6.6)	23 (6.3)	29 (7.9)	18 (4.9)
Genital mycotic infection				
Men ^{b,c}	1 (1.1)	2 (1.2)	9 (5.2)	4 (2.4)
Women ^{d,e}	1 (1.1)	5 (2.6)	22 (11.3)	20 (9.9)
Osmotic diuresis-related AEs				
Pollakiuria ^f	1 (0.5)	2 (0.5)	21 (5.7)	11 (3.0)
Polyuria ^g	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)
Volume-related AEs				
Postural dizziness	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)
Orthostatic hypotension	0	0	0	1 (0.3)

All AEs are reported, regardless of rescue medication

^aPossibly, probably or very likely related to study drug, as assessed by investigators

^bPBO/SITA, n=94; SITA 100 mg, n=172; CANA 100 mg, n=174; CANA 300 mg, n=165

^cIncluding balanitis, balanoposthitis and fungal genital infection

^dPBO/SITA, n=89; SITA 100 mg, n=194; CANA 100 mg, n=194; CANA 300 mg, n=202

^eIncluding vaginal infection, vaginal inflammation, vulvitis, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal mycotic infection and vulvovaginitis

^fIncreased urine frequency

^gIncreased urine volume

CANA, canagliflozin; PBO, placebo; SITA, sitagliptin

Tableau 15: Tolérance globale et incidence des principaux effets indésirables rencontrés dans chacun des groupes. D'après 94.

Cet essai clinique a permis de statuer sur la supériorité de la canagliflozine à la dose de 300mg par rapport à la sitagliptine aussi bien sur la diminution de l'HbA1c que sur les critères secondaires et en particulier sur la perte de poids à 52 semaines, le tout avec une bonne tolérance. Cependant la canagliflozine envisagée à une posologie plus faible (100mg/jour en une prise) n'a pas pu prouver sa

supériorité sur la sitagliptine sur la capacité à faire diminuer l'HbA1c des sujets mais uniquement sa non-infériorité c'est à dire sa capacité à faire aussi bien que la sitagliptine.

A la même période l'équipe de Cefalu⁹⁵ a effectué un autre essai clinique portant sur la non-infériorité du couple metformine/canagliflozine sur le couple metformine/glimépiride sur le critère de la variation du taux d'HbA1c à 52 semaines de traitement. Cette étude a non seulement démontré la non-infériorité de la canagliflozine à 100mg sur le glimépiride ; le taux d'HbA1c dans le groupe canagliflozine 100mg ayant diminué de 0,82% en moyenne contre 0,81% pour le groupe glimépiride. Mais elle a surtout permis de démontrer la supériorité de la canagliflozine 300mg sur le glimépiride avec une réduction moyenne du taux d'HbA1c de 0,93% dans le groupe 300mg. La canagliflozine a aussi démontré sa supériorité sur le glimépiride pour l'ensemble des critères de jugement secondaires sauf pour la variation de la glycémie à jeun pour le dosage à 100mg.

Il est à noter qu'il est survenu beaucoup moins d'hyperglycémies dans les groupes canagliflozine (respectivement 27 cas pour 483 patients et 24 cas pour 485 patients) que dans le groupe glimépiride (165 cas pour 482 patients). La canagliflozine semble donc plus sûre que le glimépiride et plus efficace à haute dose dans la prise en charge des diabétiques de type 2 chez qui le traitement par metformine s'avère insuffisant. (Tableau 16)

	Canagliflozine 100 mg N=483	Canagliflozine 300 mg N=485	Glimépiride N=482	Différence intergroupe	
				cana 100 mg - glimépiride	cana 300 mg - glimépiride
Critère de jugement principal					
HbA1c à l'inclusion (%), moyenne (e.t.*)	7,78 (0,79)	7,79 (0,78)	7,83 (0,80)	-	-
Variation d'HbA1c à 52 semaines, moyenne (e.t.*)	-0,82 (0,04)	-0,93 (0,04)	-0,81 (0,04)	-0,01 (0,05) [-0,11;0,09]	-0,12 (0,05) [-0,22;-0,02]
Critères de jugement secondaires					
Variation de glycémie à jeun (mmol/L), moyenne (e.t.*)	-1,35 (0,09)	-1,52 (0,09)	-1,02 (0,09)	-0,33 (0,11) [-0,56;0,11]	-0,51 (0,11) [-0,73;-0,28]
Variation de poids (kg), moyenne (e.t.*)	-4,2 (0,2)	-4,7 (0,2)	1,0 (0,2)	-5,2 (0,3) [-5,7;-4,7] p<0,001	-5,7 (0,3) [-6,2;-5,1] p<0,001
Incidence des hypoglycémies, n (%)	27 (5,6)	24 (4,9)	165 (34,2)	RC = 0,10 [0,06;0,16]	RC= 0,09 [0,05;0,14]

Tableau 16: Résultats de l'étude sur les critères de jugement principaux et secondaires. D'après le rapport de la commission de transparence de l'HAS émis en décembre 2014, p14.

⁹⁵ Cefalu W.T.; Leiter L.A.; Yoon K.H. et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase III non-inferiority trial. Lancet 2013, pp941-950.

IV.4.3. Étude en trithérapie.

Une équipe scientifique a cherché à démontrer la non-infériorité de la canagliflozine sur la sitagliptine chez des patients sous trithérapie antidiabétique au cours d'un essai de phase 3.⁹⁶ Cet essai sur 52 semaines a inclus 755 patients dont la glycémie n'était pas suffisamment contrôlée malgré un traitement composée de metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant (l'HbA1c moyen des patients de l'étude était de 8,1%). Les patients ont été séparés en deux groupes : dans l'un les sujets ont reçu de la canagliflozine à 300mg/jour en plus de leur traitement habituel tandis que les sujets de l'autre groupe ont reçu de la sitagliptine à 100mg/jour en plus de leur traitement habituel. Au terme des 52 semaines de l'étude, la prise de canagliflozine à 300mg a permis une baisse significativement plus importante de l'HbA1c que la prise de sitagliptine à 100mg (respectivement -1,03% contre -0,66%) (Figure 57) ; par conséquent une plus grande proportion de patients du groupe canagliflozine ont réussi à atteindre leur objectif d'HbA1c (47,6% contre 35,3% pour un objectif d'HbA1c inférieur à 7% et 22,5% contre 18,9% pour un objectif d'HbA1c inférieur à 6,5%).

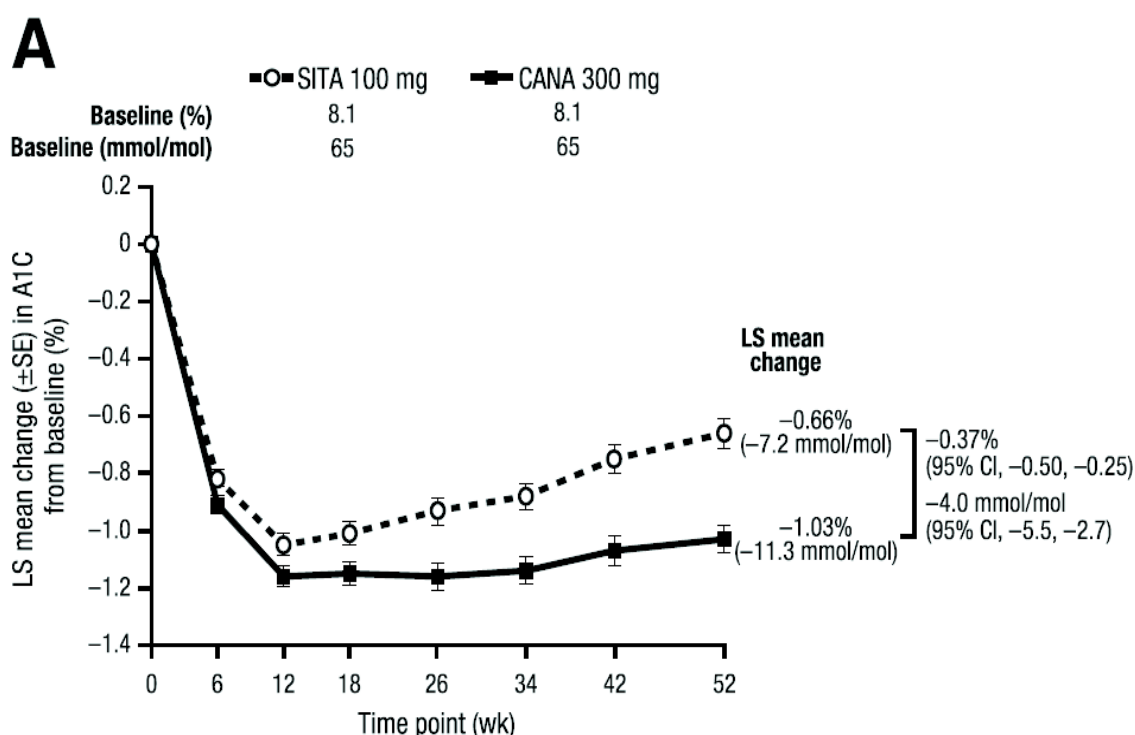


Figure 57: Variations de l'HbA1c dans les deux groupes au cours de l'étude. D'après 96.

⁹⁶ Schernthaner G.; Gross J.L.; Rosenstock J.; Guarisco M.; Fu M.; Yee J.; Kawaguchi M.; Canovatchel W.; Meininger G. Canagliflozin Compared With Sitagliptin for Patients With Type 2 Diabetes Who Do Not Have Adequate Glycemic Control With Metformin Plus Sulfonylurea: A 52week randomized trial. Diabetes Care ;Septembre 2013, pp2508-2515.

La glycémie post-prandiale a également connu une plus forte diminution chez les patients traités par canagliflozine que chez les patients traités par sitagliptine avec une différence moyenne observée entre les deux groupes de 1,4 mmol/L à la 52^{ème} semaine. (Figure 58).

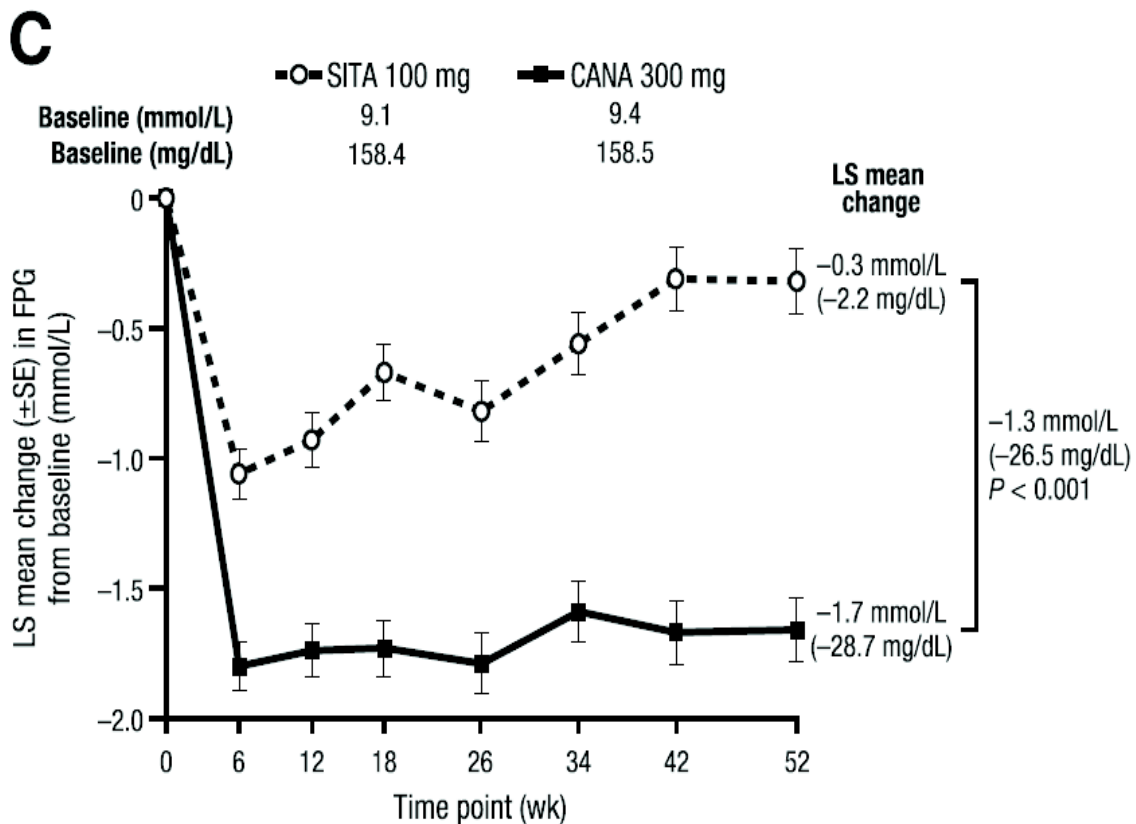


Figure 58: Modification de la glycémie post-prandiale dans les deux groupes au cours de l'étude. D'après 96.

La canagliflozine a également permis une baisse plus importante de la glycémie post-prandiale que la sitagliptine (respectivement -3,3mmol/L contre -2,2mmol/L). (Figure 59).

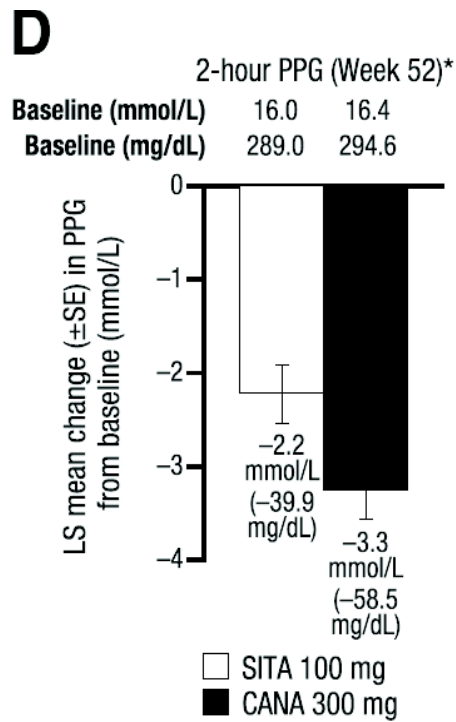


figure 59: Modification de la glycémie post-prandiale à 2 heures. D'après 96.

Autre élément très intéressant, la prise de canagliflozine est responsable d'une perte de poids de l'ordre de 2,3kg alors que les patients sous sitagliptine ont pris en moyenne 300 grammes à la fin de l'étude. (Figure 60)

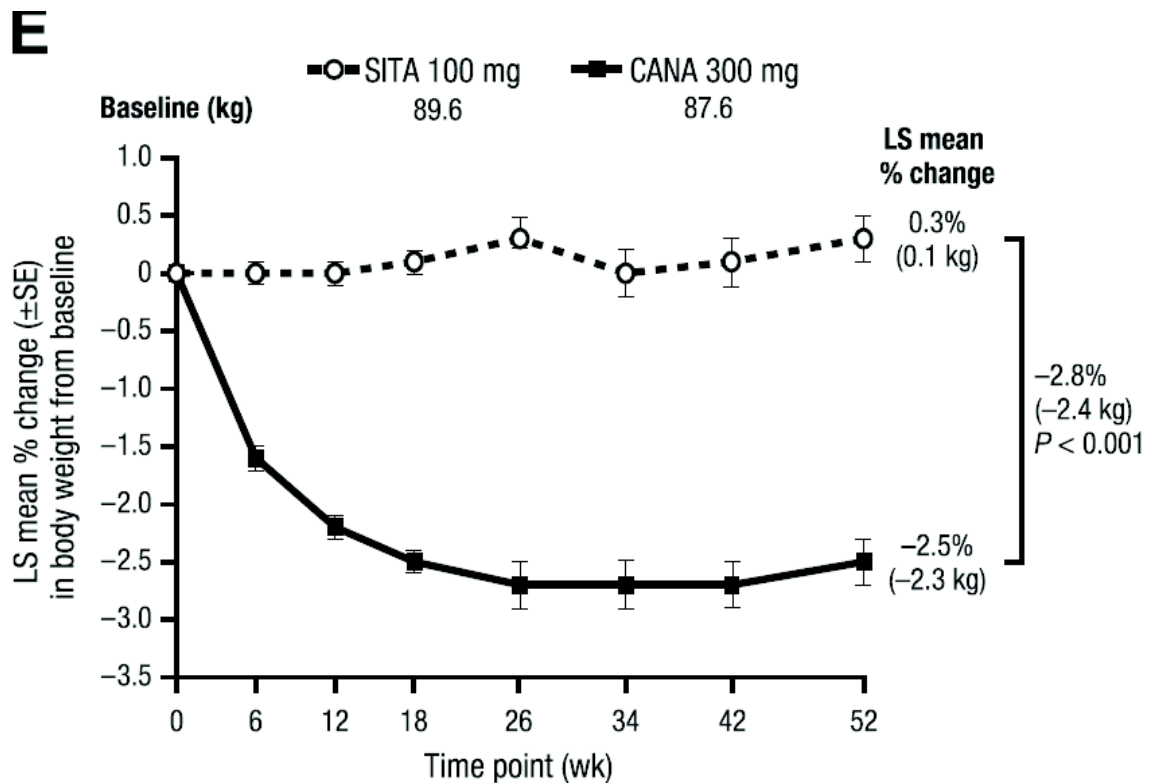


Figure 60: Perte ou prise de poids enregistrée au cours de l'étude pour les patients des deux groupes. D'après 96.

Au sujet des effets indésirables, on note que l'incidence globale des effets secondaires rencontrés au cours de l'étude est similaire dans les deux groupes y compris pour ceux ayant poussé à l'arrêt du traitement. La survenue de mycoses génitales était cependant beaucoup plus fréquente dans le groupe canagliflozine, un effet secondaire caractéristique de la molécule. La proportion de patients ayant connu un épisode hypoglycémique documenté était similaire dans les deux groupes mais reste cependant élevé (43,2% dans le groupe canagliflozine contre 40,7% dans le groupe sitagliptine). L'incidence d'épisodes hypoglycémiques sévères était similaire dans le groupe canagliflozine (4,0%) et dans le groupe sitagliptine (3,4%). (Tableau 17)

Subjects, n (%)	SITA 100 mg (n = 378)	CANA 300 mg (n = 377)
Any AE	293 (77.5)	289 (76.7)
AEs leading to discontinuation	11 (2.9)	20 (5.3)
AEs related to study drug*	105 (27.8)	128 (34.0)
Serious AEs	21 (5.6)	24 (6.4)
Deaths	0	2 (0.5)†
AEs of special interest		
Genital mycotic infection		
Male‡§	1 (0.5)	19 (9.2)
Female ¶	7 (4.3)	26 (15.3)
UTI	21 (5.6)	15 (4.0)
Osmotic diuresis–related AEs		
Pollakiuria**	5 (1.3)	6 (1.6)
Polyuria††	0	3 (0.8)
Volume-related AEs		
Postural dizziness	2 (0.5)	0
Orthostatic hypotension	1 (0.3)	0

SITA, sitagliptin; CANA, canagliflozin. *Possibly, probably, or very likely related to study drug, as assessed by investigators. †One death was attributable to respiratory arrest and cardiac arrest, and the other death was attributable to cardiac arrest. Both deaths were considered by the investigator to be doubtfully related to the study drug. ‡SITA 100 mg, n = 215; CANA 300 mg, n = 207. §Including balanitis, balanitis candida, balanoposthitis, genital candidiasis, and genital infection fungal. ||SITA 100 mg, n = 163; CANA 300 mg, n = 170. ¶Including vaginal infection, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal mycotic infection, and vulvovaginitis. **Increased urine frequency. ††Increased urine volume.

Tableau 17: Tolérance globale et incidence de certains effets indésirables. D'après 96.

La canagliflozine à la dose maximale envisagée de 300mg a donc démontré sa supériorité sur la sitagliptine sur le critère principal de l'étude qui était la diminution de l'HbA1c à 52 semaines. La canagliflozine a également démontré sa supériorité sur certains critères secondaires et en particulier sur la glycémie à jeun, la glycémie post-prandiale et surtout sur la prise de poids : la canagliflozine entraîne à long terme une perte de poids modeste mais toujours intéressante chez le diabétique de type 2 tandis que la sitagliptine entraîne une légère prise de poids qui participe à l'entretien de la maladie diabétique. Cependant, malgré son efficacité, la canagliflozine n'a pas prouvé sa supériorité en matière de tolérance en particulier au niveau de la survenue des hypoglycémies. La canagliflozine est de plus responsable de l'apparition fréquente de mycoses génitales peu dangereuses en soi mais contraignantes pour le patient.

IV.4.4. Efficacité comparée avec les analogue du GLP-1.

L'efficacité relative de la canagliflozine par rapport aux analogues du GLP-1 a été évaluée de façon indirecte *via* une méta-analyse. Les essais inclus dans cette étude devaient notamment être d'une durée égale ou supérieure à 12 semaines et y inclure des patients dont la glycémie était insuffisamment contrôlée malgré un traitement par metformine, sulfamide hypoglycémiant, insuline ou par une association metformine-sulfamide. Le traitement d'intérêt des études retenues pour la méta-analyse était la canagliflozine en bithérapie ou en trithérapie. Au final 15 essais ont été inclus, huit avec des patients traités par metformine et sept avec des patients traités par une association de metformine avec un sulfamide hypoglycémiant. Les critères apparaissaient similaires pour les sujets de l'ensemble des études sauf pour deux d'entre elles : un des essais avait une valeur d'HbA1c à l'inclusion plus basse que les autres (7,5% contre 8%) et un autre où le taux d'HbA1c à l'inclusion était plus élevé (10% contre 8%). Le critère de jugement principal était à nouveau la variation du taux d'HbA1c. Les résultats de la méta-analyse semblent montrer que, en association avec la metformine, la canagliflozine à 100mg comme à 300mg aurait une efficacité moindre que le liraglutide à 1,2mg et 1,8mg que ce soit à 26 ou à 52 semaines. (Tableau 18)

Par contre en association avec la metformine et un sulfamide, la canagliflozine ne serait pas plus ou moins efficace que les analogues du GLP-1 et ce peu importe la durée de traitement.

HbA1c moyenne (%) – Variation par rapport à l'inclusion [ICr 95%]*		
Comparateur	26 semaines	52 semaines
canagliflozine 100 mg		
vs. Liraglutide 1,2 mg	0,31 [0,15;0,47]	0,39 [0,16;0,62]
vs. Liraglutide 1,8 mg	0,50 [0,34;0,66]	0,61 [0,38;0,84]
vs. Exenatide 5 mg	-0,17 [-0,47;0,14]	
vs. Exenatide 10 mg	0,22 [-0,07;0,50]	0,03 [-0,25;0,31]
canagliflozine 300 mg		
vs. Liraglutide 1,2 mg	0,20 [0,03;0,36]	0,26 [0,03;0,50]
vs. Liraglutide 1,8 mg	0,39 [0,22;0,55]	0,49 [0,25;0,71]
vs. Exenatide 5 mg	-0,28 [-0,58;0,03]	
vs. Exenatide 10 mg	0,10 [-0,18;0,39]	-0,09 [-0,37;0,18]

* Intervalle de crédibilité à 95 % (méthode bayésienne)

Tableau 18: Résultats des comparaisons indirectes effectuées avec le liraglutide et l'exenatide à 26 semaines et 52 semaines (en association avec la metformine). D'après le rapport de la commission de transparence de l'HAS émis en décembre 2014, p23.

IV.5. Étude en association avec l'insuline.

Les seules données disponibles sur les effets de la canagliflozine chez des diabétiques de type 2 traités par insuline sont issues d'une sous-étude de l'étude CANVAS qui avait pour but d'évaluer les risques cardio-vasculaires de la canagliflozine.⁹⁷ Les patients qui étaient traités par insuline ont été inclus dans cette sous-étude selon trois groupes : un groupe placebo (n=690), un groupe canagliflozine 100mg (n=692) et un groupe canagliflozine 300mg (n=692). Il est à noter que 70% des patients étaient traités par un antidiabétique oral en plus de l'insuline.

Cette sous-étude a permis de montrer la supériorité à 18 semaines de la canagliflozine aux deux dosages sur le placebo sur le critère principal qui était la variation de l'HbA1c avec des diminutions d'HbA1c significativement supérieures dans les deux groupes canagliflozine par rapport au groupe placebo : -0,63% pour le groupe canagliflozine 100mg et -0,73% pour le groupe canagliflozine 300mg. Il a également été constaté des baisses significatives du poids et de la glycémie à jeun avec la canagliflozine peu importe la dose. (Tableau 19).

	Canagliflozine 100 mg N=692	Canagliflozine 300 mg N=690	Placebo N=690	Différence intergroupe	
				cana 100 mg – placebo	cana 300 mg - placebo
Critère de jugement principal					
HbA1c à l'inclusion (%), <i>moyenne (e.t.*)</i>	8,31 (0,91)	8,27 (0,90)	8,21 (0,85)	-	-
Variation d'HbA1c à 18 semaines, <i>moyenne (e.t.*)</i>	-0,62 (0,03)	-0,74 (0,03)	-0,01 (0,03)	-0,62 (0,04) [-0,69;-0,54] p<0,001	-0,73 (0,04) [-0,81;-0,65] p<0,001
Pourcentage de patients avec HbA1c<7,0%, <i>n (%)</i>	131 (19,8)	170 (25,8)	53 (8,3)	p<0,001	p<0,001
Variation de glycémie à jeun (mmol/L), <i>moyenne (e.t.*)</i>	-0,97 (0,09)	-1,38 (0,10)	0,20 (0,10)	-1,16 [-1,43; -0,90]	-1,58 [-1,84; -1,32]
Variation de poids (kg), <i>moyenne (e.t.*)</i>	-1,74 (0,10)	-2,26 (0,10)	0,04 (0,10)	-1,78 (0,14) [-2,06;-1,49]	-2,30 (0,14) [-2,59;-2,02]

Tableau 19: Résultats de la sous-étude sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires à 18 semaines. D'après le rapport de la commission de transparence de l'HAS émis en décembre 2014, p22.

⁹⁷ Neal B.; Perkovic V.; Shaw W; Meininger G. et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, mars 2015 pp 403-411.

Cette étude tend à montrer l'intérêt de l'utilisation de la canagliflozine chez des patients sous insulinothérapie aussi bien pour améliorer le profil glycémique des patients que pour limiter la prise de poids due à la prise régulière d'insuline et ainsi améliorer le profil général du patient.

IV.6. Pharmacovigilance : Retour sur la commercialisation de la canagliflozine au Canada et aux Etats-Unis.

En octobre 2015 la Food and Drug Administration américaine (FDA) a émis un avertissement concernant la canagliflozine suite à la publication de plusieurs essais cliniques montrant l'existence d'un risque accru de fractures osseuse chez certains patients traités par canagliflozine.⁹⁸ Cela a été confirmé par une méta-analyse regroupant les résultats de 9 essais cliniques qui a révélé que l'incidence des fractures osseuses était fortement augmenté chez les patients avec des antécédents cardiovasculaires traités par canagliflozine (4,0%) par rapport aux les patients traités par un placebo (2,6%). Le risque de fracture augmente dès la douzième semaine de traitement mais son apparition nécessite la survenue d'un traumatisme qui peut être mineur (chute en particulier).⁹⁹ De plus, une étude commandée par la FDA auprès du laboratoire fabricant de la canagliflozine et qui a regroupé 714 patients âgés a démontré que la canagliflozine est responsable d'une perte de minéralisation osseuse importante aussi bien dans la partie supérieure que dans la partie inférieure du corps. Cette étude a également confirmé le fait que des fractures surviennent plus fréquemment chez les patients traités par canagliflozine que chez les patients traités par placebo.¹⁰⁰

En vertu de ces nouvelles informations, la FDA a décidé d'inscrire la déminéralisation osseuse à la section des effets indésirables connus de la canagliflozine et le risque accru de fracture à la section précautions d'emploi de la canagliflozine enjoignant les prescripteurs d'éviter de mettre sous canagliflozine les patients présentant une déminéralisation osseuse et/ou un risque élevé de chutes.

⁹⁸ FDA Drug Safety Communication: FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density. Bulletin émis le 09/10/2015 et accessible en ligne depuis le site officiel de la FDA.

Adresse URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>

⁹⁹ Walls N.B.; Bilezikian J.P.; Usiskin K.; Edwards K.; Desai M.; Law G.; Meininger G. Effects of canagliflozin on fracture risks in patients with diabete type 2 mellitus, The journal of clinical endocrinology and metabolism, Janvier 2016. p157-166.

¹⁰⁰ FDA Drug Safety Communication: FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density. Bulletin émis le 09/10/2015 et accessible en ligne depuis le site officiel de la FDA.

Adresse URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>

La FDA a également décidé de maintenir une surveillance accrue sur la survenue d'autres effets indésirables aussi bien sur la canagliflozine que sur les autres inhibiteurs du cotransporteur SGLT2. En mai 2016 le ministère fédéral canadien chargé de l'information au public en matière de santé Santé Canada a publié un avis aux professionnels de santé vis à vis de la recrudescence de cas graves d'acidocétose diabétique menaçant le pronostic vital et ayant même entraîné la mort dans certains cas, chez des patients diabétiques de type 1 ou de type 2 traités par un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2).¹⁰¹

Ordinairement l'acidocétose du diabétique se développe essentiellement chez le diabétique de type 1 et est due à un défaut de production d'insuline ou de son apport exogène (injections) par rapport aux besoins réels du patient pour réguler sa glycémie et l'activité lipolytique. On observe alors une accumulation de cétoacides et de glucose dans le compartiment sanguin responsables d'une élévation de l'acidité sanguine ce qui entraîne une déshydratation plus ou moins importante pouvant entraîner un coma voire la mort dans les cas les plus graves. Elle touche rarement les diabétiques de type 2 car une activité pancréatique même résiduelle suffit généralement à maintenir un contrôle efficace sur la lipolyse et la cétogenèse.

Or ici nombre de cas recensés concernaient des diabétiques de type 2 dont la glycémie n'était que légèrement augmentée. En effet, les inhibiteurs des SGLT2 abaissent la glycémie par un mécanisme indépendant de l'insuline et les patients ont donc besoin de moins d'insuline pour réguler leur glycémie, ils ont donc moins d'insuline disponible pour contrôler l'activité lipolytique. Or il existe des situations à risque (certaines maladies intercurrentes ou les interventions chirurgicales par exemple) qui entraînent une augmentation des taux circulants en hormones de contre-régulation de la lipolyse et de la glycémie. Dans cette situation la sécrétion d'insuline n'étant pas stimulée du fait de l'absence d'élévation de la glycémie par l'action de la canagliflozine, la lipolyse n'est plus

¹⁰¹ Avis aux professionnels de santé au sujet des inhibiteurs du SGLT2 émis le 16 mai 2016. Accessible depuis le site ne ligne de l'agence Santé Canada. Adresse URL : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/58404a-fra.php>. Page consultée le 02/04/2017.

contrôlée et la cétonémie augmente.¹⁰²

L'agence Santé Canada recommande donc désormais aux professionnels de santé de ne pas recourir à un inhibiteur du SGLT2 chez des patients ayant des antécédents d'acidose diabétique et d'envisager un arrêt temporaire du traitement chez les patients dans une situation clinique prédisposant à l'acidocétose (infections, maladie aiguës graves, intervention chirurgicale). De plus il est recommandé d'informer les patients sur les signes et les symptômes de l'acidocétose (soif, fatigue, confusion mentale, nausées...) Enfin ils rappellent aux prescripteurs qu'aucun inhibiteur des SGLT2 n'est indiqué dans la prise en charge du diabète de type 1.

¹⁰² Clement M.; Senior P. L'acidose diabétique euglycémique due à la canagliflozine. Canadian family physician, Septembre 2016. p518-522.

Conclusion.

Avec près de 3 millions de malades, le diabète non-insulinodépendant est d'ores et déjà un problème de santé public dans notre pays et la situation ne va pas aller en s'arrangeant ; on estime que ce nombre pourrait tripler d'ici à 2050. Dans ce contexte la découverte de nouveaux médicaments et de nouveaux mécanismes d'action est essentielle pour améliorer la prise en charge du diabète de type 2. La canagliflozine s'inscrit parfaitement dans ce cadre, en effet, elle a prouvé son efficacité, non seulement sur la glycémie à jeun, qui est le marqueur principal du risque de survenue des complications diabétiques, mais surtout elle permet une perte de poids non-négligeable ce qui est très important quand on connaît le rôle prépondérant de l'obésité, à la fois cause et conséquence du diabète de type 2. De plus la canagliflozine fait preuve d'une excellente synergie d'action avec la metformine : leurs mécanismes d'action indépendants et complémentaires permettent d'obtenir d'excellents résultats sur la glycémie à jeun tout en conservant un effet bénéfique sur le poids du patient et ce sans augmentation notable du risque d'hypoglycémies iatrogènes. C'est pour cette raison d'ailleurs que l'association canagliflozine/metformine est désormais préconisée en première intention aux États-Unis peu importe la valeur d'HbA1c des patients.

En France les autorités sanitaires se refusent pour l'instant à préconiser la canagliflozine autrement qu'en traitement de seconde intention en bithérapie voire en trithérapie, mettant en avant le manque de recul évident dont on dispose sur la tolérance à long terme de la molécule. Cependant une histoire de coût entre très certainement en jeu, la canagliflozine étant beaucoup plus chère que la metformine ou les sulfonylurées préconisés actuellement en première intention : en effet le coût annuel d'un traitement par canagliflozine est de 955\$ au Canada contre seulement 64 à 86\$ pour la

metformine et 34 à 136\$ pour le gliclazide.¹⁰³ Devant la place de plus en plus prépondérante prise par le diabète non-insulinodépendant en France cela semble être un mauvais calcul car le coût global des traitements ne va faire qu'augmenter de même que l'incidence des complications diabétiques souvent coûteuses à prendre en charge. La canagliflozine bien que plus coûteuse présente l'intérêt d'initier une perte de poids non négligeable ce qui est le moyen le plus efficace de freiner l'évolution de la maladie. Son utilisation dans les phases précoces de la maladie permettrait ainsi une meilleure prise en charge des patients tout en allégeant à long terme le coût pour la collectivité.

Cependant tout n'est pas tout rose avec la canagliflozine, on ignore encore beaucoup de choses sur ces effets à long terme et la découverte de son implication dans les phénomènes de déminéralisation osseuse incite à la vigilance. De plus comme tous les médicaments permettant une perte de poids il faudra faire attention au risque de détournement d'usage.

¹⁰³ Canagliflozin (Invokana) for type 2 diabete mellitus. Canadian agency for drugs and technology in health, Common drug review, Septembre 2015. Annexe 1.

Index des abréviations

2-hour PPG : Glycémie post-prandiale à 2 heures

Acétyl-CoA : Acétyl-coenzyme A

ACTH : Adrénocorticotrophie hormone ou hormone corticotrope

ADP : Adénosine diphosphate

AGS : Acide gras synthase

ALD : Affection Longue Durée

AMP : Adénosine monophosphate

AMPC : Adénosine monophosphate cyclique

ATP : Adénosine triphosphate

AUC : Area Under Curve

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BCRP : Breast cancer resistance protein

CANA : Canagliflozine

CépiDC : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human use

ClCr : Clairance de la créatinine

C_{max} : Concentration maximale

CMU-C : Couverture Médicale Universelle Complémentaire

CnamTS : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

CYP : Cytochrome P450

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DPP-4 : Dipeptidylpeptidase-4

EPN : Endopeptidase neutre

FDA : Food And Drug Administration

GIP : Glucose dependant insulintropic peptide

GLP-1 : Glucagon like peptide-1

GLUT : Glucose transporter

GTP : Guanosine triphosphate

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

IMC : Indice de Masse Corporelle

InVS : Institut national de veille sanitaire

IRS : Insulin receptor substrate

Km : Constante de Michaelis

Malonyl-CoA : Malonyl-coenzyme A

MAP kinase : Mitogen-activated protein kinase

MET : Metformine

MSA : Mutuelle Sociale Agricole

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

Na⁺-K⁺-ATPase : Pompe sodium-potassium

PBO : Placebo

PEPCK : Phosphoénolpyruvate carboxykinase

PFK1 : Phosphofructokinase 1

PFK2 : Phosphofructokinase 2

P-gp : Glycoprotéine P

PI3-kinase : Phosphatidyl-inositol 3 kinase

PKA : Protéine kinase A

Propionyl-CoA : Propionyl-coenzyme A

REIN : Réseau Épidémiologique et Information en Néphrologie

RSI : Régime Social des Indépendants

Rtg : Seuil rénal de réabsorption du glucose

SGLT-1 : Sodium/glucose cotransporter 1

SGLT-2 : Sodium/glucose cotransporter 2

SHC : Src homologous and collagen protein

SITA : Sitagliptine

SNII-RAM : Système national inter-régime de l'Assurance Maladie

T3 : Triiodothyronine

T4 : Thyroxine

Tmax : Capacité maximale maximal de transport

TSH : Thyréostimuline

UCP2 : Uncoupling Protein 2

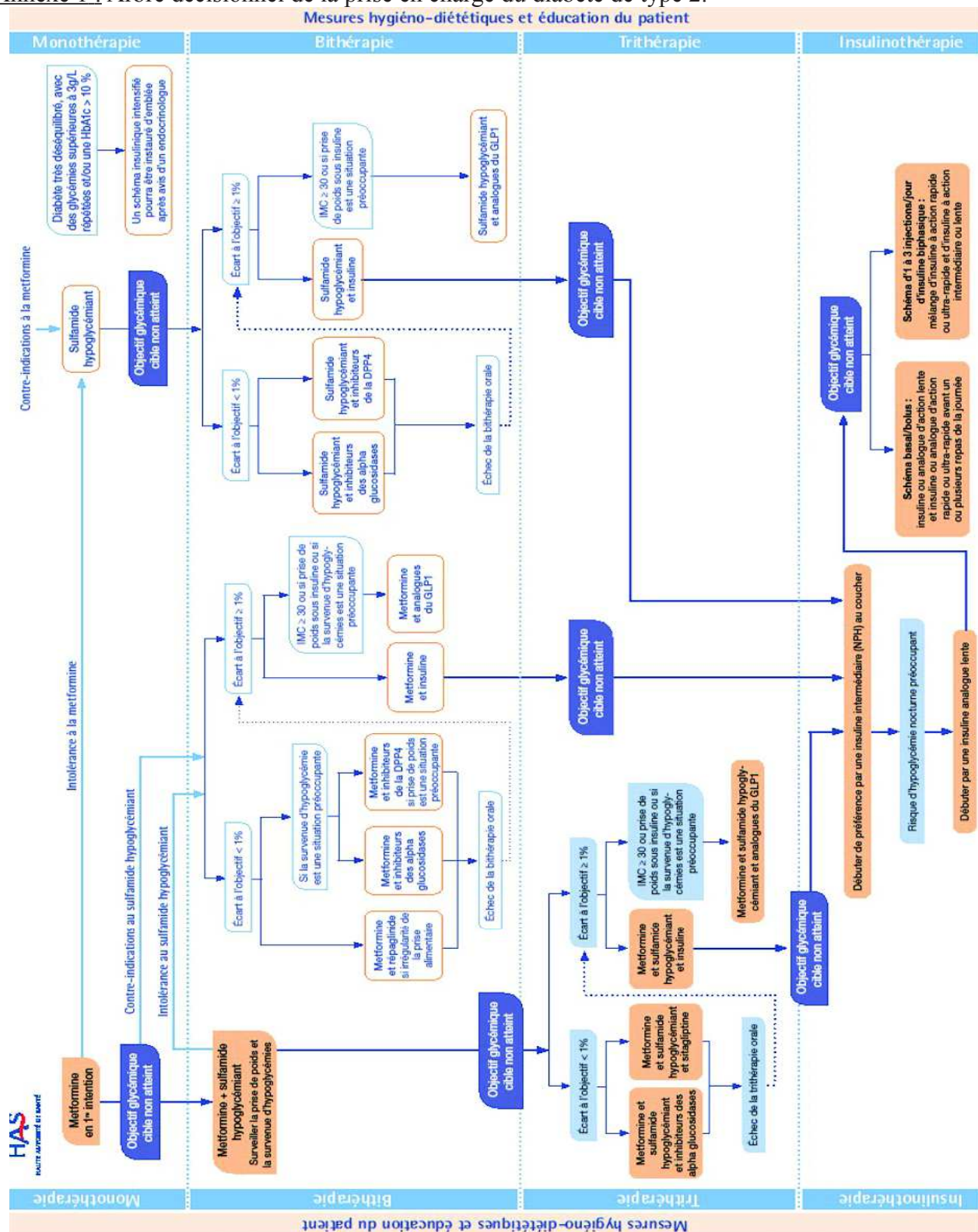
UGT : UDP-glycosyltransferase

UDP : Uridine diphosphate

UTP : Uridine triphosphate

Annexe

Annexe 1 : Arbre décisionnel de la prise en charge du diabète de type 2.¹⁰⁴



¹⁰⁴ Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, émis par l'HAS en Janvier 2013. Site de l'HAS, page consultée le 20/05/2017. Adresse URL : <https://www.has-sante.fr/>

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE L'UFR

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

ANNEE DE SOUTENANCE : 2016-2017

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : HALLOUIN NICOLAS

TITRE DE LA THESE EN FRANCAIS : Un nouvel antidiabétique, la canagliflozine, et sa place future dans la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2.

RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS : Le maintien de l'homéostasie glucidique est un élément essentiel au bon fonctionnement de l'organisme et des mécanismes physiologiques et biochimiques complexes impliquant de nombreux organes entrent en jeu pour assurer le maintien de la glycémie dans des valeurs acceptables. Le diabète non-insulinodépendant ou diabète de type 2 est une pathologie du métabolisme qui tire son origine de dysfonctionnement dans la sécrétion et/ou dans l'action de l'insuline. Cette maladie a des conséquences graves et handicapantes à long terme et avec près de 3 millions de malades en France, il s'agit d'un véritable problème de santé publique. Sa prise en charge actuelle repose sur la mise en place de mesures hygiéno-diététiques souvent associées à un traitement pharmacologique. La plupart des médicaments utilisés actuellement agissent essentiellement sur la correction de l'activité insulinaire défaillante. Cela présente plusieurs inconvénients et en particulier une majoration du risque d'hypoglycémie iatrogène. La canagliflozine est un inhibiteur des cotransporteurs sodium/glucose de type 2 (SGLT-2) qui assurent la réabsorption du glucose filtré par le rein. Les nombreuses études récentes ont démontré sa capacité à améliorer le profil glycémique du patient sans majoration du risque d'hypoglycémie tout en permettant une perte de poids rapide. Plusieurs pays ont d'ores et déjà autorisé sa mise sur le marché en préconisant son utilisation en première intention et les pouvoirs publics en France sont désormais appelés à réfléchir à la question. Cependant il faudra faire attention à la tolérance à long terme de la molécule ainsi qu'au risque posé par de possibles détournements d'usage.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : A new antidiabetic drug, canagliflozin, and its future role in the management of type 2 diabetes.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS : The defence of carbohydrate homeostasis is an essential element in the proper functioning of the body and complex physiological and biochemical