



**HAL**  
open science

# Les traitements non-insuliniques dans la prise en charge du diabète sucré chez le chat : étude bibliographique et enquête auprès des vétérinaires français

Pierre Otekpo

► **To cite this version:**

Pierre Otekpo. Les traitements non-insuliniques dans la prise en charge du diabète sucré chez le chat : étude bibliographique et enquête auprès des vétérinaires français. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04826518

**HAL Id: dumas-04826518**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04826518v1>

Submitted on 9 Dec 2024

**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.

ANNEE 2024 - Thèse n° 28

**LES TRAITEMENTS NON-INSULINIQUES DANS LA PRISE EN  
CHARGE DU DIABETE SUCRE CHEZ LE CHAT :  
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET ENQUETE  
AUPRES DES VETERINAIRES FRANCAIS**

**THÈSE**

pour l'obtention du diplôme d'État de  
**DOCTEUR VETERINAIRE**

présentée et soutenue publiquement  
devant l'UFR de Médecine de  
l'Université de Nantes  
le 5 juillet 2024

par

**Pierre, Damien, Lémola OTEKPO**

Sous la direction de  
**Dre Odile SENECAAT**

Président du jury :

Monsieur Hervé POULIQUEN, Professeur à Oniris, service de Toxicologie et Pharmacologie.

Membres du jury :

Madame Odile SÉNÉCAT, Maître de conférence à Oniris, service de Médecine Interne.

Madame Amandine DRUT, Maître de conférence à Oniris, service de Médecine Interne.



ANNEE 2024 - Thèse n° 28

**LES TRAITEMENTS NON-INSULINIQUES DANS LA PRISE EN  
CHARGE DU DIABETE SUCRE CHEZ LE CHAT :  
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET ENQUETE  
AUPRES DES VETERINAIRES FRANCAIS**

**THÈSE**

pour l'obtention du diplôme d'État de  
**DOCTEUR VETERINAIRE**

présentée et soutenue publiquement  
devant l'UFR de Médecine de  
l'Université de Nantes  
le 5 juillet 2024

par

**Pierre, Damien, Lémola OTEKPO**

Sous la direction de  
**Dre Odile SENECAAT**

Président du jury :

Monsieur Hervé POULIQUEN, Professeur à Oniris, service de Toxicologie et Pharmacologie.

Membres du jury :

Madame Odile SÉNÉCAT, Maître de conférence à Oniris, service de Médecine Interne.

Madame Amandine DRUT, Maître de conférence à Oniris, service de Médecine Interne.

<b>Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment</b>		
Responsable : <b>Emmanuel JAFFRES</b> – Adjointe : <b>Frédérique NGUYEN</b>		
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (CERC) Martine KAMMERER (PR émérite)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Lionel MARTIGNAT (Pr) Julie HERVE (MC HDR) Grégoire MIGNOT (MC)	Solenn GAVAUD (CERC)
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Pierre CORDIER (CERC) Jérôme ABADIE (MC)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Biochimie alimentaire industrielle	Carole PROST (Pr) Joëlle GRUA (MC)	Clément CATANEO (MC) Alix KHALIL (MC) Laurent LE THUAUT (MC)
Microbiotech	Hervé PREVOST (Pr) Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC HDR) Emmanuel JAFFRES (MC HDR)	Mathilde MOSSER (MC) Boris MISERY (MC) Raouf TAREB (MC) Quentin PRUVOST (CEC)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	Charlotte MOCQUARD (PRAG) Aurore CALVEL (PRAG)

<b>Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique</b>		
Responsable : <b>Raphaël GUATTEO</b> – Adjoint : <b>Jean-Michel CAPPELIER</b>		
Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Ségolène CALVEZ (Pr) Aurélien MADOUASSE (MC HDR) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) François MEURENS (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr) Pauline MAISONNASSE (CERC)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Léa LOISEL (AERC) Kenny OBERLE (MC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Christophe CHARTIER (Pr émérite) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Louis DELAUNAY (CERC) Bruno LE BIZEC (Pr) Marie-France PILET (Pr)	Sofia STRUBBIA (MC) Fanny RENOIS-MEURENS (MC HDR)

<b>Département DSC Sciences cliniques</b>		
<b>Responsable : Catherine IBISCH – Adjoint : Marion FUSELLIER</b>		
Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC)	
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVILLE (Pr)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC) Claire DEFOURMESTRAUX (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)	Sabrina VIEU (AERC) Maria Dolores SANCHEZ (CERC)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Françoise ROUX (Pr) Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Nora BOUHSINA (MC)	Nicolas CHOUIN (MC) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (Pr) Catherine IBISCH (MC HDR) Aurélia LEROUX (MC) Odile SENECAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Jean-François BRUYAS (Pr) François FIENI (Pr)	Djemil BENCHARIF (Pr) Lamia BRIAND (Pr)
<b>Département GPA Génie des procédés alimentaires</b>		
<b>Responsable : Vanessa JURY – Adjointe : Cyril TOUBLANC</b>		
Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (Pr) Emilie KORBEL (MC)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)
PAC-ING	Cyril Gaillard (PCEA)	
<b>Département MSC Management, statistiques et communication</b>		
<b>Responsable : Samira ROUSSELIERE – Adjointe : Véronique CARIOU</b>		
Mathématiques, statistiques, informatique	Chantal THORIN (PRAG) Evelyne VIGNEAU (Pr) Jean-Michel GALHARRET (MC stagiaire)	Véronique CARIOU (Pr) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Economie, gestion, législation	Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC) Sibylle DUCHAINE (MC)	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Sonia MAHJOUB (MC) Samira ROUSSELIERE (MC) Christophe PAPINEAU (Ens. Cont.)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GUYLER (Ens. Cont.) Nathalie GOODENOUGH (PCEA) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Shaun MEEHAN (Ens. Cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)

Pr Ag : Professeur Agrégé, Pr : Professeur, MC : Maître de Conférence, MCC : MC contractuel,  
PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole,  
HDR : Habilité à Diriger des Recherches, CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche Contractuel, Ens.  
Cont. : Enseignant Contractuel

# Remerciements

Au Professeur **Hervé POULIQUEN**,

Mes très sincères remerciements pour avoir accepté de présider cette soutenance. Votre présence m'honore, vous représentez pour moi la bienveillance du corps enseignant et l'ensemble de notre promotion 2024.

A Madame **Odile SÉNÉCAT**,

Un grand merci pour vos conseils et votre accompagnement durant ce travail de thèse ainsi que pour votre confiance en me confiant ce sujet. Merci également pour votre grande implication dans la correction et la relecture : cette thèse n'aurait pas pu être aussi aboutie sans cela.

A Madame **Amandine DRUT**,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse, toute ma gratitude.

Je remercie également **l'ensemble du personnel d'Oniris** et plus particulièrement du corps enseignant qui m'aura accompagné pendant les premières années de cursus étudiant. Merci aux internes, assistants hospitaliers, résidents et cliniciens qui ont toujours eu à cœur de transmettre leurs connaissances et leur savoir-faire durant les années de clinique hospitalière. Merci à Madame Chantal THORIN pour son aide précieuse concernant l'analyse statistique. Enfin, je tenais à adresser mes remerciements à **l'ensemble du personnel de la Faculté de Médecine Vétérinaire de Saint-Hyacinthe** pour ce semestre d'échange international qui m'aura tant apporté.

La reproduction d'extraits de cette thèse est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée en incluant les éléments bibliographiques suivants :

- Nom et prénoms de l'auteur : OTEKPO Pierre
- Année de soutenance : 2024.
- Titre de la thèse : « Les traitements non-insuliniques dans la prise en charge du diabète sucré chez le chat : étude bibliographique et enquête auprès des vétérinaires français ».
- Intitulé du diplôme : Thèse de doctorat vétérinaire
- Université de soutenance : Faculté de Médecine de Nantes.
- Ecole de soutenance : Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de L'alimentation Nantes Atlantique.
- Nombre de pages : 175p.



# Table des matières

<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b> -----	<b>9</b>
<b>TABLE DES ANNEXES</b> -----	<b>12</b>
<b>ABREVIATIONS</b> -----	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION</b> -----	<b>15</b>
<b>I. LE DIABETE SUCRE DU CHAT, PRESENTATION GENERALE</b> -----	<b>16</b>
A) Étiologie et pathogénie du diabète sucré chez le chat-----	16
1) Définitions, classifications du diabète sucré chez l'Homme et chez le chat-----	17
2) Etiologie et pathogénie du diabète sucré chez le chat-----	19
B) Diagnostic du diabète sucré chez le chat-----	29
1) Diagnostic clinique-----	29
2) Diagnostic biologique du diabète sucré-----	30
3) Examens complémentaires s'inscrivant dans la prise en charge globale du diabète sucré-----	32
C) Prise en charge thérapeutique usuelle : insulinothérapie et diététique-----	35
1) Objectifs du traitement-----	35
2) Insulinothérapie-----	36
3) Recommandations nutritionnelles-----	43
D) Suivi thérapeutique lors d'insulinothérapie chez le chat-----	46
1) Objectifs de la surveillance-----	46
2) Modalité de suivi-----	46
3) Suivi à la clinique et au domicile-----	49
E) Difficultés rencontrées : mauvais contrôle glycémique chez le chat diabétique-----	50
F) Pronostic des chats atteints de diabète sucré-----	51
<b>II. PLACE DES THERAPIES NON-INSULINIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE SUCRE CHEZ LE CHAT</b> -----	<b>53</b>
A) Les sulfonylurées-----	55
1) Principe d'action-----	55
2) Pharmacocinétique-----	56
3) Efficacité-----	57
4) Effets secondaires-----	58
5) Posologies recommandées-----	59
6) Médicaments disponibles-----	60
B) Les méglitinides-----	60
1) Principe d'action et pharmacocinétique-----	61
2) Données chez le chat-----	62
3) Effets secondaires-----	62

4) Médicaments disponibles-----	63
C) Les biguanides : metformine -----	63
1) Principe d'action-----	63
2) Pharmacocinétique -----	64
3) Efficacité -----	65
4) Effets secondaires -----	65
5) Posologies recommandées -----	66
6) Médicaments disponibles-----	66
D) Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase : l'acarbose-----	67
1) Principe d'action-----	67
2) Pharmacocinétique -----	67
3) Efficacité -----	68
4) Effets secondaires -----	69
5) Posologies recommandées -----	69
6) Médicaments disponibles-----	70
E) Les thiazolidinediones-----	70
1) Principe d'action-----	70
2) Pharmacocinétique -----	71
3) Efficacité -----	71
4) Effets secondaires -----	72
5) Posologies recommandées -----	73
6) Médicaments disponibles-----	73
F) Les métaux-----	74
1) Chrome -----	74
2) Vanadium-----	76
G) Les inhibiteurs des co-transporteurs sodium glucose (SGLT2-I)-----	78
1) Principe d'action-----	78
2) Pharmacocinétique chez le chat -----	80
3) Efficacité -----	81
4) Effets secondaires -----	83
5) Posologies recommandées -----	87
6) Médicaments disponibles-----	89
H) Les molécules à effet incrétine -----	92
1) Le système incrétine -----	92
2) Les agonistes du récepteur au GLP-1 (GLP1-R) -----	96
3) Les inhibiteurs de la DPP-4 -----	106

### **III. LES THERAPIES MEDICALES NON-INSULINIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE SUCRE DU CHAT : ENQUETE AUPRES DE 121 CLINICIENS FRANÇAIS.----- 110**

A) Objectifs de l'enquête -----	110
1) Contexte de l'étude-----	110
2) Problématique et objectifs de l'enquête -----	110
B) Matériel et Méthode -----	111
1) Élaboration du questionnaire-----	111
2) Mode de diffusion-----	113
3) Méthode d'analyse et résultats statistiques-----	113
C) Population répondante-----	114

1)	Ancienneté -----	114
2)	Implantation géographique-----	115
3)	Type d'activité et patientèle-----	116
D)	Prise en charge du DS chez le chat -----	119
1)	Connaissances en matière de thérapies non-insulinique-----	119
2)	Habitudes de traitement des répondants-----	120
3)	Préoccupations des propriétaires -----	125
4)	Pronostic des chats diabétiques-----	126
E)	Discussion -----	131
1)	Élaboration du questionnaire et diffusion -----	131
2)	Les vétérinaires répondants et leur patientèle-----	131
3)	Prise en charge du diabète sucré chez le chat-----	132
4)	Préoccupations des propriétaires -----	137
5)	Pronostic et observance-----	138
6)	Limites de l'étude -----	141
F)	Conclusion de l'étude -----	142
	<b>CONCLUSION-----</b>	<b>144</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE -----</b>	<b>145</b>
	<b>ANNEXES-----</b>	<b>164</b>

# Table des illustrations

## FIGURES :

- Figure 1 : Pathogénie du diabète acido-cétosique.
- Figure 2 : Critères diagnostiques du diabète sucré chez le chat.
- Figure 3 : Prise en charge diagnostique globale du diabète félin.
- Figure 4 : Logigramme du protocole d'insulinothérapie dans la prise en charge du félin diabétique.
- Figure 5 : Schéma du mécanisme d'action du glucose, des sulfonylurées et des meglitinides sur la cellule  $\beta$  pancréatique et la sécrétion d'insuline.
- Figure 6 : Logigramme du protocole de traitement au glipizide dans la prise en charge du chat diabétique.
- Figure 7 : Schéma présentant les mécanismes d'action de la metformine sur le métabolisme glucidique.
- Figure 8 : Effet de la complémentation en chrome sur la tolérance au glucose chez le chat sain.
- Figure 9 : Schéma présentant le mécanisme des différents transporteurs du glucose dans le tube contourné proximal et l'effet des SGLT2-I.
- Figure 10 : Schéma présentant le mécanisme d'action du GLP-1 et de ses agonistes sur le métabolisme glucidique.
- Figure 11 : Schéma présentant la structure moléculaire du GLP-1, de l'exénatide, du liraglutide et des inhibiteurs de la DPP-4.
- Figure 12 : Histogramme présentant les années de sortie d'étude des vétérinaires interrogés.
- Figure 13 : Carte de la France présentant la répartition des vétérinaires interrogés sur le territoire métropolitain par région.
- Figure 14 : Carte de la France présentant la répartition des vétérinaires français sur le territoire métropolitain par région.
- Figure 15 : Diagramme circulaire présentant les secteurs d'activité des répondants.
- Figure 16 : Histogramme des proportions chat/chien au sein de l'activité animaux de compagnie.
- Figure 17 : Histogramme des proportions de chats assurés dans la clientèle des répondants.
- Figure 18 : Diagramme circulaire des indications quant à l'emploi des traitements non insuliniques dans la prise en charge de DMT2 félin selon le panel de répondants.
- Figure 19 : Histogramme des recommandations thérapeutiques au diagnostic du DS du chat par les vétérinaires interrogés.
- Figure 20 : Histogrammes présentant les insuline(s) prescrite(s) en première intention par les vétérinaires interrogés.

- Figure 21 : Diagramme circulaire des pourcentages d'utilisation d'hypoglycémiantes oraux par les vétérinaires interrogés.
- Figure 22 : Histogramme présentant les molécules hypoglycémiantes orales les plus utilisées en fonction du contexte d'emploi.
- Figure 23 : Histogramme présentant les préoccupations des propriétaires de chats nouvellement diagnostiqués diabétiques.
- Figure 24 : Histogramme des facteurs influençant les propriétaires de chats diabétiques à ne pas initier ou ne pas poursuivre l'insulinothérapie.
- Figure 25 : Histogramme des estimations des taux d'euthanasie au diagnostic à la demande des propriétaires.
- Figure 26 : Histogramme des estimations de taux d'euthanasie par refus d'initier une insulinothérapie au diagnostic.
- Figure 27 : Histogramme des estimations d'interruption de l'insulinothérapie par défaut d'observance ou insuccès dans le premier mois suivant le début du traitement.
- Figure 28 : Histogramme des estimations d'interruption de l'insulinothérapie par défaut d'observance ou insuccès durant l'année suivant le début du traitement.
- Figure 29 : Histogramme comparant les recommandations générales concernant le traitement du DS du chat des vétérinaires interrogés dans notre étude et les données d'autres études issues de la littérature.
- Figure 30 : Histogramme comparant les recommandations en matière d'insulinothérapie entre les vétérinaires interrogés dans la présente enquête et d'autres enquêtes issues de la littérature scientifique
- Figure 31 : Histogramme présentant les principales préoccupations de propriétaires lors du diagnostic de diabète sucré de leur chat. Comparaison entre le ressenti par les vétérinaires répondants et d'autres enquêtes issues de la littérature scientifique.
- Figure 32 : Histogramme des facteurs influençant défavorablement la mise en place d'une insulinothérapie.

## TABLEAUX

- Tableau I : Classification étiologique du diabète sucré humain.
- Tableau II : Classification étiologique du diabète sucré chez le chat.
- Tableau III : Signes cliniques de DAC ou d'EHH chez le chat.
- Tableau IV : Signes biologiques des complications du DS chez le chat.
- Tableau V : Bilan des investigations biologiques recommandées lors du diagnostic de diabète sucré chez le chat.
- Tableau VI : Modalités de la sécrétion pulsatile d'insuline chez l'Homme, le chien et le chat.
- Tableau VII : Les insulines utilisées dans la prise en charge du DS chez le chat.
- Tableau VIII : Impact de la composition de l'aliment sur le contrôle glycémique chez le chat.
- Tableau IX : Recommandations concernant le schéma posologique de l'insulinothérapie en fonction de la courbe de glycémie ou de mesures de glycémies isolées.
- Tableau X : Les causes de DS instable chez le chat.
- Tableau XI : Les traitements hypoglycémisants non-insuliniques et leur principal mécanisme d'action.
- Tableau XII : Pharmacocinétique des différents agents sulfonyles chez l'Homme.
- Tableau XIII : Les effets secondaires observés lors de l'utilisation des sulfonyles dans les différentes études cliniques menées chez le chat.
- Tableau XIV : Approche de l'efficacité des SGLT2-I dans le contrôle glycémique de chats diabétiques et sains dans différents articles scientifiques.
- Tableau XV : Recommandations en matière de surveillance lors d'utilisation de SGLT2-I chez le chat diabétique.
- Tableau XVI : Synthèse des effets cliniques secondaires survenus lors de l'utilisation des SGLT2-I dans les différentes études cliniques menées chez le chat.
- Tableau XVII : Synthèse des effets biochimiques secondaires survenus lors de l'utilisation des SGLT2-I dans les différentes études cliniques menées chez le chat.
- Tableau XVIII : Synthèse des effets secondaires de l'exénatide dans les différentes études cliniques chez le chat.
- Tableau XIX : Estimations de la proportion de chats diabétiques dans la clientèle des vétérinaires interrogés.
- Tableau XX : Estimation par les vétérinaires des attentes de propriétaires en matière d'alternatives aux thérapeutiques injectables.

## Table des annexes

- Annexe 1 : Questionnaire à destination des vétérinaires français concernant l'usage des thérapeutiques non insuliniques dans la prise en charge du diabète félin diffusé en ligne.
- Annexe 2 : Tableau présentant les médicaments contenant des méglitinides disponibles dans la pharmacopée française.
- Annexe 3 : Tableau présentant les médicaments contenant des biguanides disponibles dans la pharmacopée française.
- Annexe 4 : Tableau présentant les médicaments contenant de l'acarbose disponibles dans la pharmacopée française.
- Annexe 5 : Tableau présentant les médicaments contenant des SGLT2-I disponibles dans la pharmacopée française.
- Annexe 6 : Tableau présentant le médicament contenant de l'exénatide disponible dans la pharmacopée française.
- Annexe 7 : Tableau présentant les médicaments contenant du liraglutide disponibles dans la pharmacopée française.
- Annexe 8 : Tableau présentant les médicaments contenant du dulaglutide et du sémaglutide disponibles dans la pharmacopée française.
- Annexe 9 : Questionnaire d'enquête diffusé auprès des praticiens français
- Annexe 10 : Guide pratique d'utilisation du glipizide dans la prise en charge du diabète sucré chez le chat.
- Annexe 11 : Guide pratique d'utilisation du SENVELGO ® NDV (velagliflozine) dans la prise en charge du diabète sucré chez le chat.

# Abréviations

AA : Acide Aminé  
AC : Animaux de Compagnie  
ADO : Anti Diabétiques Oraux  
ADP : Adénosine diphosphate  
AGNE : Acides gras non essentiels  
ALAT : Alanine Aminotransférase  
AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique  
AMPK : Protéine Kinase activée par l'AMP  
ATP : Adénosine triphosphate  
BID (du latin « Bis In Die ) : deux fois par jour  
Cmax : Concentration sérique maximale  
CrODM : Chromoduline  
DL50 : Dose Létale 50  
DM : Diabetes Mellitus  
DMT2 : Diabetes Mellitus de type 2  
DPP-4 : Dipeptidyl peptidase 4  
EHH : État hyperosmolaire Hyperglycémique  
EM : Énergie métabolisable  
ESVE : European Society of Veterinary Endocrinology  
Fc : Fragment cristallisable  
Fructo : Fructosamine  
G6P : Glucose-6-Phosphate  
GIP : Gastric Inhibitory Polypeptid  
GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1  
GLP1R : Récepteur au GLP-1  
Gly : Glycémie  
HA : Hyperadrenocorticisme  
HbA1c : Hémoglobine glyquée  
HC : High carbohydrate (Riche en glucide)  
HGdS : Hyperglycémie de Stress  
HS : Hypersomatotropisme  
I $\alpha$ -Glu : Inhibiteur de l' $\alpha$ -glucosidase  
IAP : Islet Amyloid Polypeptide (amyline)  
ILP : Insuline Lente Porcine  
IPZ : Insuline Protamine Zinc  
IR : Insulinorésistance  
IVGTT : Intravenous Glucose Tolerance Test  
LC : Low Carbohydrate (pauvre en glucide)  
M4CR : Récepteur à la mélanocortine 4  
MEG : Meglitinide  
METF : Metformine  
MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young  
MRC : Maladie Rénale Chronique  
NEC : Note d'État corporel  
NEP-24.11 : Endopeptidase Neutre 24.11  
PAL : Phosphatases Alcalines  
PBGm : Portable Blood Glucose Meter (Glucomètre portable)



PEG : Production endogène de glucose  
PEPCK : Phosphoénolpyruvate carboxykinase  
PKA : Protéine Kinase A  
PPAR $\gamma$  : Récepteur  $\gamma$  activé par les proliférateurs de peroxyosome  
RXR : Récepteur X des rétinoïdes  
SGAD : Surveillance Glycémique Au Domicile  
SGLT : Co-transporteur Sodium-Glucose  
SGLT2 : SGLT de type 2  
SGLT2-I : Inhibiteurs des SGLT2  
SID : (du latin « Semel In Die ») : une fois par jour  
SNC : Système Nerveux Central  
SNP : Système Nerveux Périphérique  
SULF : Sulfonylurées  
TAB : Tissu Adipeux Blanc  
TID : (du latin « Ter In Die ») : trois fois par jour  
Tmax : Temps d'atteinte de la concentration Cmax  
TNI : Traitement/Thérapeutique Non-Insulinique  
UI : Unité Internationale  
UPR : Unfold Protein Response (Réponse à la protéine non repliée)  
V : Vanadium

# INTRODUCTION

Diabète sucré provient du latin *diabetes mellitus*. Diabetes dérive du grec δ ι α β α ί ν ε ι ν, qui signifie littéralement « passer au travers ». *Mellitus* signifie « au goût de miel » et se rapporte à la découverte de la glycosurie impliquée dans cette maladie donnant à l'urine son caractère sucré. Il se distingue ainsi du diabète « insipide » pour lequel l'urine n'est associée à aucun goût. Le diabète sucré se définit comme une défaillance de l'homéostasie glucidique conduisant à une hyperglycémie chronique.

Cette dysendocrinie peut prendre différentes formes. Ainsi, le diabète sucré de type 2 est une maladie complexe et multifactorielle, associant insulino-résistance et carence en insuline (hormone hypoglycémisante), et dont la prévalence ne cesse d'augmenter dans la population mondiale ces trois dernières décennies (Chen, Magliano, Zimmet 2012). Le diabète sucré est une des endocrinopathies les plus courantes chez les félins domestiques avec une prévalence estimée entre 1 :100 et 1 :500 selon les sources (Sparkes et al. 2015). Tout comme chez l'Homme, la prévalence de la maladie semble être en augmentation chez le chat (Prahl et al. 2007). Malgré la proportion forte d'animaux impactés et l'importance médicale de cette maladie, celle-ci reste, sur certains aspects, mal connue et sa prise en charge représente un réel défi à la fois pour le vétérinaire et pour le propriétaire.

Bien que le diabète sucré du chat s'apparente au diabète de type 2 humain, la prise en charge, dans cette espèce, repose sur une insulinothérapie et non sur des agents insulino-tropes ou visant à améliorer la sensibilité à l'insuline. Cependant, l'insulinothérapie implique de nombreuses contraintes et difficultés. En effet, elle impose de réaliser des injections à heure fixe chez un animal (qui n'est pas nécessairement coopératif), nécessite un suivi rigoureux et n'est pas dénuée de risques de complications. Dans la mesure où des traitements hypoglycémisants ne reposant pas sur l'insuline, autrement appelés thérapeutiques non-insuliniques (TNI), sont désormais disponibles (avec la mise sur le marché français récente d'une spécialité vétérinaire), il pourrait être intéressant de les utiliser dans la prise en charge du diabète sucré félin. Nous nous sommes donc demandé dans quelle mesure l'utilisation des TNI pouvait être une alternative à la prise en charge insulinothérapique classique du diabète sucré du chat. Est-ce que leur utilisation pourrait permettre d'améliorer la prise en charge actuellement recommandée ? Et enfin, comment les vétérinaires français appréhendent-ils leur utilisation dans leur pratique courante ?

Ce manuscrit présente une étude bibliographique qui synthétise les connaissances scientifiques actuelles en matière d'usage des TNI chez le chat ainsi qu'une enquête de terrain sur les connaissances et sur l'utilisation concrète de ces TNI en pratique vétérinaire. Nous commencerons donc par aborder la pathophysiologie du diabète sucré félin, sa prise en charge usuelle et son pronostic. Ensuite, nous exposerons les données bibliographiques actuelles quant à l'utilisation des TNI dans le traitement du diabète sucré chez le chat. Enfin, nous présenterons les résultats de l'enquête réalisée auprès de vétérinaires français concernant l'usage des TNI dans leur pratique.

# I. Le diabète sucré du chat, présentation générale

## A) Étiologie et pathogénie du diabète sucré chez le chat

Le diabète sucré (DS) a été défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « un état d'hyperglycémie chronique dû à un déficit en insuline ou à un excès de facteurs s'opposant à son action », puis comme un « état d'hyperglycémie chronique apparaissant chez des individus prédisposés génétiquement sous l'influence de facteurs exogènes ».

Récemment, une nouvelle définition a été proposée et mise en avant par le projet ALIVE (Agreeing Language in Veterinary Endocrinology) (Niessen et al. 2022) : Le DS représente un « groupe hétérogène de maladies aux multiples étiologies caractérisées par une hyperglycémie résultant d'une sécrétion inadéquate d'insuline, d'un défaut d'action d'insuline, ou les deux ». Cette définition souligne le caractère plurifactoriel du DS et la variété de situations cliniques pouvant engendrer cette affection.

***Schématiquement, l'hyperglycémie chronique peut résulter d'une carence en insuline (défaut de sécrétion par les cellules bêta du pancréas endocrine) ou d'un défaut d'activité de l'insuline (insulinorésistance entraînant un défaut de sensibilité des cellules cibles à l'activité de l'insuline), ou de ces deux anomalies associées.***

L'insuline est une hormone hypoglycémisante, les principaux éléments permettant de comprendre son mécanisme d'action sont présentés dans l'encadré ci-dessous.

- L'insuline est une hormone peptidique synthétisée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans.
- La sécrétion insulinaire endogène se décompose en une sécrétion basale et une pulsatile. La première a pour but d'inhiber la gluconéogenèse hépatique et la lipolyse lors de jeûne. La seconde diminue la glycémie postprandiale.
- Les tissus cibles de l'insuline sont :
  - Le foie :  $\uparrow$  glycogénogenèse,  $\uparrow$  lipogenèse,  $\downarrow$  néogluconéogenèse.
  - Le muscle :  $\uparrow$  captation et stockage du glucose.
  - Le tissu adipeux :  $\downarrow$  lipolyse,  $\uparrow$  lipogenèse
- L'insuline exercerait également son action hypoglycémisante de manière indirecte en diminuant la synthèse de glucagon par les cellules  $\alpha$  ou par une action centrale.

## 1) Définitions, classifications du diabète sucré chez l'Homme et chez le chat

Classification étiologique du diabète sucré en médecine humaine	
I.	Diabète de type 1 : <i>Destruction (majoritairement immune) des cellules <math>\beta</math> pancréatiques résultant habituellement en une insuffisance totale en insuline.</i>
II.	Diabète de type 2 : <i>Différentes présentations allant d'une insulino-résistance prédominante associée à une insuffisance en insuline relative à un défaut de sécrétion d'insuline prédominant associé à de l'insulino-résistance.</i>
III.	Formes hybrides
a.	Diabète à médiation immune de l'adulte, à évolution lente (anciennement LADA)
b.	Diabète de type 2 cétosique
IV.	Autres formes spécifiques de diabète :
a.	Diabètes monogéniques
i.	Défauts monogéniques de la fonction des cellules $\beta$
ii.	Défauts monogéniques de l'action de l'insuline
c.	Maladie du pancréas exocrine <i>(pancréatite, néoplasie, traumatisme, pancréatectomie)</i>
d.	Maladies endocriniennes <i>(hypersomatotropisme, hyperadrénocorticisme, phéochromocytome, hyperthyroïdisme, hyperaldostéronisme)</i>
e.	Diabète d'origine médicamenteuse ou chimique
d.	Diabète causé par une infection
g.	Forme rare de diabète à auto-immun
h.	Syndromes génétiques parfois associés au diabète
IV.	Diabète non classé <i>Cette catégorie est utilisée de façon temporaire lorsqu'il n'existe pas de catégorie diagnostique claire.</i>
V.	Hyperglycémie découverte pour la première fois pendant la grossesse (hyperglycémie) :
a.	Diabète nouvellement apparu pendant la grossesse
b.	Diabète gestationnel (diabète de grossesse)

Tableau I : Classification étiologique du diabète sucré humain, D'après « Classification of Diabetes Mellitus », OMS, 2019.

**Chez le chien comme chez le chat, les classifications du DS proposées s'inspirent de la classification établie chez l'Homme.** Celle-ci a été modifiée à différentes reprises depuis la fin du XXème siècle et est toujours en évolution. Ainsi, l'OMS distinguait deux types de DS : le diabète insulino-dépendant (caractérisé par un défaut de sécrétion de l'insuline et pour lequel une insulinothérapie est requise) et le diabète non insulino-dépendant (caractérisé par un défaut d'activité de l'insuline). Cette classification et la terminologie employée ont évolué par la suite (voir tableau 1 Classification du DS par l'OMS).

Ainsi, selon l’American Diabetes Association (ADA), le diabète de type 1 est secondaire à une destruction auto-immune des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans entraînant une carence totale en insuline dans la plupart des cas. Le diabète de type 2 est la conséquence d’une insulino-résistance associée à une insuffisance relative en insuline (ElSayed et al. 2022).

La classification actuelle des DS chez l’Homme inclut également d’autres types de diabète qualifiés de « spécifiques », parmi lesquels : le diabète gestationnel, les diabètes secondaires à une atteinte pancréatique, à une endocrinopathie, les diabètes induit par des médicaments ou toxiques, ou encore d’origine génétique (monogénique) tels que le MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) ou le diabète néonatal. (ElSayed et al. 2022; Reusch 2015a). (voir Tableau 1).

Une classification similaire, basée sur l’étiologie du DS félin, a été proposée par le projet ALIVE (voir ci-dessous).

Classification étiologique du diabète sucré chez le chat	
I.	Diabète secondaire à un déficit en insuline (anomalie des cellules $\beta$ )
a.	Par diminution de la sécrétion en insuline : <i>Via dysfonction, destruction (mécanisme immun, maladie pancréatique, toxique, infectieuse ou idiopathique), mort cellulaire (apoptose) des cellules <math>\beta</math> ou encore aplasie, abiotrophie ou hypoplasie de ces cellules.</i>
b.	Par production d’une insuline défectueuse
II.	Diabète insulino-résistant (anomalie au niveau des organes cibles)
a.	Secondaire à une maladie endocrinienne
i.	Liée à l’hormone de croissance (GH)
ii.	Liée aux stéroïdes (glucocorticoïdes, progestagènes, autres)
iii.	Liée aux catécholamines
iv.	Liée à l’hormone thyroïdienne (hyperthyroïdisme)
b.	Secondaire à l’obésité
c.	Secondaire à un médicament ou un agent chimique ( $\beta$ -adrénergiques, diurétiques thiazidiques)
d.	Secondaire à des médiateurs de l’inflammation
e.	Secondaire à un défaut du récepteur ou de transduction du signal intracellulaire

Tableau II : Classification étiologique du diabète sucré chez le chat, D’après « ALIVE : Diabetes mellitus - a modified Delphi-method-based system to create consensus disease definitions » Niessen et al., 2022.

## 2) Etiologie et pathogénie du diabète sucré chez le chat

***La pathogénie du DS chez le chat est complexe et demeure incomplètement connue. Les principes suivants sont mis en avant : il s'agit majoritairement d'un diabète de type 2 ; l'insulinorésistance occupe une place prépondérante dans la pathogénie de la maladie ; elle est associée un phénomène de glucotoxicité qui peut induire une réduction du pool de cellules  $\beta$  pancréatiques fonctionnelles, conduisant à une carence en insuline (RAND 2020).***

### *a) Facteurs de risque de diabète sucré, insulinorésistance*

Il est admis que chez la majorité des chats, le DS s'apparente à un diabète sucré de type 2 (DST2) caractérisé par une insulinorésistance plus ou moins associée à une diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques. Le DST2 représenterait ainsi près de 80% des DS dans l'espèce féline (Nelson, Reusch 2014). La résistance à l'insuline correspond à une action limitée de l'insuline sur ses différents tissus cibles que sont le foie, le muscle et le tissu adipeux (Nelson, Reusch 2014). La diminution de l'insulinémie peut être secondaire à une destruction des cellules  $\beta$  pancréatiques, une diminution de la production ou de la sécrétion d'insuline par ces mêmes cellules. L'altération de la sensibilité à l'insuline est associée à des facteurs de risque environnementaux et génétiques.

### *i) Les causes d'insulinorésistance acquises*

Les facteurs d'insulinorésistance incriminés chez le chat sont nombreux :

- Des **médicaments ou toxiques** : principalement les progestagènes et les glucocorticoïdes ainsi que d'autres agents.
- Des **dysendocrinies** :
  - L'hypersomatotropisme, hypercorticisme ou encore l'obésité. L'obésité constitue d'ailleurs un facteur de risque majeur de DS. Parmi les dysendocrinies, l'acromégalie et l'hyperadrénocorticisme sont fréquemment associées au DS (*voir infra*).
  - L'hyperthyroïdie, fréquente chez le chat âgé provoque une altération de la tolérance au glucose. Cependant, l'association entre DS et hyperthyroïdie semble peu fréquente : entre 2 et 5% seulement.
  - Les tumeurs surrenaliennes sécrétant de l'aldostérone et de la progestérone.
- Toute maladie inflammatoire qu'elle soit infectieuse ou non-infectieuse par libération de cytokines pro-inflammatoires. On retrouve ainsi :
  - Les infections du tractus urinaire, gingivo-stomatites, autres ...
  - Les pancréatites et cholangio-hépatites

- Les néoplasies
- Les maladies rénales chroniques...

Les DS associés à un hyperadrénocorticisme, à un hypersomatotropisme ou à une pancréatite seront décrits ci-dessous dans la partie intitulée « diabète sucrés secondaires ».

De nombreux facteurs d'insulinorésistance peuvent participer à l'émergence clinique du DS. Ainsi, les affections à l'origine d'insulinorésistance doivent être détectées par le clinicien et une prise en charge spécifique doit être mise en place car elles compromettent l'efficacité du traitement du DS.

## ii) Facteurs de risque environnementaux

Différents facteurs de risque de développer un DS ont été identifiés chez le chat.

### • Obésité

L'**obésité** constitue un facteur de risque majeur de la survenue du diabète sucré félin. Elle se définit comme un excès pondéral de 30% au-dessus de la normale. Le surpoids quant à lui correspond à un excès de 10-15% au-delà des normales pour l'espèce et la stature de l'animal. C'est surtout la Note d'Etat Corporel (NEC) qui est utilisée en pratique. Basée sur cette NEC, la prévalence du surpoids est estimée entre 6 et 52% chez le chat (Osto et al. 2013). Les chats obèses auraient 3.9 fois plus de chance de développer un DS que les chats de score corporel normal (Scarlett, Donoghue 1998). L'obésité provoquerait une diminution de 52% de la sensibilité à l'insuline et des réactions anormales ou une intolérance au glucose chez certains individus (Appleton, Rand, Sunvold 2001). Une autre étude a permis d'estimer que chaque augmentation d'1 kilogramme au-dessus du poids idéal s'accompagne d'une réduction d'environ 30% de la sensibilité à l'insuline (Hoenig et al. 2007). Différents mécanismes sont suspectés : l'obésité entraînerait tout d'abord une résistance à la leptine (Jeanrenaud, Rohner-Jeanrenaud 2001), hormone régulant positivement la satiété et favorisant la dépense énergétique d'où une augmentation de la prise alimentaire et une prise de poids consécutive (Dötsch, Rascher, Meissner 2005). La prise de poids diminuerait par ailleurs la concentration sanguine en adiponectine, hormone stimulant l'oxydation des acides gras, diminuant la néoglucogenèse hépatique et l'inflammation (Ahima 2006; Hoenig 2012; Hoenig et al. 2007). En effet, le tissu adipeux contient principalement des adipocytes et des cellules stromales vasculaires (SVC). Ces dernières sécrètent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 6 (IL-6) et le tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) qui vont favoriser un état pro-inflammatoire et l'apparition d'insulinorésistance (Hotamisligil 1999).

L'augmentation du nombre de chats obèses dans la population féline pourrait participer à l'augmentation de la prévalence de chats diabétiques mise en évidence (Prahl et al. 2007).

Il est important de retenir que les phénomènes d'insulino-résistance liés à l'obésité sont possiblement réversibles : ***L'obésité doit être combattue lors de la prise en charge globale du DS.***

- **Sédentarité**

Selon une étude basée sur l'analyse de questionnaires renseignés par les propriétaires et portant sur plus de 2000 chats, les chats d'intérieur strict sont plus à risque de DS, qu'il s'agisse de chats décrits comme « modérément actifs » ou « inactifs » par leurs propriétaires. Par ailleurs, les chats décrits comme « inactifs » mais ayant un accès partiel à l'extérieur sont moins à risque de développer un diabète que leurs congénères confinés (Öhlund et al. 2017). Une autre étude similaire montre que l'inactivité et le mode de vie en intérieur strict sont des facteurs de risque indépendants dans la survenue du DST2 du chat (Slingerland et al. 2009). Notons également que la sédentarité est associée positivement avec la masse corporelle déjà décrite comme un facteur de risque.

- **Sexe mâle**

L'incidence du DS est supérieure chez les chats mâles. Les chats mâles présentent une sensibilité plus faible à l'insuline que les femelles et ont tendance à prendre plus facilement du poids ce qui favorise la résistance à l'insuline (Appleton, Rand, Sunvold 2001; Öhlund et al. 2017).

- **Âge**

Les chats plus âgés semblent plus à risque face à l'obésité (Öhlund et al. 2017). Les concentrations plasmatiques en insuline et en leptine seraient plus importantes chez les chats âgés que chez les chats jeunes, ce qui suggère un état de résistance à l'insuline et à la leptine chez ces individus (Hoenig 2012).

- **Alimentation**

L'alimentation peut jouer un rôle majeur dans l'émergence du DS. Une alimentation non contrôlée et ou une ration inadaptée peuvent favoriser surpoids ou obésité. Ainsi, les chats ayant un comportement alimentaire « vorace » ou recevant des apports excessifs avec dépassement des besoins énergétiques à l'entretien (BEE) présentent un risque de DS plus élevé (Fleeman, Bjornvad 2019; Öhlund et al. 2017).

La composition de l'aliment est également incriminée, notamment la teneur en glucides digestibles. Ainsi, bien que la présence des glucides soit essentielle pour l'extrusion des aliments secs (croquettes), leur quantité doit être limitée (Jean-Phillippe, Wolter 2014). Les chats nourris avec des aliments riches en glucides digestibles (25-50% de l'EM) présenteraient une glycémie et une insulïnémie postprandiales plus importantes que les chats nourris avec des aliments pauvres en glucides (10-15% de l'EM). Le phénomène serait plus important encore chez les animaux obèses, sans doute par un phénomène d'intolérance au glucose (Hewson-Hughes et al. 2011).

Ainsi, l'alimentation sèche serait, elle aussi, un facteur de risque dans la survenue du DS félin du fait de sa richesse en glucide et de sa teneur faible en protéine, en comparaison avec l'alimentation humide. En effet, les chats étant des carnivores stricts, leur organisme n'est pas performant dans la



métabolisation de ces sucres ce qui induit une libération exacerbée d'insuline et les prédisposerait au DS (Öhlund et al. 2017).

Les recommandations nutritionnelles sont essentielles dans la prise en charge du DS.

### iii) Facteurs de risque génétiques

Des facteurs génétiques sont suspectés. Un polymorphisme spécifique du gène codant pour le récepteur à la mélanocortine 4 (M4CR) a été identifié chez des chats domestiques à poil court diabétiques mais pas chez des chats obèses non diabétiques (Forcada et al. 2014).

Une sur-représentation de la race Burmese est décrite et des études mettent en évidence des haplotypes plus fréquents chez les chats diabétiques, en faveur d'une prédisposition génétique. D'autres races telles que les chats des forêts norvégiennes, les tonkinois et les abyssins sont considérées comme prédisposées au DS (O'Neill et al. 2016)

### b) Rôles de la glucotoxicité, de la lipotoxicité et de l'amylose pancréatique

#### i) Glucotoxicité

La glucotoxicité se définit comme l'effet néfaste d'une hyperglycémie sur les cellules  $\beta$  conduisant à leur dysfonction voir à leur destruction (Gostelow, Hazuchova 2023). Pour mieux comprendre ce phénomène, différentes études in-vitro ont été menées. Il a ainsi été démontré que la stimulation excessive des cellules  $\beta$  par les phénomènes d'insulinorésistance (IR) et d'hyperglycémie chronique conduit à un épuisement cellulaire et à une fonte des stocks d'insuline de l'organisme. A terme, il peut y avoir un arrêt de la sécrétion pulsatile d'insuline. Cette sécrétion d'insuline peut d'ailleurs être restaurée en induisant une « mise au repos » cellulaire des cellules  $\beta$  (Ritzel et al. 2004). Enfin, un stress du reticulum endoplasmique a été mis en cause dans l'apparition de l'apoptose des cellules  $\beta$  par « réponse aux protéines non repliées » ou UPR (pour Unfolded Protein Response). En réponse à un stress génétique ou environnemental non régulé telle qu'une hyperglycémie chronique, l'UPR déclencherait un signal moléculaire d'apoptose entraînant la diminution du pool de cellules  $\beta$  (Osowski, Urano 2010).

Cette glucotoxicité serait une composante assez tardive mais non systématique du DS. Elle survient lors d'hyperglycémie importante et prolongée. Or l'hyperglycémie n'est observée que lorsque la production en insuline des cellules  $\beta$  ne parvient pas à compenser l'insulinorésistance (Reusch 2015a).

## ii) Lipotoxicité

La lipotoxicité se définit comme la nocivité des acides gras libres sur les cellules  $\beta$ . Elle est bien décrite en médecine humaine dans le cadre du DST2 et est parfois regroupée avec le phénomène de glucotoxicité sous l'appellation « glucolipotoxicité » indiquant l'effet potentialisateur de l'un sur l'autre. A ce jour, les différentes études menées dans l'espèce féline n'ont pas établi que ce phénomène était prépondérant dans la pathogénie du DS chez le chat (Zini et al. 2009).

## iii) Amylose pancréatique

Une amylose pancréatique, dépôt de substance amyloïde dans les îlots de Langerhans pancréatiques, est parfois observée lors de DS chez le chat. Cette substance amyloïde est constituée d'amyline autrement appelée IAPP (Islet Amyloid Polypeptid), une protéine co-sécritée avec l'insuline par les cellules  $\beta$ . Cette amyline mature a la capacité de se polymériser en fibrilles pour devenir insoluble et se déposer dans les îlots de Langerhans en région périvasculaire (Clark, Nilsson 2004) mais également en intra-cellulaire où elle vient causer des altérations de la voie cellulaire sécrétoire et au niveau mitochondrial (Gurlo et al. 2010).

Une insulino-résistance chronique semble entraîner une sécrétion potentialisée d'insuline et donc d'amyline par les cellules  $\beta$  à l'origine de dépôts amyloïdes (Hoenig et al., 2000).

Les dépôts amyloïdes sont bien décrits dans le cadre du DST2 chez l'Homme. Cependant, chez le chat, le lien de causalité entre amylose et DS n'a pu être établi à ce jour. En effet, en fonction des études, la proportion de chats diabétiques souffrant d'amylose varie : de 20 à 100%. (Zini 2019). De plus, cette anomalie a été décelée chez de nombreux chats sains (Zini, Lunardi, Zanetti 2016). Il est admis que les dépôts amyloïdes ne sont pas un élément causal de DS mais qu'ils pourraient contribuer à la progression de la maladie notamment en diminuant les apports en nutriments et oxygène aux cellules  $\beta$  (Zini 2019).

***Ainsi, la glucotoxicité représente un processus majeur dans la pathogénie et l'évolution du DS chez le chat : du fait de cette glucotoxicité, un DS initialement insulino-résistant peut devenir insulino-dépendant, par altération de la production d'insuline. Ce phénomène est potentiellement réversible, expliquant l'existence de DS dits « transitoires » chez le chat : la possibilité de « rémission » du DS (voir la partie « La rémission du diabète sucré » ci-après).***

### c) *Diabètes sucrés secondaires*

Différentes conditions sont fréquemment associées au DS chez le chat.

#### i) *Hyperadrénocorticisme*

L'hyperadrénocorticisme (HA) est très rare chez le chat. Cependant, environ 90% des chats présentant un HA sont diabétiques du fait des effets diabétogènes des glucocorticoïdes (Valentin et al. 2014).

#### ii) *Hypersomatotropisme*

L'hypersomatotropisme (HS) est la conséquence d'un excès d'hormone de croissance (GH pour Growth Hormone). L'ensemble des signes résultant de cet HS est appelé « acromégalie ». Chez le chat, l'excès de GH est dû dans la plupart des cas à un adénome sécrétant de la pars distalis de la glande pituitaire (Reusch 2015a). Sa prévalence chez le chat est estimée à environ 1 sur 800 et serait 10 fois supérieure à la prévalence rapportée chez l'Homme (Niessen, Scudder 2019). L'excès de GH altérerait la sensibilité à l'insuline par deux mécanismes : diminution du nombre de récepteurs à l'insuline, et compétition entre GH et insuline au niveau post-récepteur (Niessen, Scudder 2019). Le diabète secondaire à un HS pourrait représenter à lui seul plus de 25% des cas de DS chez le chat (Niessen et al. 2015). Cette tendance reste toutefois à confirmer par des études ultérieures.

#### iii) *Diabètes sucrés secondaires à l'administration de médicaments*

Certaines substances médicamenteuses sont susceptibles de favoriser l'apparition d'un DS félin, notamment les glucocorticoïdes ainsi que les progestagènes (Middleton, Watson 1985; Peterson 1987; Reusch 2015a).

Ces DS sont fréquents, les glucocorticoïdes occupant une place non négligeable dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire (Lowe, Campbell, Graves 2008). Leur effet diabétogène s'explique par leur capacité à diminuer la sensibilité périphérique de l'insuline dans un premier temps et à favoriser la glucogénèse hépatique dans un second temps (Rafacho et al. 2014). Enfin, ils diminueraient la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans (Lowe et al. 2009).

Il est rapporté que la dexaméthasone aurait plus d'effets diabétogènes que la prednisolone à dose équivalente (Lowe et al. 2009).

Quoiqu'il en soit, l'administration de glucocorticoïdes chez le chat d'âge moyen et en surpoids ou présentant d'autres facteurs de risque de DS devra faire l'objet d'un questionnement quant à la balance bénéfico-risque et aux alternatives possibles à la corticothérapie (Zini 2019).

#### iv) Pancréatite et diabète sucré

L'association entre DS et pancréatite est assez souvent relatée dans l'espèce féline (Zini 2019). Il existe une association bien réelle entre DS et pancréatite, aiguë comme chronique, chez l'Homme. Une hypothèse proposée afin d'expliquer cette association est qu'une propagation de l'inflammation du pancréas exocrine jusqu'aux îlots de Langerhans endommagerait les cellules  $\beta$  (Das et al. 2014).

A ce jour, la relation de cause à effet n'a jamais pu être établie chez nos félins domestiques. Une étude récente a permis de montrer que l'hyperglycémie chronique pouvait induire une augmentation de la population neutrophilique pancréatique. Ceci suggère un rôle possible de l'hyperglycémie dans la survenue de la pancréatite (Gostelow, Hazuchova 2023; Zini et al. 2009).

#### d) La notion de prédiabète

Le DST2 pourrait être perçu de la même manière qu'une insuffisance organique : il existe un état pré-clinique durant lequel l'organisme peut, pendant un certain temps, compenser un dysfonctionnement ; suite à la décompensation, les signes cliniques surviennent. L'European Society of Veterinary Endocrinology (ESVE) reconnaît que cette notion de prédiabète, décrit comme « une hyperglycémie sous la valeur seuil de diagnostic du diabète et/ou une intolérance au glucose », s'applique aux chats et aux chiens mais admet également que les données manquent pour statuer quant à la prise en charge, en pratique clinique, de cet état chez nos carnivores domestiques (ESVE, ALIVE project 2021). Enfin, d'autres études mettent en avant l'importance de reconnaître précocement cet état afin d'éviter l'apparition d'un DS avéré, ce qui serait possible, selon les cas, avec la mise en place d'une alimentation pauvre en glucides et riche en protéines, d'un plan nutritionnel visant à réduire le surpoids si nécessaire, d'un traitement médical raisonné (Reusch 2015a).

#### e) Les complications du diabète sucré : Diabète Acido-Cétosique et État Hyperosmolaire Hyperglycémique

Les complications du DS surviennent lors de l'évolution d'un diabète non ou mal contrôlé. Il peut s'agir de complications au long court (*décrites dans la partie « description clinique »*), avec notamment la plantigradie. Deux complications graves peuvent nécessiter une prise en charge en urgence et nécessiter des soins intensifs : ce sont le Diabète Acido-Cétosique et l'État Hyperosmolaire Hyperglycémique (EHH).

#### i) Le Diabète Acido-Cétosique

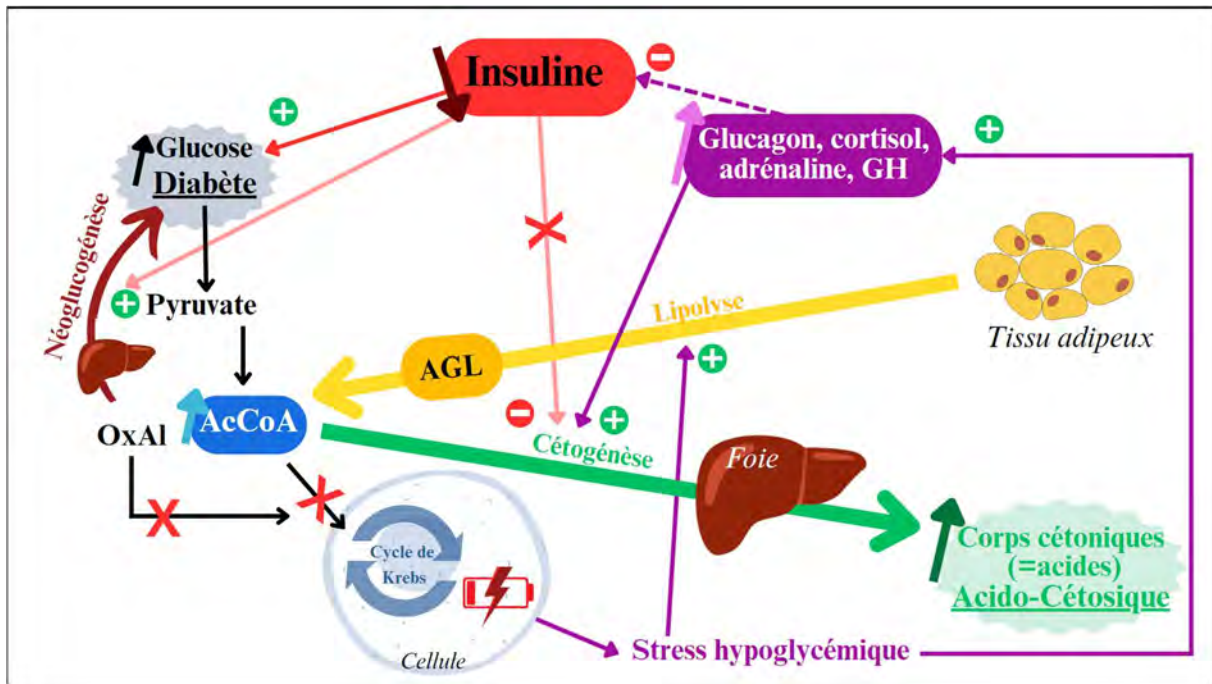
Le Diabète Acido-Cétosique (DAC) est défini comme une complication potentiellement fatale du DM avec les anomalies biologiques suivantes : hyperglycémie, cétonémie et/ou cétonurie, acidose métabolique (Niessen et al. 2022). Lors d'augmentation de la cétonémie sans acidose métabolique

associée, on parle de diabète cétosique. Certains DAC dits « euglycémiques » peuvent toutefois survenir, suite à l'emploi de thérapie non insulinique (inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose).

La carence en insuline provoque une diminution de l'utilisation du glucose par les cellules. En effet, en situation physiologique, l'insuline permet l'internalisation du glucose circulant pour satisfaire les besoins énergétiques cellulaires. Lors de DAC, cette hypoglycémie intracellulaire (« famine cellulaire ») est associée à un excès d'hormones « de stress », hyperglycémiantes (glucagon, cortisol, adrénaline et GH) d'où persistance ou aggravation de l'hyperglycémie.

Par ailleurs, l'insulinopénie et l'excès de glucagon vont induire une lipolyse : les triglycérides adipocytaires catabolisés en Acides Gras Libres (AGL) gagnent la circulation systémique, sont ensuite transformés en acédo-acétate puis en acétone ou en  $\beta$ -hydroxybutyrate par le foie pour compenser la carence énergétique et devenir une source d'énergie pour les cellules. La production excessive de ces métabolites entraîne une cétonémie (voir cétonurie si le seuil de réabsorption rénal est dépassé) et une acidose, car il s'agit de composés acides (Davison 2019).

Les cétones, le glucose et les autres cations impliqués dans le DAC sont de puissants diurétiques. Ils entraînent alors une déshydratation et une hypovolémie. La cétonémie induit une anorexie et une adipsie qui viennent aggraver la déshydratation.



**Figure 1** : Pathogénie du diabète acido-cétosique. Schéma réalisé à partir de diapositives de O. Sénecat, Maître de Conférence, service de Médecine Interne, ONIRIS.  
*OxAl* : Oxalo-acétate, *AcCoA* : Acétyl Coenzyme A, *AGL* : Acides Gras Libres.

**\*Chez un chat sain** la production des corps cétonique est « contrôlée ».

Rappelons que le glucose est la source majeure d'énergie pour la plupart des cellules (leur carburant) et que son utilisation par les cellules nécessite l'action de l'insuline.

-Le glucose subit une glycolyse aboutissant à la formation d'acétyl coenzyme A (Ac Co A) qui, combiné à l'oxalo-acétate entre dans le cycle de Krebs pour fournir de l'énergie.

-L'Ac Co A est produit par ailleurs à partir des AGL résultant de la lipolyse

-Tout l'Ac Co A ne rentre pas dans le cycle de Krebs : une partie subit une cétogénèse, est transformé en corps cétoniques : acétone, acétoacétate, bêtaOHbutyrate. La cétogénèse se produit le foie.

**-Cette cétogénèse est inhibée par l'insuline et favorisée par les hormones de stress dont le glucagon. En situation physiologique, cette voie est peu activée**

**\*Le DAC survient lors de carence en insuline combiné à un stress organique, de maladie concomitante :**

**-Lors de DS**, du fait de la carence en insuline (ou de son inefficacité), le glucose ne peut plus pénétrer dans les cellules, dont les hépatocytes. La balance énergétique est négative : l'oxalo acétate est utilisé pour la néoglucogénèse, il ne peut plus se combiner à l'Ac CoA qui s'accumule et va participer à la cétogénèse.

-Par ailleurs, la lipolyse est accélérée ce qui majore la concentration en Ac Co A

-Lors d'affection concomitante, la libération d'hormones de stress, dont le glucagon, la cétogénèse devient intense.

-Les corps cétoniques se comportent comme des acides forts d'où une **acidose métabolique**.

## ii) L'État Hyperosmolaire Hyperglycémique

L'État Hyperosmolaire Hyperglycémique (EHH) se définit comme un état hyperglycémique (glycémie souvent supérieure à 600 mg/dL) et hyperosmolaire (osmolarité supérieure à 320 mOsm/L).

L'EHH est un état qui survient chez les patients diabétiques non contrôlés. Chez ces patients, contrairement à ceux atteints de DAC, la production endogène d'insuline est suffisante pour empêcher la libération d'AGL et donc l'apparition de corps cétoniques sanguins. Cependant chez ces animaux, l'hyperglycémie d'une part, et la déshydratation, l'hypovolémie, l'insuffisance rénale pré-rénale secondaire d'autre part, conduisent à une augmentation de l'osmolarité sanguine supérieure à 320-340 mOsm/L (normales comprises entre 290 et 310 mOsm/L).

$$\text{Osmolarité du sérum} = \left( 2 \times [\text{Na}]_{\text{sérique}} \right) + \frac{[\text{Urée}]_{\text{sanguine}}}{2.8} + \frac{[\text{Glycémie}]}{18}$$

Avec : [Na] en mEq/L, [Urée] en mg/dL et [Glycémie] en mg/dL.

### f) La rémission du diabète sucré

La rémission du diabète félin se définit comme une absence de signes cliniques et une normoglycémie pendant au moins 4 semaines sans traitement hypoglycémiant (Niessen et al. 2022; Zini 2016). Cette période peut d'ailleurs s'avérer bien courte si on la compare aux 1 an voir 5 ans requis en médecine humaine pour pouvoir qualifier un état de « diabète en rémission prolongée » (Buse et al. 2009).

Rappelons que la glutotoxicité conduit à l'altération des cellules bêta-pancréatiques et donc de la production d'insuline mais ce phénomène est, initialement, réversible. Il est admis qu'en levant la glucotoxicité, on peut espérer une rémission du DS. Cependant, cette rémission du diabète n'est pas systématique, pas plus que ne l'est la glucotoxicité (Bensellam, Laybutt, Jonas 2012).

Différents processus sont impliqués dans cette possibilité de rémission du DS : une amélioration des capacités fonctionnelles des cellules  $\beta$ , une diminution de l'insulinorésistance et une diminution de la glycémie (Gostelow, Hazuchova 2023). De nombreuses études soulignent l'importance de la précocité de la prise en charge et de l'efficacité de cette dernière dans la perspective d'une rémission. Dans la majorité des cas, celle-ci est atteinte dans les 3-4 premiers mois de prise en charge médicale du diabète, bien que des rémissions plus tardives soient possibles (Reusch 2015a). Une étude récente a en effet montré que des rémissions au-delà de 6 mois de traitement post-diagnostic étaient possibles à fréquentes avec jusqu'à 44% de rémissions (Rothlin-Zachrisson et al. 2023). Des facteurs prédictifs ont été étudiés : la réversibilité du DS est plus probable lorsque l'évolution est inférieure à 6 mois, lors de prise en charge précoce avec une insuline à action prolongée et un suivi de la glycémie strict, lors de mise en place de régime pauvre en glucides. La présence d'une neuropathie périphérique (plantigrade) et d'une hypercholestérolémie seraient des facteurs pronostiques négatifs.

Cependant, des rechutes peuvent survenir. En fait, la plupart des chats en rémission entrent dans la catégorie des chats « prédiabétiques ». En effet, ces chats continuent à avoir une tolérance au glucose limitée (Gottlieb, Rand 2013). Des analyses histologiques ont montré un nombre réduit d'îlots pancréatiques chez les chats en rémission par rapport à des chats sains ainsi que des dégénérescences vasculaires au niveau des îlots ou encore des lésions des cellules  $\beta$  (Zini 2016). Ces rechutes surviennent fréquemment : chez 26 – 30 % des chats ayant entamé une rémission. Ainsi, un suivi rigoureux et fréquent de la glycémie de ces animaux devra être maintenu même en l'absence de traitement médical afin d'adapter la prise en charge. (Gostelow, Hazuchova 2023).

- *Chez près de 80% des chats, le DS s'apparente au diabète de type 2 décrit chez l'Homme.*
- *Ce DS est associé à un phénomène d'insulinorésistance qui peut être multifactoriel : génétique, environnemental (obésité, sédentarité, alimentation) ou encore d'origine acquise (iatrogénique, endocrinienne, inflammatoire).*
- *Cette insulinorésistance est d'abord compensée, ce qui définit le pré-diabète : l'organisme synthétise suffisamment d'insuline pour compenser l'insulinorésistance.*
- *L'hyperglycémie chronique peut, à terme, entraîner une glucotoxicité qui provoque un dysfonctionnement voire une destruction des cellules  $\beta$  et une insuffisance en insuline croissante.*
- *Cette glucotoxicité est initialement réversible si l'on diminue précocement l'insulinorésistance et l'hyperglycémie. Une rémission du DS est possible*

## B) Diagnostic du diabète sucré chez le chat

Le diagnostic de DS chez le chat est le plus souvent clinique. Il est parfois établi suite à la réalisation d'un « bilan biochimique de routine ».

### 1) Diagnostic clinique

Les principaux signes d'appel de DS sont : la **polyuro-polydypsie (PUPD)**, la **polyphagie**, la **perte de poids** parfois associées à une baisse d'activité, une altération de la qualité du pelage. (Behrend et al. 2018; Sparkes et al. 2015).

La PUPD survient lorsque la glycémie dépasse le seuil de réabsorption rénal du glucose au niveau du tube contourné proximal. Ce seuil se situe généralement autour de 270 mg/dL (250-280 mg/dL). La fuite de glucose dans les urines provoque une polyurie osmotique et une polydypsie compensatrice. Il arrive que la PUPD ne soit pas décelée par les propriétaires, notamment lorsque plusieurs chats cohabitent ou que l'animal a accès à l'extérieur.

La polyphagie contraste avec l'amaigrissement. En effet, l'insuline n'étant plus suffisamment sécrétée ou active, le glucose ne peut plus être utilisé par les cellules de l'organisme ; d'où une



augmentation de la *lipolyse* et la *protéolyse* pour compenser cette carence cellulaire en glucose, à l'origine de l'amaigrissement, de la polyphagie, d'une hyperlipémie.

Il arrive que ce soient les signes de complications du DS qui alertent le propriétaire.

Le diagnostic est parfois établi quand le chat présente déjà un diabète acido-cétosique, avec des signes parfois alarmants : léthargie, déshydratation, vomissements...

	DAC	EHH
<b>Signes cliniques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anorexie / Dysorexie</li> <li>- Vomissements</li> <li>- Faiblesse</li> <li>- Polyurie – Polydipsie</li> <li>- Déshydratation</li>   <li>- Altération de l'état de conscience voire coma</li> <li>- ± odeur d'acétone</li> </ul>	<p>Clinique similaire à celle du DAC.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plus fréquemment : signes neurologique (changement de comportement, démarche en cercle, convulsions)</li> <li>- Réflexes ralentis (notamment pupillaire)</li> <li>- Absence d'odeur d'acétone</li> </ul>

Tableau III : Signes cliniques de DAC ou d'EHH chez le chat.

Les signes d'une *neuropathie périphérique*, principale complication du DS chez le chat, constituent parfois le motif de consultation : une *plantigradie* (éventuellement associée à une palmigradie) qui s'observe chez 10% des chats diabétiques, des difficultés à sauter, une faiblesse liée à une amyotrophie des postérieurs (Zini 2019).

## 2) Diagnostic biologique du diabète sucré

### Glycémie

Le diagnostic de DS repose sur la mise en évidence d'une hyperglycémie chronique.

**La mesure de la glycémie est donc incontournable dans la démarche diagnostique lors de DS.**

Ce paramètre biochimique est accessible en routine, peu coûteux et peut être obtenu « au chevet du patient » après prélèvement de sang capillaire (au niveau auriculaire par exemple) et mesure au moyen d'un glucomètre portable.

La glycémie est considérée comme normale pour des valeurs comprises entre 63 et 117 mg/dL soit 3.5 à 6.5 mmol/L (Sturgess 2015). Entre 117 mg/dL et 180 mg/mL, on considère que la glycémie est douteuse. Des auteurs se servent de cet intervalle de 117 à 180 mg/dL pour qualifier un état pré-diabétique (RAND 2020).

*L'existence « d'hyperglycémies de stress », d'hyperglycémies transitoires, dans l'espèce féline, représente une difficulté pour le praticien qui se doit d'interpréter une hyperglycémie isolée avec prudence.* Bien que ces hyperglycémies « de stress » soient souvent modérées (inférieures à 270 mg/dL), une étude portant sur 106 chats a révélé des hyperglycémies transitoires entre 160 et 592 mg/dL.

Récemment, le projet ALIVE a défini les critères diagnostics suivants résumés sur la figure 2 présentée ci-dessous.

**CRITERES DIAGNOSTIQUES DU DIABETE SUCRÉ**

Glycémie > 270 mg/dL ⊕ Signes classiques d'hyperglycémie **OU** En crise d'hyperglycémie

⊕

Au moins **1** des critères suivants :

- Une augmentation des fructosamines
- Glycosurie mise en évidence à plus d'une reprise suite à un prélèvement au domicile et plus de 48h après un évènement stressant
- Des signes cliniques de diabète rapportés par le propriétaire

---

**OU BIEN**

Glycémie comprise entre 126 et 270 mg/dL

⊕

Au moins **2** des critères suivants :

- Une augmentation des fructosamines
- Glycosurie mise en évidence à plus d'une reprise suite à un prélèvement au domicile et plus de 48h après un évènement stressant
- Des signes cliniques d'hyperglycémie (sans autre cause identifiable) ou une crise d'hyperglycémie

Figure 2 : Critères diagnostiques du diabète sucré chez le chat. D'après le projet ALIVE de l'ESVE, 2021.

## Fructosaminémie

**Les fructosamines** sont des protéines dites « glyquées » : elles sont le résultat d'une liaison forte non induite par une enzyme entre les protéines sériques (principalement l'albumine) et le glucose sanguin. Ces protéines sériques, de par leur demi-vie, reflètent la glycémie des 2 à 3 semaines précédentes (Link, Rand 2008).

Une fructosaminémie élevée permet d'attester du caractère chronique de l'hyperglycémie et donc de conclure avec certitude à un DS.

Les résultats doivent néanmoins être interprétés avec prudence. En premier lieu, une hyperglycémie légère à modérée (<270 mg/dL), intermittente ou trop récente peut ne pas être décelée. Ainsi, pour des hyperglycémies allant jusqu'à 360 mg/dL, il a été prouvé que la valeur de fructosaminémie pouvait ne pas excéder la valeur de référence (Link, Rand 2008).

Par ailleurs, la fructosaminémie est sous-estimée lors d'hyperthyroïdie : lors de « turn-over » protéique important. Il est indispensable de mesurer la protidémie totale pour interpréter les résultats ; et il peut être pertinent de mesurer la thyroïdémie notamment chez les chats âgés (d'autant que l'hyperthyroïdie peut s'inscrire dans le diagnostic différentiel d'une perte de poids, d'une polyphagie, d'une PUPD).

Enfin, les différents laboratoires n'utilisent pas les mêmes techniques ce qui rend les comparaisons de résultats et la détermination d'intervalles de référence difficiles. Malgré cette absence d'harmonisation, des valeurs limites sont proposées : <350 µmol/L (Tilley, Smith Jr, Sleeper 2021) et entre 200-360 µmol/L (Gal et al. 2017).

## Glucosurie

Une glucosurie est décelée lorsque le seuil de réabsorption rénal du glucose (estimé à environ 270 mg/dL) est dépassé. **Une glucosurie ne peut être interprétée isolément** : en effet, elle peut faire suite à une hyperglycémie de stress (auquel cas elle sera transitoire). Elle peut aussi s'observer lors de tubulopathie (glucosurie sans hyperglycémie). La détection d'une glucosurie doit être suivie d'une ou plusieurs mesures de la glycémie puis de l'évaluation de la concentration sanguine en fructosamine, afin de confirmer ou d'exclure l'hypothèse de DS (Zini 2019).

### 3) Examens complémentaires s'inscrivant dans la prise en charge globale du diabète sucré

Une évaluation globale du chat diabétique est requise, de façon à rechercher des complications du DS, affections associées, causes potentielles d'insulinorésistance qui vont compromettre le succès du traitement.

### *a) Analyse d'urine*

L'analyse d'urine est incontournable lors de DS. Elle permet de révéler la glucosurie mais également les signes éventuels d'une **infection du tractus urinaire** (ITU) (Behrend et al. 2018). En effet, la présence d'une ITU est rapportée dans 10% des cas chez le chat diabétique nouvellement diagnostiqué. Il conviendra de réaliser une analyse urinaire complète comprenant un examen cytobactériologique des urines (ECBU). La présence seule de sédiments urinaires ne pourra mettre en évidence l'infection car ils sont présents chez de nombreux chats sains (Zini 2019).

La densité urinaire est à considérer. Elle est généralement normale, lors de DS. Une diminution de la densité urinaire invite à rechercher une affection concomitante, notamment une Maladie Rénale Chronique (MRC). De légères protéinuries sont fréquemment rapportées lors de DS chez le chat sans gravité apparente (Paepe et al. 2015).

Enfin, l'analyse d'urine permet de déceler la présence éventuelle de corps cétoniques lors de DS cétosique ou acido-céto-sique. Leur mise en évidence doit être suivie d'une surveillance attentive de l'animal. L'absence de cétonurie n'est pas synonyme d'absence de cétonémie, le BOH butyrate n'étant pas détecté par les bandelettes urinaires.

### *b) Autres examens sanguins*

**Un bilan biologique est requis. Idéalement, il devrait englober un bilan biochimique complet, un ionogramme, une évaluation de la lipase spécifique féline, de la thyroïdémie (si l'âge du chat est en faveur), une Numération et Formule Sanguines.**

\***L'activité des enzymes hépatique** (PAL et ALAT) est augmentée dans 40 à 50% des cas lors de DS félin. Ceci résulte de la surcharge hépatique (complication fréquente), de la présence d'une pancréatite ou de toute autre affection pouvant entraîner l'augmentation de ces deux paramètres (Zini 2019).

\***Les marqueurs biologiques de pancréatite** peuvent être augmentés. Comme évoqué précédemment, pour des raisons encore incomprises, le DS est fréquemment associé à une pancréatite (sans que l'on sache s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence). Il est donc pertinent lors du diagnostic d'un DS de rechercher l'existence d'une potentielle pancréatite par mesure des lipases spécifiques félines. Celles-ci devront être situées sous un seuil de 3.5 µg/L (Behrend et al. 2018; Zini 2019).

\***Des anomalies de numération et formule sanguines** sont parfois rencontrées (Behrend et al. 2018; Schmidt 2015) :

- anémies normocytaires normochromes non spécifiques reflétant une maladie chronique en cours.
- polycythémies dans un contexte de déshydratation liée à la PUPD
- leucogrammes de stress (moins fréquemment observés que chez le chien) avec une neutrophilie, une lymphopénie, une éosinopénie et une potentielle monocytose.

**\*Diagnostic biologique des complications du DS**

Signes biologiques	DAC	EHH
Hyperglycémie/glycosurie	Oui	Oui
Cétonémie	Oui	Non
Acidose	Oui	Parfois (légère)
Azotémie pré-rénale	Parfois	Parfois
Souffrance hépatique	Parfois	Parfois
Hyperosmolarité (>320-340 mOsm/L)	Non	Oui

Tableau IV : Signes biologiques des complications du DS chez le chat

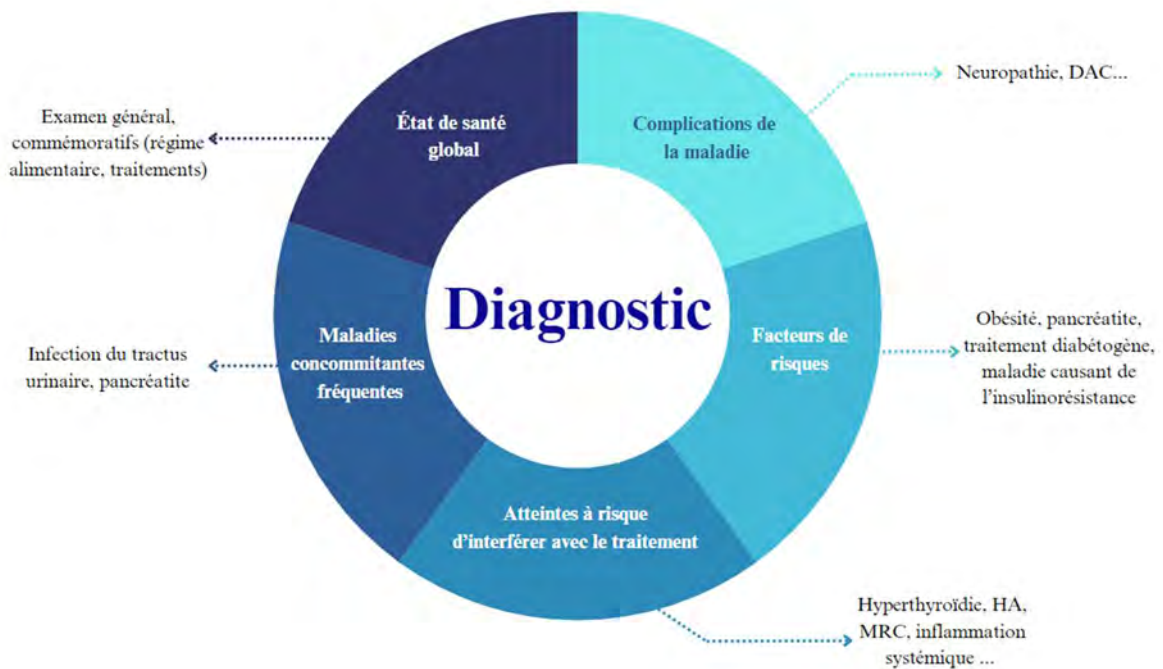
<u>Investigations biologiques lors du diagnostic de DS chez le chat :</u>	
Examen complémentaire proposé	Questionnement
- Analyse d'urine :	Glycosurie ? Cétonurie ? ITU ?
- Biochimie (Urée, Créatinine, ALAT, PAL, PT, Albumine, Cholestérol, Triglycérides) :	MRC ? Surcharge hépatique ? Foyer inflammatoire ? Syndrome métabolique ?
- Numération et Formule Sanguine	Foyer inflammatoire ? Néoplasie ? Formule de stress ?
- Ionogramme	
- Spec fPL	Pancréatite ?
- T4 (chat âgé)	Hyperthyroïdie ?

Tableau V : Bilan des investigations biologiques recommandées lors du diagnostic de diabète sucré chez le chat.

*c) Examens d'imagerie*

Des radiographies thoraciques et une échographie abdominale peuvent être réalisées afin d'exclure une maladie concomitante, notamment si le clinicien dispose d'arguments cliniques (dyspnée, suspicion de calculs urinaires...).

L'échographie abdominale peut s'avérer nécessaire lors de suspicion d'atteinte hépatique ou pancréatique, lors d'abdomen aigu, de vomissements, d'anorexie ou d'ictère par exemple (Tilley, Smith Jr, Sleeper 2021).



**Figure 3** : Prise en charge diagnostique globale du diabète sucré du chat. Diagramme conçu à partir du rapport de l'AAHA *Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats*, 2018.

## C) Prise en charge thérapeutique usuelle : insulinothérapie et diététique

### 1) Objectifs du traitement

Les objectifs de traitement du DS chez le chat sont :

- L'amélioration du confort de l'animal et de son propriétaire.
- la diminution voire l'arrêt des signes cliniques.
- la prévention de complications (dont le DAC) et de crises d'hypoglycémie secondaires au traitement.
- la rémission, parfois considérée par certains praticiens comme un objectif majeur (Fracassi 2019).

Il sera nécessaire d'abaisser la glycémie sous le seuil de réabsorption rénale (environ 270 mg/dL) afin de faire disparaître ou réduire les signes cliniques de DS tout en conservant une glycémie suffisamment élevée (supérieure à 80 mg/dL) afin d'éviter les crises d'hypoglycémie.

L'AAHA suggère de viser une rémission en entamant une thérapie qualifiée « d'agressive ». Pour cela, il est nécessaire d'atteindre précocement une euglycémie (entre 63 et 117 mg/dL) et de la stabiliser pour éviter les phénomènes de glucotoxicité. Les protocoles utilisés pour atteindre cet objectif comprennent des dosages importants en insuline et une surveillance très rapprochée de la glycémie (le risque d'hypoglycémie étant supérieur) avec des changements de doses fréquents. ***Ce type de protocole n'est pas envisageable pour tous les propriétaires***

En réalité, bien que la rémission doive être abordée avec les propriétaires, elle ne devrait pas être placée comme objectif premier de la thérapie : afin d'éviter des surdosages d'insuline à l'initiative du propriétaire d'une part, pour ne pas frustrer ce dernier dans l'éventualité où le chat ne parviendrait pas à atteindre cette rémission, d'autre part (Reusch 2015a). Enfin, les taux de rémissions atteints par les protocoles d'insulinothérapie intensive se situent autour de 60% et ne semblent pas suffisamment supérieurs à ceux atteints avec une prise en charge classique (40 %) pour justifier le risque lié à une hypoglycémie et la charge mentale et temporelle du propriétaire (Fracassi 2019).

## 2) Insulinothérapie

Les modalités de l'insulinothérapie ne seront pas détaillées ici, car il ne s'agit pas de l'objectif de notre travail. Nous mettrons en relief les difficultés inhérentes à ce type de traitement, qui justifient l'intérêt pour les thérapies médicales « non insuliniqes ».

### *a) Apports en insuline*

Rappelons que la sécrétion d'insuline endogène comporte deux phases : une sécrétion « basale » et une sécrétion pulsatile, en « bolus », suite à la digestion et l'absorption de nutriments par l'intestin. Les effets sanguins de la sécrétion pulsatile en insuline semblent moins prononcés chez le chat que dans chez l'Homme ou chez le chien avec un effet étalé dans le temps et une amplitude moindre.

<u>Comparaison de la sécrétion en « bolus » chez l'Homme, le chien et le chat</u>		
Espèce	Durée de la sécrétion en bolus	Magnitude d'augmentation de l'insulinémie durant la sécrétion en bolus
Humain	2 – 4 heures	5
Chien	6 – 9 heures	5 à 7
Chat	6 – > 12 heures	0 à 3

Tableau VI : Modalités de la sécrétion pulsatile d'insuline chez l'Homme, le chien et le chat. Traduit d'après Fleeman et Gilor, 2023.

## b) Insulinothérapie chez le chat

### i) Présentation générale

Chez l'Homme, le traitement des patients atteints de diabète de type 2 (DST2) repose, en première intention, sur des recommandations hygiéniques et la prise d'hypoglycémifiants oraux. Bien que le DS du chat s'apparente initialement à un DST2, la prise en charge diffère. En effet, les recommandations hygiéniques (perte de poids, alimentation adaptée, moins de sédentarité) sont essentielles, comme nous l'avons indiqué précédemment, mais le traitement médical à base d'insuline est dans la plupart des cas indispensable. Ceci s'explique par le fait que le diagnostic de DS est généralement établi lorsque le chat présente déjà une carence quantitative en insuline. Une prise en charge hygiénique seule est risquée (Fracassi 2019).

On distingue différents types d'insuline, en fonction de leur origine (animale, humaine, recombinante), de leur formulation (solution, suspension), de leur délai d'action et leur durée d'activité (« courte action », « longue action » et « intermédiaire »). L'insuline d'origine porcine retrouvée dans le CANINSULIN® est un des derniers produits encore sur le marché qui ne contienne pas une insuline humaine (RAND 2020).

***Il est important de noter que la cinétique d'action d'une même insuline peut varier d'un individu à un autre et peut varier d'un jour à l'autre pour un individu donné.***

### ii) Les produits à base d'insuline chez le chat diabétique

***Plusieurs insulines peuvent être utilisées dans la prise en charge du DS chez le chat ; seules deux d'entre elles disposent d'une AMM vétérinaire. La loi de la cascade impose de les utiliser en première intention.***

**L'insuline Lente Porcine (ILP)** est une insuline d'origine porcine. Historiquement, il s'agit de la première insuline à AMM vétérinaire. Elle est disponible à une concentration de 40UI/mL et sous l'appellation CANINSULIN® NDV (ou VETSULIN® aux Etats-Unis). Elle est composée d'un mélange d'environ 30% d'insuline amorphe à action courte et de 70% d'insuline cristalline qui possède une longue action. A la dose de 0.5 UI/kg/ BID, un contrôle glycémique est atteint dans 75% des cas et une rémission dans 43% des cas dans l'étude la plus favorable (Weaver et al. 2006). L'AAHA déconseille l'utilisation de l'ILP chez les chats diabétiques du fait de sa durée d'action insuffisante chez de nombreux individus (Behrend et al. 2018).

Chez les chats pour lesquels la durée d'activité du CANINSULIN® est jugée trop brève, il est recommandé d'opter pour une insuline à activité plus prolongée telle que l'insuline Protamine Zinc (IPZ) (Gostelow et al. 2018).



**L'insuline Protamine Zinc (IPZ)** est une insuline recombinante d'origine humaine. Cette insuline a la particularité d'être couplée à de la protamine et du Zinc ce qui diminue sa vitesse d'absorption et prolonge sa durée d'activité. Disponible sur le marché vétérinaire, on la retrouve sous l'appellation PROZINC ® NDV. L'IPZ est recommandée par l'AAHA : elle permet d'obtenir un contrôle satisfaisant de la glycémie chez jusqu'à 85% des chats diabétiques. Des taux de rémission allant jusqu'à 56.5 % ont été mis en évidence. La sûreté du produit est également satisfaisante avec un nombre peu important d'hypoglycémies cliniques (Restine, Norsworthy, Kass 2019).

**L'insuline glargine** est très employée en médecine vétérinaire et a fait l'objet de nombreuses études. Il s'agit d'un analogue de l'insuline humaine usuellement dosée à 100 UI/ml (LANTUS ® NDH) ou 300 UI/ml (TOUJEO ® NDH). Elle forme des micro-précipités dans le tissu sous-cutané lors de l'injection retardant son absorption systémique. Certains auteurs proposent d'initier un traitement avec une dose de 0.5 UI/kg BID si la glycémie lors du diagnostic est supérieure à 3.6 g/L (20 mmol/L).

Le protocole à base de deux injections à 12 heures d'intervalle à la dose de 0.25 UI/kg serait associé à un meilleur taux de rémission qu'un protocole identique à base d'IPZ (ou d'ILP). En effet ce taux de rémission chez le chat diabétique pourrait atteindre 64% et plus encore chez des chats pris en charge dans les 6 premiers mois suivant le diagnostic avec un taux de rémission atteignant jusqu'à 84%. Cette insuline longue action semble aussi plus sûre affichant un taux d'hypoglycémies cliniques bas : inférieur à 2% (Roomp, Rand 2009). Ainsi, l'insuline glargine semble associée à la survenue de moins d'hypoglycémies chez le chat que les autres insulines (Gostelow et al. 2014).

Cette insuline est recommandée, ainsi que l'insuline IPZ, par l'AAHA (Behrend et al. 2018; Fracassi 2019). Elle est considérée par de nombreux auteurs comme l'insuline à utiliser en première intention chez le chat diabétique en raison de sa durée d'action, sa sûreté d'utilisation le taux de rémission important qui lui est associé. Cependant aucune étude suffisamment robuste n'a réellement pu le démontrer.

**L'insuline détémir** est une autre insuline analogue acylée à un acide gras lui permettant de se lier à l'albumine et augmentant ainsi sa durée d'action. Les résultats des études comparant la glargine et la détémir montrent des résultats comparables en termes de taux de rémission avec un taux de rémission atteignant 67%, de pharmacocinétique et de contrôle glycémique. Dans son article de 2019, Fracassi précise qu'il existe peu d'études concernant le recours à l'insuline détémir chez le chat diabétique et il conseille d'appliquer les mêmes protocoles de traitement que ceux utilisés avec l'insuline glargine. A notre connaissance, aucune étude n'a testé l'insuline détémir chez le chat depuis 2019.

Insuline	Nom déposé	CA/AI /LA	NADIR (en h)	Durée d'action (h)	Dose	Recommandée AAHA ?
ILP	CANINSULIN® NDV	AI	2-8	6 - 12	0.25 - 0.5 UI/kg BID Ne pas dépasser 2UI/injection/chat	NON
IPZ	PROZINC® NDV	LA	3-7	9 - 24		OUI
Glargine	LANTUS® NDH	LA	5 - 14	12 - 24		OUI
Détémir	LEVEMIR® NDH					NON

**Tableau VII :** Les insulines utilisées dans la prise en charge du DS chez le chat.  
*CA : Courte Action / AI : Action intermédiaire / LA : Longue Action. (Fracassi et al. 2019).*

### Autres insulines

Un autre type d'analogue de l'insuline est à l'étude en médecine humaine. Cette insuline est fusionnée avec le fragment Fc d'une immunoglobuline avec pour objectif de permettre l'internalisation de l'insuline dans le compartiment intra-cellulaire suite à la présentation du fragment Fc sur le récepteur FcRn. Après liaison FC-récepteur, il y a pinocytose puis exocytose de manière spontanée et étalée dans le temps. Or ce récepteur FcRn est ubiquitaire et présent à la fois sur les cellules endothéliales, épithéliales ou hématopoïétiques ce qui permet une diffusion large. De plus, l'insuline une fois fixée sur le récepteur et internalisée est protégée de la protéolyse. Ces mécanismes permettraient d'étendre la demi-vie de l'insuline à près de 5-7 jours. Des résultats prometteurs ont été obtenus chez le chat (Fleeman, Gilor 2023). Une étude réalisée sur 5 chats préalablement traités à l'insuline glargine a permis de réaliser une transition vers un traitement à base d'insuline fusionnée avec un fragment Fc félin AKS-267c. Une injection hebdomadaire a permis de stabiliser la glycémie pendant les 7 semaines de l'étude. Ce contrôle a été associé à un suivi clinique, des mesures de fructosaminémie et de glucose interstitiel. Il n'y a eu aucune différence significative dans ces paramètres entre le traitement q12h à base de glargine et le traitement q7j à base d'insuline fusionnée avec le fragment Fc (Gilor et al. 2021). Des résultats similaires ont été mis en évidence chez le chien avec une fusion d'insuline et de fragment Fc Canin AKS-218d (Hulsebosch et al. 2022). Ces résultats sont très encourageants dans la mesure où les protocoles d'insulinothérapie basés sur des injections quotidiennes d'insuline sont sources d'anxiété et de contraintes pour l'animal et les propriétaires.

### **Fréquence d'administration**

Quelle que soit l'insuline utilisée, deux injections pratiquées à 12 heures d'intervalle sont le plus souvent nécessaires. Les molécules dont la durée d'action est jugée intermédiaire peuvent n'agir que pendant environ 8 heures chez certains individus ; ainsi, des protocoles à 3 injections par jour peuvent s'avérer indispensables (Fracassi 2019).

*Rappelons que le délai d'action et la durée d'activité peuvent varier d'un animal à l'autre et d'un jour à l'autre chez le même individu.*

### **Dose**

La dose initiale d'insuline recommandée est de 0.25 UI/kg BID avec un maximum de 2 UI/chat BID afin d'éviter les surdosages. Chez un chat dont la glycémie est inférieure à 350 mg/dL (20 mmol/L), il est généralement conseillé de ne pas dépasser 1UI/chat BID. Pour des glycémies supérieures, une dose initiale de 0.5 UI/kg BID est conseillée dès le diagnostic (Behrend et al. 2018).

Un logigramme du protocole d'insulinothérapie dans la prise en charge du félin diabétique est proposé ci-dessous.

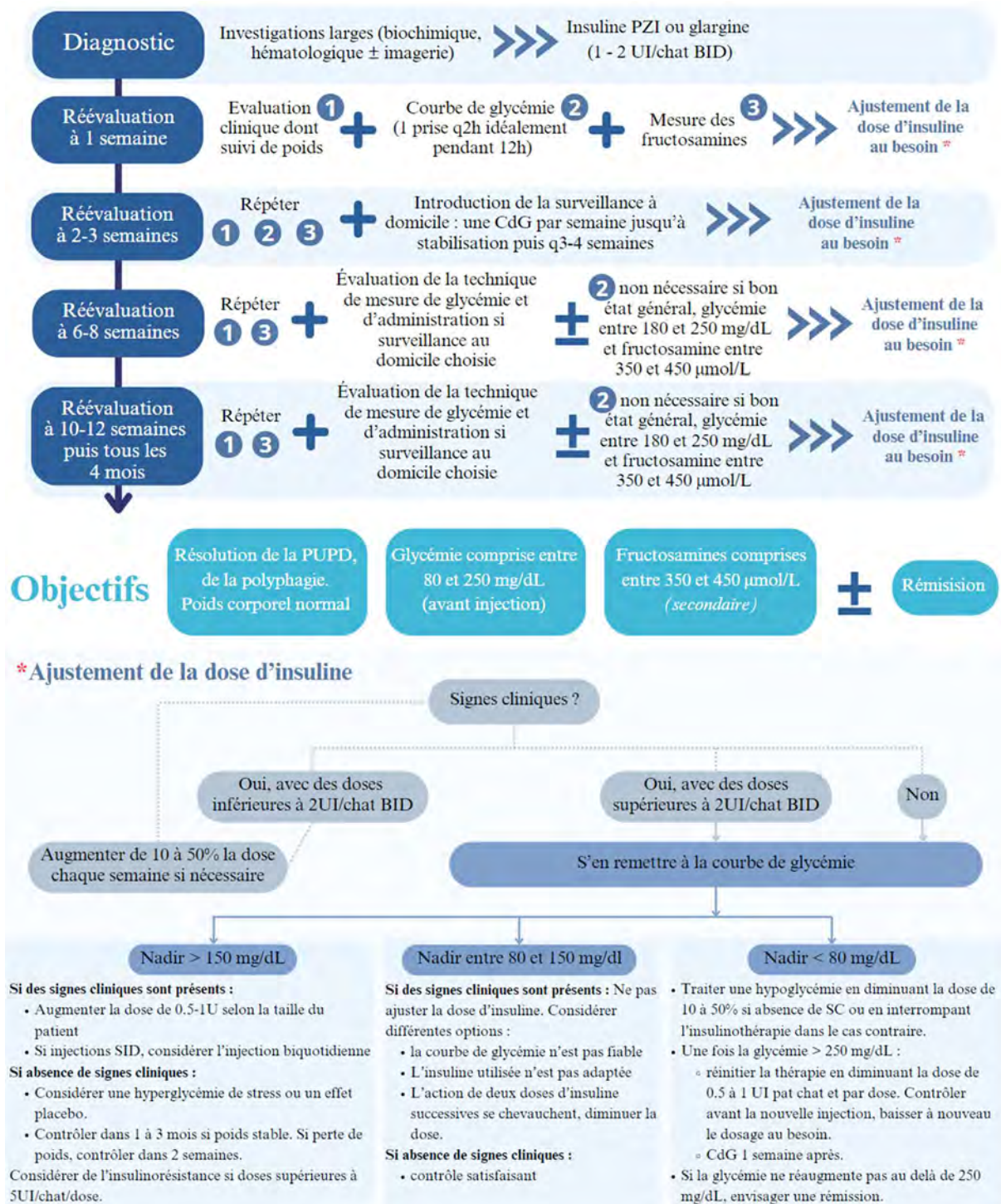


Figure 4 : Logigramme du protocole d'insulinothérapie dans la prise en charge du félin diabétique. Conçu à partir de *Endocrinologie Féline* - chapitre 24 (p.387) par Fracassi, 2019 et *Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats* de l'AAHA 2018.

#### iv) Les défis de l'insulinothérapie

La prise en charge du DS chez le chat constitue un véritable défi, pour le praticien comme pour le propriétaire qui aura la charge de pratiquer les injections d'insuline et effectuer une surveillance clinique à domicile.

La mise en place d'une insulinothérapie s'accompagne dans la plupart des cas d'une amélioration clinique voir d'une rémission chez le chat diabétique. Cependant, de nombreux propriétaires ne souhaitent pas initier ou interrompent l'insulinothérapie. Les raisons de ces refus ou abandons de traitement ont fait l'objet d'études.

Ainsi, 10% des propriétaires de chat diabétique craignent de lui faire mal lors de l'injection et 6% éprouvent des difficultés à pratiquer cette dernière (Rothlin-Zachrisson et al. 2023). L'impact psychologique négatif de l'injection a également été démontré chez les patients humains sous insulinothérapie. Ainsi, 33% de ces derniers redoutent le moment de l'injection et 22% doivent s'y préparer mentalement (Peyrot et al. 2010).

De plus, le coût de l'insulinothérapie et de sa surveillance a un impact non négligeable sur l'adhésion au traitement. Le coût serait une source d'inquiétude pour 15% des propriétaires de chats atteints de DS (Rothlin-Zachrisson et al. 2023).

Enfin, l'impact sur la vie privée du propriétaire secondaire à la nécessité de réaliser les injections deux fois par jour à heure fixe avec un risque lié à une erreur de dosage est un dernier argument majeur qui pousse de nombreux propriétaire à ne pas initier/poursuivre le traitement (Albuquerque et al. 2020; Rothlin-Zachrisson et al. 2023).

Il est possible que les « innovations » concernant l'insulinothérapie et son suivi facilitent la prise en charge du DS permettant une meilleure observance, garantissent un meilleur contrôle de la maladie, tout en améliorant la qualité de vie du propriétaire et de l'animal : recours à des insulines à durée d'activité plus longue, outils facilitant l'injection (tel que les stylos injecteurs) dispositifs de contrôle continu du glucose interstitiel ou de la glycémie.

### 3) Recommandations nutritionnelles

L'alimentation est un pilier de la gestion du DS chez les carnivores domestiques. Elle vient compléter la prise en charge médicale par insulinothérapie, ce qui permettrait d'atteindre entre 41 et 84% de rémission chez les chats nouvellement diagnostiqués (Zini et al. 2010).

#### *a) Objectifs et principes généraux*

Le premier objectif est d'apporter un régime équilibré à l'animal. Le deuxième est de normaliser et stabiliser le poids de l'animal. En effet, lors de diabète sucré, l'état catabolique peut être à l'origine d'une perte de poids plus ou moins importante au moment du diagnostic. A l'inverse, certains chats diabétiques sont en surpoids voire obèses, l'obésité étant un facteur d'insulinorésistance. Enfin, un dernier objectif sera de réduire l'hyperglycémie postprandiale avec l'alimentation apportée et ainsi obtenir un meilleur contrôle glycémique permettant une insulinothérapie optimale (Parker, Hill 2023).

Un bon contrôle glycémique passe par une prise alimentaire régulière. Il est de plus nécessaire d'anticiper d'éventuelles hypoglycémies : il est indispensable de fournir un aliment que le chat consommera volontiers et régulièrement. Il convient d'attendre qu'une anorexie ou dysorexie soient résolues, que d'éventuels épisodes de nausées ou vomissements soient stoppés avant d'entreprendre un changement alimentaire au long terme. Ceci permet par ailleurs d'éviter une aversion définitive au nouvel aliment (Fleeman, Bjornvad 2019; Parker, Hill 2023).

#### *b) Composition en nutriments*

L'analyse de l'importance respective des nutriments dans le contrôle de la glycémie est complexe (Laflamme 2020; Parker, Hill 2023). Une synthèse est proposée dans le tableau situé à la page suivante.

L'alimentation humide peut permettre d'apporter une source d'hydratation pour des animaux déshydratés ou en état hyperosmolaire. De plus, les aliments humides sont moins denses en énergie et, à volume égal, apportent moins de calories que les aliments secs ce qui peut être mis en avant dans une situation où la perte de poids est conseillée (Wei et al. 2011).

Nutriment	Recommandations
Glucides	<p>► Intérêt d'un régime <i>pauvre en glucides</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt;25% de la Matière sèche</li> <li>- &lt;15% de l'Énergie Métabolisable (EM)</li> <li>- &lt;5g/100 kcal</li> </ul> <p>► Associé à un <i>meilleur contrôle glycémique</i> et favorise <i>la rémission</i> (Bennett et al. 2006; Frank et al. 2001; Hall et al. 2009; Marshall, Rand, Morton 2009).</p>
Protéines	<p>► Intérêt d'un régime <i>riche en protéines</i> (Frank et al. 2001; Hall et al. 2009)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;40% de l'EM</li> </ul> <p>► En soutien à l'effet catabolique, la protéolyse et la cachexie secondaire (Parker, Hill 2023).</p>
Fibres	<p>► Impliquées dans la diminution de l'absorption du glucose digestif et de la fermentation des fibres fermentescibles et donc à la sécrétion de GLP-1 (Parker, Hill 2023).</p> <p>► Absence de preuve de leur intérêt dans le contrôle glycémique chez le chat (Bennett et al. 2006; Hall et al. 2009; Kimmel et al. 2000; Nelson et al. 1998).</p>
Matière Grasse (MG)	<p>► Absence de rôle direct sur le contrôle du DS (Parker, Hill 2023).</p>

Tableau VIII : Impact de la composition de l'aliment sur le contrôle glycémique chez le chat.

### c) Répartition des repas

Chez le chat, il n'est pas nécessaire que l'injection d'insuline soit réalisée au moment d'un repas. En effet, dans cette espèce, il semblerait que la sécrétion physiologique d'insuline suite à un repas (« phase bolus ») soit d'importance moindre, par rapport à ce qui est décrit chez le chien ou chez l'Homme (Fleeman, Bjornvad 2019; Parker, Hill 2023).

Le comportement alimentaire naturel du félin est de multiplier les petits repas dans la journée. Par conséquent, l'absorption des nutriments dont les glucides est plus étalée dans la journée. Contrairement à l'Homme ou au chien, la sécrétion en « bolus » d'insuline postprandiale du chat est physiologiquement longue mais d'intensité modérée. Enfin, chez le chat diabétique insulino-dépendant, les insulines longue action sont recommandées. Pour toutes ces raisons, des injections d'insuline ne sont pas nécessaires au moment des repas (Fleeman, Bjornvad 2019; Laflamme 2020).

Il est cependant nécessaire de garantir des repas réguliers avec un apport calorique suffisant afin de prévenir une éventuelle hypoglycémie. Ainsi, il convient de prendre en compte les habitudes alimentaires de l'animal afin de proposer un nouvel aliment apprécié de ce dernier et adapté à la prise en charge du DS (Fleeman, Bjornvad 2019).

#### *d) Choisir un aliment adapté*

Les différentes études réalisées à ce jour tendent à montrer de meilleurs résultats de la prise en charge de la glycémie avec des régimes riches en protéine et pauvres en glucide en association avec l'insulinothérapie (Frank et al. 2001; Hall et al. 2009). Cependant, différents régimes peuvent être proposés pour répondre aux besoins spécifiques des patients en fonction de leurs préférences, maladies concomitantes ou leur état d'embonpoint (Parker, Hill 2023).

***En résumé, l'alimentation est le deuxième pilier de la prise en charge du DS, avec l'insulinothérapie.***

***Cette « bithérapie » (alimentation et insulinothérapie) est ainsi associée à de meilleurs taux de rémission que l'insulinothérapie seule. Pourtant, à ce jour, un quart des vétérinaires n'évoque pas le changement alimentaire au propriétaire dans leur prise en charge*** (Albuquerque et al. 2020).

***L'AAHA recommande un régime riche en protéines et pauvre en glucides avec une part de glucides dans l'EM d'environ 12% ou moins*** (Behrend et al. 2018).

***Il semblerait aussi que le fait de continuer le régime pauvre en glucides après une éventuelle rémission soit associé à un taux significativement moins élevé de rechute*** (Rothlin-Zachrisson et al. 2023).

***Si un régime pauvre en glucides est nouvellement mis en place chez un animal dont la glycémie est déjà stabilisée par un traitement insulinique, il est préconisé de réaliser un suivi régulier de la glycémie pour éviter un épisode d'hypoglycémie*** (RAND 2013; Zoran, Rand 2013). ***Des auteurs recommandent ainsi une diminution de dose d'insuline allant de 30 à 50% lors de la mise en place du régime*** (Peterson, Eirmann 2014).



## D) Suivi thérapeutique lors d'insulinothérapie chez le chat

### 1) Objectifs de la surveillance

Une fois l'insulinothérapie initiée, un suivi thérapeutique est nécessaire. Celui-ci inclut : une surveillance par le propriétaire ainsi que des bilans cliniques et biologiques par le praticien. Les objectifs sont de réduire les signes cliniques et d'améliorer le confort de vie de l'animal sans oublier de préserver la qualité de vie du propriétaire tout en évitant la survenue de crises d'hypoglycémie, de DAC ou d'une autre complication. Le suivi sera plus ou moins rapproché en fonction du protocole d'insulinothérapie instauré (« intensif » ou non), si une rémission est recherchée et selon les contraintes du propriétaire (Behrend et al. 2018).

### 2) Modalité de suivi

#### *a) Paramètres cliniques*

Le suivi clinique est essentiel. Les principaux paramètres à évaluer sont le poids, la prise de boisson, l'appétit, le degré d'activité, l'absence de signes évoquant une hypoglycémie. L'absence de signes cliniques associée à un poids stable ou en augmentation est évocatrice d'un diabète bien géré. Au contraire, une perte de poids et la présence de PUPD peuvent être le signe d'un DS mal contrôlé ou d'une maladie intercurrente (Behrend et al. 2018; Reusch, Salesov 2019). L'absence de signes cliniques ne signifie pas que le DS est régulé de façon optimale. En effet, il est admis que l'hyperglycémie est asymptomatique tant que celle-ci ne dépasse pas le seuil de réabsorption rénal.

Il est très important que le propriétaire soit informé et reste vigilant à propos de ces indicateurs car il sera le premier à pouvoir les objectiver. Ainsi, un suivi de poids hebdomadaire, de la quantité de boisson et d'aliment consommés quotidiennement, parallèlement aux horaires et doses d'insuline administrées doit être réalisé. Ces informations et la survenue d'incidents (signes évoquant une hypoglycémie) doivent être consignées dans un carnet ou un tableur et communiquées au vétérinaire (Reusch, Salesov 2019).

#### *b) Mesure de glycémie*

##### *i) Mesures isolées*

Une surveillance basée sur une mesure isolée de la glycémie est à proscrire. En effet, celle-ci varie tout au long de la journée et même d'une journée à l'autre. Physiologiquement, ce mécanisme correspond à la « variabilité glycémique ». De plus, la glycémie à un temps T dépend du délai depuis la dernière dose d'insuline, du niveau de stress et du statut de jeûne de l'animal.

## ii) Courbes de glycémie

### Généralités

La courbe de glycémie (CDG) correspond à la réalisation de plusieurs mesures de glycémie entre deux injections d'insuline. On suivra donc les effets de l'insuline administrée sur la glycémie et plus particulièrement :

\* Le pic d'action ou NADIR: point minimum de glycémie sur la courbe, lorsque l'insuline est à son effet maximal

\* Le délai d'action : correspondant à l'heure du NADIR

\* La durée d'action : durée pendant laquelle la glycémie est contrôlée correctement (Behrend et al. 2018).

Cette CDG permet de révéler des hypoglycémies transitoires non cliniques (Behrend et al. 2018).

La courbe de glycémie est indiquée dans différentes situations énumérées ci-dessous (Behrend et al. 2018)

- 1) Après initiation de l'insulinothérapie et après une première dose avec une nouvelle insuline.
- 2) Après un changement de dose d'une insuline déjà utilisée, 5-14 jours selon les auteurs (Reusch, Salesov 2019; Behrend et al. 2018).
- 3) A intervalle minimum de 3 mois chez un animal dont le diabète est jugé contrôlé.
- 4) A chaque fois que des signes cliniques du diabète sont mis en évidence ou qu'une hypoglycémie est suspectée.

La **première étape** est d'obtenir un Nadir correct (soit une glycémie entre 80 et 140 mg/dL). Il ne doit pas se situer en dessous du seuil de 80mg/dL afin d'éviter une hypoglycémie. Si le Nadir est trop bas, la dose d'insuline devra être réduite. Les Nadir trop bas sont dus à des doses d'insulines trop élevées, à un défaut d'alimentation ou à des chevauchements dans les durées d'action des injections successives d'insulines. Ce dernier point signe souvent un début de rémission.

La **seconde étape** est de déterminer la durée d'action de l'insuline. La durée d'action ne peut pas être appréciée tant qu'un Nadir correct n'a pas été mis en évidence. Cette durée d'action se définit comme la période entre l'injection d'insuline jusqu'au moment où elle dépasse environ 180-270 mg/dL soit la durée durant laquelle la glycémie est correctement régulée. D'où la nécessité de ne définir cette notion que lorsque le Nadir est correct (Behrend et al. 2018; Reusch, Salesov 2019).

Une fois la courbe de glycémie obtenue, il est possible d'envisager un changement de dose. Les recommandations suivantes ont été proposées (Reusch, Salesov 2019; Sparkes et al. 2015) :

Glycémie	Ajustement de l'insuline
<b>Nadir &lt; 80 mg/dL</b> (<4.5 mmol/L)	- Réduire l'insuline de 0.5-1.0 UI/chat q12h - Réduire de 25-50% si le chat reçoit une dose d'insuline > 3UI/chat q12h
<b>Nadir &gt; 140 mg/dL</b> (>7.8 mmol/L)	-Augmenter la dose d'insuline de 0.5-1.0 UI/chat q12h.
<b>Glucose pré-insulinique 140-180 mg/dL</b> (8-10 mmol/L)	-Envisager une réduction de la dose d'insuline de 0.5 UI/chat q12h.
<b>Glucose pré-insulinique 80-140 mg/dL</b> (4.5-7.8 mmol/L)	-Réduire l'insuline d'au moins 0.5 UI/chat q12h.
<b>Glucose pré-insulinique &lt; 80 mg/dL</b> (<4.5 mmol/L)	-Suspendre l'insuline. Si le glucose augmente significativement ensuite, administrer 30-50% de la dose précédente d'insuline.

**Tableau IX : Recommandations concernant le schéma posologique de l'insulinothérapie en fonction de la courbe de glycémie ou de mesures de glycémies isolées.**

La courbe de glycémie n'est pas une modalité de surveillance parfaite pour autant et doit impérativement être interprétée en parallèle de la réponse clinique. Elle peut être influencée par un stress (qui majore la glycémie) ou la « variabilité glycémique », phénomène expliqué ci-après.

Il est aujourd'hui possible d'obtenir des courbes de glycémie via différentes modalités : à l'aide de glucomètres sanguins portables, de dispositifs de mesures « flash » ou en continu.

### *c) Variabilité glycémique*

Est décrite, chez le chat comme chez l'Homme, la notion de variabilité glycémique. La glycémie évolue de manière plus ou moins prévisible au cours de la journée mais aussi de jour en jour et ce d'autant plus chez les patients diabétiques chez lesquels l'homéostasie glucidique est perturbée.

Cette variabilité glycémique est sous l'influence de plusieurs facteurs. Certains sont contrôlables comme évoqué plus haut : problème ou variation liés à l'administration, le stockage ou la dose d'insuline, mauvaise observance diététique. D'autres sont non contrôlables: quantité variable de cellules  $\beta$  résiduelles, anomalies de la vidange gastrique, différence de sensibilité à l'insuline, variabilité dans son absorption et sa dégradation (Reusch, Salesov 2019).

Cette variabilité peut être un réel obstacle à la bonne interprétation d'une courbe de glycémie et devra être envisagée lors de variations de la glycémie sans cause apparente.

#### *d) Fructosaminémie*

Rappelons que la fructosaminémie est le reflet de la glycémie moyenne des 1 à 3 dernières semaines précédant leur dosage. Son interprétation isolée doit être prudente. Elle ne permet pas de déceler d'éventuelles hypoglycémies ni la variabilité glycémique (Behrend et al. 2018; Crenshaw et al. 1996; Reusch, Salesov 2019)

#### *e) Glycosurie*

La glycosurie n'est pas recommandée comme seul moyen de surveillance car elle permet simplement de savoir si la glycémie dépasse le seuil de réabsorption rénal (250-280 mg/dL). S'il n'y a pas de glycosurie, la glycémie peut être de 80mg/dL comme 200mg/dL. De même, il a été montré que la valeur du seuil de réabsorption rénal variait parfois significativement entre les individus et parfois chez un même individu (Behrend et al. 2018; Reusch, Salesov 2019).

### 3) Suivi à la clinique et au domicile

#### *a) Suivi en clinique vétérinaire*

Le suivi à la clinique vétérinaire se passe selon un calendrier défini (voir Figure 4 : « logigramme du protocole d'insulinothérapie dans la prise en charge du félin diabétique »). Cette consultation est l'occasion de répondre aux questionnements du propriétaire, de vérifier qu'aucun souci lié aux injections d'insuline n'est présent, de consulter le « journal de bord » de l'animal et de procéder à un examen clinique. Les modalités de prise alimentaire et d'injections d'insuline devront être respectées afin de reproduire au mieux ce qui se passe au domicile.

Le trajet à la clinique puis l'hospitalisation peuvent générer du stress chez l'animal, ce qui peut majorer la glycémie. Lors d'incohérence entre la réponse clinique et les valeurs de glycémie relevées, la fructosaminémie permet de vérifier qu'il s'agit d'une hyperglycémie de stress. La réalisation de CDG au domicile permet de s'affranchir du stress de l'hospitalisation.

#### *b) Suivi au domicile*

Le suivi au domicile comprend une surveillance des paramètres cliniques évoqués ci-dessus (activité, prise de boisson, appétit, poids...) et éventuellement des contrôles de la glycémie. La surveillance de la glycémie au domicile (SGAD) concernait 49% des propriétaires en 2010 et 71% en 2020 aux États-Unis (Albuquerque et al. 2020; Niessen et al. 2010). Cette modalité de surveillance est recommandée par l'AAHA afin de s'affranchir de l'hyperglycémie de stress et de la variabilité glycémique rencontrées en hospitalisation (Behrend et al. 2018). Malheureusement, celle-ci n'est pas toujours réalisable par le propriétaire. Les causes principales d'échec sont la nécessité de multiples ponctions

pour réaliser le prélèvement sanguin, la difficulté liée au volume à prélever et les difficultés liées à la contention (Van de Maele, Rogier, Daminet 2005). Plus de 50% des propriétaires qualifient la SGAD de « pas facile » à « très difficile » (Albuquerque et al. 2020). Malgré cela, la SGAD est associée à une meilleure qualité de vie des propriétaires qui se sentent également plus concernés par la maladie de leur chat (Kley, Casella, Reusch 2004).

La pose d'un dispositif de mesure flash ou continu de la glycémie, tel que le FREESTYLE LIBRE est actuellement considéré comme la meilleure méthode de suivi de la glycémie.

## E) Difficultés rencontrées : mauvais contrôle glycémique chez le chat diabétique

Le traitement insulinaire et la mise en place d'un aliment spécifique chez le chat nouvellement diagnostiqué diabétique associés à des suivis réguliers chez le vétérinaire et une bonne surveillance au domicile permettent un bon contrôle glycémique chez de nombreux individus voire une rémission. Certains chats présentent cependant un diabète instable. Ce dernier se caractérise par « des fluctuations importantes et persistantes de la glycémie après un minimum de 6 à 8 semaines de traitement ». (Rand, Gottlieb 2019)

<b>Erreurs du propriétaire</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stockage inapproprié de l'insuline : mauvaise réfrigération, exposition à la lumière</li> <li>▶ Mauvaise homogénéisation du produit</li> <li>▶ Problème lors de l'injection : mauvaise contention, bulles d'air</li> <li>▶ Erreur de dosage : irrégularité de la dose administrée (intérêt du stylo injecteur et de vérifier les seringues utilisées), fréquence d'injections non respectée</li> </ul>
<b>Mauvaise observance par le propriétaire</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Non respect du protocole, interruption voire arrêt du traitement</li> </ul>
<b>Protocole d'insulinothérapie inadapté</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Dosages inadaptés : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperglycémies : doses insuffisantes, Nadir trop précoce, effet Somogyi, effet rebond, changement de dose trop fréquent</li> <li>- Hypoglycémies : surdosage</li> </ul> </li> <li>▶ Type d'insuline inapproprié (trop faible durée d'action lors d'utilisation d'insuline lente par exemple chez certains individus)</li> </ul>
<b>Insulinorésistance</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Obésité, sédentarité</li> <li>▶ Maladies concomitantes (pancréatite, hypersomatotropisme, hyperadrénocorticisme, néoplasie, toute maladie inflammatoire...)</li> <li>▶ Iatrogène (glucocorticoïdes exogènes, progestagènes...)</li> </ul>

Tableau X : Les causes de DS instable chez le chat. D'après « Le diabète instable », Rand et Gottlieb. 2019.

Les causes de diabète instables sont résumées dans le tableau ci-dessus.

Les hypoglycémies représentent les situations les plus à risque pour le chat (avec certains DAC graves). L'hypoglycémie se définit comme une concentration sanguine en glucose inférieure à 60 mg/dL (3.3 mmol/L). Lors d'insulinothérapie, l'hypoglycémie peut être due à une insulinothérapie inadaptée comme mentionné dans le tableau 10 ou à une rémission en cours. C'est la complication la plus fréquente de l'insulinothérapie, elle surviendrait chez environ 2 chats sur 10 (Niessen et al. 2017).

L'hypoglycémie se traduit par des signes nerveux : faiblesse, tremblements, ataxie, altération de l'état de conscience (pouvant aller jusqu'au coma), convulsions... Il arrive que des hypoglycémies (GLU<60 mg/dL) soient asymptomatiques. Compte tenu de l'éventuelle gravité de l'hypoglycémie, il est essentiel que les cliniciens informent les propriétaires des signes d'appels et de la prise en charge s'ils constatent des signes d'une éventuelle hypoglycémie (Schoeman 2019).

Le traitement au domicile d'hypoglycémie consiste en la proposition d'un ou de plusieurs petits repas si l'animal est capable de manger spontanément. Sinon, le propriétaire doit procéder à l'application de sucre (sirop de maïs, de cannes à sucre ou de miel) au contact des gencives du chat avant de l'emmener en urgence chez son vétérinaire.

L'hypoglycémie a été associée à près d'un quart (23%) d'euthanasie suite à une présentation aux urgences et 40% lorsque les animaux étaient présentés pour coma ou dans un état stuporeux (Viebrock, Dennis 2018). ***Sa reconnaissance précoce par les propriétaires est primordiale.***

## F) Pronostic des chats atteints de diabète sucré

Le pronostic vital à court et moyen terme lors de DS chez le chat est favorable, à condition que la prise en charge soit précoce et efficace. Cependant, il a été estimé qu'environ 1 propriétaire sur 10 choisissait l'euthanasie au moment du diagnostic de diabète sucré de son chat. De plus, 10 à 17% des chats seraient euthanasiés dans les 4 premières semaines suivant le diagnostic (Rothlin-Zachrisson et al. 2023; Zini 2016).

Les facteurs impliqués dans la décision d'euthanasie au diagnostic seraient par ordre d'importance : la volonté que l'animal ne souffre pas (53%), le pronostic sombre (32%), la médication de plus en plus difficile (13%) et plus rarement le manque de soutien de la part du vétérinaire (4%). (Rothlin-Zachrisson et al. 2023). Une étude similaire révèle que la présence de maladies concomitantes, le coût de la prise en charge et l'âge de l'animal sont des facteurs motivant la décision d'euthanasie. Les maladies concomitantes seraient ainsi associées à un taux de mortalité de 70% plus important (Callegari et al. 2013). La difficulté liée aux injections impacterait dans une moindre mesure la décision d'euthanasie (Niessen et al. 2017). La peur de l'injection est une préoccupation chez environ un quart des propriétaires dans une autre enquête mais cette considération semble significativement diminuer chez ces mêmes propriétaires après la mise en place du traitement (Albuquerque et al. 2020).

La médiane de survie du chat diabétique a été estimée entre 385 jours et 870 jours après diagnostic, avec un pic de mortalité immédiatement après le diagnostic par décision d'euthanasier l'animal (Callegari et al. 2013; Zini 2016).

L'étude rétrospective menée par Rothlin-Zachrisson en 2023 auprès de plus de 1300 propriétaires de chats diabétiques permet d'apporter plus de précision. Ainsi, environ 63% des chats de cette enquête ont survécu plus d'un an, 25% plus de 3 ans, 10% plus de 5 ans et 1.4% plus de 8 ans.

Le pronostic suite à un épisode de DAC est variable. Certaines études mentionnent de 50 à 100% de taux de survie. Le facteur de complication le plus fréquent associé à la mortalité est l'insuffisance rénale secondaire à l'hypovolémie (Davison 2019).

Concernant les récurrences, il semblerait, d'après une étude menée sur 42 chats, que 13 des 31 chats ayant survécu à un épisode de DAC ont récidivé, soit un taux de 42%. (Bruskiewicz et al. 1997).

Les facteurs semblant significativement impliqués dans la meilleure survie des animaux diabétiques sont : la mise en place d'une insulinothérapie, la bonne qualité de vie du chat et la moindre appréhension des propriétaires quant au traitement (Rothlin-Zachrisson et al. 2023).

Ainsi, il apparaît que l'insulinothérapie représente un traitement « lourd », onéreux, nécessitant un suivi rigoureux et donnant parfois des résultats décevants.... De nombreux facteurs peuvent compromettre l'observance du traitement voire motiver un abandon de traitement ou une procédure de fin de vie.

Ainsi, tel qu'énoncé dans le rapport de 2018 de l'AAHA, la gestion du DS du chat repose sur les recommandations hygiéniques (perte de poids, augmentation de l'activité physique quotidienne...) et nutritionnelles et l'insulinothérapie (Behrend et al. 2018). ***Cependant, celui-ci stipule également que les thérapies non-insuliniques peuvent être un complément à l'insulinothérapie.***

## II. Place des thérapies non-insuliniques dans la prise en charge du diabète sucré chez le chat

Le rapport de 2018 de l'AAHA admet que l'insulinothérapie seule ne permet pas la prise en charge optimale de tous les chats diabétiques. La partie de notre travail intitulée « Les défis de l'insulinothérapie » expose les limites de celle-ci. Ainsi, différentes études se sont intéressées aux « traitements non insuliniques », alternatives possibles ou complément à l'insulinothérapie. Il existe de nombreuses familles de molécules hypoglycémiantes non insuliniques aux mécanismes d'action variés.

A ce jour, les anti-diabétiques oraux (ADO) et autres thérapies non-insuliniques ne sont pas recommandés dans la prise en charge sur le long terme du DS du chat dans le dernier consensus d'expert datant de 2018 et révisé en 2021. Cependant, ces médicaments peuvent être combinés à un régime alimentaire adapté et constituer une alternative à l'insulinothérapie lorsque celle-ci est refusée par le propriétaire ou quand celui-ci envisage une euthanasie du fait de la lourdeur du traitement reposant sur des injections bi-quotidiennes (Behrend et al. 2018). Il est de plus important de considérer que depuis la dernière mise à jour du consensus de l'AAHA, les inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose 2 sont entrés sur les marchés nord-américain et européen. Une spécialité est désormais disponible en France. Par ailleurs, les connaissances sur l'utilisation de molécules à effet incrétine chez le chat diabétique progressent.

*Une revue de synthèse sur les connaissances actuelles concernant les thérapeutiques non-insuliniques dans la prise en charge du diabète félin apparaît donc pertinente et est proposée ci-après.*

Les traitements ayant fait l'objet de recherches dans la prise en charge du DS chez le chat sont répertoriés dans le tableau ci-après. Leur mécanisme d'action, pharmacodynamie et utilisation chez le chat sont présentés ensuite.



<b>Famille</b>	<b>Molécule(s)</b>	<b>Principal mécanisme d'action hypoglycémiant</b>
<b>Sulfonylurées</b>	Glipizide Glimépiride Gliburide (=Glibenclamide)	▶ Stimulation de la sécrétion d'insuline
<b>Meglitinides</b>	Natéglinide Répaglinide	▶ Stimulation de la sécrétion d'insuline
<b>Biguanides</b>	Metformine	▶ Augmentation de la sensibilité à l'insuline ▶ Inhibition de la néoglucogenèse hépatique
<b>Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase</b>	Acarbose	▶ Diminution de l'absorption intestinale de glucides
<b>Thiazolidinediones</b>	Troglitazone Pioglitazone Darglitazone Rosiglitazone	▶ Augmentation de la sensibilité à l'insuline ▶ Inhibition de la néoglucogenèse hépatique
<b>Métaux</b>	Chrome Vanadium	▶ Augmentation de la sensibilité à l'insuline
<b>Inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose type 2</b>	Bexagliflozine Velagliflozine	▶ Inhibition de la réabsorption du glucose au niveau rénal
<b>Molécules à effet incrétine : GLP1-R agonistes</b>	Exénatide (± LP) Liraglutide Albiglutide Dulaglutide Sémaglutide	▶ Augmentation de la sécrétion d'insuline notamment en postprandiale
<b>DPPA-4I</b>	Sitagliptine Vidagliptine	
LP : Libération prolongée / GLP1-R : Récepteur au GLP-1 / DPP-4I : Inhibiteurs de la DPP-4		

Tableau XI : Les traitements hypoglycémiants non-insuliniques et leur principal mécanisme d'action.

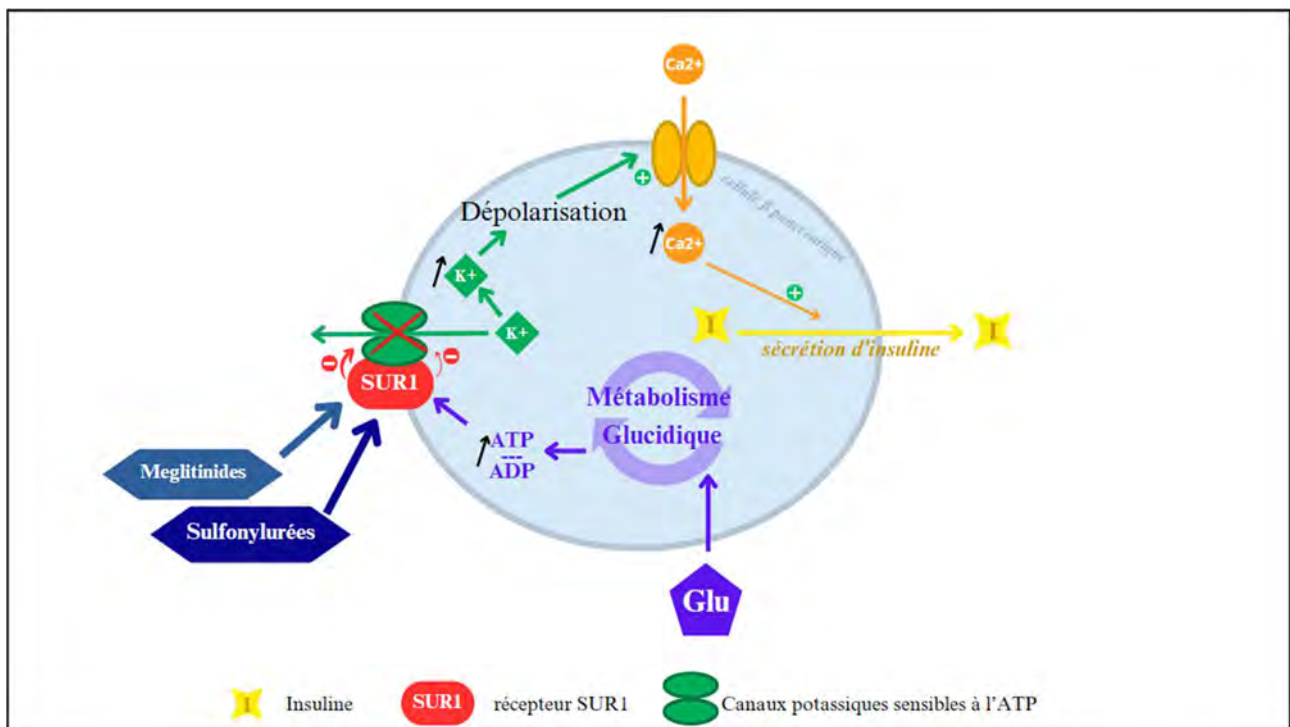
## A) Les sulfonylurées

Les sulfonylurées ou sulfamides hypoglycémiantes sont prescrites en médecine humaine depuis les années 1950 et ont démontré leur efficacité, en monothérapie, dans la prise en charge du diabète sucré de type 2 (Miller et al. 1992).

Il existe plusieurs générations de sulfonylurées (SULF). Les premières générations : tolbutamide, chlorpropamide, tolazamide, sont peu utilisées en raison de leur moindre affinité pour leur cible, la nécessité de hauts dosages et les effets indésirables fréquents. Les molécules de deuxième génération ont fait leur apparition dans les années 1980 avec le gliburide, le glipizide, le gliclazide et le glimépiride (Feingold 2000).. Ces dernières ont été modifiées chimiquement afin d'améliorer leur absorption, intestinale, leur durée d'action, leur puissance mais également leur affinité pour le récepteur K ATP (Palm, Feldman 2013).

Chez le chat, la majorité des études réalisées avec des SULF concernent le glipizide. Une étude a également testé le glimépiride conjointement au nateglinide.

### 1) Principe d'action



**Figure 5** : Schéma du mécanisme d'action du glucose, des sulfonylurées et des meglitinides sur la cellule β pancréatique et la sécrétion d'insuline. D'après Feringold, 2000.

Les SULF se lient au récepteur SUR1 (Sulfonylurea receptor 1), une sous-unité du canal KATPase des cellules  $\beta$  induisant sa fermeture. L'augmentation du gradient potassique intra-cellulaire provoque alors une dépolarisation de la membrane. Cette dépolarisation provoque un afflux de calcium intra-cellulaire qui induit la libération d'insuline (Gilor 2019). Cette famille de molécule ne peut donc être efficace qu'en présence d'une réserve suffisante de cellules  $\beta$  sécrétantes (Robertson et al. 2003).

Par ailleurs, les SULF permettraient de sensibiliser les tissus périphériques à l'insuline, en limitant la glucogénèse hépatique et la clairance hépatique de l'insuline (Palm, Feldman 2013; Papich 2021), et par effet direct sur l'affinité de l'insuline pour ses récepteurs (Papich 2021).

## 2) Pharmacocinétique

### Chez l'Homme

Les données pharmacologiques concernant les principaux SULF sont rapportées dans le tableau ci-dessous (Feingold 2000).

### Chez le chat

Le glipizide aurait une demi-vie d'environ 17 heures (Papich 2021). Un pic d'insulinémie serait atteint en seulement 15 minutes après administration de glipizide, avec un retour aux valeurs initiales en 60 minutes (Miller et al. 1992). Une étude menée sur des chats sains et diabétiques recevant du glimépiride montre quant à elle un NADIR atteint en 180 minutes et un pic d'insuline atteint en 60 minutes (Mori et al. 2009a). Le glimépiride est d'ailleurs qualifié « d'hypoglycémiant moyen à longue action ».

Drogue	Durée d'action	Métabolites	Excrétion
Tolbutamine (1 <sup>ère</sup> gén.)	6 – 12 h	Inactifs	Rénale
Chlorpronamide (1 <sup>ère</sup> gén.)	60 h	Actifs ou inchangés	Rénale
Tolazamide (1 <sup>ère</sup> gén.)	12 – 24 h	Inactifs	Rénale
Glipizide (2 <sup>ème</sup> gén.)	12 – 24 h	Inactifs	Rénale (80%) – Hépatique (20%)
Glipizide à libération prolongée (ER)	>24 h	Inactifs	Rénale (80%) – Hépatique (20%)
Glyburide (2 <sup>ème</sup> gén.)	16 – 24 h	Inactifs ou faiblement actifs	Rénale (50%)
Glimépiride (2 <sup>ème</sup> gén.)	24 h	Inactifs ou faiblement actifs	Rénale (60%) – Hépatique (40%)

Tableau XII : Pharmacocinétique des différents agents sulfonylurées chez l'Homme.

L'efficacité de ce médicament dépend des capacités d'absorption de l'intestin. Ainsi, toute affection provoquant une diminution de cette absorption peut venir nuire à l'efficacité de cette thérapie indépendamment des capacités fonctionnelles pancréatiques (Palm and Feldman, 2013).

### 3) Efficacité

Les différentes études réalisées avant 2013 rapportent une amélioration clinique chez 30% des chats diabétiques traités avec le glipizide. Ce chiffre assez bas peut s'expliquer par des erreurs liées à l'administration du produit (erreurs de dosage, défaut d'observance, manque de coopération de l'animal) mais aussi par des facteurs intrinsèques comme un pool de cellules  $\beta$  pancréatiques résiduel insuffisant ou encore la présence de maladies entraînant une malabsorption (De Fornel-Thibaud, Rosenberg 2011; Palm, Feldman 2013).

Il n'existerait pas de critère prédictif quant à l'efficacité du traitement à base de glipizide chez le chat mais ***il est conseillé de ne traiter que les chats présentant un bon état général et des signes cliniques modérés sans complication associée.*** En raison des potentiels signes cliniques digestifs, les animaux présentant un état de maigreur ne sont pas de bons candidats au traitement à base de SULF (Ford, 1995). Le traitement au glipizide est souvent prescrit lorsque les propriétaires refusent l'insulinothérapie (De Fornel-Thibaud, Rosenberg 2011)

La majorité des chats répondent en 4-6 semaines (bien que certains patients mettent jusqu'à 6 mois ou plus). L'efficacité du traitement est estimée dans l'article de Nelson et Feldman qui décrivent des chats « répondant » (25% de R), « partiellement répondants » (40% de PR) et « non répondants » (35% de NR) (Nelson et al., 1993). Les chiffres avancés par une autre étude de Nelson et Ford met en évidence les résultats suivants : 15% de R, 35% de PR et 50% de NR (Feldman, Nelson, Feldman 1997).

La réponse au traitement est considérée comme partielle lors d'amélioration des signes cliniques, de l'amplitude de l'hyperglycémie (avec une diminution de la glycémie moyenne dans les 8h postprandiale), et lorsque les propriétaires sont satisfaits, avec cependant une glycémie > 200 mg/dL et une glycosurie persistante.

Compte tenu du mécanisme d'action du glipizide, l'efficacité de ce dernier dépend de la présence de cellules  $\beta$  pancréatiques résiduelles. Un chat pour lequel le diagnostic de DS a été précoce et possédant une « réserve » en cellules  $\beta$  fonctionnelles pourra donc présenter une bonne réponse tandis qu'un chat à un stade avancé de la maladie, et présentant un DS insulinoécessitant sera vraisemblablement partiellement voire non répondant. Toutefois, un individu disposant encore d'un nombre significatif de cellules  $\beta$  peut ne pas répondre. Aucun critère prédictif n'a été mis en évidence concernant la réponse à ce traitement (Palm and Feldman, 2013).

#### 4) Effets secondaires

Des effets secondaires sont décrits dans environ 15% des cas (Palm, Feldman 2013). Sont ainsi rapportés de l'*anorexie*, des *vomissements* suivant l'administration, des *hypoglycémies* mais aussi l'augmentation de la *concentration sanguine en enzymes hépatiques* ou en bilirubine avec parfois un ictère (Ford 1995; Nelson et al. 1993; Palm, Feldman 2013; Papich 2021).

Étude & Dosage		Vomissement	Hypoglycémie	E. H.	Chol	Anorexie
(Miller et al. 1992)	Glipizide 2, 5 et 10 mg PO BID	0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)
(Nelson et al. 1993)	Glipizide 5 mg PO BID	3/20 (15%)	3/20 (15%)	3/20 (15%)	1/20 (5%)	NR
((Feldman, Nelson, Feldman 1997)	Glipizide 2.5 mg PO	7/50 (14%)	NR	4/50 (8%)	NR	7/50 (14%)
	Glipizide 5 mg PO	NR	6/50 (12%)	NR	NR	NR
(Bennett et al. 2005)	Glipizide 5 mg BID PO et transcutané	0/16 (0%)	0/16 (0%)	NR	NR	NR

**Tableau XIII :** Les effets secondaires observés lors de l'utilisation des sulfonyles dans les différentes études cliniques menées chez le chat.

*Chol : Cholestase, E.H. : Augmentation enzymes hépatiques.*

D'après des études, lorsque prescrit à des doses faibles (2.5 mg PO BID), le glipizide induit moins d'effets secondaires notamment gastro-intestinaux (Palm, Feldman 2013).

**Le glipizide augmenterait la quantité de production d'amyline** par les cellules  $\beta$  et donc favoriserait l'apparition de dépôts amyloïdes pancréatiques incriminés dans la physiopathologie du DS chez le chat. Ainsi une étude portant sur 8 chats (dont le diabète avait été induit par des injections de GH et de dexaméthasone) a montré qu'un traitement à base de glipizide (5mg/chat) induisait plus de dépôts amyloïdes qu'un traitement à base d'insuline. L'apparition de ces dépôts amyloïdes était accompagnée d'une augmentation de la concentration sanguine en amyline chez les animaux testés. (Hoening et al., 2000).

Chez l'Homme, des réactions cutanées et des cas d'aplasie médullaire ont été rapportés mais n'ont pas été mis en évidence chez le chat (De Fornel-Thibaud, Rosenberg 2011).

Chez l'Homme, il est décrit que des *interactions médicamenteuses* sont possibles. L'effet hypoglycémiant des SULF peut être intensifié par l'inhibition de la clairance hépatique secondaire à l'utilisation d'antifongiques ou des inhibiteurs de la monoamine oxydase (Feingold 2000).

## 5) Posologies recommandées

Dans une étude réalisée sur des chats sains, il a été mis en évidence que, quel que soit le dosage utilisé (2.5, 5, 10 mg BID ), la baisse de la glycémie était comparable dans les deux heures suivant l'administration (Miller et al. 1992). La dose de 5mg chez les chats diabétiques a pourtant été fréquemment employée sans preuve qu'une dose inférieure n'est pas efficace (Bennett et al. 2005).

Certains auteurs recommandent de commencer le traitement à la dose de 2.5 mg/chat PO BID puis d'augmenter la dose à 5 mg/chat PO BID si le contrôle du DS n'est pas satisfaisant et si aucune hypoglycémie ni effets secondaires n'ont été mis en évidence après 15 jours de traitement (De Fornel-Thibaud, Rosenberg 2011; Palm, Feldman 2013; Papich 2021). Le suivi thérapeutique reposerait sur des visites chez le vétérinaire, toutes les semaines pendant 1 mois puis une fois par mois pendant 3-4 mois puis tous les 2 à 3 mois (Ford 1995).

En cas d'hypoglycémie, le traitement doit être interrompu ; il est possible de le reprendre à 50% de la dose initiale si une glycosurie ou des signes cliniques se manifestent à nouveau.

Il est nécessaire de stopper le traitement et recourir à l'insulinothérapie en l'absence de réponse au traitement après une durée de 4 à 6 semaines. On peut se poser la question de la « perte de chance » pour les chats « non répondeurs » dont la réserve en cellule  $\beta$  fonctionnelles peut diminuer voire disparaître. Des réponses au traitement ont toutefois été mises en évidence après 6 mois (AAHA 2014; Gilor 2019).

Il est rapporté que le glipizide pourrait devenir inefficace après quelques semaines ou années de traitement (probablement secondairement à une perte progressive en cellules  $\beta$ ). A l'inverse, certains chats traités avec du glipizide pendant de nombreuses années conservent une bonne réponse au traitement (Palm, Feldman 2013).

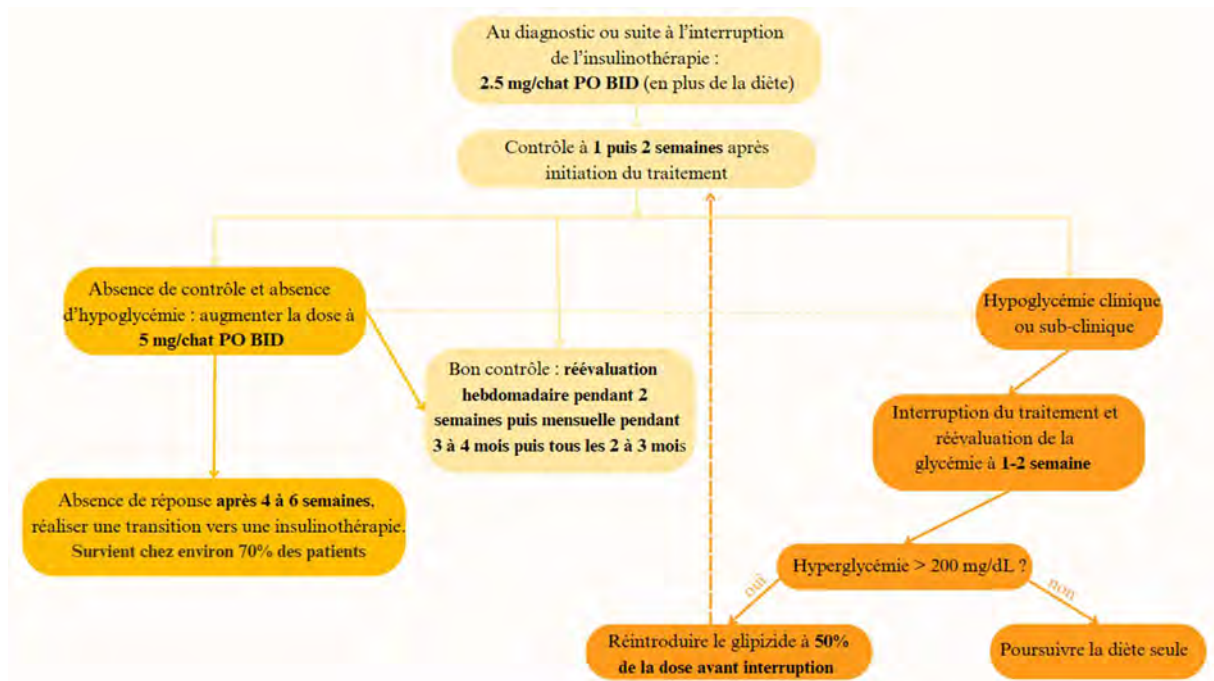


Figure 6 : Logigramme du protocole de traitement au glipizide dans la prise en charge du chat diabétique.

## 6) Médicaments disponibles

Les médicaments contenant des sulfonylurées disponibles dans la pharmacopée française sont présentés en annexe 1 en fin de ce document. Concernant le glipizide, seule la spécialité commercialisée sous le nom d'OZIDIA NDH est disponible actuellement.

Une étude sur des chats sains a testé le glipizide sous forme de pommade et a mis en évidence un passage transdermique de la substance qui était cependant inconstant et moins important que par la voie orale. A ce stade, des études complémentaires sont nécessaires (Bennett et al. 2005). Le glipizide n'est donc pas conseillé sous cette forme galénique à ce jour (Papich 2021).

## B) Les méglitinides

Chez l'Homme, les méglitinides (MEG) autrement appelés glinides sont utilisés en complément d'autres thérapies afin de diminuer l'hyperglycémie postprandiale. L'association avec la metformine qui permet une diminution de la glycémie basale est fréquente (Blicklé 2006; DeMarsilis et al. 2022). La rapidité d'action des glinides permet d'éviter les phénomènes d'hypoglycémie retardée. Le repaglinide a été le premier MEG à être approuvé par la FDA en 1997. Aujourd'hui, le repaglinide et le nateglinide sont autorisés à la vente en Europe et aux Etats-Unis tandis que le mitiglinide est autorisé au Japon.

## 1) Principe d'action et pharmacocinétique

- Principe d'action

Les MEG ont un mécanisme d'action très similaire à celui des SULF. Le récepteur SUR-1 présente deux sites de fixation : un pour les sulfonyles et un pour les MEG. (DeMarsilis et al. 2022).

En plus de ce rôle dans la libération exacerbée d'insuline, le nateglinide serait responsable chez l'Homme d'une inhibition de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) ce qui augmenterait ainsi l'effet des molécules incrétines (McKillop et al. 2009).

Les méglitinides ne semblent pas agir directement sur le métabolisme lipidique de l'Homme (Johanson et al. 2005; Vakkilainen et al. 2002). Cependant, une étude menée sur des rats a permis de mettre en évidence une diminution de la triglycéridémie et des triglycérides hépatiques suite à un repas riche en lipides lors d'administrations prolongées (Mine et al. 2008).

Bien que les MEG et les SULF aient des mécanismes d'action très similaires, les études menées en médecine humaine mettent en évidence une meilleure préservation dans le temps des cellules  $\beta$  avec les méglitinides. Il pourrait être intéressant d'étudier l'influence d'un traitement aux méglitinides sur la co-sécrétion d'amyline (Blicklé 2006).

- **Mécanisme d'action semblable à celui des sulfonyles** : fixation au récepteur SUR1, dépolarisation de la membrane et sécrétion d'insuline secondaire (DeMarsilis et al., 2022).
- Rôle suspecté d'inhibition de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) et **stimulation indirecte de l'effet incrétine** (McKillop et al., 2009).
- Meilleure **préservation du pool de cellules  $\beta$**  lors de l'utilisation des méglitinides par rapport aux sulfonyles (Blicklé, 2006).

- Pharmacocinétique

Chez l'Homme, les MEG sont connus pour avoir une action plus rapide mais aussi plus courte que les SULF : une demi-vie de 1 à 1.5 heure est rapportée pour un pic d'action situé entre 1 et 2 heures après administration. Après administration, la concentration en insuline revient à une valeur basale en seulement 6 heures. Les MEG sont donc utilisés chez l'Homme au même titre que l'insuline à action courte pour réduire la glycémie postprandiale (DeMarsilis et al. 2022)

Le nateglinide a un délai d'action plus court et une durée d'activité plus brève que le répaglinide. Le nateglinide stimule la libération d'insuline plus précocement et de manière plus importante que le répaglinide. Lors de l'utilisation du nateglinide, les taux d'insuline reviennent aussi plus rapidement à leur niveau de base (Feingold 2000).

Le répaglinide serait majoritairement excrété par voie biliaire tandis que le nateglinide serait retrouvé principalement dans les urines (80 à 90%). (Bailey, Krentz 2010; DeMarsilis et al. 2022).



## 2) Données chez le chat

Il existe très peu de données pharmacologiques concernant les MEG, qualifiés de « libérateurs d'insuline prandiale à courte durée d'action » (Bailey, Krentz 2010; Reusch 2015b). La seule étude menée sur des chats, sains, montre un effet rapide et une courte durée d'action du natéglinide avec un NADIR atteint en 60 minutes et un pic d'insuline atteint en 20 minutes. A titre de comparaison, le natéglinide est 70% plus rapide d'action que le glimépiride. Le natéglinide comme le glimépiride ont conduit à une sécrétion biphasique d'insuline (ce qui se produit physiologiquement lors de l'ingestion d'un repas) : ni l'une ni l'autre des deux molécules n'a menée à une régulation désorganisée ou aberrante du niveau d'insuline (Mori et al. 2009a).

***Ainsi, l'utilisation du natéglinide ne semble pas adaptée chez le chat diabétique du fait de la faible durée de l'effet hypoglycémiant.***

Une natéglinide de forme retardée a été testée chez des chiens beagles sains, en comparaison avec une forme classique. Ainsi, à dose de 150 mg/chien, la forme retardée a permis de diminuer la survenue d'hypoglycémie et un meilleur contrôle de la glycémie (à jeun et en période postprandiale). (Makino et al. 2006; Mori et al. 2009b). Une étude ultérieure de Makino utilisant, des comprimés contenant à la fois une forme d'action immédiate et une forme retardée de natéglinide, a permis l'obtention d'un contrôle glycémique satisfaisant, postprandial et à jeun, sur le court et à plus long terme, chez le chien (Makino, Sakai, Yabuki 2010). Des études similaires pourraient permettre d'évaluer l'efficacité d'une forme retard de natéglinide dans l'espèce féline.

## 3) Effets secondaires

Chez l'Homme, les MEG provoquent une prise de poids pouvant excéder les 2-3 kg et des hypoglycémies chez 17 à 44 % des patients traités. Ces hypoglycémies sont souvent légères (plus légères que celles rencontrées lors de traitement par les sulfonylurées par exemple). Les MEG ne semblent pas provoquer d'effets secondaires gastro-intestinaux par ailleurs (DeMarsilis et al. 2022).

L'étude de Mori n'a mis en évidence aucun effet secondaire des MEG mais n'a été réalisée que sur une courte période et sur une cohorte de taille limitée. D'autres études seraient nécessaires pour déterminer l'innocuité de cette famille de molécules chez les chats diabétiques (Mori et al. 2009b)

***Pour conclure, il semblerait que les glinides ne présentent pas d'intérêt dans la prise en charge du diabète sucré félin, du fait du comportement alimentaire du chat, de la moindre importance de la phase « bolus » (libération d'insuline en période postprandiale), et de la courte durée d'activité de cette famille*** (Reusch 2015b).

#### 4) Médicaments disponibles

Les médicaments contenant des méglitinides, disponibles dans la pharmacopée française, sont présentés en annexe 2 en fin de ce document.

### C) Les biguanides : metformine

La metformine (METF) est une substance appartenant à la famille des biguanides. Son utilisation est très fréquente en médecine humaine : elle est l'un des premiers médicaments utilisé dans la prise en charge du diabète sucré de type 2 humain aux USA mais aussi dans le monde (Bailey 2017; Hernández-Velázquez et al. 2023). Elle figure d'ailleurs sur la liste des médicaments jugés « essentiels » par l'Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organization, 2023).

La METF est une molécule de synthèse créée au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle à partir de la Galéga officinale, plante médicinale utilisée traditionnellement dans la réduction de la glycémie. La METF est issue d'une modification de la « paludrine », un antipaludéen dont les effets hypoglycémiantes avaient été mis en évidence.

La METF appartient à la famille des biguanides dont il existe de nombreux dérivés présentant pour certains des effets hypoglycémiantes mais également une toxicité plus importante (Hernández-Velázquez et al. 2023). Finalement, la METF a obtenu son autorisation de mise sur le marché par la FDA en 1995 (Palm, Feldman 2013).

#### 1) Principe d'action

Le **mécanisme d'action** de la METF est à ce jour mal connu. Elle semble inhiber la néoglucogenèse hépatique diminuant ainsi l'insulinorésistance liée à des hausses brutales de la glycémie. Une récente étude a mis en évidence le mécanisme d'inhibition de la METF sur le glycérophosphate déshydrogénase. Cette inhibition causerait une altération de l'état oxydo-réducteur des hépatocytes empêchant ainsi la transformation du glycérol et du lactate en glucose au niveau hépatique (Madiraju et al. 2014).

Au niveau des myocytes, la METF stimulerait la captation du glucose et son oxydation, la formation de glycogène, en améliorant la sensibilité du récepteur tyrosine kinase de l'insuline et en augmentant le nombre et l'activité des récepteurs GLUT-4. (Melchior, Jaber 1996).

Par ailleurs, des études ont montré que la METF améliore la sensibilité périphérique à l'insuline par différents mécanismes. (Bailey 2017; Gilor 2019).

La METF pourrait indirectement favoriser l'activité du Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) en augmentant sa sécrétion par les cellules L, en diminuant sa dégradation par la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) ou en modifiant la flore intestinale. Aussi, l'administration intraveineuse de metformine a

été rapportée comme moins efficace que l'administration per-os ce qui souligne l'importance de son interaction avec la fonction digestive et/ou avec le système incrétiline. Le traitement à la metformine a été associé à une augmentation de 25% du GLP-1 circulant chez des patients traités pendant 18 mois (Bahne et al. 2016; Gilor 2019; Hernández-Velázquez et al. 2023; Horakova et al. 2019; Preiss et al. 2017; Wu et al. 2017).

La metformine permet une réduction de la glycémie à jeun avec une relative sûreté d'utilisation chez l'Homme (Palm, Feldman 2013).

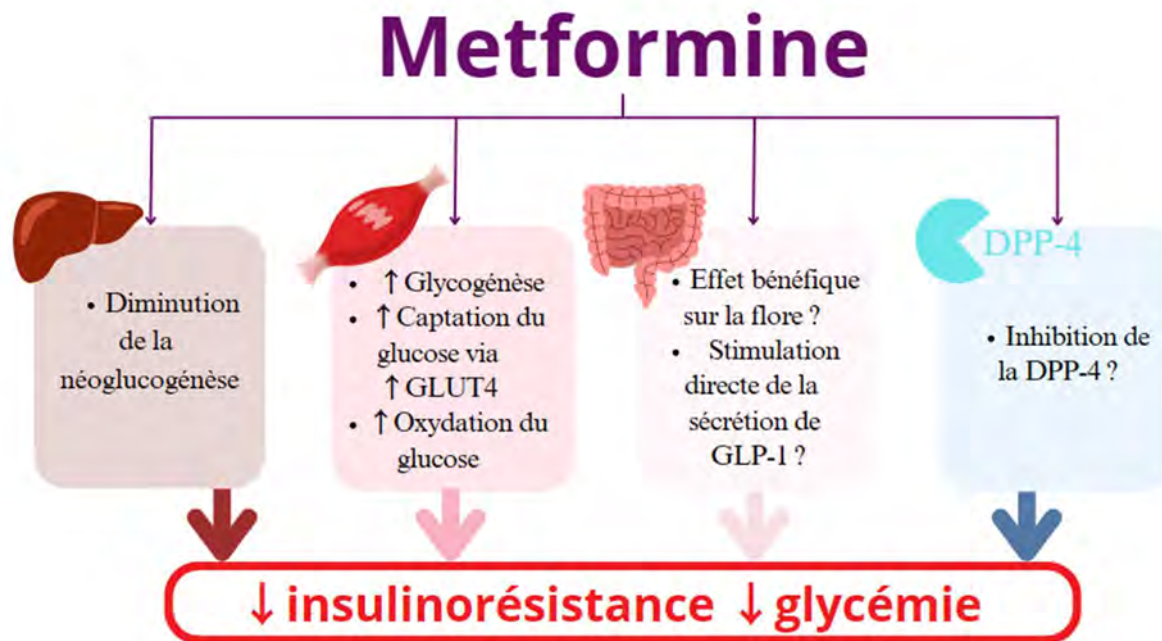


Figure 7 : Schéma présentant les mécanismes d'action de la metformine sur le métabolisme glucidique

## 2) Pharmacocinétique

Chez l'Homme, la metformine a une demi-vie estimée à environ 5h et une élimination principalement rénale. Elle est distribuée dans l'ensemble de l'organisme via des transporteurs de cations organiques et se retrouve ainsi dans de nombreux organes (foie, intestin, muscles) (Bahne et al., 2016; Chapler and Ray, 2024). Le délai pour atteindre le pic de concentration plasmatique (T<sub>max</sub>) pour les formes XR (« extended release » ou à « libération prolongée ») est estimé entre 4 et 8 heures post-administration chez l'Homme (Heller, 2007).

Chez le chat, la metformine est excrétée majoritairement dans les urines sous forme inchangée. D'après le Plumb's, sa demi-vie est d'environ 12 heures. Le T<sub>max</sub> est estimé entre 1 et 3h post administration et 90% du médicament est excrété en 12h. La biodisponibilité est estimée à environ 48% (Michels et al., 1999). Le pic de concentration (C<sub>max</sub>) pour une dose de 50mg a été mis en évidence à 2.03 µg/mL en 2.6 ± 0.8h (Michels et al. 2000; Nelson et al. 2004).

### 3) Efficacité

La metformine est un médicament très utilisé chez les patients humains souffrant de diabète de type 2 du fait de sa grande efficacité et sa bonne tolérabilité. A notre connaissance, seules trois études cliniques ont été réalisées sur le chat dont une seule ayant pour objectif d'observer les effets sur le diabète félin.

Cette étude a été réalisée en trois phases. La première avait pour but de déterminer la dose à administrer per-os afin d'atteindre une concentration plasmatique thérapeutique, considérant les données disponibles en médecine humaine. La seconde phase de l'étude visait à rechercher les effets secondaires d'un tel traitement sur des chats sains. Enfin la dernière partie testait les doses préalablement définies sur 5 chats diabétiques.

Pendant cette dernière phase, ces 5 chats dont le DS était diagnostiqué récemment ont reçu pendant 6 semaines des doses croissantes de metformine, allant de 10 mg à 50 mg/chat une fois par jour. Un seul chat a répondu favorablement au traitement : il a reçu 10 mg une fois/jour pendant 1 semaine puis 10 mg deux fois/jour pendant 2 semaines puis 25 mg deux fois/jour pendant 5 semaines. Les signes cliniques ont disparu et la glycémie s'est normalisée mais un « échappement » au traitement plusieurs mois après a nécessité la mise en place d'une insulinothérapie. Trois autres chats n'ont pas répondu et ont vu leur état se détériorer avant la mise en place d'une insulinothérapie. Un dernier chat est décédé de cause inconnue 11 jours après le début de l'étude.

Tout comme chez l'Homme, la metformine est indiquée chez des individus présentant un diabète de type 2 et une sécrétion d'insuline minimale, ce qui est difficile voire impossible à déterminer chez le chat diabétique. (Wypij 2017)

### 4) Effets secondaires

Les effets secondaires sont assez rares **chez l'Homme** et comprennent les effets gastro-intestinaux tels que des vomissements, de l'anorexie, de la diarrhée et de l'inconfort digestif. L'utilisation d'autres biguanides dans le passé (buformine, phenformine) possédant une toxicité plus importante entraînait plus communément des acidoses lactiques. Ces molécules ont progressivement été abandonnées au profit de la METF qui est plus sûre d'utilisation et avec laquelle l'acidose lactique est rencontrée chez moins de 1% des patients (Chapler and Ray, 2024; Hernández-Velázquez et al., 2023; Palm and Feldman, 2013).

Une diminution de la cobalaminémie a été rapportée chez l'Homme lors de traitements à la METF. (Bell, 2022).

Enfin, la METF n'entraîne pas d'hypoglycémie.

**Chez le chat**, des doses allant jusqu'à 750 mg/chat/jour, soit des doses permettant d'atteindre jusqu'à 15 fois la concentration sanguine de l'intervalle thérapeutique, ont été utilisées sans qu'aucune hypoglycémie n'ait été mise en évidence. Aucune des études menées chez le chat n'a révélé la survenue d'hypoglycémie (Michels et al. 1999; Nelson et al. 2004; Wypij 2017).

D'après l'étude de Wypij, des effets secondaires digestifs sont rencontrés chez le chat avec des vomissements, de la diarrhée et de la dysorexie. Aux doses de 7.5 et 10 mg/kg BID, ces signes sont légers à modérés avec majoritairement de l'anorexie et de la perte de poids. Un cas d'anémie est rapporté. (Wypij 2017). Une part importante des chats traités a présenté une hyperlactatémie : dès le début de traitement, 3 chats avaient une hyperlactatémie légère mais qui s'est aggravée, et 3 autres ont développé une hyperlactatémie ultérieurement. Dans cette série, tous les chats présentant une hyperlactatémie étaient soit insuffisants rénaux soit hyperthyroïdiens. Dans la précédente étude de Nelson, en 2004, une hyperlactatémie a été identifiée sur un petit nombre seulement (0.08%) de patients. Au moins un décès brutal inexplicable a été répertorié lors l'utilisation de METF chez le chat ; la cause du décès n'ayant cependant pas pu être déterminée (Nelson et al. 2004).

L'utilisation de la METF est contre-indiquée chez le patient insuffisant rénal à cause de son élimination majoritairement rénale. Elle l'est également dans le cadre de diabètes acidocétosiques.

## 5) Posologies recommandées

La posologie suivante a été initialement recommandée : 2 mg/kg PO BID (Michels et al., 1999; Sambol et al., 1996) en tenant compte des données issues de la médecine humaine (basée sur l'efficacité thérapeutique pour une concentration plasmatique de 0.5-2.0 µg/mL chez l'Homme et des modélisations pharmacocinétiques).

Une étude menée sur des chats diabétiques a établi qu'une dose de metformine entre 25 à 50 mg/chat PO BID pourrait permettre de réguler la glycémie des chats diabétiques (Nelson et al., 2004). Une étude plus récente a montré qu'une dose de metformine de 7.5 mg/kg PO BID permettrait de diminuer significativement la glycémie des chats non diabétiques testés (Wypij 2017).

## 6) Médicaments disponibles

Les médicaments contenant de la metformine, disponibles dans la pharmacopée française, sont présentés en annexe 3 en fin de ce document.

Selon l'étude de Nelson et al., le traitement par la metformine n'est pas recommandé lors de DS chez le chat, du fait de la fréquence des effets secondaires, de l'absence de spécialité adaptée au poids du chat, et du peu d'efficacité attendue en cas d'insulinodépendance. (Nelson et al. 2004)

Une formulation de la metformine à libération différée appelée Metformine XR est apparue en médecine humaine dans le début des années 2010 et permet de diminuer les effets secondaires gastro-intestinaux, d'espacer les traitements tout en assurant un meilleur contrôle de la glycémie. Cette nouvelle formulation pourrait fournir de meilleurs résultats lors de DS chez le chat mais n'a pas été testée à ce jour (Chacra 2014; Palm, Feldman 2013).

## D) Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase : l'acarbose

L'acarbose appartient à la famille des inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase. C'est un oligosaccharide extrait à partir de la bactérie *Actinomyces*. Il empêche l'absorption de glucose par l'intestin grêle. Il a d'abord été utilisé pour retarder la digestion de l'amidon chez les personnes atteintes d'obésité avant d'être prescrit comme anti-diabétique. Il a fait son apparition aux États-Unis en 1995 et a été utilisé en médecine vétérinaire pour traiter le DS quelques années après (Cowan, Bunch 2001).

### 1) Principe d'action

L' $\alpha$ -glucosidase est une enzyme située dans la bordure en brosse des entérocytes ; son rôle est de digérer les oligosaccharides et disaccharides en sucres plus simples appelés monosaccharides (glucose, fructose, galactose) afin de permettre leur absorption directe par l'intestin grêle (Verbrugghe, Hesta 2017). En inhibant cette enzyme, l'acarbose réduit l'absorption intestinale du glucose et diminue donc la glycémie postprandiale (Gilor 2019). L'acarbose inhibe également l'amylase pancréatique retardant ainsi l'hydrolyse de l'amidon (Palm, Feldman 2013).

### 2) Pharmacocinétique

**Chez l'Homme**, le temps de demi-vie a été estimé à 2.8 heures. L'élimination est majoritairement fécale (50%) et urinaire (35%) (Clissold, Edwards 1988).

**Chez le chat**, l'acarbose agit pendant 10 à 12 heures lorsqu'il est administré en parallèle d'un unique repas journalier riche en glucides. Son administration est suivie d'une modification de la glycémie moyenne dans les 12 heures postprandiales (Singh et al. 2015).

### 3) Efficacité

Une première étude réalisée chez le chat par Mazzaferro avait pour objectif de vérifier l'intérêt de l'acarbose dans la prise en charge de la glycémie chez des animaux diabétiques recevant un régime pauvre en glucides deux fois par jour. Vingt des 24 individus recrutés recevaient une insulinothérapie avant le début de l'étude. Les 24 chats de l'étude ont été répartis en un groupe test (n=18) et un groupe contrôle (n=6). Chacun des chats a reçu son traitement en insuline selon ses besoins durant les 4 mois de l'étude ainsi qu'un régime à base d'aliment humide faible en glucides distribué deux fois par jour. Les 18 chats du groupe test ont de plus reçu 12.5 mg d'acarbose BID en même temps que l'aliment. A l'issue des 4 mois de traitement, les 24 chats de l'étude présentaient un meilleur contrôle de leur glycémie avec le régime et une proportion similaire d'animaux « répondants » ont été observés dans le groupe test et le groupe contrôle Cette définition d'animal répondant a été basée sur le critère d'une diminution de la dose d'insulinothérapie pendant l'étude et sur une diminution des fructosamines sanguines sous le seuil de 400 mmol/L. Ainsi, il a été conclu que l'acarbose n'avait pas un effet significatif sur le contrôle de la glycémie chez des chats nourris avec un régime pauvre en glucide et sous insulinothérapie. (Mazzaferro et al. 2003).

Singh et Al. ont réalisé une étude portant sur 12 chats non diabétiques et non obèses. Les 12 individus ont été répartis en 4 groupes différents : nourris soit avec un aliment riche ou pauvre en glucide et plus ou moins traités à l'acarbose. Ces derniers ont été alternativement nourris soit en 1 unique repas soit en de multiples repas étalés sur la journée et traités respectivement avec 25mg d'acarbose SID au moment du repas ou avec 12,5 mg par voie orale deux fois par jour. Il a été mis en évidence que l'acarbose ne présentait pas d'intérêt chez les animaux nourris avec un aliment pauvre en glucide (LC), ce qui est concordant avec l'étude de Mazzaferro. Des individus nourris avec un régime riche en glucide (HC) ont vu leur glycémie stabilisée avec l'acarbose. Cependant, la glycémie moyenne sur 24 heures était plus importante et le pic de glycémie plus prononcé chez les chats nourris avec un aliment HC et traités à l'acarbose que chez les animaux non traités à l'acarbose nourris avec un régime LC. Ce résultat souligne l'importance de la teneur en glucides de l'aliment lors de DS (Singh et al. 2015).

En 2016 une étude a évalué l'effet de l'acarbose et de la sitagliptine sur la glycémie et l'insulinémie chez 5 chats sains. L'acarbose a été utilisé à la dose de 12.5 mg par animal matin et soir par voie orale. Les cinq chats ont été nourris avec 2 repas de croquettes C/D Royal Canin ® et d'aliment humide avec 5g/kg de maltose et soumis à chaque traitement pendant 1 semaine.

L'acarbose et la sitagliptine, utilisés de façon isolée, ont indépendamment permis une tendance à la réduction de la glycémie. En revanche, l'association des deux médicaments (sitagliptine et acarbose) a permis de réduire significativement la glycémie et l'insulinémie dans les 10 heures suivant le repas. Ces travaux, portant sur un petit nombre de chats toutefois, suggère l'intérêt d'une association entre l'acarbose et la sitagliptine dans la prise en charge du DS du chat (Mori et al. 2016)

#### 4) Effets secondaires

Les principaux effets secondaires de l'acarbose sont des signes gastro-intestinaux qui s'observent chez 60% des patients traités. Ils seraient principalement reliés à l'inhibition de l'amylase et de l'alpha-glucosidase pouvant entraîner diarrhée et perte de poids. Une mauvaise digestibilité des glucides alimentaires pourrait aussi induire une augmentation des acides organiques intestinaux diminuant le pH des fèces et causant ainsi diarrhées, flatulences et ballonnements (Palm, Feldman 2013; Verbrugghe, Hesta 2017). Ces effets auraient tendance à s'atténuer dans le temps par un mécanisme suspecté d'adaptabilité de l'activité enzymatique glucidique. Il n'est pas décrit si ce mécanisme d'adaptabilité vient perturber le fonctionnement des médicaments avec le temps (Clissold, Edwards 1988). Très peu d'hypoglycémies (2 à 3%) sont rapportées lors de thérapies à base d'acarbose (Clissold, Edwards 1988).

Une récente étude menée sur des rats a permis d'objectiver les effets de l'acarbose sur la flore digestive. Celle-ci pourrait être significativement modifiée ce qui pourrait participer aux effets gastro-intestinaux mis en évidence dans les différentes études (Zhang et al. 2019). Selon le VIDAL, l'acarbose est aussi associé à des maux de ventre, des vomissements et de l'ictère dans de rares cas.

Sur les 5 chats testés dans les travaux de Mori et Al., 60% (n=3) ont présenté au moins un épisode de selles molles. Aucune hypoglycémie n'a été rapportée (Mori et al. 2016). Dans les travaux de 2015, l'acarbose a causé la survenue de selles molles et de flatulences chez les chats traités, plus fréquemment lors d'administration à la dose de 25 mg par chat et par jour que lors d'administrations biquotidiennes à 12.5mg par chat (Singh et al. 2015). Aucune donnée n'est disponible dans les premiers travaux de Mazzaferro concernant les effets indésirables.

#### 5) Posologies recommandées

Dans les différentes études réalisées, la dose de 12.5 mg/chat deux fois par jour est celle qui a été la plus utilisée. Elle semble être globalement bien tolérée bien qu'associée à des troubles gastro-intestinaux.

A la lumière des différentes études réalisées, l'acarbose ne présenterait un intérêt uniquement chez les chats consommant leur ration journalière en 1 à 2 repas et quand celle-ci a une teneur en glucides importante (Mazzaferro et al. 2003; Mori et al. 2016; Singh et al. 2015). Cette situation se rencontre notamment chez un animal en surpoids ou un chat présentant une maladie rénale chronique pour lequel un aliment « formulé pour animal diabétique » (aliment pauvre en glucides et riche en protéines) n'est pas adapté. Cependant, sauf si cet animal est « glouton », une alimentation répartie en plusieurs petits repas n'augmente pas significativement la glycémie postprandiale au point de rendre un traitement à l'acarbose nécessaire (Palm and Feldman, 2013).

***Bien que les recommandations de 2014 de l'AAHA concernant l'acarbose mentionnent sa potentielle utilisation chez le chat comme chez le chien, notamment lorsque le pic d'insuline survient trop tôt après injection (moins de 2 heures après), dans le dernier rapport en date,***



*L'acarbose n'est recommandé que chez le chien en complément d'une insulinothérapie afin de réduire les doses d'insuline nécessaires pour stabiliser la maladie. L'acarbose n'est que rarement voire jamais suffisant pour garantir un contrôle glycémique suffisant lors de DS (AAHA 2014; Behrend et al. 2018).*

## 6) Médicaments disponibles

Les médicaments contenant de l'acarbose, disponibles dans la pharmacopée française, sont présentés en annexe 4 en fin de ce document.

## E) Les thiazolidinediones

Les thiazolidinediones (TZD) ont été découvertes en 1982 par des chercheurs japonais à la recherche d'un nouvel agent hypolipémiant. La troglitazone, qui a été testée depuis lors dans plusieurs études sur l'espèce féline n'est actuellement plus disponible dans la pharmacopée humaine suite à la survenue d'hépatites chez des patients sous traitement. Contrairement à la troglitazone, la pioglitazone et la rosiglitazone sont restées commercialisées sur le marché plus longtemps mais leurs AMM ont été retirées au début des années 2010 : il a été jugé que la balance bénéfices/risques liée à leur utilisation était insuffisante en raison des problèmes cardiaques secondaires à leur utilisation (Clark et al. 2014).

### 1) Principe d'action

- Les thiazolidinediones (TZD) sont des agonistes des récepteurs nucléaires PPAR $\gamma$  (récepteurs gamma activés par les proliférateurs de peroxydome).
- Le PPAR $\gamma$  est présent principalement au niveau :
  - Des adipocytes : stimulation de l'adipogenèse, de la captation des AGL et de la lipogenèse (Michels et al., 2000).
  - Des myocytes : thermogenèse, utilisation du glucose circulant. (Hoenig and Ferguson, 2003).
  - Des hépatocytes : inhibition de la néoglucogenèse par inhibition de la G6P (glucose-6-phosphatase) et PEPCK (phosphoénolpyruvate carboxykinase) (Davies et al., 1999).
- L'ensemble de ces mécanismes diminue l'insulinorésistance périphérique et favorise la redistribution des lipides depuis les sites ectopiques vers le TAB conduisant à l'effet hypoglycémiant (Palm and Feldman, 2013).
- Les TZD préservent la fonction des cellules  $\beta$  (Clark et al., 2014).

## 2) Pharmacocinétique

Chez l'Homme, la troglitazone possède une absorption rapide et une bonne biodisponibilité estimée entre 40 et 50 %. La demi-vie varie entre 7.6 et 24 heures. L'absorption orale semble augmentée lorsque le médicament est administré au moment d'un repas. (Loi et al. 1999). L'élimination serait principalement biliaire (Michels et al. 2000).

La pioglitazone, composé proche de la troglitazone, présente une meilleure biodisponibilité chez l'Homme (de l'ordre de 83%) et une demi-vie estimée entre 1.5 et 2 heures (Clark et al. 2012).

Chez le chat, la biodisponibilité de la troglitazone est bien inférieure à celle mesurée chez l'Homme et il en va de même pour sa demi-vie : 6.9% et  $1.1 \pm 0.1$  heure respectivement. La troglitazone n'a pas été détectée dans les urines des chats testés. Ainsi, un métabolisme hépatique et une élimination biliaire ont été suspectés. Cette étude pharmacologique de la troglitazone chez le chat s'est intéressée à la clairance. Elle a été mesurée à  $0.33 \pm 0.04$  L/h/kg. De ceci a été déduit qu'une dose de 20 à 40 mg/kg PO SID ou BID permettrait d'atteindre la dose thérapeutique IV permettant d'augmenter la sensibilité à l'insuline périphérique (Michels et al. 2000)

Pour la pioglitazone, l'étude pharmacocinétique de Clark a montré une biodisponibilité de 55% (plus faible que chez le chien, l'Homme, le rat et le singe) et une demi-vie d'environ 3.5h. Au contraire, la pioglitazone semble être plus rapidement absorbée par le chat que chez les autres espèces testées avec un  $T_{max}$  estimé à environ 3.6h. La clairance a été estimée à  $0.11 \pm 0.04$  L/kg/h. Il n'a pas mis en évidence de différence entre les animaux obèses et minces si ce n'est que la  $t_{1/2}$  tendait à être plus courte chez les animaux minces que chez les animaux obèses. Il a été démontré que la dose orale de 3 mg/kg permettait d'atteindre l'intervalle thérapeutique de dose renseigné en médecine humaine (Clark et al. 2012).

## 3) Efficacité

La troglitazone n'a, à ce jour, jamais été testée chez le chat diabétique. Elle a uniquement été utilisée chez le chat sain dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique.

La **darglitazone** a été la première TZD testée chez le chat. 22 chats dont 18 animaux obèses ont ainsi reçu soit de la darglitazone à dose de 2 mg/kg une fois par jour per-os soit un placebo pendant 42 jours. L'objectif était d'observer les effets de la darglitazone sur la clairance du glucose et sur le métabolisme lipidique par mesure de la glycémie, du cholestérol, des triglycérides, de la leptine, avant et après la période de traitement. Un test de tolérance au glucose intra-veineux (ou IVGTT pour « IntraVeinuous Glucose Tolerance Test ») a également été réalisé avec mesure de la glycémie, de l'insulinémie et mesure des AGNE avant et après 42 jours de traitement. Le traitement à la darglitazone n'a entraîné aucune modification de la glycémie basale à jeun mais une meilleure tolérance au glucose a été obtenue suite à l'IVGTT. Une réduction de l'insulinémie a également été mise en évidence dans les deux heures suivant l'IVGTT suite au traitement des chats obèses à la

darglitazone. Cette diminution significative de l'insulinémie a également été observée en basal, à jeun, avant le test de tolérance chez ces mêmes animaux. Cependant, bien qu'une diminution de 50% ait été objectivée, l'insulinémie n'est pas rentrée dans les normes de l'espèce signant une insulino-résistance persistante. Une diminution significative des AGNE de près de 40% a été mise en évidence accompagnée d'une diminution de la concentration sanguine en leptine. Au final, la darglitazone semble diminuer l'insulino-résistance et améliorer le métabolisme lipidique chez le chat obèse (Hoenig, Ferguson 2003). Les auteurs ont émis l'hypothèse qu'une période de traitement de plus de 42 jours aurait pu permettre de normaliser l'insulino-résistance. Les effets de cette TZD sur l'insulino-résistance du chat obèse sont prometteurs ; rappelons que l'insulino-résistance chez le chat entraîne une augmentation de la sécrétion d'insuline et, possiblement de l'amyline, ces deux effets pouvant favoriser l'épuisement cellulaire des cellules  $\beta$  et la formation de dépôts amyloïdes dans les îlots de Langerhans. Un tel traitement pourrait permettre de prendre en charge des animaux obèses et/ou prédiabétiques et de prévenir des lésions voire l'apoptose des cellules  $\beta$  pouvant mener à un DS avéré.

Quelques années plus tard, c'est la **pioglitazone** qui a été testée chez le chat obèse. Au total, 12 chats ont reçu alternativement un placebo, 1 ou 3 mg/kg de pioglitazone per-os une fois par jour. Cette étude incluait une étude calorimétrique mais surtout un IVGTT avec dosage de la glycémie, de l'insulinémie, des AGNE, de la leptine et de l'adiponectine basale. Les deux dosages de pioglitazone ont permis une diminution de l'insulinémie après IVGTT avec une différence significativement plus importante avec la dose de 3 mg/kg. Les AGNE ont été diminués significativement avec les deux dosages. La diminution de la cholestérolémie et de la triglycéridémie rapportée suite au traitement à la pioglitazone confirme son effet bénéfique sur le métabolisme lipidique. Cette étude a mis en évidence une augmentation de la concentration sanguine en adiponectine suite au traitement à une TZD. Pour rappel, cette hormone améliore la sensibilité à l'insuline et produit des effets anti-apoptotiques et anti-inflammatoires. Ni la leptine, ni le poids corporel, ni l'appétit ou la production de chaleur par relevés calorimétriques n'ont été affectés par le traitement (Clark et al. 2014).

#### 4) Effets secondaires

Chez l'Homme, le traitement aux TZD n'est pas associé à des hypoglycémies (Michels et al. 2000). Cependant, en raison des effets sur le stockage des lipides circulants et du remaniement des graisses, ce traitement est associé à une augmentation de la prise alimentaire et à une prise de poids. Des œdèmes et plus rarement une insuffisance cardiaque congestive, une diminution marquée de l'hématocrite et une augmentation du risque de fractures chez la femme ont été observés (Clark et al. 2014). Des effets secondaires hépatiques sont rapportés dans 2% des cas lors d'utilisation de TZD et sont parfois associés à de la mortalité. Une hépatotoxicité idiosyncrasique et intrinsèque a ainsi pu être prouvée (Ikeda 2011; Michels et al. 2000). ***Le rapport bénéfices/risques quant à leur emploi est souvent décrit comme défavorable.***

Chez le chien et les rongeurs, une chute de l'hématocrite, une augmentation des risques d'hypertrophies cardiaques et d'épanchement thoracique ont également été rapportées. L'étude

menée par Clark en 2014 a évalué l'apparition de telles complications mais aucune anomalie échographique ou clinique n'ont été mises en évidence (Clark et al. 2014).

Contrairement aux études menées chez l'Homme, aucune augmentation de la prise alimentaire ou de la prise de poids n'ont été mises en évidence dans l'étude sur les effets de la darglitazone chez le chat (Hoenig, Ferguson 2003). Aucun autre effet secondaire n'a été rapporté lors de l'étude de Hoenig et Ferguson avec 2mg/kg PO SID de darglitazone pendant 42 jours (Hoenig, Ferguson 2003). Un cas de pigmenturie a été mis en évidence chez un chat suite à l'administration IV de 0.83 mg de pioglitazone, sans gravité par ailleurs dans la suite de l'étude (Clark et al. 2012).

## 5) Posologies recommandées

***A ce stade de recherche concernant la prise en charge thérapeutique du félin diabétique, aucune dose ne peut être recommandée dans cette indication dans la mesure où aucune étude n'a été menée sur des individus diabétiques.*** Les deux études réalisées chez des individus obèses ont mis en évidence des effets bénéfiques sur l'insulinorésistance et le métabolisme lipidique associés à une bonne sureté d'utilisation à la dose de 3mg/kg per-os une fois par jour pour la pioglitazone (Clark et al. 2014) et à la dose de 2 mg/kg per-os une fois par jour pour la darglitazone (Hoenig, Ferguson 2003).

## 6) Médicaments disponibles

***A ce jour, les TZD ne sont plus disponibles en France suite à une suspension des AMM recommandée par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) en 2010 (rosiglitazone) et 2011 (pioglitazone) en raison d'un rapport bénéfices/risques défavorable compte tenu du risque cardiovasculaire inhérent à leur emploi. Leur utilisation chez les patients atteints de maladies cardiaques ischémiques avait déjà été restreinte depuis 2008.***

Ainsi, les TZD permettraient d'augmenter la sensibilité à l'insuline chez le chat conduisant à une meilleure sensibilité à l'insuline et une diminution des AGNE et de la glycémie. L'effet de la pioglitazone ou de la darglitazone chez le chat sur les AGNE et les lipides sanguins pourrait trouver son utilité dans la prise en charge de dyslipidémies. (Jordan et al. 2008). Il est cependant nécessaire de rappeler que l'efficacité des TZD nécessite la présence d'insuline circulante parfois absente chez les animaux diabétiques. (Clark et al. 2014).

***De manière générale, les thiazolidinediones semblent avoir été abandonnées dans le cadre des recherches concernant de nouvelles thérapies du DS chez le chat. Le nombre d'études réalisées sur les chats est faible et les dernières datent des travaux de Clark en 2014. A ce jour, aucun essai sur des chats diabétiques n'a été réalisé à notre connaissance.*** En médecine humaine, de nouvelles études tentent de ré-évaluer l'efficacité et l'inocuité de la pioglitazone ou la rosiglitazone, qui ont pu souffrir de la mauvaise réputation d'autres TZD (Bell, Jerkins 2023, p. 7; Lebovitz 2019).

## F) Les métaux

### 1) Chrome

Le rôle du chrome dans la “tolérance au glucose” a été décrit chez le porc dans les années 1950. Puis des études menées à la fois chez l’Homme et chez le rat ont montré un effet bénéfique du chrome sur la régulation de la glycémie. Les 5 études conduites chez l’Homme (dans une méta-analyse de 2019) ont permis de mettre en évidence une diminution de l’HbA1c et des lipides sanguins suite à la complémentation en chrome chez les individus diabétiques testés (Moreira et al. 2019; Vincent 2017).

#### *a) Principe d’action*

Le chrome agirait par différentes voies afin d’améliorer le métabolisme glucidique. D’une part, il augmenterait la quantité d’IRS-1 (protéine assurant la transmission du signal provenant du récepteur à l’insuline jusqu’au compartiment intracellulaire) dans le foie et la quantité de PPAR $\gamma$  dans les adipocytes. Pour rappel, le PPAR $\gamma$  est capable d’activer la transcription de gènes impliqués dans le métabolisme lipidique favorisant ainsi l’oxydation des acides gras. Le PPAR $\gamma$  serait ainsi capable d’augmenter la sensibilité à l’insuline (Sahin et al. 2013). D’autre part, le chrome permettrait de stimuler l’AMPK (protéine kinase activée par l’AMP) qui a un rôle de régulatrice de l’homéostasie énergétique en améliorant le profil lipidique (Moreira et al. 2019).

#### *b) Pharmacocinétique*

Il n’existe pas de donnée pharmacocinétique concernant le chrome chez le chat.

#### *c) Efficacité*

Chez les patients humains présentant une déficience en chrome, on peut observer une intolérance au glucose, une fonction insulinique perturbée, une augmentation de la triglycéridémie ou de la cholestérolémie voire une perte de poids (Plumb’s).

Le chrome semble pouvoir améliorer le métabolisme glucidique chez l’Homme, sain, obèse ou diabétique (Appleton et al. 2002).

Dans l'étude d'Appleton, 32 chats ont été séparés en 4 groupes : un contrôle et 3 traités au tripicolinate de chrome (aux doses de 150, 300 et 600 ppb). Une diminution de la glycémie, quoique faible, a été objectivée après 6 semaines de traitement dans le groupe recevant 600ppb : avec une glycémie passant de  $8.31 \pm 0.62$  mg/dL à  $7.72 \pm 1.06$  mg/dL. La tolérance au glucose était augmentée de manière significative chez les chats ayant reçu 300 et 600ppb de chrome. Aucune variation de l'insulinémie n'a été mise en évidence dans les différents groupes (Appleton et al. 2002).

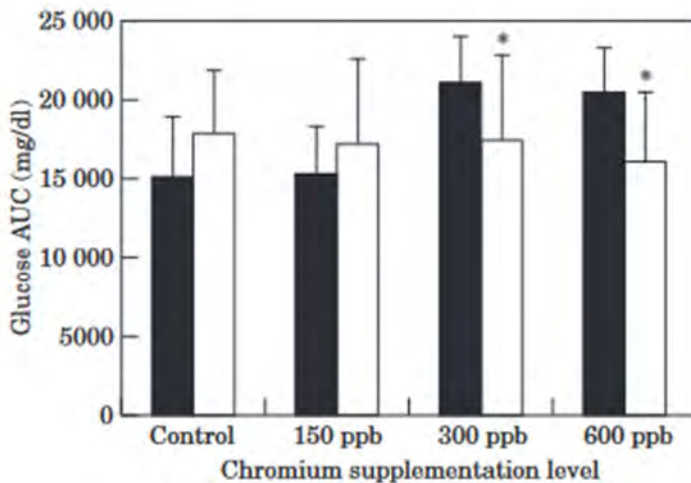


Figure 8 : Effet de la complémentation en chrome sur la tolérance au glucose chez le chat sain.

Le \* indique une différence significative avec le groupe contrôle (avec p-value <0.05). Tiré de Appleton et al. 2002.

L'amélioration apparente de la tolérance au glucose, bien que significative, apparaît faible.

Une autre étude plus ancienne avait évalué l'effet de la supplémentation en chrome chez des chats sains et obèses, avec  $100 \mu\text{g}$  de picolinate de chrome par jour pendant 6 semaines, sans mettre en évidence d'effet bénéfique sur la glycémie ou sur le contrôle du poids (Cohn et al. 1999).

#### d) Effets secondaires

Chez l'Homme, la complémentation en chrome semble généralement bien tolérée. Certains patients ont noté des troubles cognitifs, des troubles moteurs ou de perception après avoir reçu du chrome sous forme de sel de picolinate (Plumb's)

Aucun effet secondaire n'est rapporté dans les étude d'Appleton et de Cohn (Appleton et al. 2002; Cohn et al. 1999).

#### e) Posologies recommandées

La dose recommandée dans le Plumb's est de  $200 \mu\text{g}$ /chat per-os de picolinate de chrome une fois par jour. L'étude réalisée par Appleton montre un effet de la complémentation en chrome sur le contrôle de la glycémie à partir de 300 ppb (Appleton et al. 2002).

Il existe très peu d'informations concernant la toxicité suite au traitement au chrome mais il existe au moins deux rapports de cas d'insuffisance rénale aiguë chez la femme après supplémentation excessive en chrome (Plumb's).

***Seule deux études cliniques ont donc été réalisées chez le chat sain ou obèse et ces deux études n'ont pas dressé les mêmes conclusions quant à l'intérêt de la supplémentation en chrome dans le contrôle glycémique. Il n'existe pas de consensus sur le fait que la complémentation en chrome apporte un réel intérêt dans le contrôle de la glycémie et la sensibilité à l'insuline chez le chat diabétique.***

## 2) Vanadium

### *a) Principe d'action*

Le Vanadium (V) est un oligoélément proche du chrome dans le tableau périodique des éléments et posséderait des propriétés semblables. Son mode d'action n'est pas bien connu (Plumb's). Le V augmenterait lui aussi la sensibilité du récepteur à l'insuline provoquant ainsi une diminution de l'insulinorésistance (Martin, Rand 2000). Le V pourrait aussi inhiber la tyrosine phosphatase qui jouerait un rôle important dans l'inhibition de la transduction du signal médié par l'insuline en déphosphorylant son récepteur. La protéine tyrosine phosphatase est suspectée de jouer un rôle important dans l'insulinorésistance (Boduła, Wdowczyk, Adamiec 2005).

### *b) Pharmacocinétique*

Cinq pour cent du vanadium est absorbé une fois administré par voie orale. Il se transforme dans l'organisme en cation de vanadyle et se lie à la transferrine et à la ferritine pour former un complexe. Il est ensuite éliminé majoritairement par voie rénale. Les effets du vanadium sur la glycémie dans la prise en charge du diabète de type 2 chez l'Homme semblent persister plusieurs semaines après la dernière complémentation.

### *c) Efficacité*

Le V a été testé chez un modèle diabétique de rat à la dose de 100 mg/kg. Une amélioration du contrôle glycémique et un effet anti-oxydant ont été mis en évidence (Kurt et al. 2011). Chez le rat diabétique, une translocation du transporteur GLUT4 sur la membrane des muscles squelettiques initiée par le V participerait à la diminution de la glycémie. Une activation de la glycogénogenèse musculaire serait également associée (Moreira et al. 2019).

Une étude menée en 1999 a testé l'effet du vanadium chez des chats diabétiques sous insulinothérapie. L'objectif de cette étude était de comparer les besoins en insuline et le contrôle glycémique de chats sous Insuline Protamine Zinc avec ou sans vanadium administré par voie orale à la dose de 45 mg par jour et par chat. Finalement, la complémentation en Vanadium a permis de diminuer les besoins moyens en insuline de 5U par jour à 3U par jour. De même, une perte de poids moins importante a été objectivée dans le groupe complémenté (Fondacaro, Greco, Crans 1999).

#### *d) Effets secondaires*

Le Vanadium pourrait provoquer ou aggraver une insuffisance rénale du fait de sa clairance urinaire. Dans l'étude de Fondacaro et Greco, la complémentation en vanadium a entraîné la survenue d'anorexie et de vomissements qui ont disparu après l'interruption du traitement. (Fondacaro, Greco, Crans 1999)

La Dose Léthale 50 (DL50 définie comme la dose menant au décès de 50% des individus exposés) est de 450mg/kg chez le rat (Plumb's).

#### *e) Posologies recommandées*

La dose recommandée chez le chat dans le Plumb's est de 0.2 mg/kg de vanadium élémentaire (non pas sous forme de sel) per-os une fois par jour. Il est préconisé de le donner dans l'eau de boisson ou dans la nourriture.

***A ce jour, les données font défaut afin de pouvoir recommander ces compléments dans la prise en charge du DS du chat.*** En médecine humaine où le niveau de preuve est plus important, la prescription de chrome ou de vanadium en complément n'est recommandée que lorsqu'une carence a été identifiée.

***Finalement, le consensus de l'ISFM de 2015 conclut en disant que le bénéfice de ces deux métaux, n'est très probablement bénéfique que chez les animaux carencés et en complément d'une insulinothérapie*** (Sparkes et al. 2015).



## G) Les inhibiteurs des co-transporteurs sodium glucose (SGLT2-I)

L'actualité en matière de diabétologie chez le chat est marquée par l'arrivée récente sur le marché (début 2024) d'un médicament à AMM vétérinaire à base de velagliflozine, inhibiteur des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 : le Senvelgo® NDV.

### 1) Principe d'action

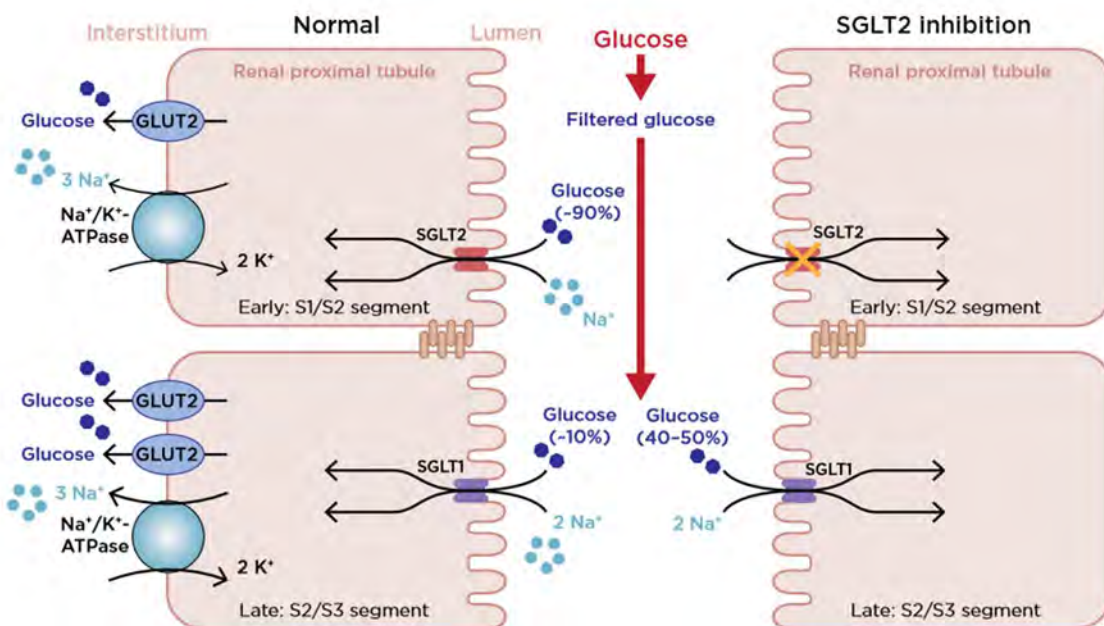
Les co-transporteurs sodium-glucose de type 2 appelés SGLT2 sont exprimés au niveau du tube contourné proximal du rein (TCP) et participent à près de 90% de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire. Ainsi, les inhibiteurs des SGLT2 ont un effet hypoglycémiant en augmentant la glucosurie.

Le rein joue un rôle majeur dans la régulation de la glycémie en réabsorbant le glucose du filtrat glomérulaire (Marsenic 2009; Patel, Fonseca 2010). Rappelons que la glycosurie survient lorsque le glucose présent dans ce filtrat dépasse le seuil de réabsorption rénale qui est d'environ 15mmol/L ou 270 mg/dL chez le chat.

Le glucose peut ainsi passer de la lumière des tubules au compartiment intracellulaire via différentes protéines de transport : les GLUTs, transporteurs passifs, et les SGLTs qui sont des cotransporteurs actifs glucose – sodium (Rk et al. 2012).

Les SGLT sont situés sur la membrane apicale des cellules épithéliales rénales et intestinales et fonctionnent grâce à un symport actif sodium glucose. C'est l'entrée intracellulaire de sodium suivant son gradient qui fournit l'énergie nécessaire à la concentration intracellulaire du glucose. Ce gradient sodique est lui-même assuré par la pompe NaK ATPase (Marsenic 2009; Rk et al. 2012). Il existe deux isoformes des SGLT. Les SGLT1 sont exprimés majoritairement dans l'intestin grêle, le myocarde et enfin le rein (Patel, Fonseca 2010). Les SGLT2 sont exprimés principalement dans la bordure en brosse des cellules épithéliales du tube contourné proximal (segments S1 et S2) et participent à 90% de la réabsorption du glucose du filtrat. Ces SGLT2 sont des transporteurs faible affinité – haute capacité. Le surplus de glucose non réabsorbé par les SGLT2 est réabsorbé plus distalement par les SGLT1 qui sont des récepteurs haute affinité – faible capacité. Ils permettraient d'absorber les 10% de glucose restant en conditions physiologiques (Marsenic 2009; Patel, Fonseca 2010).

La localisation spécifique des SGLT2 au niveau rénal en fait une cible thérapeutique de choix : leur inhibition permet ainsi de diminuer la glycémie en augmentant la glycosurie sans pour autant provoquer d'hypoglycémie (Patel, Fonseca 2010). Cependant cette hyperglycosurie n'entraîne pas de modification du métabolisme glucidique dans d'autres organes comme le foie, les muscles ou même le cerveau car les SGLT2 sont surtout exprimés au niveau rénal.



**Figure 9** : Schéma présentant le mécanisme des différents transporteurs du glucose dans le tube contourné proximal et l'effet des SGLT2-I. Tiré de *The Role of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Feline Diabetes Mellitus Management*. Scott-Mongrief, 2023.

La recherche sur une application thérapeutique de l'inhibition de ces SGLT2 dans la prise en charge du diabète a connu un essor durant les 3 dernières décennies. Leur rôle a d'abord été mis en lumière au travers du syndrome de la glycosurie rénale familiale. Cette maladie bénigne est due à une anomalie génétique du gène codant pour le SGLT2 (Wright, Hirayama, Loo 2007). Cette recherche a permis de développer différentes molécules d'abord peu spécifiques des SGLT2 telle que la phlorizine puis des produits de plus en plus spécifiques, biodisponibles et stables avec la dapagliflozine, la sergliflozine, la remogliflozine, l'empagliflozine, l'ertugliflozine, la canagliflozine, la velagliflozine ou la bexagliflozine. Marsenic décrit ainsi l'inhibiteur des SGLT2 comme « idéal », comme un inhibiteur efficace, sélectif, stable, avec une biodisponibilité orale et un profil pharmacocinétique permettant des dosages pratiques, une bonne tolérabilité et enfin avec la possibilité de le combiner avec un autre médicament antidiabétique (Marsenic 2009).

Au final, les inhibiteurs des SGLT2 (SGLT2-I) augmentent l'excrétion rénale de glucose et diminuent la glycémie de manière indépendante de l'insuline (Rk et al. 2012). Les différentes études chez des individus diabétiques ont permis de suspecter un rôle bénéfique des SGLT2-I dans la survenue de maladie rénale chronique ou d'accidents cardiovasculaires. Ces suspicions ont ensuite été confirmées par des études randomisées. Les effets cardiovasculaires SGLT2-I seraient liés à la fois au rôle diurétique, légèrement hypotenseur, antioxydant, et bénéfique pour la contractilité cardiaque. Les effets protecteurs sur la fonction rénale s'expliqueraient par la diminution de

l'hyperfiltration rénale secondaire à l'hyperglycémie. La diurèse osmotique et la natriurèse permettraient également d'améliorer la perfusion rénale. Enfin, un rôle hypotenseur, antioxydant et antifibrotique est également suspecté. (Caruso, Giorgino 2022).

La sélectivité des SGLT2-I à leur récepteur présente quelques variations. Ainsi, la sotagliflozine n'est que 20 fois plus sélective au récepteur SGLT2 par rapport au SGLT1. La canagliflozine l'est 250 fois plus, la dapagliflozine 1200 fois plus, l'ertugliflozine 2000 et l'empagliflozine 2500 fois plus (Szekeres, Toth, Szabados 2021).

## 2) Pharmacocinétique chez le chat

Seule la pharmacocinétique des inhibiteurs des SGLT2 chez le chat sera présentée ici.

La **velagliflozine, administrée par voie orale**, est bien et rapidement absorbée, d'autant plus chez l'animal à jeun ( $T_{max}$  à jeun = 0.6-1 heure contre  $T_{max} \lambda = 1-3.67$  heures). Pour rappel, le  $T_{max}$  décrit le temps pour atteindre le  $C_{max}$ . Le  $C_{max}$  est la concentration plasmatique maximale post-administration. La biodisponibilité de la velagliflozine est de 96% chez des chats à jeun après une administration orale. Le RCP du SENVELGO® précise que cette différence d'absorption chez le chat à jeûn ou nourri ne semble pas faire de différence cliniquement significative. Aucune autre source n'est disponible pour confirmer ou infirmer cette information.

Concernant la distribution, la velagliflozine semble circuler majoritairement (93%) sous forme liée aux protéines plasmatiques. Enfin, l'élimination semble majoritairement fécale sous forme inchangée avec une excrétion urinaire minoritaire évaluée à 4%. La demi-vie est estimée entre 4.5 et 6.4 heures.

La **bexagliflozine** est également bien et rapidement absorbée oralement. L'absorption orale semble meilleure chez les animaux à jeun avec un  $C_{max}$  82% supérieur chez ces derniers comparés aux animaux ayant consommé un repas. Le  $T_{max}$  moyen a été estimé à 0.5 heure. Concernant l'élimination, celle-ci est majoritairement fécale et la demi-vie est estimée à environ 5 heures.

Les inhibiteurs des SGLT2 possèdent une affinité plus ou moins forte pour le SGLT1. De plus, il semble que cette affinité varie d'une espèce à l'autre. Ainsi, il a été mis en évidence que la bexagliflozine est 5 fois plus active au niveau des SGLT2 et 235 fois plus au niveau des SGLT1 chez le chat, comparé à l'Homme (Hadd, Collinson, Seed 2020). Cette plus grande affinité pour le SGLT1 pourrait être synonyme d'effets indésirables plus fréquents et plus sévères si cette substance est employée pour traiter un DS chez le chat.

### 3) Efficacité

#### a) Chez l'Homme

**Chez l'Homme**, Les inhibiteurs des SGLT2 permettent de baisser significativement la glycémie de manière totalement indépendante de l'insuline. Une particularité est qu'ils diminuent l'HbA1c sans augmenter le risque d'hypoglycémie. Ces inhibiteurs permettent aussi de diminuer l'insulino-résistance, de diminuer la pression artérielle et induisent une perte de poids chez les patients traités (Hoenig et al. 2018).

Ainsi les traitements par la velagliflozine et à la bexagliflozine ont tous les deux été associés à une meilleure sensibilité à l'insuline et une meilleure disponibilité du glucose musculaire médiée par l'insuline. Cette augmentation de la sensibilité à l'insuline serait multifactorielle. Premièrement, elle pourrait être secondaire à la perte de poids. Deuxièmement, elle pourrait être médiée par l'aspect réversible de la glucotoxicité secondaire à un meilleur contrôle de la glycémie (Hoenig et al. 2018).

Par ailleurs, les SGLT2-I ont montré des effets bénéfiques chez les patients diabétiques présentant des maladies rénales ou cardiaques. Chez l'Homme, l'utilisation des SGLT2-I a été associée à une diminution de l'hyperfiltration glomérulaire souvent rencontrée lors de diabète. De même, de nombreuses études ont établi que la thérapie aux SGLT2-I entraîne une perte de poids et une diminution de la pression artérielle ce qui peut expliquer les effets bénéfiques sur la fonction cardiaque. Ces substances sont désormais recommandées chez des patients atteints de maladies cardiaques ou rénales (De Nicola et al. 2014).

#### b) Chez le chat

##### i) Contrôle de l'équilibre glycémique

Chez le chat, une grande majorité des études réalisées mettent en évidence une diminution significative de la glycémie basale, de la glycémie moyenne des courbes de glycémie (CDG) ou de la fructosaminémie lors d'essais thérapeutiques à base de velagliflozine et bexagliflozine (Benedict et al. 2022; Behrend et al. 2023; Scott-Moncrieff, Hadd, Bienhoff 2023; Niessen et al. 2023; Gal et al. 2020; *RCP du BEXACAT*® Bexagliflozin ; *RCP du SENVELGO*® Velagliflozin).

Une étude a montré une diminution non significative de la fructosamine sanguine après 28 jours de traitement par la bexagliflozine, chez 5 chats au diabète mal contrôlé et précédemment sous insulinothérapie (Benedict et al. 2022). Une autre, portant sur des chats traités par la velagliflozine, n'a pas révélé de baisse significative de la valeur basale de glycémie mais a mis en évidence des signes d'une meilleure tolérance au glucose (Hoenig et al. 2018).

Les différentes études montrent une diminution moyenne de 67% de la glycémie basale (mesures isolées) suite au traitement aux inhibiteurs des SGLT2 (Benedict et al. 2022; Behrend et al. 2023). La diminution moyenne de glycémie sur les CDG est de 50.5% (Hadd et al. 2023; Niessen et al. 2023). Enfin, la diminution de la fructosaminémie moyenne est de 43.3% (Hadd et al. 2023; Behrend et al.

2023; Niessen et al. 2023). Dans l'ensemble, les traitements à la bexagliflozine et à la velagliflozine permettent une normalisation des paramètres biochimiques du contrôle de la glycémie chez le chat diabétique.

	Gly(courbe) – diminution (%)	Gly(basale) – diminution (%)	Fructo – diminution (%)	Sensibilité à l'insuline
(Hadd et al. 2023)- Bexa	De 284 mg/dL à 143 mg/dL – <b>49%</b>	De 439.8 mg/dL à 161.4 mg/dL – <b>63%</b>	De 544 à 295 µmol/L – <b>45%</b>	
(Benedict et al. 2022)- Bexa	Diminution de 139mg/dL	NR	Diminution de 152 µmol/L (NS)	
(Hoenig et al. 2018)- Vela				Diminution de 43.07±10.49 à 33.57±11.01 mmol/L de l'insuline AUC suite à IVGTT – <b>22%</b>
(Behrend et al. 2023)- Vela		Diminution de 436 à 125 mg/dL – <b>71%</b>	Diminution de 538 à 263 µmol/L – <b>51%</b>	
(Niessen et al. 2023)- Vela	Diminution de 388 à 185 mg/dL – <b>52%</b>		Diminution de 604 à 398 µmol/L – <b>34%</b>	

**Tableau XIV :** Approche de l'efficacité des SGLT2-I dans le contrôle glycémique de chats diabétiques et sains dans différentes études.

Une des études s'est particulièrement intéressée à l'**augmentation de la sensibilité à l'insuline** lors de traitement à la velagliflozine. Elle a montré une diminution sensible (22%) mais non significative de l'aire sous la courbe de l'insuline lors d'un IVGTT avant et après traitement de 35j avec cette molécule (1 mg/kg PO SID) chez des chats obèses. Les mécanismes pouvant expliquer cette augmentation de la sensibilité à l'insuline n'incluent pas véritablement la réversion de la glucotoxicité car les chats traités ici n'étaient pas diabétiques. La cause exacte de cette augmentation de la sensibilité est mal comprise d'autant plus que les chats en question n'ont pas significativement perdu de poids durant les 4 semaines d'étude (Hoenig et al. 2018).

## ii) Efficacité clinique

**D'un point de vue clinique**, il semblerait que le traitement diminue la polyurie-polydipsie de manière significative. Cette donnée est assez paradoxale considérant que le principe de traitement des SGLT2-I est d'augmenter la glycosurie. Behrend et al. ont montré une amélioration de la polyurie de 88.6% et de la polydipsie de 87.7% chez des chats diabétique traités par la velagliflozine (Behrend et al. 2023). Niessen et al. rapportent une amélioration d'au moins un signe clinique chez 85% des chats traités par la velagliflozine ; Hadd. et al constatent une amélioration chez 91% des chats recevant de la bexagliflozine (Niessen et al. 2023; Hadd et al. 2023). Le traitement à la bexagliflozine est associé à une meilleure qualité de vie chez 87% des animaux traités d'après leur propriétaire (Scott-Moncrieff, Hadd, Bienhoff 2023).

Ainsi les données actuelles mettent en avant un contrôle possible du DS chez la majorité des chats traités avec de la bexagliflozine ou de la velagliflozine et ne recevant pas d'insuline. Une étude a révélé que le traitement à la velagliflozine est aussi efficace que l'administration d'insuline lente porcine dans la prise en charge de chats diabétiques (Niessen et al. 2023). Enfin, associé à une insulinothérapie, la bexagliflozine a permis un sevrage insulinique chez deux animaux sur cinq (Benedict et al. 2022). On peut toutefois rappeler que l'insuline lente porcine n'est plus recommandée par l'AHAA car jugée moins efficace que l'insuline protamine zinc ou l'insuline glargine en raison sa durée d'action souvent insuffisante chez le chat. De plus, l'utilisation du SENVELGO® associée à une insulinothérapie est contre-indiquée.

Il a été rapporté que l'utilisation des inhibiteurs de SGLT2 chez l'Homme provoquait une augmentation de la production endogène de glucose (PEG) paradoxale médiée par le glucagon majoritairement. Ce phénomène a également été mis en évidence chez des chats obèses non diabétiques traités avec de la velagliflozine (1mg/kg IV SID). Chez ces chats euglycémiques, l'administration de velagliflozine n'a pas induit de diminution du glucose basal lors de test de tolérance au glucose IV. Il a été admis que l'utilisation de la velagliflozine sur des chats euglycémiques provoque une PEG qualifiée de paradoxale mais non médiée par le glucagon (Hoenig et al. 2018).

#### 4) Effets secondaires

**Chez l'Homme**, les effets secondaires des SGLT2-I les plus fréquents sont la constipation, la diarrhée, la nausée, la polyurie et les infections génitales et urinaires. Un autre effet indésirable est la perte de poids. Ce dernier peut être un atout dans la prise en charge d'individus pléthoriques chez lesquels la perte de poids est recherchée (Rk et al. 2012).

**Les SGLT2-I n'induisent pas d'hypoglycémie.** En effet, lors d'inhibition des SGLT2, un mécanisme compensateur permettrait ainsi au SGLT1 d'assurer la réabsorption du glucose urinaire au-delà des capacités usuelles de 10% décrites lorsque les SGLT2 sont fonctionnels (Fujita, Inagaki 2014; Vallon, Thomson 2017).

Par conséquent, l'hypoglycémie n'a été observée que lorsque les inhibiteurs du SGLT2 ont été utilisés en association avec d'autres médicaments hypoglycémisants chez l'Homme, mais pas en monothérapie (Monami, Nardini, Mannucci 2014).

**Chez le chat**, les effets secondaires des traitements aux SGLT2-I sont assez similaires. Les signes cliniques principalement rencontrés sont : la diarrhée, les vomissements, la déshydratation, la léthargie, les signes d'infections urinaires et anomalies mictionnelles plus largement, la PUPD, et la perte de poids.

### *a) La diarrhée*

La diarrhée est un effet indésirable communément rapporté lors d'utilisation de velagliflozine ou de bexagliflozine. Pourtant, bien qu'elle survienne lors de traitements à base d'inhibiteurs aux SGLT2 non-sélectifs, ce n'est pas un effet attendu lors de traitement par la bexagliflozine qui est un inhibiteur sélectif des SGLT2 (Allegretti et al. 2019). Cependant, il a été prouvé que la bexagliflozine est 235 fois plus active sur les SGLT1 chez le chat que chez l'Homme. Or les SGLT1 sont majoritairement présents dans la bordure en brosse des cellules intestinales. L'inhibition de l'absorption de glucides simples tel que le glucose au niveau intestinal pourrait provoquer de la diarrhée chez les animaux traités (Hadd, Collinson, Seed 2020). Il a été rapporté que la diarrhée provoquée par l'inhibition des SGLT1 pouvait être enrayerée par la mise en place d'un régime pauvre en glucides. En effet les aliments industriels sous forme sèche peuvent apporter jusqu'à 50% de la valeur énergétique sous formes de glucides. Cette recommandation, en plus de diminuer l'effet secondaire de diarrhée, fait d'ailleurs partie de la prise en charge hygiénique de l'animal diabétique telle que recommandée par l'AAHA (Behrend et al. 2018; Hadd, Collinson, Seed 2020).

### *b) Les infections urinaires*

En médecine humaine, les SGLT2-I qui induisent une glycosurie favorisent la survenue d'infections urinaires et il est reconnu que les femmes sont plus susceptibles de développer ce type de complication (Fujita, Inagaki 2014). D'après différentes études de terrain réalisées dans le contexte de la mise sur le marché du BEXACAT® NDV (bexagliflozine), les infections urinaires décrites comme d'origine bactérienne ont été rencontrées chez environ 15% des animaux pendant les phases de test.

### *c) La perte de poids*

L'évolution de l'état corporel des chats traités par les SGLT2-I est assez variable. La perte de poids est un marqueur de mauvais contrôle glycémique : sa prévalence estimée entre 9 et 15% dans les études menées sur la bexagliflozine et supérieure à 10% avec la velagliflozine, est difficilement imputable aux seuls traitements aux SGLT2-I : elle peut traduire un effet direct des molécules mais également une mauvaise réponse au traitement (et donc un mauvais contrôle glycémique) ou encore résulter d'une maladie concomitante. Au contraire, un gain de poids ou au moins une stabilisation de la masse corporelle sont rapportés chez 82% des patients de l'étude pilote menée avant la mise sur le marché du BEXACAT®. Parmi les animaux chez lesquels une perte de poids a été observée, aucun n'aurait perdu plus de 5% de son poids initial. Il est à noter que ce suivi n'a été réalisé que sur 56 jours (Hadd, Collinson, Seed 2020).

#### d) Les hypoglycémies

Un des avantages majeurs des SGLT2-I dans la prise en charge du diabète humain est l'absence d'hypoglycémie. Comme évoqué précédemment, les hypoglycémies cliniques objectivées chez les patients diabétiques sous SGLT2-I étaient toujours associées à une polythérapie hypoglycémiante. De la même manière, chez le chat, les expérimentateurs ont obtenu les mêmes résultats : seule l'étude de terrain étendue menée sur 125 chats diabétiques sous bexagliflozine a permis de mettre en évidence 1.6% d'hypoglycémie clinique sans plus d'information sur la gravité de celles-ci ou sur leur contexte d'apparition. Dans les autres études présentées dans ce travail, aucune autre hypoglycémie clinique n'a été relevée (*RCP du BEXACAT® Bexagliflozin* [sans date]). Une seule étude a mis en évidence des hypoglycémies sub-cliniques (3) dont la résolution a été spontanée chez des chats traités avec de la velagliflozine à la dose de 1 mg/kg/jour (Niessen et al. 2023).

L'absence d'hypoglycémie s'explique par la sélectivité des médicaments pour les SGLT2 et l'épargne des SGLT1 qui permettent une réabsorption compensatrice du glucose urinaire en quantité suffisante pour maintenir l'euglycémie (Szekeres, Toth, Szabados 2021). Cependant cette sélectivité semble moins franche chez le chat traité à la bexagliflozine comparé à ce qui est décrit chez l'Homme. Ainsi, un nombre d'hypoglycémie plus important qu'en médecine humaine aurait pu être attendu mais n'a pas été observé. Les SGLT2-I ont un mécanisme d'action indépendant de l'insuline et garantissent la mise en place de systèmes de régulation de la glycémie : diminution de l'insulinémie et augmentation de la concentration sanguine en glucagon (Szekeres, Toth, Szabados 2021). Il est possible que ces mécanismes de régulation de la glycémie préservés permettent de maintenir l'euglycémie chez le chat malgré une plus grande inhibition des co-transporteurs Sodium-Glucose de type 1.

#### e) Le diabète acido-cétosique (DAC)

Une complication grave du diabète félin est le DAC. Celui-ci se déclare à la faveur d'un diabète sucré mal contrôlé, lors de carence en insuline combinée à la libération d'hormones « de stress » (glucagon, GH...) lors d'affection concomitante (voir le paragraphe dédié ci-dessus). Il semble survenir également lors de traitement aux SGLT2-I. Une particularité des patients traités aux inhibiteurs des SGLT2 est qu'ils peuvent présenter des signes clinique et biochimiques d'acido-cétose sans augmentation de la glycémie. On parle alors de « DAC euglycémique ». Ce fait est bien connu chez les patients humains traités avec les inhibiteurs de SGLT2 (Rosenstock, Ferrannini 2015). Cet effet indésirable a d'ailleurs fait l'objet d'une annonce sur la sécurité du produit en 2014 après la survenue de 20 épisodes de diabètes acido-cétosiques en l'espace d'un an (U.S. Food and Drug Administration 2015). Cette acido-cétose pourrait s'expliquer par un catabolisme des lipides exacerbé des organismes exposés aux SGLT2-I. L'augmentation de la lipolyse se traduit par une augmentation des AGL sanguins qui contribue à la formation de corps cétoniques dont le  $\beta$ -hydroxybutyrate plasmatique (Hoenig et al. 2018). L'étude de Hoenig n'a d'ailleurs pas objectivé de DAC mais une augmentation significative de  $\beta$ -hydroxybutyrate plasmatique chez les chats traités à la velagliflozine pendant 35j. En revanche, des DAC sont survenus chez 0 à 7.4 % des chats sous SGLT2-I, selon les études. Les



DAC euglycémiques ont concerné jusqu'à 6.4% des chats traités à la bexagliflozine et 5.6% des chats traités à la velagliflozine (*RCP du BEXACAT® Bexagliflozin* ; Niessen et al. 2023; Behrend et al. 2023; Hadd et al. 2023; Benedict et al. 2022; Hoenig et al. 2018).

Tenant compte de ce risque, il est recommandé d'effectuer un suivi de la cétonurie ou de la cétonémie chez les chats recevant des inhibiteurs des SGLT2, notamment pendant les 15 premiers jours de traitement et a fortiori s'ils présentent des signes cliniques de DAC ou de déshydratation (Behrend et al. 2023). Ce suivi pourra être réalisé au domicile ou par le vétérinaire traitant.

#### *f) Impact sur la fonction rénale*

Il est connu que l'hyperfiltration glomérulaire est une complication qui survient dans plus de 50% des cas chez l'Homme après apparition d'un DS. Cela a aussi été décrit chez le rat. L'hyperfiltration serait secondaire à la glucosurie qui provoquerait une hypertrophie et hyperplasie du tube contourné proximal (TCP). L'augmentation des capacités de réabsorption du glucose et donc du sodium au niveau du TCP diminuerait alors la quantité de sodium au niveau de la macula densa (MD) plus en aval. Or, il est connu que la diminution de concentration sodique au niveau de la MD stimule la production de TGF ce qui conduit à une hyperfiltration glomérulaire (Gal et al. 2020; Vallon, Blantz, Thomson 2003).

Lors d'un traitement aux inhibiteurs des SGLT2, ni le glucose, ni le sodium ne sont absorbés au niveau du TCP. On pourrait alors s'attendre à une normalisation du DFG par augmentation du sodium au niveau distal du néphron et une activation du TGF au niveau de la MD. C'est ce qui se produit chez l'Homme et confère aux SGLT2-I leur pouvoir néphroprotecteur (De Nicola et al. 2014). Dans l'espèce féline en revanche, il a été mis en évidence que le traitement à la dapagliflozine induisait une augmentation significative du DFG chez les individus sains. Aucune différence de concentration en sodium urinaire n'a été mise en évidence entre les animaux sains non traités et ceux recevant de la dapagliflozine, dans une étude. Les auteurs ont alors émis l'hypothèse qu'il existe un mécanisme compensateur de recaptation du sodium distalement au TCP mis en place suite à l'inhibition des SGLT. Cette captation du sodium urinaire induirait une diminution du sodium reçu au niveau de la MD et une augmentation du DFG par l'intermédiaire du TGF (Gal et al. 2020). Cette augmentation du DFG n'a pas été accompagnée d'augmentation de l'urée, de la créatinine ou de SDMA sériques mais de telles observations ont été faites dans d'autres études. Ainsi, sans préjuger de l'imputabilité du traitement dans l'observation des signes biochimiques suivants, les études de terrains concernant le BEXACAT NDV (bexagliflozine) ont mis en évidence une augmentation de la SDMA chez 11.2 à 15.5% des patients, une azotémie chez 54.8 à 57.3% des patients et une hypercréatininémie chez 4.8% des patients (*RCP du BEXACAT® Bexagliflozin*).

Dans la mesure où l'augmentation du DFG est reconnue comme étant un facteur de risque dans l'évolution défavorable des néphropathies (De Nicola et al. 2014), des études ultérieures seront nécessaires pour déterminer le rôle des SGLT2 dans l'évolution de maladies rénales chroniques (MRC) chez le chat et l'innocuité de cette substance chez des sujets atteint de MRC et de DS. De plus, comme le mécanisme d'action des SGLT2-I dépend de la filtration glomérulaire, on pourrait

s'attendre à ce que ces thérapeutiques perdent de leur efficacité chez des animaux dont la capacité de filtration est diminuée, dans un contexte de MRC ou d'âge avancé. ***Pour toutes ces raisons, les SGLT2-I ne sont pas recommandés chez le chat avec une maladie rénale chronique de stade avancé*** (Hadd, Collinson, Seed 2020). Le RCP du Senvelgo® proscrit son utilisation chez les chats atteints de MRC de stade IRIS 3 ou 4.

#### *g) Impact sur le métabolisme lipidique*

Les chats traités par la velagliflozine présentent un métabolisme des lipides exacerbé par rapport aux animaux contrôles. Cette augmentation peut s'expliquer par la PEG citée précédemment induite par les inhibiteurs des SGLT2. L'augmentation du catabolisme lipidique ainsi décrite se traduit par une augmentation des AGL sanguins (lypolyse) et de  $\beta$ -hydroxybutyrate plasmatique (Hoenig et al. 2018).

Une hypercholestérolémie a également été rapportée chez le chat suite au traitement à base d'inhibiteurs des SGLT2 (Hoenig et al. 2018).

### 5) Posologies recommandées

**La Bexagliflozine** est commercialisée aux États Unis et dans certains pays européens, sous le nom de BEXACAT NDV et sous forme de comprimés dosés à 15 mg. Le laboratoire recommande une dose de 15 mg par chat et par jour. Le médicament ne doit pas être prescrit chez les chats de moins de 3 kg.

**La Velagliflozine** est disponible en France depuis mars 2024. Il s'agit d'une solution buvable et elle est prescrite à la dose de 1 mg/kg/jour.

Ce traitement par les SGLT2-I nécessite une surveillance rapprochée, surtout en début de traitement, pour évaluer son efficacité et pour détecter une éventuelle déshydratation et/ou des signes de DAC euglycémique. Le laboratoire commercialisant le SENVELGO insiste sur le fait que le produit ne doit être prescrit que chez des chats diabétiques « sains par ailleurs » : ne présentant pas d'affection concomitante, pas de déshydratation et *a fortiori* pas de signes évoquant un DAC. Il est déconseillé chez des chats précédemment traités par insulinothérapie,

Un tableau est proposé ci-dessous et présente la fréquence des contrôles et les différents paramètres cliniques et biologiques à surveiller.

Les SGLT2-I semblent efficaces dans la prise en charge du diabète félin et sûrs en monothérapie. Cependant, les RCP du BEXACAT ® et SENVELGO ® ***contre-indiquent l'utilisation de ces médicaments chez des chats ayant déjà reçu préalablement une insulinothérapie***. En effet, le risque de survenue de DAC euglycémiques serait supérieur.

Temps après traitement	Surveillance	Marche à suivre
2 – 5 jours 7 – 10 jours	-Examen physique complet incluant une évaluation du poids, de l'état d'hydratation -Cétonurie/Cétonémie -Glycémie (à 7 jours)	- <b>Continuer les SGLT2-I</b> sauf si la cétonémie ne diminue pas. Auquel cas, arrêter progressivement le traitement et initier une insulinothérapie. - <b>Réévaluer lors du rendez-vous aux deux semaines.</b>
2 semaines	-Examen clinique complet (poids, état d'hydratation...) -Cétonurie/Cétonémie -Glycémie et courbe de glycémie * -Fructosamines	- <b>Continuer les SGLT2-I</b> sauf si le chat perd du poids ou si la cétonémie augmente. Auquel cas, arrêter progressivement le traitement et initier une insulinothérapie. -Si la glycémie moyenne sur une courbe réalisée sur 8h est $\geq 250$ mg/dL ET/OU si la concentration sérique en fructosamine est au-dessus de l'intervalle de référence, surveillez précautionneusement. - <b>Réévaluer 2 semaines après.</b>
4 semaines	-Examen clinique complet (poids, état d'hydratation...) -Cétonurie/Cétonémie -Glycémie et courbe de glycémie -Fructosamines	- <b>Continuer les SGLT2-I</b> sauf si le chat perd du poids ou si la cétonémie augmente. Auquel cas, arrêter progressivement le traitement et initier une insulinothérapie. -Si la glycémie moyenne sur une courbe réalisée sur 8h est $\geq 250$ mg/dL ET/OU si la concentration sérique en fructosamine est au-dessus de l'intervalle de référence, surveillez précautionneusement. - <b>Réévaluer 4 semaines après.</b>
8 semaines	- Examen clinique complet (poids, état d'hydratation...) -Cétonurie/Cétonémie -Glycémie et courbe de glycémie -Fructosamines	- <b>Continuer les SGLT2-I et réévaluer tous les 3 mois ou moins si des effets secondaires se déclaraient.</b> -Si le chat perd du poids ou si la cétonémie augmente, arrêter progressivement le traitement et initier une insulinothérapie. -Si la glycémie moyenne sur une courbe réalisée sur 8h est $\geq 250$ mg/dL ET/OU si la concentration sérique en fructosamine est au-dessus de l'intervalle de référence, arrêter progressivement le traitement et initier une insulinothérapie

Tableau XV : Recommandations en matière de surveillance lors d'utilisation de SGLT2-I chez le chat diabétique. Tiré de *The Role of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Feline Diabetes Mellitus Management*, Scott-Mongrief et al. 2023.

L'association avec une insulinothérapie n'est à ce jour pas recommandée, du fait du risque d'hypoglycémie. (RCP du BEXACAT® Bexagliflozin ; RCP du SENVELGO® Velagliflozin).

## 6) Médicaments disponibles

Les médicaments contenant des SGLT2-I disponibles dans la pharmacopée française (en médecine humaine et vétérinaire) sont présentés en annexe 5 en fin de ce document.

*Pour conclure, les SGLT2-I sont les seuls traitements hypoglycémisants oraux aujourd'hui disponibles dans la pharmacopée vétérinaire. Ces molécules peuvent s'avérer efficaces dans la prise en charge du diabète sucré de type 2 chez le chat et sont qualifiées de « sûres ». Seule la velagliflozine est disponible sur le marché français actuellement. Nous disposons de peu recul, la mise sur le marché de ce médicament datant de début 2024. Des études ultérieures portant sur l'efficacité de ce traitement, son innocuité, la compliance au domicile, les coûts, le suivi, la qualité de vie des animaux traités sont nécessaires.*

	(Hadd et al. 2023) – bexagliflozin (Field Study of Bexacat)	Pilot Field study BEXACAT ®	Extended Use Field Study BEXACAT ®	Field Study SENVELGO ®	(Gal et al. 2020) – Dapagliflozin 5j	(Niessen et al. 2023) – Velagliflozin 60j	(Scott-Moncrieff, Hadd, Bienhoff 2023) – Bexagliflozin 4j	(Behrend et al. 2023) – Velagliflozin 180 j	(Hoenig et al. 2018) – Velagliflozin 35j	(Benedict et al. 2022) – Bexagliflozin 28j
<b>Effet indésirable</b>	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)
Hypoglycémie cliniques			(1.6)		(0)	(0)		(0)		(0)
Hypoglycémie subcliniques					(0)	3 - (23)		(0)		(0)
PUPD				(>10)	(0)				Signific.	
Vomissements	42 - (50.0)	39 - (43.6)	(27.7)		(0)				3 - (50)	
Diarrhée	32 - (38.1)	29 - (32.6)	(22.4)	(>10)	(0)	8 - (61.5)			2 - (33)	1 - (20)
Dys /A-norexie	31 - (37.0)	28 - (31.4)	(24.0)		(0)					1 - (20)
Léthargie	17 - (20.2)	16 - (18.0)	(16.8)		(0)					
Déshydratation	16 - (19.0)	10 - (11.2)		(>10)	(0)					
Perte de poids	13 - (15.5)	8 - (9.0)		(> 10)	(0)				Signific.	
Infection U.	12 - (14.3)	13 - (14.6)	(17.6)		(0)					
Changement de comport.	6 - (7.1)	9 - (10.1)			(0)					
Anomalie de miction	4 - (4.8)	4 - (4.5)			(0)				(0)	
Mort	3 - (3.6)	6 - (6.7)	(16.0)		(0)		3 - (3.6)			
Constipation	2 - (2.4)	3 - (3.4)			(0)					

**Tableau XVI :** Synthèse des effets secondaires cliniques survenus lors de l'utilisation des SGLT2-I chez le chat.

	(Hadd et al. 2023) – bexagliflozine (Field Study of Bexacat)	Pilot Field study BEXACAT ®	Extended Use Field Study BEXACAT ®	Field Study SENVELGO ®	(Gal et al. 2020) – Dapagliflozine 5j	(Niessen et al. 2023) – Velagliflozine 60j	(Scott-Moncrieff, Hadd, Bienhoff 2023) – Bexagliflozine 4j	(Behrend et al. 2023) – Velagliflozine 180 j	(Hoening et al. 2018) – Velagliflozine 35j	(Benedict et al. 2022) – Bexagliflozine 28j
<b>Effet indésirable</b>	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)
Azotémie	46 (54.8)	51 – (57.3)			(0)					
Élévation DU	33 – (39.3)	43 – (43.8)	(35.2)		(0)					
Élévation des fPL	33 - (39.3)	39 – (43.8)	(26.4)							
Élévation SDMA	13 – (15.5)	10 – (11.2)								
Élévation ALT	11 – (13.1)	13 – (14.6)			(0)					
Hypercalcémie	8 – (9.5)	4 – (4.5)	1 – (0.8 %)	(1 à 10)						
Protéinurie	5 – (6.0)	8 – (9.0)								
Hypercréat.	4 – (4.8)				(0)					
Hyper CK	4 – (4.8)	4 – (4.5)								
DAC	3 – (3.6)	2 – (2.2)	4 – (3.2)	(1 à 10)	(0)	1 – (7.4)		4 – (1.6)		
DAC eugly.	2 – (2.4)	2 – (2.2)	8 – (6.4)		(0)		4 – (4.7)	14 – (5.6)		
Pancréatite	3 – (3.6)	7 – (7.9)	3 – (2.4)							
Lipidose hépatiq.	2 – (2.4)		5 – (4.0)							
Élévation ALP	2 – (2.4)				(0)					
Hyperbilirub.	2 – (2.4)	2 – (2.2)								
Anémie		6 – (6.7)			(0)					
Hyperchol.									Signific.	
Cétonémie									+ Signific.	3 – (60)*

Tableau XVII: Synthèse des effets secondaires biochimiques survenus lors de l'utilisation des SGLT2-I chez le chat. \* non sign.

## H) Les molécules à effet incrétine

L'effet incrétine décrit initialement la différence de sécrétion d'insuline suite à l'administration orale de glucose comparée à l'administration intraveineuse. En effet, l'administration orale de glucose conduit à une insulïnémie exacerbée par rapport à l'administration intraveineuse de la même quantité de glucose.

La première découverte de l'effet incrétine, chez l'Homme, remonte au début du XX<sup>ème</sup> siècle. Moore et ses associés découvrent en 1906 que l'administration d'un produit issu de la muqueuse duodénale porcine à des patients diabétiques réduit leur glucosurie. Le nom "incrétine" dérive du latin "*increscere*" et n'a été utilisé qu'en 1930 par La Barre et Still. Il a ensuite fallu attendre 1960 et les travaux sur l'immunodosage de l'insuline pour voir des progrès énormes dans la compréhension du mécanisme incrétine et la découverte en 1971 du GIP (Gastric inhibitory Polypeptide). Peu après, le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) est découvert en 1985 (Reusch, Padrutt 2013).

### 1) Le système incrétine

#### a) *Les acteurs du système incrétine*

L'effet incrétine est médié exclusivement par deux hormones peptidiques : le GIP et le GLP-1. Ces deux hormones sont produites par des cellules entérocrines qui détectent la nature et la quantité de nutriments dans le bol alimentaire et sécrètent, en fonction de sa composition, différentes hormones. Cela permet ensuite aux organes impliqués dans la digestion et le métabolisme énergétique (encéphale, foie, pancréas) de maintenir l'homéostasie suite à ces nouveaux apports.

Le GLP-1 est produit par les cellules L situées majoritairement dans le côlon et l'iléon avec un gradient négatif en remontant du côlon jusqu'au duodénum. Le GIP est produit par les cellules K qui sont, chez la plupart des espèces, présentes majoritairement dans le duodénum avec un gradient décroissant vers l'iléon. Elles sont présentes en toute petite quantité dans le gros intestin humain mais pas du tout chez le chien ou le rat. Chez le chat, il n'y a pas gradient dans la répartition des cellules K dans le petit intestin et elles sont présentes en quantité plus importante dans le gros intestin par rapport aux autres espèces (Gilor et al. 2013).

La sécrétion de GLP-1 est biphasique et varie en fonction des espèces, du bol alimentaire et de sa composition : chez le chat, les lipides, glucides et AA ont un effet similaire sur la sécrétion de GLP-1 (Gilor 2019). Dans cette espèce, les lipides sont plus puissants que les acides aminés pour stimuler la sécrétion de GIP mais l'administration orale de glucides simples ne semble pas modifier la sécrétion de GIP ; tandis que chez l'Homme, l'hyperosmolarité liée au glucose au niveau duodénal est le principal mécanisme en cause dans la sécrétion de GIP (Gilor 2019; Gonzatti et al. 2023).

Les deux peptides sont dégradés par deux enzymes, la Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) et l'endopeptidase neutre 24.11 (NEP-24.11) au niveau systémique car les deux sont présentes dans tout l'organisme. La DPP-4 est une aminopeptidase ubiquitaire transmembranaire présente sur les cellules de nombreux tissus : foie, poumons, reins, bordure en brosse des entérocytes, à la surface des cellules endothéliales et sur les lymphocytes. Le domaine extracellulaire de cette endopeptidase peut être clivé

et ensuite circuler dans le plasma sous forme active. La DPP-4 clive ainsi de nombreux peptides : des neuropeptides, des cytokines et des hormones gastrointestinales comme le GIP et GLP-1. (Drucker, Nauck 2006). Le GIP et le GLP-1 possèdent ainsi une faible demi-vie : respectivement 5 et 1 à 2 minutes dans le compartiment sanguin. *Ainsi, les inhibiteurs des DPP-4 sont aussi une classe de thérapeutique utilisée pour leur effet pro-incréatine chez l'Homme dans la gestion du diabète de type 2* (Gilor 2019).

#### *b) Voies d'action du GLP-1 et GIP*

Le GIP comme le GLP-1 exercent leur action par l'intermédiaire de récepteurs couplés à des protéines G. Le récepteur au GIP est exprimé majoritairement dans les cellules  $\beta$  pancréatiques mais également dans le TAB et le système nerveux central (SNC). Le récepteur au GLP-1 (GLP1R) est exprimé dans les cellules alpha ( $\alpha$ ) et  $\beta$  pancréatiques et dans de nombreux tissus périphériques (SNC et SNP, le cœur, les reins, les poumons et le tractus digestif) (Holst, Vilsbøll, Deacon 2009).

#### **Le GLP-1**

##### Effets sur les cellules $\beta$

Au niveau pancréatique, le GLP-1 se fixe sur son récepteur entraînant ainsi une augmentation rapide de la concentration cellulaire en AMPc puis secondairement en  $Ca^{2+}$ . Cette dépolarisation entraîne alors une exocytose des stocks d'insuline. Ce mécanisme est indépendant de la glycémie.

En plus de cet effet rapide sur la circulation sanguine en insuline, le GLP-1 va, par l'activation de la protéine kinase A (PKA), induire la transcription du gène codant pour la pro-insuline et permettre de reconstituer le stock intracellulaire pour une action à moyen terme (Holst, Vilsbøll, Deacon 2009; Reusch, Padrucci 2013).

Sur le long terme, le GLP-1 joue un rôle dans l'expansion du pool de cellules  $\beta$  pancréatiques en favorisant la différenciation des cellules canalaire pancréatiques en cellules  $\beta$  et en stimulant leur prolifération, toujours par l'intermédiaire de la PKA. Enfin, il inhibe les mécanismes d'apoptose médiés par la dexaméthasone, la glucotoxicité, ou par la lipotoxicité chez l'Homme (Gilor 2019; Holst, Vilsbøll, Deacon 2009).

##### Effet sur les cellules alpha ( $\alpha$ )

Le GLP-1 possède aussi un effet sur les cellules  $\alpha$  pancréatiques en inhibant la synthèse de glucagon. Le mode d'action sur les cellules  $\alpha$  est dépendant de la glycémie et n'interfère pas significativement sur le mécanisme régulateur mis en place par l'organisme lors d'hypoglycémie. Ainsi, même en présence de fortes concentrations sériques en GLP-1, l'organisme est capable de répondre de façon adéquate à une hypoglycémie (Gonzatti et al. 2023; Nauck et al. 2002).

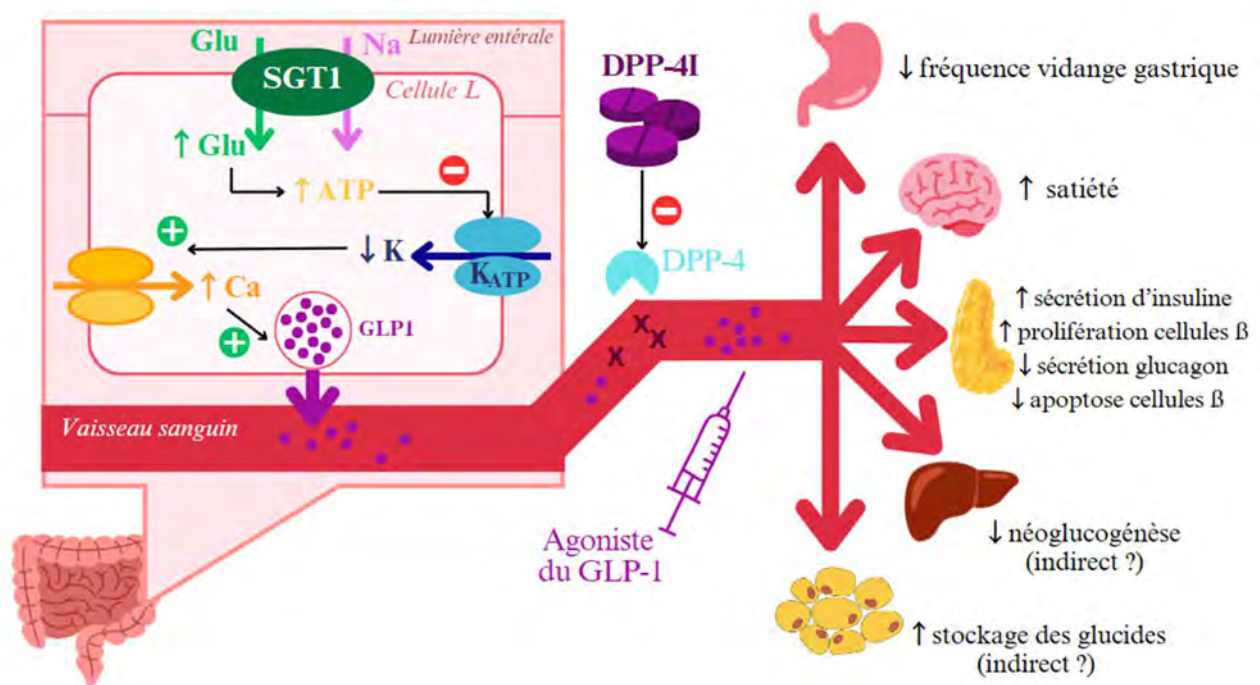


## Effets sur la satiété et la perte de poids

Le GLP-1 permet de réguler l'appétit par l'intermédiaire de ses nombreux récepteurs au niveau de différents noyaux impliqués dans la régulation de la faim dans le tronc cérébral (Gilor 2019).

En plus de cet effet nerveux central, le GLP-1 augmente la fréquence de la vidange gastrique. Ces différents effets sur la satiété contribuent à la perte de poids observée chez les individus qui reçoivent des GLP-1 agonistes.

Le GLP-1 présente de nombreux effets bénéfiques tels qu'exposés ci-dessus. Ainsi des analogues des GLP-1 ont progressivement été développés. Ces mimétiques ont été synthétisés pour résister à la dégradation par la DPP-4. Ce sont pour la plupart des peptides, ce qui rend difficile leur administration per-os. Ils sont donc destinés à une administration sous-cutanée.



**Figure 10 :** Schéma présentant le mécanisme d'action du GLP-1 et de ses agonistes sur le métabolisme glucidique. D'après Drucker et al. 2006 ; Model et al., 2022 ; Reusch et al., 2013.  
*DPP-4I : Inhibiteurs de la DPP-4 / SGT1 : co transporteur sodium-glucose type 1*

## **Le GIP**

### Effet sur les cellules bêta

Les effets du GIP sur les cellules  $\beta$  pancréatiques sont similaires à ceux des GLP-1.

### Effet sur les cellules alpha

Contrairement au GLP-1, le GIP entraîne une stimulation de la synthèse et de la sécrétion de glucagon par le pancréas (Holst, Vilsbøll, Deacon 2009).

### Effet central

Le GIP ne semble pas posséder d'effets centraux à la lumière des différentes données consultées.

Cependant, le GIP favorise la prise en poids par un effet périphérique. Ainsi, le GIP sensibilise le TAB à l'insuline ce qui stimule le stockage des lipides et la prise de poids (Gilor 2019). De ce fait, le GIP a longtemps été laissé de côté. Une autre raison est la réelle baisse de sensibilité des cellules  $\beta$  au GIP dans un contexte de DS tandis que le GLP-1 semble garder une relative efficacité (Holst, Vilsbøll, Deacon 2009). Aujourd'hui il semblerait que certains effets du GIP pourraient être utilisés dans la prise en charge du diabète mais il n'existe jusqu'alors aucun médicament disponible (Gilor 2019).

***L'effet incrétine a également été mis en évidence chez le chat avec cependant quelques différences significatives avec les observations faites en médecine humaine*** (Gilor, Graves, Gilor, Ridge, Weng, et al. 2011). Ainsi, l'effet insulino-trope médié par l'administration orale de glucose semble diminué chez le chat par rapport aux autres espèces étudiées à ce jour. Plus significatif encore : la sécrétion de GIP ne semble pas influencée par le glucose intestinal. Le rôle des acides-aminés et des lipides sur la sécrétion de GLP-1 semble au contraire similaire à celui mis en évidence auparavant chez les autres espèces (Reusch, Padruitt 2013).

Plusieurs molécules ont ainsi été développées en médecine humaine puis testées chez le chat pour certaines d'entre elles. Rappelons que contrairement aux autres substances hypoglycémiantes présentées, les molécules à effet incrétine sont des hormones peptidiques qui se prêtent mal à une présentation orale et sont administrées sous forme injectable.

## 2) Les agonistes du récepteur au GLP-1 (GLP1-R)

### a) Exénatide

L'exénatide est un produit de synthèse dérivé de l'exendine-4. L'exendine-4 a été découverte dans le cadre de la recherche de peptides biologiquement actifs dans le venin de lézards. Il s'avère que l'exendine-4 partage environ 50% de sa séquence d'acides aminés avec le GLP-1.

#### i. Pharmacocinétique

L'exénatide est un acide aminé de synthèse possédant 37% d'homologie avec le GLP-1. Ces propriétés lui confèrent une meilleure résistance à la dégradation par la DPP-4. Ainsi chez l'Homme, l'exénatide possède une demi-vie approximative de 2.5 à 4 heures après une injection sous-cutanée ce qui lui confère une durée d'action biologique d'environ 8 heures (Gilor 2019; Reusch, Padrutt 2013). Il est administré deux fois par jour, avant le petit-déjeuner et le dîner chez les patients diabétiques (Reusch, Padrutt 2013).

Chez le chat, il a été prouvé que la demi-vie de l'exénatide était bien plus courte : elle est estimée à 20 minutes post injection sous-cutanée (Gilor, Graves, Gilor, Ridge, Rick 2011).

#### ii. Efficacité

- **Chez l'Homme,**

Les agonistes du GLP-1R et les inhibiteurs de la DPP-4 sont des molécules très utilisées dans la prise en charge du diabète de type 2. Elles augmentent la sécrétion d'insuline de manière dépendante du glucose et réduisent à la fois l'hyperglycémie postprandiale et la sécrétion de glucagon. Elles permettent également de retarder la vidange gastrique, réduisent l'appétit et induisent une perte de poids. Il a été prouvé que les molécules à effet incrétine et les inhibiteurs de la DPP-4 ont un rôle bénéfique sur la pression artérielle, la survenue de complications cardiaque et rénales (Reusch, Padrutt 2013).

Ainsi, l'utilisation de l'exénatide a été associée à une diminution significative de l'HbA1c chez le patient diabétique. De même, un modèle d'homéostasie des cellules  $\beta$  a permis d'objectiver l'augmentation des capacités fonctionnelles des cellules  $\beta$  suite au traitement à l'exénatide chez l'Homme (Buse et al. 2007). Ces effets sont rapportés à la fois en association avec d'autres molécules hypoglycémiantes (metformine, sulfamides hypoglycémiantes ou thiazolidinédiones) et en monothérapie (Reusch, Padrutt 2013).

- **Chez le chat**

Trois études ont examiné l'effet de l'exénatide sur des chats sains à des doses allant de 0.2 à 2 µg/kg. Les injections ont permis d'augmenter significativement la sécrétion d'insuline notamment postprandiale, ce qui était attendu connaissant le mode d'action de cette molécule. Plus surprenant en revanche, les doses de 0.2 à 1µg/kg ont provoqué une augmentation du glucagon plasmatique postprandiale suite à un protocole d'injections BID pendant 5 jours. Avec une dose de 2 µg/kg suivant le même protocole, le glucagon a finalement diminué chez ces chats (Padrutt et al. 2015). Malgré les effets sur la sécrétion d'insuline, aucune de ces études n'a permis d'améliorer la tolérance au glucose ou de diminuer significativement la glycémie (Padrutt et al. 2015; Seyfert, Maxwell, Payton 2012; Gilor, Graves, Gilor, Ridge, Rick 2011).

Lorsqu'il a été testé sur 12 semaines à 1 µg/kg chez 12 chats obèses mais en bonne santé par ailleurs, l'exénatide n'a pas eu d'effet insulinothérapeutique ni d'effet sur la glycémie ou sur la tolérance au glucose mesurée lors d'IVGTT (Hoelmkjaer et al. 2016). Une limite concernant le résultat de cette étude est que les mesures de cet IVGTT ont été réalisées 3 heures après injection d'exénatide. Or il a été prouvé que la demi-vie de cette molécule chez le chat est de 20 minutes environ. Ainsi, il est possible qu'avec un tel protocole, l'effet de l'exénatide sur la tolérance au glucose n'ait pas été observé bien qu'il se soit produit plus tôt (Hoelmkjaer et al. 2016).

Une seule étude a évalué l'effet de ce produit chez des chats diabétiques, en comparant l'effet de l'exénatide versus un placebo chez des sujets diabétiques recevant par ailleurs de l'insuline glargine. Les résultats ont objectivé une diminution significative de la dose d'insuline reçue par les animaux en bithérapie, ce qui est en faveur d'un rôle de l'exénatide dans le meilleur contrôle glycémique. Cependant, cette diminution de dose n'a pas été associée à une différence significative de glycémie ou de fructosaminémie entre les deux groupes. Les chats traités à l'exénatide ont également initié une perte de poids là où les chats sous glargine seule ont eu tendance à prendre du poids. (Scuderi et al. 2018).

La perte de poids semble d'ailleurs être un effet fréquemment observé dans différentes études incluant des chats traités à l'exénatide. L'exénatide a entraîné une perte de poids de  $7.0 \pm 4.9\%$  en 28j chez des chats sains, dans l'étude de Seyfert et al. (Seyfert, Maxwell, Payton 2012). De même, une perte de poids moyenne de 5.1% a été objectivée pour les chats obèses sous exénatide, contre 3.2% pour les animaux du groupe placebo, par Hoelmkjaer et al., bien que cette réduction de poids ne soit pas significative (Hoelmkjaer et al. 2016). D'autres études n'ont pas révélé de perte de poids (Padrutt et al. 2015).

Finalement, l'exénatide, même à des doses importantes, semble plus associé à une perte de poids qu'à un réel effet insulinothérapeutique chez le chat. Les recommandations actuelles concernant la prise en charge du DS félin combine une insulinothérapie et un régime riche en protéines et pauvre en glucides. L'insulinothérapie étant généralement associée à une prise de poids chez les chats et la prise de poids favorisant l'insulinorésistance, l'utilisation de l'exénatide pourrait permettre un contrôle du statut pondéral des animaux obèses et favoriser un meilleur contrôle de leur DS. Cependant, de plus amples études, notamment sur des chats diabétiques, sont à ce jour nécessaires (Scuderi et al. 2018).

*Il est important de comprendre que le traitement à base de molécules incrétines dépend de la capacité résiduelle des cellules  $\beta$ . Chez l'Homme, le diabète de type 2 est souvent diagnostiqué précocement, ce qui n'est pas le cas chez le chat : dans l'espèce féline, une glucotoxicité et une dysfonction des cellules  $\beta$  sont souvent présentes au moment du diagnostic et l'efficacité des TNI pourrait être inconstante. Un intérêt de cette thérapie pourrait être l'effet protecteur du GLP-1 sur les cellules  $\beta$  (anti-apoptotique, favorisant la différenciation et la prolifération cellulaire) mais celui-ci n'a pas encore été prouvé chez le chat. (Reinhart, Graves 2023).*

### iii. Effets secondaires

En médecine humaine, l'exénatide est associé à des effets secondaires qualifiés de minimes permettant une grande sûreté d'utilisation. Les effets indésirables sont majoritairement d'ordre digestif avec de la nausée (environ 50% des cas), plus rarement des vomissements ou de la diarrhée. La plupart de ces effets secondaires sont temporaires, ne surviennent que pendant les 2 premiers mois de traitement et semblent dose-dépendants (Holst, Madsbad, Schmitz 2010; Reusch, Padruitt 2013). Quelques rares hypoglycémies ont été mises en évidence, mais les hypoglycémies « cliniques » nécessitant un traitement médical ont été observées dans le cadre de polythérapies (association avec un autre agent hypoglycémiant) (Amori, Lau, Pittas 2007). Les interruptions de traitements liées aux effets secondaires sont décrites comme étant rares (Holst, Madsbad, Schmitz 2010).

Certaines études ont suspecté le rôle de l'exénatide dans l'augmentation de la survenue de pancréatites et de cancers de la thyroïde. Cela a conduit la FDA à publier un avertissement. A ce jour, aucune relation n'a cependant été établie et les nombreuses études réalisées depuis tendent à réfuter cette implication (Gilor 2019; Reinhart, Graves 2023).

Chez le chat, le traitement à l'exénatide conduit majoritairement à des désordres digestifs tels que de la nausée, des vomissements, voire de la diarrhée. En monothérapie, il ne semble induire des hypoglycémies que dans de rares cas. Une prévalence d'hypoglycémies sub-cliniques élevée (62.5%) a été objectivée par une unique étude dans laquelle l'exénatide était administré en association avec de l'insuline glargine (cf tableau suivant).

Un suivi des « paramètres » pancréatiques est toutefois recommandé lors de prise en charge d'un chat par l'exénatide et à plus forte raison en cas d'apparition de signes cliniques digestifs.

	(Gilor, Graves, Gilor, Ridge, Rick 2011) – Exénatide 1 µg/kg SC (injection unique)	(Padrutt et al. 2015) – Exénatide 0.2, à 2 µg/kg SC BID (5 jours)	(Seyfert, Maxwell, Payton 2012) – Exénatide 0.1, 0.24, 1 µg/kg SC BID	(Hoelmkjaer et al. 2016) – Exénatide 0.5 µg/kg à 1 µg/kg SC BID (12 semaines)	(Scuderi et al. 2018) – Exénatide (± insuline glargine) 1 µg/kg SC BID (6 semaines)
Effet indésirable	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)	Nombre - (%)
Nausée	0 – (0%)	1 – (11%)	0 – (0%)	1 – (17%)	0 – (0%)
Vomissements	0 – (0%)	1 – (11%)	0 – (0%)	1 - (17%)	0 – (0%)
Anorexie/dysorexie*	0 – (0%)	0 – (0%)	0 – (0%)	0 – (0%)	2 – (25%)
Faiblesse	0 – (0%)	0 – (0%)	0 – (0%)	0 – (0%)	1 – (12.5%)
Diarrhée	0 – (0%)	2 – (22%)	0 – (0%)	1** - (17%)	0 – (0%)
Hypoglycémie sub-clinique	1 – (11%)	0 – (0%)	0 – (0%)	1 – (17%)	5 – (62.5%)
Hypoglycémie clinique	0 – (0%)	0 – (0%)	0 – (0%)		1 – (12.5%)
Réaction au point d'injection	0 – (0%)	0 – (0%)	0 – (0%)	0 – (0%)	0 – (0%)
Augmentation des PLI			1 – (11%)	0 – (0%)	

Tableau XVIII : Synthèse des effets secondaires de l'exénatide dans les différentes études cliniques chez le chat.

#### iv. Posologies recommandées

Une dose de 2µg/kg a été proposée chez le chat. Cependant, la dose de 1µg/kg ne serait pas associée à des effets insulinothropes moins importants. Considérant que l'apparition des signes cliniques digestifs semble dose-dépendante, la dose de 1 µg/kg semble plus appropriée.

#### v. Médicaments disponibles

Le médicament contenant de l'exénatide disponible dans la pharmacopée française est présenté en annexe 6 en fin de ce document.

## *b) Exénatide à libération prolongée (LP)*

L'Exénatide LP correspond à une suspension de microsphères de polyactide et glycolide (polymère biocompatible et dégradable) contenant 3% d'exendine-4. Cette formulation à effet retardé a permis de contrôler la glycémie de modèles diabétiques de rats (rats Zucker) pendant plus de 28 jours après une unique injection sous-cutanée. D'autres molécules sont à l'étude notamment des protéines recombinantes GLP-1-Albumine. (Drucker, Nauck 2006).

### *i. Pharmacocinétique*

**Chez l'Homme**, la forme « Extended Release » ou à Libération Prolongée (LP) a été mise sur le marché avec une durée d'action post-injection étendue. Les études pharmacologiques mettent en évidence un maintien de la concentration plasmatique à la concentration efficace de 50 pg/mL pendant plus de 60 jours après une injection unique à dose de 5, 7 et 10 mg (Fineman et al. 2011). Cette substance est ainsi utilisée sous forme d'injections sous-cutanées hebdomadaires (contre deux injections par jour avec l'exénatide courte-action)

**Chez le chat** les concentrations sériques moyennes augmentent dans les valeurs décrites comme thérapeutiques chez l'Homme au bout de 3 semaines post injection. Avant cela, un premier pic sanguin d'exénatide est détectable dès 1 heure post-injection, probablement lié à la fraction libre injectée. Cette concentration en exénatide atteint un second pic à 4 semaines post-injection et diminue ensuite pour se confondre avec les valeurs basales dès 6 semaines post injection (Rudinsky et al. 2015).

### *ii. Efficacité*

**Chez l'Homme**, l'exénatide LP (Ex-LP) a été associé à un meilleur contrôle de la glycémie sans risque accru d'hypoglycémie chez les patients diabétiques, par rapport à l'exénatide à action brève. Contrairement à l'exénatide qui ne permet qu'une diminution de la glycémie postprandiale, l'Ex-LP s'accompagne d'une diminution de la glycémie à jeun (Diamant et al. 2012).

L'Ex-LP s'est montré plus efficace que la sitagliptine et que l'insuline glargine dans la diminution de l'HbA1c et donc dans le contrôle glycémique chez des patients humains diabétiques (Reusch, Padruitt 2013).

Concernant les effets sur la masse corporelle, l'Ex-LP semble aussi efficace dans la perte de poids que ne l'est l'exénatide à action brève (Gilor 2019).

**Chez le chat**, quatre études ont été menées avec de l'exénatide LP. La première, conduite par Rudinsky et Al a testé la tolérance au glucose, la glycémie et la concentration sanguine en insuline et en glucagon chez 6 chats sains pendant 12 semaines suivant une injection sous-cutanée de 0.13 mg/kg d'exénatide LP. Ont été mises en évidence une diminution de la glycémie à jeun (comparable à ce

qui observé chez l'Homme), une plus grande tolérance au glucose (avec une amélioration de 34% de celle-ci), une augmentation de l'insulinémie de 36.5% et une diminution du glucagon sanguin de 4.7% comparée aux valeurs basales pré-injection. Cette augmentation de l'insuline et cette diminution du glucagon sont dépendantes du glucose. Ces paramètres ont été évalués durant un test de clamp glycémique (Rudinsky et al. 2015).

La deuxième étude a porté sur 30 chats nouvellement diagnostiqués diabétiques, traités avec de l'insuline glargine, associée, en fonction du groupe, à de l'Ex-LP à la dose de 200 µg/kg une fois par semaine ou à un placebo (saline 0.9%). Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'effet de l'exénatide sur le poids, le contrôle glycémique et le taux de rémission chez des chats diabétiques recevant de l'insuline glargine. Finalement, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes après les 16 semaines de traitement, concernant la fructosaminémie, la glycémie, les doses d'insuline requises, ou le taux de rémission. Les auteurs décrivent tout de même une tendance à un meilleur contrôle glycémique d'environ 30% et une amélioration du taux de rémission d'environ 20% pour les chats traités conjointement par l'insuline glargine et l'exénatide (Riederer et al. 2016).

Une stabilisation du poids corporel a été mise en évidence chez les individus recevant de l'Ex-LP tandis qu'une prise de poids significative a été rapportée dans le groupe placebo. Ces données sont en accord avec les observations faites sur les effets de l'exénatide dans les précédentes études (Riederer et al. 2016).

Les résultats concernant le contrôle glycémique semblent décevants car ne décrivent pas ou peu d'efficacité de l'Ex-LP chez le chat diabétique. Peut-être qu'une part non négligeable des chats de cette étude n'ont bénéficié que d'un diagnostic tardif de leur DS, et disposait d'une réserve de cellules β fonctionnelles insuffisante pour que les molécules incrétines soit efficaces. D'autres hypothèses expliquant le peu d'efficacité des GLP-1 agonistes incluent la co-existence d'une pancréatite ou d'un hypersomatotropisme chez les chats testés (Gilor 2019). Ces deux affections sont en effet impliquées dans l'insulinorésistance.

La troisième étude a, elle aussi, étudié l'effet de l'exénatide chez des chats diabétiques recevant une insulinothérapie et une alimentation adaptée, associées avec soit un placebo soit un traitement à l'Ex-LP. Ce dernier avait pour objectif plus précis de quantifier l'effet de l'exénatide sur la variabilité glucidique (VG). Ce concept de variabilité glucidique a déjà été explicité précédemment. C'est un indicateur du contrôle glycémique en diabétologie humaine et un facteur de risque dans la survenue de complications telles que l'hypoglycémie. Dans cette troisième étude, la VG a été appréciée en mesurant la dispersion des valeurs de glycémie recueillies autour de la moyenne, par lecture de courbes de glycémie. Le traitement à l'exénatide a ainsi permis d'obtenir une moins grande VG par rapport aux animaux sous insulinothérapie et régime seuls. De même, à plusieurs points de contrôle durant l'étude, les animaux sous exénatide avaient des glycémies significativement plus basses que celles du groupe contrôle. Les glycémies plus basses ont également été corrélées avec de plus forts taux de rémission. Finalement, à la dose de 200µg/kg testée dans cette étude, l'Ex-LP semble permettre un meilleur contrôle glycémique chez des animaux sous insulinothérapie et régime alimentaire spécifique. Un résultat surprenant est que l'incidence d'hypoglycémie a été la même entre les deux groupes étudiés tandis que la VG est censée être corrélée positivement avec la survenue d'hypoglycémie (Krämer et al. 2020).



Enfin, la dernière étude réalisée par Padrutt a permis d'évaluer des doses croissantes d'Ex-LP (40, 100, 200 et 400 µg/kg) chez 3 chats avec réalisation d'un test de réponse au repas 5 jours post injection. Toutes les doses testées ont permis une augmentation de la sécrétion d'insuline lors du test de réponse au repas. L'utilisation de l'Ex-LP est associée à une diminution de l'aire sous la courbe du glucagon sanguin. Par ailleurs, l'effet cumulatif de l'Ex-LP a été testé chez 3 chats à dose de 100µg/kg et 200 µg/kg par injection sous-cutanée hebdomadaire pendant 5 semaines. Cinq jours après la dernière injection, un test de réponse au repas a été réalisé incluant des mesures d'aire sous la courbe de glucose, d'insuline et de glucagon. Les résultats concernant l'utilisation prolongée de l'Ex-LP se sont montrés décevants, avec une absence de différence dans le contrôle de la glycémie avant et après traitement. Une augmentation de la sécrétion d'insuline a été observée chez les animaux traités avec l'Ex-LP par rapport au groupe contrôle, plus marquée avec la dose de 200µg/kg.

### iii. Effets secondaires

Chez l'Homme, l'exénatide-LP permet un meilleur contrôle glycémique que l'exénatide courte-action. Cet effet n'est pas associé à une plus forte prévalence d'hypoglycémie. Les vomissements et la diarrhée semblent apparaître moins fréquemment avec la forme LP. Cependant, les réactions au site d'injections sont plus rapportées avec la forme LP (Blevins et al. 2011; Drucker et al. 2008).

Parmi les chats des différentes études citées ayant reçu de l'Ex-LP, peu d'effets secondaires ont été rapportés attestant de la sûreté d'utilisation de cette molécule. Le petit nombre d'animaux testés (n=30) est cependant à prendre en compte et une analyse menée sur un plus grand nombre d'animaux, sur des protocoles d'administration comparables en termes de dose et de fréquence, est nécessaire afin de valider ces premières observations. Ainsi, ni Rudinsky ni Padrutt n'ont mis en évidence d'effets secondaires lors de leurs protocoles d'injection sous-cutanées hebdomadaires. Au contraire, suite à l'injection unique d'Ex-LP à des doses allant jusqu'à 400µg/kg, deux chats ont présenté des vomissements dont un avec une diarrhée concomitante (Padrutt et al. 2015). On aurait pu s'attendre à de plus amples effets secondaires dans la mesure où des doses similaires à celles testées dans les trois dernières expérimentations sont associées à des troubles digestifs chez l'Homme. La bonne tolérance au traitement relevée dans ces deux articles est sans doute à relier à l'augmentation croissante d'exénatide secondaire à la libération prolongée et graduelle de la molécule. L'augmentation de la concentration sanguine en exénatide progressive et par palier a été associée à une moins grande survenue d'effets indésirables chez l'Homme. De même il a été démontré chez l'Homme que la survenue des effets secondaires était dose dépendante.

Les différents effets secondaires rencontrés dans l'étude de bithérapie associant insuline glargine et exénatide LP sont difficilement imputables à l'exénatide. Une diminution de la prise alimentaire approchant presque la significativité a été observée dans le groupe insuline et exénatide (p value = 0.06) mais, cet effet est attendu, considérant le mode d'action des molécules à effet incrétine. (Riederer et al. 2016)

Aucune réaction au point d'injection n'a été rapportée au cours des différentes expérimentations réalisées chez le chat. Aucune hypoglycémie n'a été rapportée lors de l'utilisation de l'exénatide LP en monothérapie.

#### iv. Posologies recommandées

A ce jour, aucune dose ne peut être recommandée de manière certaine. La dose de 100 à 200 µg/kg semble associée à la fois à une augmentation de l'insulinémie significative et à une bonne sûreté d'action. La dose de 400µg/kg semble quant à elle associée à plus d'effets secondaires. (Riederer et al. 2016; Padrutt et al. 2015; Rudinsky et al. 2015).

Des études avec des effectifs plus importants de chats diabétiques sont nécessaires mais l'exénatide LP semble être un traitement prometteur en polythérapie : en complément de l'insuline et du régime riche en protéines et pauvre en carbohydrates.

#### v. Médicaments disponibles

L'exénatide LP était jusqu'à récemment disponible en France sous la nom déposé BYDUREON ® NDH mais ne l'est plus depuis fin 2022 (Vidal).

#### c) *Liraglutide*

##### i. Pharmacocinétique

Le liraglutide est un analogue de synthèse du GLP-1 qui est partiellement résistant à la peptidase DPP-4. Le liraglutide diffère de la séquence aminée du GLP-1 par la substitution de la Lysine[34] en Arginine et de l'addition d'un acide gras libre (16-C) sur la Lysine[26]. Ces différentes modifications permettent une fixation non-covalente du liraglutide à l'albumine dans la circulation et augmentent sa demi-vie jusqu'à 10-14h après une injection sous-cutanée chez l'Homme. (Drucker, Nauck 2006) La demi-vie observée chez le chat est comparable (Hall et al. 2015).

##### ii. Efficacité

Le liraglutide s'est montré efficace et sûr dans l'amélioration du contrôle glycémique dans les différentes études menées en médecine humaine. Il est associé à une amélioration de la fonction cellulaire β pancréatique et de la perte de poids, une diminution de la pression artérielle et de la triglycéridémie, avec un risque minime d'hypoglycémie lorsqu'il est utilisé en monothérapie ou avec un autre agent hypoglycémiant (Reusch, Padrutt 2013). Le liraglutide à administration quotidienne a été comparé à l'exénatide à libération immédiate (administration biquotidienne) et prolongée

(administration hebdomadaire) et s'est révélé plus efficace que ces deux molécules dans le contrôle de la glycémie.

Le liraglutide a été testé chez le chat sain et a été associé à une diminution du glucagon sanguin et une augmentation de la sécrétion d'insuline (suite à un test de tolérance au glucose IV et des tests de réponse à un repas). Cependant, le liraglutide n'a pas été associé à une diminution de la glycémie à jeun (Hall et al. 2015).

### iii. Effets secondaires

Les différentes études s'accordent à indiquer que le liraglutide est une molécule sûre. Chez l'Homme, elle serait mieux tolérée que l'exénatide mais provoquerait plus de nausées, de vomissements et de diarrhées que l'exénatide LP. Les propriétés hydrophobes conférées par la chaîne d'acide gras du liraglutide pourraient expliquer un meilleur passage de la barrière hémato-méningée et ainsi plus de signes centraux (nausée et vomissement). (Gilor 2019).

Chez le chat, l'injection de 0.6 mg/chat SID de liraglutide sur 7 jours (soit une dose moyenne d'environ 0.11 mg/kg) a provoqué la survenue de vomissements ou de diarrhées chez 7 des 8 animaux de l'étude (87.5%). De plus, tous ces chats ont vu leur appétit diminuer, avec une anorexie totale chez un des chats qui a été retiré de l'étude après une anorexie prolongée de 48 heures. Cette anorexie s'est accompagnée d'une perte de poids de près de 9% en 2 semaines (Hall et al. 2015).

### iv. Posologies recommandées

Bien que le liraglutide ait été jugé plus efficace chez l'Homme que l'exénatide LP, un tel résultat n'est pas mis en évidence chez le chat. Le liraglutide n'a, de plus, été testé que sur un nombre très limité d'animaux sains (n=8) et pendant 14 jours. ***Considérant l'effet anorexigène de cette molécule et la perte de poids secondaire chez les animaux traités, il apparaît peu probable que la forme existante du liraglutide trouve une indication dans la prise en charge du DS chez le chat.*** Son effet pourrait possiblement être mis à profit dans la prise en charge de l'animal obèse, avec une fréquence d'admission réduite à une fois tous les deux jours ou deux fois par semaine pour permettre une perte de poids progressive et réduire les coûts pour le propriétaire. Des investigations complémentaires sont nécessaires. (Gilor 2019; Hall et al. 2015).

### v. Médicaments disponibles

Les médicaments contenant du liraglutide disponibles dans la pharmacopée française sont présentés en annexe 7 en fin de ce document.

#### d) *Albiglutide, dulaglutide et sémaglutide*

##### i. Présentation générale

**L'albiglutide et le dulaglutide** sont deux protéines de fusion du GLP-1. Du fait de leur grande taille, leur absorption est ralentie au niveau du site d'injection sous-cutané, leur dégradation par la DPP-4 est réduite ; la clairance rénale est diminuée ce qui allonge leur demi-vie. L'albiglutide est composée de deux molécules de GLP-1 fusionnées à une molécule d'albumine humaine tandis que pour le dulaglutide, les deux molécules de GLP-1 sont fusionnées avec un fragment Fc (Gilor 2019).

**Le sémaglutide** possède une structure proche de la liraglutide avec 2 molécules de GLP-1 fusionnées avec une molécule d'albumine. Cependant dans le cas du sémaglutide, la liaison covalente est plus forte et permet une meilleure résistance à l'action de la DPP-4. Cette molécule est disponible à la fois sous forme injectable et sous forme orale (RUBELSUS ® NDH) ce qui en fait la première molécule incrétine orale. Cette avancée majeure est rendue possible par une formulation mélangeant le sémaglutide avec un composé stimulant son absorption. Ce dernier protège le composé d'intérêt de la dégradation et facilite son transport à travers la muqueuse gastrique (Reinhart, Graves 2023)

##### ii. Efficacité

Chez l'Homme, l'albiglutide et le dulaglutide ont été associés à une amélioration de la glycémie tant à jeun qu'en postprandial, à une stimulation de l'insuline dépendante du glucose et une inhibition de la prise alimentaire avec retard de la vidange gastrique. L'albiglutide a été testé en injection bihebdomadaire et mensuelle et a montré une même efficacité avec ces deux fréquences d'administration. L'injection mensuelle a en revanche été associée à des effets indésirables gastro-intestinaux plus fréquents, probablement en lien avec la variation de concentration plasmatique de médicament.

Considérant que les chats semblent mieux tolérer les agonistes du GLP-1R que l'Homme, il paraîtrait intéressant de tester l'effet de ces deux molécules lors de DS dans cette espèce. D'autant que leur demi-vie de 6-8 jours pour l'albiglutide et de 5 jours pour le dulaglutide, en font de très bon candidats pour un traitement longue action, ce qui permettrait à la fois d'améliorer le confort de vie des animaux mais également celui des propriétaires (Rosenstock et al. 2009; Gilor 2019). Le sémaglutide pourrait aussi être prometteur dans la prise en charge du diabète félin par son effet insulino-trope dépendant des incrétones et sa formulation orale avantageuse. *A ce jour, aucun de ces médicaments n'a été étudié chez le chat.*

##### iii. Médicaments disponibles

Les médicaments contenant du dulaglutide ou sémaglutide disponibles dans la pharmacopée française sont présentés en annexe 8 en fin de ce document.

Le [Gln28]exénatide et le dispositif sous-cutané OKV-119, deux nouveaux systèmes d'exénatide à libération prolongée, ont récemment été testés chez le chat pour évaluer leur pharmacocinétique et leur efficacité dans la prise en charge du DS félin.

Le [Gln28]exénatide est un hydrogel composé de microscopiques sphères d'environ 40µm formant un polymère. L'exénatide contenue dans le polymère injecté par voie sous-cutanée est relarguée lentement dans la circulation générale. L'étude chez le chat a permis de mettre en évidence qu'une injection mensuelle serait suffisante pour permettre une augmentation de GLP-1 et d'insuline aussi importante qu'une administration d'exénatide classique sous-cutanée quotidienne. Dans cette étude, bien que l'administration de [Gln28]exénatide soit associée à une augmentation de GLP-1 sanguin et d'insuline, aucune différence de glycémie n'a été mise en évidence par rapport au groupe contrôle (Schneider et al. 2020).

Le dispositif OKV-119 est un dispositif composé de titane et de silicone permettant, après une injection par voie sous-cutanée, de relarguer régulièrement des petites quantités d'une drogue contenue dans un réservoir. La quantité relarguée par le dispositif est modulable et dépend de la largeur calibrée de nanopores présents à l'interface entre le patient et le réservoir. Testé chez le chat avec de l'exénatide, les individus implantés ont montré une bonne tolérance. L'exénatide plasmatique a ainsi pu être dosée pendant 35 jours au-dessus des seuils de détectabilité suite à l'implantation. Cependant, seul l'effet sur la perte de masse corporelle a été testé à ce stade (Klotsman et al. 2021).

***Bien que d'autres études soient nécessaires afin de confirmer l'efficacité et la sûreté d'utilisation de ces dispositifs, ces derniers pourraient s'avérer intéressants car ils permettraient de s'affranchir de la contrainte de l'injection quotidienne.***

### 3) Les inhibiteurs de la DPP-4

La DPP-4 est une protéine transmembranaire ubiquitaire dont l'extrémité C terminale est située en extracellulaire. Cette extrémité C-terminale est constituée d'un domaine alpha-β hydrolase. C'est ce domaine qui vient cliver les peptides. Les inhibiteurs de la DPP-4 se fixent sur le site de clivage et inhibent son action (Gonzatti et al. 2023). Plusieurs molécules existent à ce jour : la vildagliptine, la sitagliptine, la linagliptine et la saxagliptine.

Il a été mis en évidence que l'augmentation de GLP-1 sanguin secondaire au traitement aux inhibiteurs de la DPP-4 était insuffisante pour augmenter la sécrétion d'insuline chez le patient atteints de diabète de type 2. L'efficacité de la DPP-4 sur l'amélioration de la tolérance au glucose et sur l'augmentation de l'insulinémie a été supposée secondaire à d'autres mécanismes : ceux-ci incluraient la stimulation des récepteurs au GLP-1 dans le système nerveux parasympathique au niveau entérique et l'activation des récepteurs au glucose au niveau portal (Reusch, Padruitt 2013).

La DPP-4 possède de nombreux substrats dont des cytokines impliquées dans l'immunité. Actuellement, bien qu'une telle conséquence ait été recherchée, aucune étude n'a mis en évidence d'anomalie de la réaction immunitaire suite à un traitement aux inhibiteurs de la DPP-4 (Reusch, Padruitt 2013)

### a) Pharmacocinétique

En se fixant sur le site de clivage de la DPP-4, enzyme dégradant de nombreux peptides dans le compartiment vasculaire et présente dans différents organes, ses inhibiteurs permettent l'augmentation de la concentration plasmatique de GLP-1 et de GIP en postprandial.

### b) Efficacité

Chez l'Homme, les DPP-4I stimulent la sécrétion d'insuline postprandiale et réduisent le rapport proinsuline/insuline. Ce rapport est en faveur d'une amélioration de la fonction des cellules  $\beta$  déjà décrite dans le cadre de l'utilisation de l'exénatide (Gilor 2019). Il a été rapporté que les différents inhibiteurs de la DPP-4 (DPP4I) avaient une efficacité similaire et pouvaient être utilisés en monothérapie. Cependant, les études font état d'une moins grande efficacité sur le contrôle glycémique et d'une moins grande diminution de l'HbA1c que lors de traitements à base de metformine, de sulfonyles ou même d'exénatide. Enfin, il est décrit qu'ils ont une meilleure efficacité sur la réduction de la glycémie postprandiale que sur la glycémie à jeun (Reusch, Padrutt 2013). En revanche, les DPP4I n'auraient pas le même effet bénéfique que les agonistes du GLP-1 sur la diminution de la pression artérielle.

Dans son étude sur l'effet de doses croissantes de différentes molécules à effet incrétine sur la glycémie de chats sains, Padrutt a testé la sitagliptine aux doses de 1, 3, 5 et 10 mg/kg per-os à raison d'une administration par jour chez trois individus. Ces traitements ont permis d'augmenter la sécrétion d'insuline de 32, 69, 62 et 43% et de diminuer légèrement celle de glucagon de 34, 29, 16 et 22% respectivement. Dans cette étude, la sitagliptine a ainsi été jugée moins efficace que l'exénatide (LP ou à libération brève) pour réguler la glycémie des patients et aucune de ces molécules n'a permis de faire diminuer la glycémie à jeun ou de diminuer l'aire sous la courbe du glucose sanguin lors de tests à la réponse aux repas. Ce résultat était attendu compte tenu de l'efficacité comparée de ces trois molécules chez l'Homme (Padrutt et al. 2015).

Dans l'étude de Nishii réalisée chez 11 chats sains, l'administration de sitagliptine a induit une élévation du GLP-1 sanguin de deux à trois fois en comparaison avec la valeur postprandiale chez les animaux non traités. Cette augmentation est similaire à celle rencontrée chez l'Homme. Aucune augmentation du GIP n'a cependant été objectivée dans cette dernière étude, or la DPP-4 est une enzyme qui clive ces deux peptides dans le compartiment sanguin. D'autres études semblent nécessaires pour clarifier les mécanismes en jeu, mais une diminution de la concentration plasmatique en GIP postprandiale a été rapportée ultérieurement lors d'utilisation de sitagliptine orale à la dose de 4.2 mg/chat chez cinq chats sains (Mori et al. 2016). Cette diminution de la GIP secondaire à un traitement à la sitagliptine chez le chat pourrait expliquer la diminution de la concentration en glucagon postprandiale observée par Nishii et al. Une augmentation de l'insulinémie a, quant à elle, été objectivée dans l'étude de Nishii mais sans variation de la glycémie associée. ***Ainsi, les auteurs ont conclu à une absence d'intérêt de la sitagliptine comme agent hypoglycémiant dans***

la prise en charge du DS chez le chat (Nishii et al. 2014). L'effet hypoglycémiant n'a été mis en évidence que lorsque la sitagliptine a été associée à l'acarbose (Mori et al. 2016).

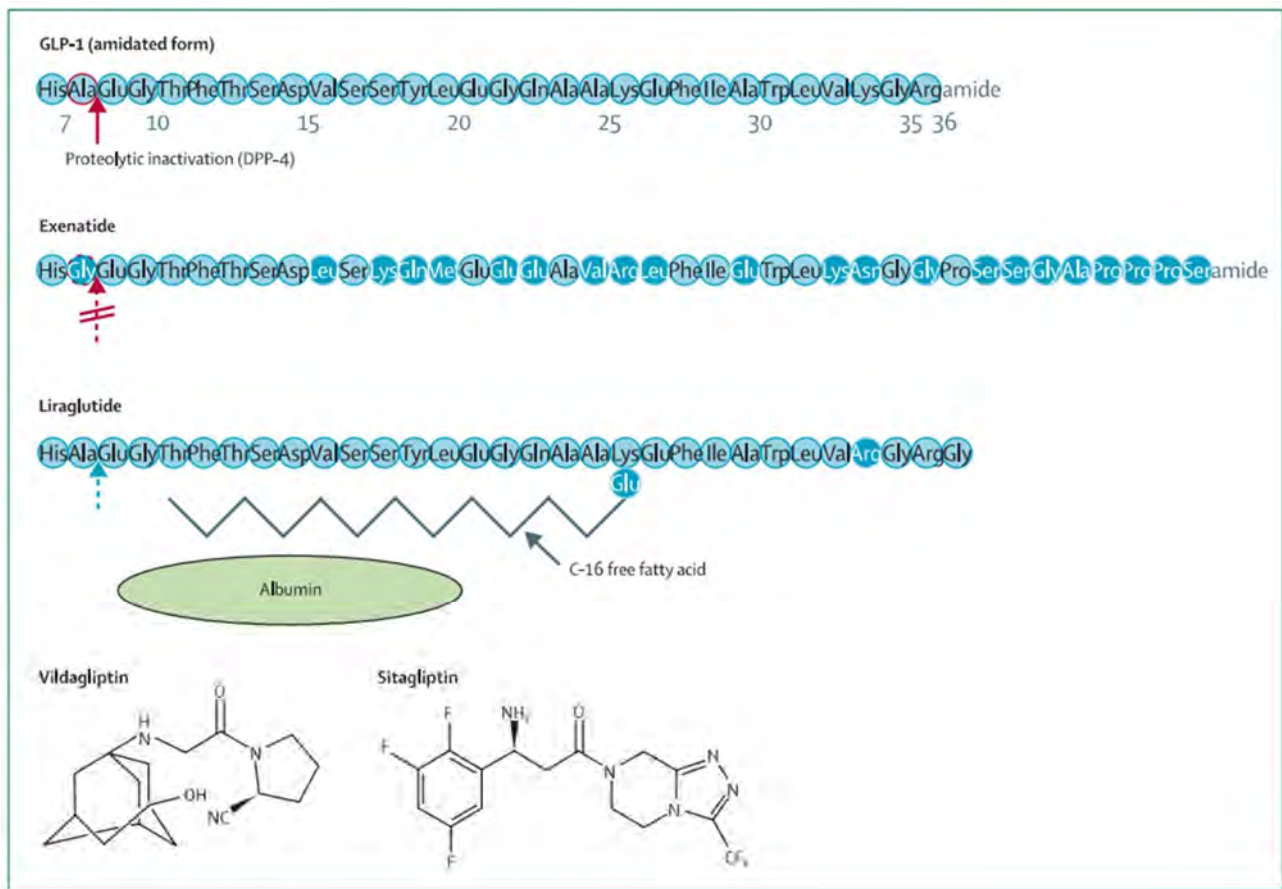


Figure 11 : Schéma présentant la structure moléculaire du GLP-1, de l'exénatide, du liraglutide et des inhibiteurs de la DPP-4. Tiré de *The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes*, Drucker et al. 2006.

### c) Effets secondaires

Les inhibiteurs de la DPP-4 (DPP-4I) ne semblent pas avoir les mêmes effets sur le poids que les agonistes du GLP-1. D'après les différentes études cliniques réalisées sur des milliers de patients humains, les inhibiteurs de la DPP-4 ne causent pas de perte de poids (Reusch, Padrucci 2013) et semblent même associés à une prise de poids chez certains (Gilor 2019). Ils sont associés à un risque augmenté de survenue de nasopharyngite, de pancréatite, d'infection urinaire ou de céphalées. Comparé aux GLP-1R agonistes, les DPP-4I sont associés à moins d'effets secondaires gastro-intestinaux et peu d'hypoglycémies ont été objectivées lors d'utilisation en monothérapie.

Chez le chat, deux épisodes de diarrhées ont été objectivés chez deux des trois chats testés par Padrutt et ses associés. Aucun autre effet secondaire n'a été mis en évidence mais seul un petit nombre de chats sains a été testé sur de courtes périodes d'après les données bibliographiques disponibles.

***Ainsi, l'utilisation de la sitagliptine n'est, à ce jour, pas conseillée dans la prise en charge du DS chez le chat*** (Mori et al. 2016; Padrutt et al. 2015; Nishii et al. 2014).

D'autres perspectives de traitements non insuliniques (TNI) sont actuellement à l'étude. Par exemple, les agonistes GRP119 et GRP120 activeraient les récepteurs d'acides gras libres des cellules L et stimuleraient ainsi leur sécrétion de GLP-1. Ils ne sont pour l'instant pas approuvés par la FDA pour des raisons de toxicité. Des interactions avec le microbiote sont également à l'étude avec de bons résultats chez la souris (Duan, Liu, March 2015; Everard et al. 2011). Enfin, la chirurgie bariatrique est également une option à l'étude dans le cadre de la prise en charge du diabète félin dans la mesure où cette prise en charge permet de bons résultats en médecine humaine avec un effets bénéfique sur le diabète dans plus de 90% des patients avant même la perte de poids. Cependant, les limites quant aux complications de cette intervention sont nombreuses (Gilor 2019).

***A la lumière de toutes ces informations, il apparait que des traitements basés sur l'effet incrétine soient prometteurs chez le chat diabétique. Parmi eux, l'exénatide LP est celle qui a montré les meilleurs résultats en termes de contrôle glycémique, de tolérabilité et de praticité d'emploi chez le chat. L'utilisation de ces médicaments en complément de l'insulinothérapie pourraient permettre un meilleur contrôle de la maladie chez les chats les plus instables. De même, les innovations quant à la durée d'action et la disponibilité de ces molécules pourraient permettre une prise en charge plus pratique que l'injection quotidienne ou hebdomadaire, améliorant ainsi le confort de vie des propriétaires et de leurs compagnons.***



### III. Les thérapies médicales non-insuliniques dans la prise en charge du diabète sucré du chat : enquête auprès de 121 cliniciens français.

#### A) Objectifs de l'enquête

##### 1) Contexte de l'étude

Les recommandations thérapeutiques concernant le DS du chat incluent une insulinothérapie et un régime alimentaire adapté. Ainsi, les médicaments hypoglycémisants, anti-diabétiques à administrer par voie orale (ADO pour « anti-diabétiques oraux ») ou molécules à effet incrétine, bien que très utilisés en médecine humaine dans le diabète de type 2, ne font pas partie des molécules recommandées dans les consensus édités (Behrend et al. 2018). Pourtant, l'insulinothérapie constitue un véritable défi pour le praticien comme le propriétaire : elle nécessite un suivi rigoureux, souvent complexe et coûteux, et les défauts d'observance voire les abandons de traitement sont fréquents...

A l'inverse, les ADO ne nécessitent pas d'injections quotidiennes. Ce type de traitement faciliterait l'adhésion des propriétaires au protocole de soins et l'observance du traitement. Plusieurs molécules ont révélé des résultats prometteurs dans les dernières études en date et certaines d'entre elles ont même obtenu des AMM vétérinaires. L'intérêt des hypoglycémisants oraux chez le chat dont le DS s'apparente à un DS de type 2, est donc débattu.

Cette étude a été initiée au moment de la mise sur le marché en Europe de la velagliflozine (SEVELGO®) et près de 5 ans après la parution de la première version du consensus de l'AAHA. Ainsi, de nombreux changements ont eu lieu récemment en termes d'alternatives à l'insulinothérapie dans la prise en charge du chat diabétique. Ces changements font l'objet d'un intérêt grandissant de la part des vétérinaires comme des propriétaires.

##### 2) Problématique et objectifs de l'enquête

Considérant les évolutions récentes concernant les thérapies alternatives à l'insulinothérapie, nous nous sommes intéressés au niveau de connaissance des praticiens français sur ces thérapeutiques non insuliniques. Nous avons cherché à savoir si ces traitements leur étaient familiers, nous les avons interrogés sur leur niveau de confiance envers ces molécules et avons finalement recensé leurs habitudes de traitements. Enfin, nous avons sollicité leur point de vue sur la question suivante : dans quelles mesures ces thérapeutiques pourraient constituer une alternative répondant aux besoins des propriétaires et de leurs chats dans le traitement du diabète ?

Cette enquête vise donc à estimer le niveau de connaissance et de confiance des praticiens vétérinaires français travaillant au moins partiellement en activité « animaux de compagnie » en matière de traitements non-insuliniques. Un deuxième objectif est de comprendre leurs habitudes de traitements, et leur point de vue sur l'efficacité de ces traitements.

## B) Matériel et Méthode

### 1) Élaboration du questionnaire

Afin de répondre aux différents objectifs cités, un questionnaire a été réalisé et diffusé auprès de vétérinaires français.

#### *a) Population cible*

La population étudiée correspond aux vétérinaires français exerçant dans le secteur d'activité des petits animaux de compagnie (AC) : les vétérinaires français de tous les départements de France métropolitaine exerçant une activité « animaux de compagnie » (AC) ou AC mixte avec une autre activité, ayant dans leur patientèle des chats diabétiques.

#### *b) Élaboration des questions*

Le questionnaire a été réalisé sur la plateforme Google Forms. Cette plateforme permet de réaliser des questionnaires gratuitement, avec un mode de diffusion facile sous forme de lien URL ou par mail. Les réponses obtenues sont ensuite stockées dans un tableau permettant un traitement de données facilité. Les réponses ont été recueillies de manière anonyme.

Le questionnaire a été organisé en quatre parties distinctes. Une première partie introductive permet au répondant de comprendre l'objectif de ce questionnaire, de le familiariser avec la définition de « traitement non-insulinique » et de lui permettre d'estimer le temps qu'il lui faudrait pour y répondre. Le questionnaire comporte ainsi 21 questions réparties en 3 sections. Le but était de rendre cette enquête accessible et de limiter le nombre de questions pour optimiser le taux de réponses complètes tout en recueillant un maximum d'informations.

La première section concerne principalement les informations sur le répondant telles que son département d'implantation, son type d'activité, la proportion de chats dans sa patientèle

La deuxième section s'intéresse à la connaissance des répondant en matière de traitements non-insuliniques. Une partie des questions visait également à estimer le niveau de confiance (efficacité, sûreté d'utilisation) des praticiens vis-à-vis de ces traitements et à déterminer s'ils ont l'habitude de les utiliser.

Enfin, la dernière partie permet d'interroger les vétérinaires sur les protocoles de prise en charge du DS chez le chat utilisés dans leurs structures (« habitudes de traitement »), leurs impressions de terrain quant aux préoccupations des propriétaires, et le pronostic de l'affection en lien avec l'observance du traitement.

Les questions fermées ont été priorisées afin de faciliter le traitement des données avec une section commentaire en fin d'étude et des choix de réponse « autres » pour permettre des compléments d'informations le cas échéant. Les estimations chiffrées (proportion d'animaux assurés, taux d'euthanasie au diagnostic, observance à 1 mois ou à 1 an post-diagnostic) ont été organisées sous forme de questions à choix multiples avec des choix de réponse incrémentés de 10% en 10% permettant d'obtenir des réponses quantitatives rangées ou ordinales. Le questionnaire est disponible en annexe de ce document.

### *c) Phase de test et correction*

Préalablement à sa diffusion à grande échelle, le questionnaire a été corrigé à l'aide du Dr Odile Sénécat, Maître de Conférences en médecine interne à l'école vétérinaire de Nantes (Oniris) et directrice de cette thèse. Il a ensuite été envoyé à 18 vétérinaires exerçant en pratique générale ou spécialisée dans le domaine des animaux de compagnie ou en clinique mixte, pour une phase d'essai. Ces 18 vétérinaires ont été choisis afin qu'ils représentent une population hétérogène en termes de date de sortie de cursus universitaire [1988-2022], de patientèle (66.7% de cliniques généralistes pour animaux de compagnie, 20% de cliniques vétérinaires de référé et 13.7% de cliniques à activité mixte) ou de connaissances des thérapies non-insuliniques. Ainsi, 26.7% des répondants à cette phase de test n'avaient jamais entendu parler de ces modalités de traitement avant de prendre connaissance de l'étude.

Cependant, ces vétérinaires étaient majoritairement d'anciens étudiants de l'École Vétérinaire de Nantes ou d'anciens encadrants de stage implantés dans le département de la Loire-Atlantique ce qui implique un gros biais de sélection. Le taux de réponse à cette phase de test a été de 83.3 %.

Étant donné ce biais de sélection des répondants sur cette phase de test et compte tenu des quelques modifications apportées au questionnaire initial suite aux différents retours, les réponses n'ont pas été incluses dans le pool de 121 réponses analysées dans la suite de cette étude.

## 2) Mode de diffusion

### *a) Diffusion par mail*

Le mode de diffusion par mail a été choisi en premier lieu. Pour ce faire, les cliniques vétérinaires ont été recrutées par département. Au sein de chaque département, entre 10 et 20 cliniques ont été contactées en fonction du nombre de cliniques implantées dans celui-ci. Les contacts ont été obtenus par l'intermédiaire du recensement Google des différentes cliniques au sein des départements. Les adresses mails ont ensuite été récoltées, sur le site internet de la clinique, par téléphone ou sur les réseaux sociaux des cliniques vétérinaires préalablement sélectionnées.

### *b) Diffusion sur les réseaux sociaux*

Afin de maximiser le taux de réponse, la diffusion a été réalisée sur les réseaux sociaux dans un second temps notamment sur le réseau FaceBook sur des groupes d'entraide vétérinaire ou des groupes vétérinaires portant sur le diabète du chat et sa prise en charge (notamment « diabète félin véto »).

La diffusion de l'enquête s'est étendue du 10 février au 22 avril 2024. En tout, 1519 cliniques vétérinaires ont été contactées par mail avec une première phase de diffusion entre février et mars et une phase de relance en avril. Le questionnaire a été partagé sur 3 groupes Facebook sur la même période. En tout, 121 réponses ont été obtenues soit un taux de réponse inférieur à 7.97%, en dessous des 10% attendus concernant la diffusion par mail avec relance.

## 3) Méthode d'analyse et résultats statistiques

Les données recueillies ont été analysées via le logiciel R. Seuls les tests de Xi-2 ont été réalisés sur le logiciel Excel.

## C) Population répondante

### 1) Ancienneté

En considérant que les vétérinaires s'inscrivent majoritairement à l'Ordre leur année de sortie d'école et considérant l'âge moyen de primo inscription à l'ordre des vétérinaires français de 27 ans (Observatoire national démographique de la profession vétérinaire 2023), la moyenne d'âge des vétérinaires répondants a été calculée à 42.46 ans. L'âge moyen des vétérinaires français était quant à lui de 42.91 ans en 2023.

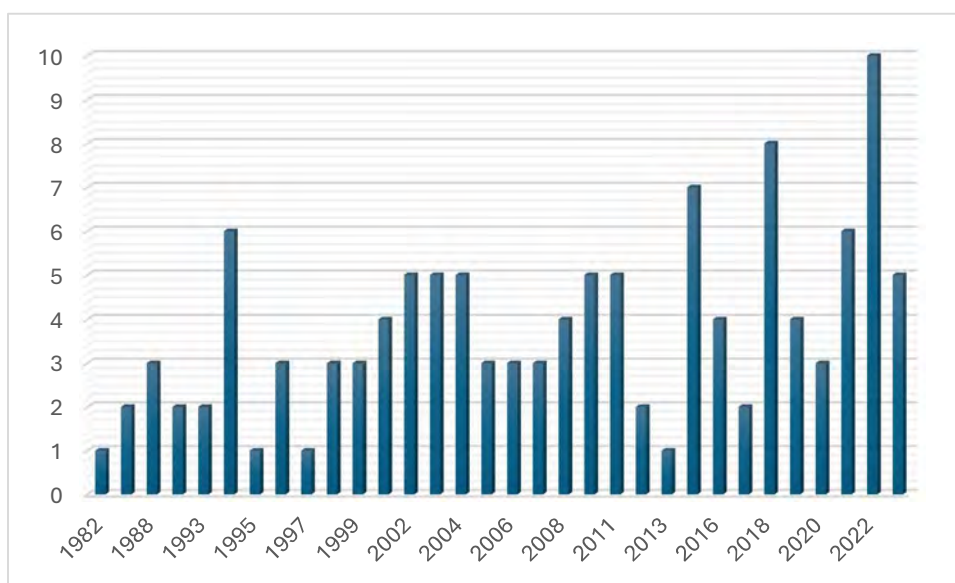


Figure 12 : Histogramme présentant les années de sortie d'étude des vétérinaires interrogés.

La normalité de notre échantillon a été jugée peu probable en regardant l'aspect de la répartition des années de sortie d'étude et donc, par extrapolation, de l'âge des répondants. La normalité de l'échantillon a cependant été testée par un test de Shapiro-Wilk sur le logiciel R. En posant l'hypothèse nulle  $H_0$  : « L'échantillon suit une loi normale », nous avons obtenu une p-value de  $6.18 \times 10^{-5}$ . Ainsi, l'hypothèse  $H_0$  a été rejetée car  $p\text{-value} < 0.05$ . L'échantillon des âges des vétérinaires interrogés ne suit pas une loi normale.

L'analyse de conformité des moyennes a été réalisée avec un test de Mann-Whitney qui est un test non paramétrique sous l'hypothèse  $H_0$  qu'il n'existe pas de différence entre la moyenne de l'échantillon et celle de référence. Cette hypothèse ne peut pas être rejetée si la  $p\text{-value} > 0.05$ .

La p-value obtenue de 0.72 est bien au-dessus du seuil de 0.05 indiquant une conformité entre l'échantillon de vétérinaires répondants et la moyenne de la population de référence.

**Ainsi, il est possible de conclure que l'âge des vétérinaires ayant répondu au questionnaire est représentatif de celui des vétérinaires français.**

## 2) Implantation géographique

### a) Département

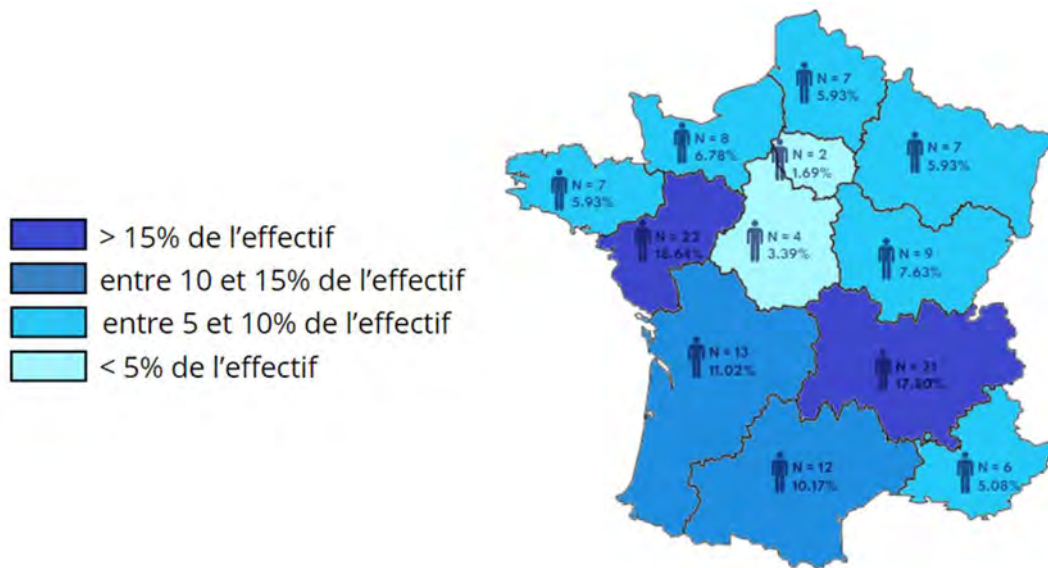
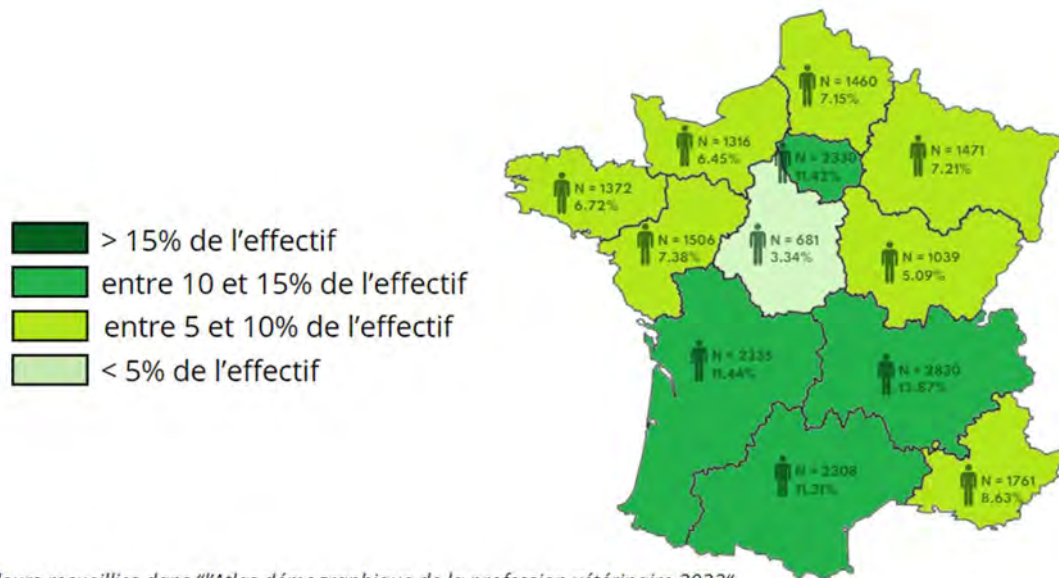


Figure 13 : Carte de la France présentant la répartition des vétérinaires français interrogés sur le territoire métropolitain par région.



Valeurs recueillies dans "l'Atlas démographique de la profession vétérinaire 2023"

Figure 14 : Carte de la France présentant la répartition des vétérinaires français sur le territoire métropolitain par région

Afin de comparer la répartition des répondants au questionnaire à la répartition de l'ensemble des professionnels, nous avons d'abord choisi de regrouper ces deux populations par région. Ce choix a été réfléchi afin de permettre des effectifs suffisants dans les sous-groupes de la population observée. Une première approche visuelle a été réalisée sous forme de cartes. Il apparaît alors que les vétérinaires d'Ile-de-France sont sous représentés dans la population observée (vétérinaires

répondants) comparativement à la population de référence (les vétérinaires français). La tendance inverse est mise en évidence pour les vétérinaires des Pays-de-la-Loire et d’Auvergne-Rhône-Alpes. Au-delà de cette approche grossière, une analyse de conformité a été réalisée par un test de  $\chi^2$  (khi deux) de conformité. Ainsi, il a été mis en évidence que la population observée n’est pas conforme à la population de référence avec  $\chi^2$  observé = 35.37 >  $\chi^2$  théorique = 4.57 ( $p$ -value =  $2.1 \cdot 10^{-4}$ ). En analysant en détail les contributions au  $\chi^2$  pour chaque région, on retrouve le résultat suspecté via l’approche visuelle : les régions Ile-de-France, Pays-de-la-Loire et Auvergne-Rhône-Alpes contribuent majoritairement au  $\chi^2$  et donc au déséquilibre entre la population observée et la population théorique.

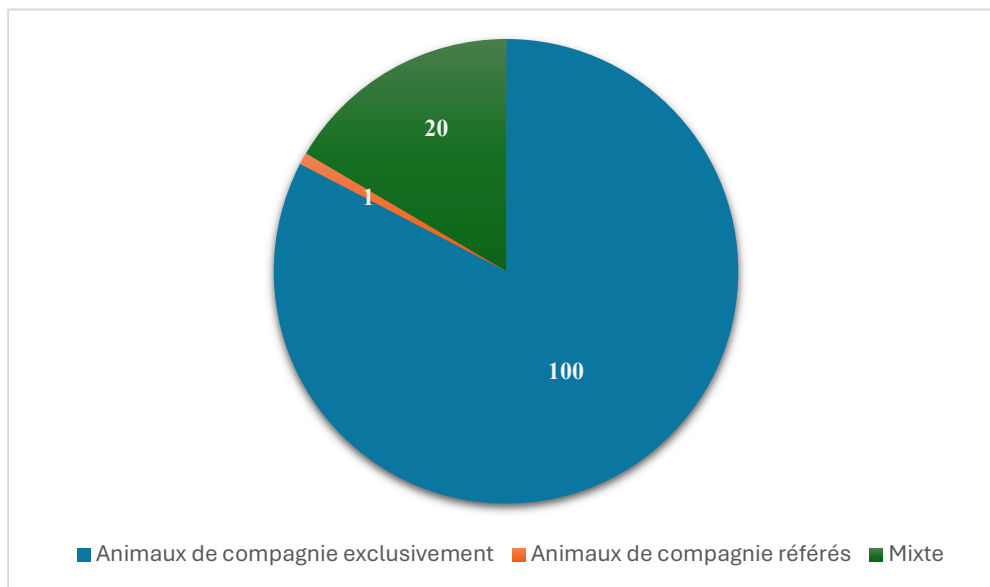
**Pour conclure, les vétérinaires interrogés ne sont statistiquement pas répartis sur le territoire de manière homogène par rapport à la population de référence.**

*b) Situation géographique de la clinique*

La situation géographique des cliniques a été séparée en trois catégories, les cliniques rurales, urbaines et péri-urbaines. Ainsi, 39.7% des répondants exercent dans des cliniques situées dans l’espace péri-urbain, 36.4% en milieu urbain et 23.9% en milieu rural.

3) Type d’activité et patientèle

*a) Secteur d’activité*

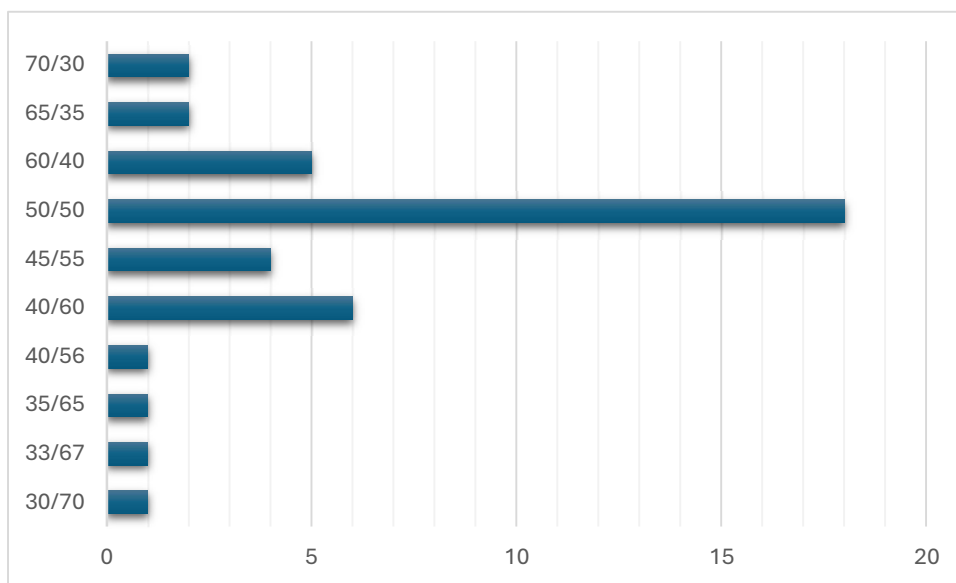


**Figure 15** : Diagramme circulaire présentant les secteurs d’activité des répondants (en nombre de répondants).

Parmi les vétérinaires ayant répondu à l'enquête, 82,6% exercent dans le domaine des animaux de compagnie en pratique généraliste, contre moins de 1% en clinique de référé. Les 16,5% restant travaillent en clinique à pratique mixte sans distinction des activités concernées (AC et équine, bovine ou nouveaux animaux de compagnie).

*b) Proportion chat/chien au sein de l'activité AC*

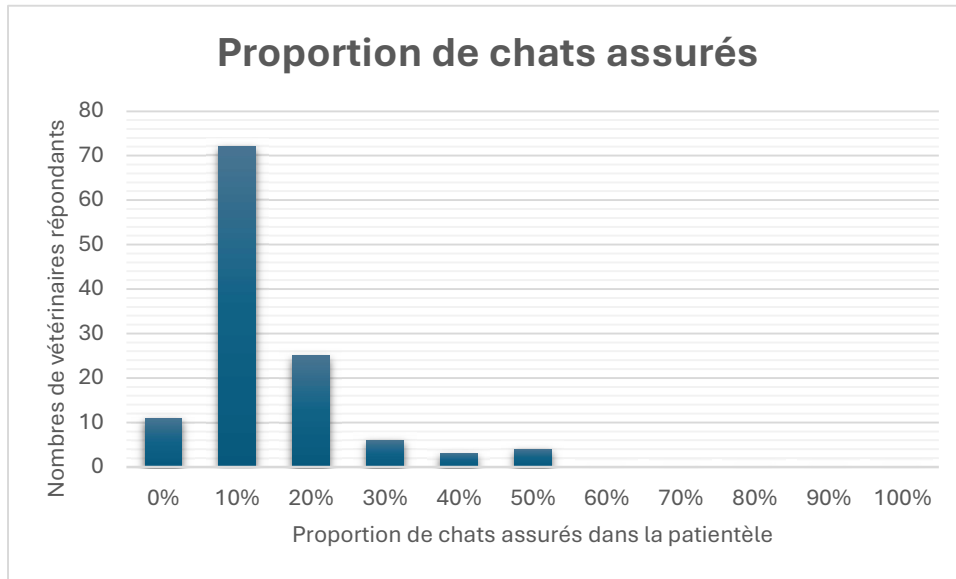
Concernant la proportion de chats par rapport aux chiens au sein de la clientèle des animaux de compagnie (en excluant les nouveaux animaux de compagnie), une majorité des vétérinaires répondants rapportent une proportion égale de chat et de chien (43.9%). Ensuite, 22 % des vétérinaires rapportent une majorité de chat contre 34.1% qui rapportent à l'inverse une majorité de chiens.



**Figure 16** : Histogramme des proportions chat/chien au sein de l'activité animaux de compagnie.



c) *Proportion de chats assurés*



**Figure 17** : Histogramme des proportions de chats assurés dans la clientèle des répondants.

La proportion moyenne de chats assurés a été estimée à 14.2% chez les vétérinaires répondants avec une grande majorité (72%) des professionnels interrogés qui estiment cette proportion à environ 10% des chats de leur clientèle.

Afin de vérifier une éventuelle dépendance entre la proportion de chats assurés et le type d'activité « animaux de compagnie exclusivement », « animaux de compagnie référés » et « mixte », nous avons réalisé une analyse statistique basé sur un test de Mann-Whitney. Les proportions rangées de chats « 0% », « 10% » ... « 50% » ont alors été considérées comme des variables quantitatives. La variable qualitative « animaux de compagnie référés » a été exclue de l'étude en raison du faible nombre de réponse (n=1). Sous l'hypothèse  $H_0$  d'homogénéité de distribution des deux variables, la p-value est de 0.31 soit  $p\text{-value} > 0.05$ .

**L'activité mixte ou animaux de compagnie exclusive ne semble pas influencer sur la proportion de chats assurés.**

Un test de Kruskal-Wallis a été réalisé afin de questionner une éventuelle différence dans la proportion d'animaux assurés en fonction de l'environnement géographique de la clinique (urbain, péri-urbain et rural). La p-value de 0.17 a été calculée ne permettant pas non plus d'exclure l'hypothèse  $H_0$ .

**Ainsi, la proportion de chats assurés ne semble dépendre ni de l'environnement géographique où la clinique est implantée ni du type d'activité de celle-ci.**

#### d) Population de chats diabétiques

Lorsque les vétérinaires ont été interrogés sur leur estimation qualitative du nombre de chats diabétiques qu'ils avaient à traiter, 70.2% ont répondu « peu nombreux » et seulement 28.9% ont répondu « moyennement nombreux ». Ainsi, bien que DS soit une dysendocrinie fréquente chez le chat, les vétérinaires s'estiment assez peu exposés à cette maladie.

Estimation du nombre de chats diabétiques dans la patientèle...	« Peu nombreux »	« Moyennement nombreux »	« Nombreux »
Nombre de répondants	N = 85 - (70.2%)	N = 35 - (28.9%)	N = 1 - (0.9%)

**Tableau XIX** : Estimations de la proportion de chats diabétique dans la patientèle des vétérinaires interrogés.

Des tests de  $\chi^2$  ont été réalisés afin de vérifier l'existence d'une corrélation entre l'«estimation du nombre de chats diabétiques dans la patientèle » et l'environnement géographique d'une part et le type d'activité d'autre part. Les p-value obtenues sont respectivement de 0.57 et 0.35.

**Aucune relation entre l'exposition des praticiens aux chats diabétiques et l'implantation géographique de la clinique ou l'activité mixte versus animaux de compagnie stricte n'a été objectivée dans la population répondante.**

### D) Prise en charge du DS chez le chat

#### 1) Connaissances en matière de thérapies non-insulinique

La première question concernant les thérapies non-insuliniques (TNI) avait pour but de savoir si le répondant avait déjà entendu parler de ces médicaments. Une majorité des répondants connaissait les TNI avec 81.8% de réponses positives contre 18.2% de réponses négatives. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la connaissance des TNI ou non et l'année de sortie d'école des répondants ( $p$ -value = 0.32). De la même manière, l'indépendance avec le type d'activité (AC exclusivement ou mixte) a été prouvée par l'intermédiaire d'un test de Fischer-Exact ( $p$ -value = 0.23). Enfin, la connaissance ou non de ces médicaments ne semble pas dépendre de l'exposition faible ou moyenne en chats diabétiques dans la patientèle ( $p$ -value = 0.76 avec un test de  $\chi^2$ ).

La seconde question portait davantage sur les connaissances quant à l'emploi des TNI en médecine vétérinaire. Ainsi, il était demandé aux vétérinaires si les TNI étaient selon eux recommandés, s'ils pouvaient être prescrits et s'ils étaient disponibles pour traiter des chats diabétiques. Les résultats sont présentés dans la figure suivante. Il est important de remarquer que près de 19% des répondants ont assumé ne pas savoir. Parmi eux, 26.1% avaient déjà connaissance des TNI avant de répondre à l'enquête.

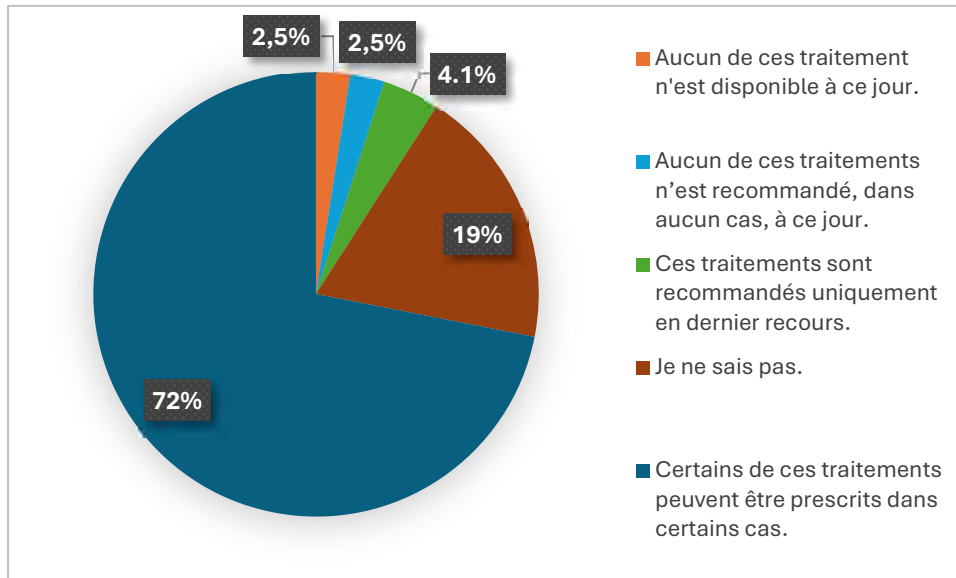


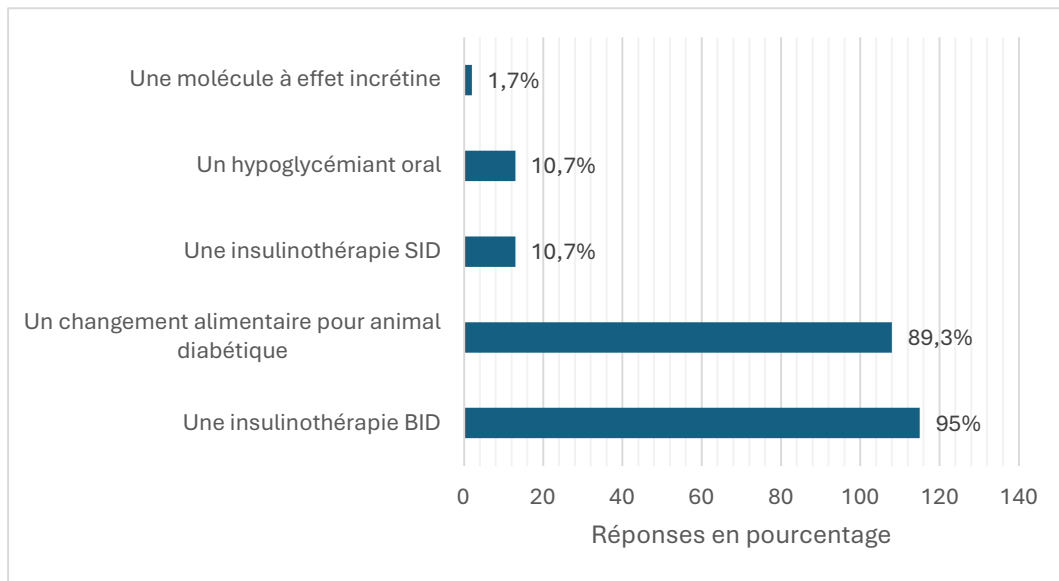
Figure 18 : Diagramme circulaire des indications quant à l'emploi des traitements non-insuliniques dans la prise en charge de DMT2 félin selon le panel de répondants.

## 2) Habitudes de traitement des répondants

### a) *Prise en charge globale du diabète félin*

Il a été jugé pertinent de se focaliser sur les habitudes de traitement des vétérinaires dans la prise en charge globale du DS chez le chat (insulinothérapie, mesures diététiques et hygiéniques) afin d'apprécier des similitudes ou des différences avec les recommandations d'experts. L'intérêt était aussi d'évaluer la manière dont les TNI pouvaient s'inscrire dans les plans thérapeutiques recommandés.

i. Recommandations générales



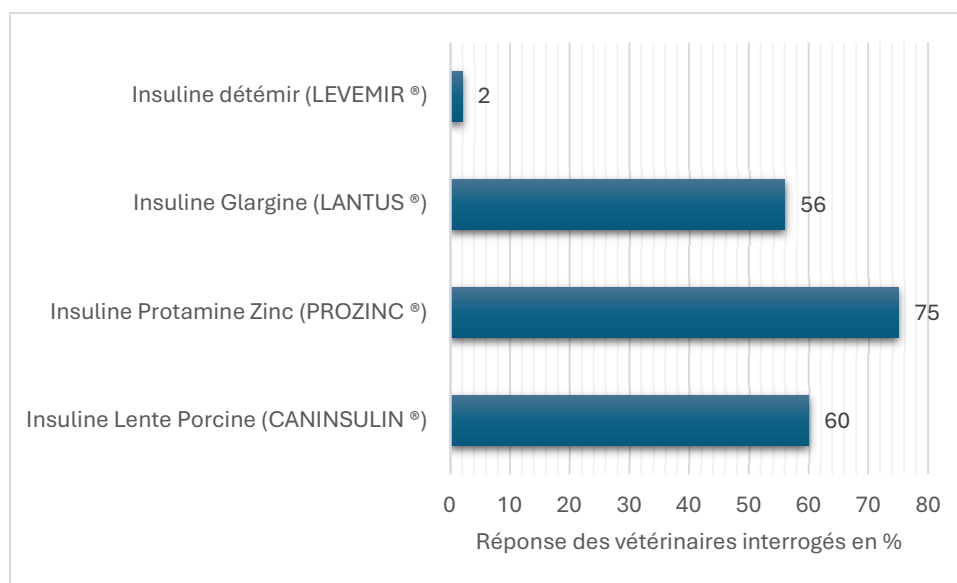
**Figure 19** : Histogramme des recommandations thérapeutiques au diagnostic du DS du chat par les vétérinaires interrogés.

La majorité des vétérinaires interrogés prescrit un protocole d'insulinothérapie basé sur des injections biquotidiennes (95%) et un aliment adapté au chat diabétique (89.3%). 10,7% des praticiens répondants proposent un protocole avec une unique injection d'insuline par jour. Les hypoglycémiant oraux sont proposés par 10.7% des vétérinaires de l'étude, pourcentage similaire à celui des vétérinaires prescrivant une seule injection quotidienne d'insuline. Enfin, 1.7% des répondants ont affirmé mettre en place un traitement à base de molécules à effet incrétine chez le chat nouvellement diagnostiqué diabétique ; cependant aucune molécule incrétine n'a été citée dans les TNI utilisés plus tard dans l'enquête.

Si l'on s'intéresse maintenant aux combinaisons de choix qui ont été les plus sélectionnées, l'association « insulinothérapie biquotidienne » et « transition vers un aliment composé pour animal diabétique » a été sélectionnée en grande majorité (68.6%). Seulement 7.4 % des vétérinaires recommandent une alimentation spécifique pour chat diabétique en plus d'une insulinothérapie à base d'une injection unique quotidienne. Enfin, 5.8% ajoutent un hypoglycémiant oral à l'insulinothérapie (BID) et au régime alimentaire.

## ii. Insulinothérapie

Concernant l'insulinothérapie, les vétérinaires interrogés pouvaient choisir plusieurs insulines utilisées en routine : 62% des vétérinaires interrogés ont affirmé prescrire l'insuline Protamine Zinc (PROZINC®). Ensuite, 49.6% prescrivent de l'insuline Lente Porcine (CANINSULIN ®) et l'insuline glargine est utilisée par 46.3% des vétérinaires. L'insuline détémir est prescrite seulement par 1.7% des professionnels interrogés.



**Figure 20** : Histogrammes présentant les insuline(s) prescrite(s) en première intention par les vétérinaires interrogés.

### b) Prise en charge par des traitements non insuliniques

#### i. Utilisation des traitements non-insuliniques

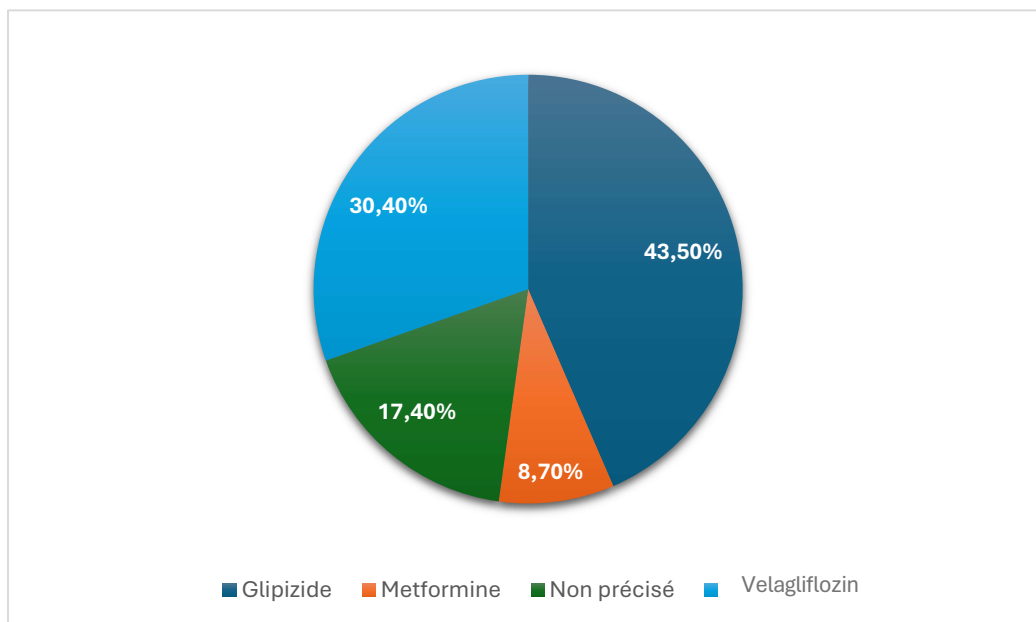
Le questionnaire avait pour but de distinguer les utilisateurs réguliers des utilisateurs occasionnels des TNI. A la question visant à savoir si les répondants avaient déjà utilisé ces TNI, 83.5% ont répondu « Non ». Ainsi, 79.8% des utilisateurs ayant indiqué connaître l'existence de ce type de thérapie admettent n'en avoir jamais utilisé. Seuls deux répondants (1.7%) ont affirmé utiliser ces thérapies en routine et 14.9% des répondants les utilisent occasionnellement.

Les vétérinaires de cette étude n'ayant jamais utilisé ces traitements sont âgés de 41.67 ans en moyenne tandis que les utilisateurs (exceptionnels ou réguliers) sont âgés de 46.45 ans en moyenne. La différence statistique de répartition d'âge entre les utilisateurs et non-utilisateurs a été testée par un test de Mann-Whitney (non-paramétrique). La p-value a été calculée à 0.045 : il existe une différence significative de répartition de l'âge entre les vétérinaires utilisant ou n'utilisant pas les TNI. Cependant, la valeur de p-value proche de la valeur seuil indique une faible puissance du test. Les vétérinaires répondants qui utilisent les TNI tendraient ainsi à être plus âgés.

Aucune influence du type d'activité (AC stricte ou mixte) sur l'utilisation ou non des TNI n'a été mise en évidence (p-value = 0.32).

## ii. Molécules utilisées

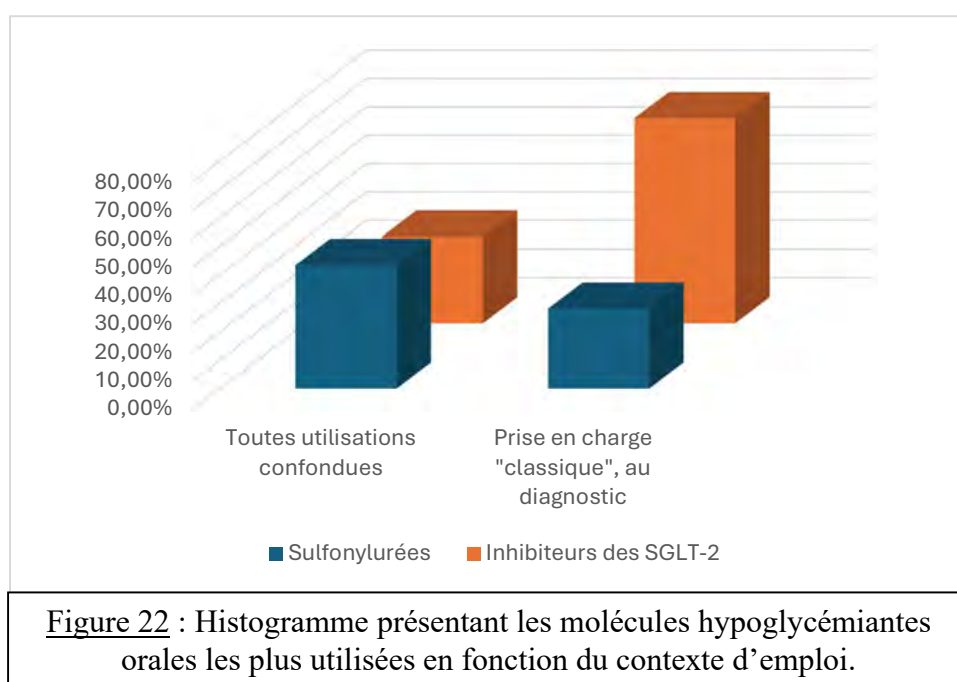
Les vétérinaires ayant déjà utilisé des TNI ont été questionné plus précisément sur la (ou les) molécule(s) utilisée(s) : 24 réponses ont ainsi été obtenues. La question suivante portait sur le contexte de la prescription : immédiatement suite au diagnostic, en monothérapie, en différé par rapport au diagnostic, en complément d'une insulinothérapie. Finalement, certains répondants n'ont pas précisé quelles molécules étaient employées mais ont rapporté dans quel contexte d'utilisation elles avaient été prescrites. De même, certains répondants ont précisé 2 molécules pour un contexte d'utilisation. Vingt-trois réponses ont été obtenues. Le glipizide est la molécule la plus prescrite et représente 43.5% des TNI employés. La velagliflozine représente 30.4% des utilisations. La metformine quant à elle n'en représente que 8.7%. Enfin, 17.4% des répondants ont renseigné des contextes d'utilisation sans préciser quelle(s) molécule(s) avai(en)t été utilisée(s).



**Figure 21** : Diagramme circulaire des pourcentages d'utilisation d'hypoglycémiantes oraux par les vétérinaires interrogés (n=23).

### iii. Contexte d'utilisation

Si l'on s'intéresse maintenant au contexte de prescription de ces TNI dans la prise en charge du chat diabétique, il apparaît que ces derniers sont utilisés majoritairement au diagnostic et en monothérapie (70,4%). Dans un tiers des cas, les TNI sont prescrits de manière différée par rapport au diagnostic suite à un arrêt de l'insulinothérapie décidée par le propriétaire. Enfin, plus rarement (7.4%) ils sont prescrits en complément d'une insulinothérapie chez des patients ayant une mauvaise réponse à l'insulinothérapie seule. Aucune utilisation au diagnostic en complément d'une insulinothérapie n'a été rapportée chez les répondants.



Les TNI les plus employés ne semblent pas être les sulfonyles mais bien les inhibiteurs de SGLT2 avec 72.2% des utilisations rapportées dans le cadre de la « prise en charge classique des animaux nouvellement diagnostiqués » contre 27.8% d'utilisation des sulfamides hypoglycémiantes.

Ce résultat concernant les antiglycémiantes oraux utilisés « en routine » (que nous distinguons de ceux ayant déjà été utilisés, même exceptionnellement, par le panel de répondants) a fait l'objet d'une analyse approfondie. Aucun facteur qu'il soit lié à l'âge du praticien ( $p$ -value=0.72) ou au type d'activité ( $p$ -value = 0.51) ne semble influencer la mise en place préférentielle de l'un ou l'autre de ces deux traitements (sulfonyles ou SGLT-2I)

### 3) Préoccupations des propriétaires

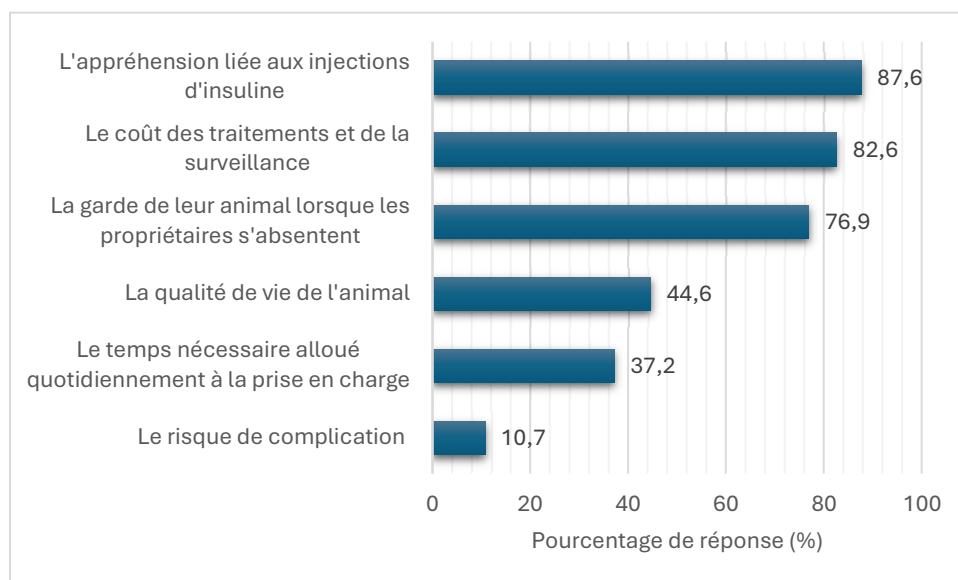
Nous avons essayé d'appréhender les attentes et craintes des propriétaires de chats diabétiques au sujet des traitements proposés : un traitement administré par voie orale permet-il d'améliorer le confort de vie des chats diabétiques et de leurs propriétaires ? Cette perception des attentes des clients a été réalisée par le biais du vétérinaire interrogé.

Ainsi, la question de savoir si les propriétaires étaient demandeurs de médicaments non-injectables, les professionnels interrogés pouvaient répondre « Jamais », « Rarement », « Souvent » et « Très souvent ». Les réponses figurent ci-après dans le tableau 20.

« Jamais » N=1 – <b>0.8%</b>	« Rarement » N=29 – <b>24%</b>	« Souvent » N=68 – <b>56.2%</b>	« Très souvent » N=23 – <b>19%</b>
---------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	---------------------------------------

**Tableau XX :** Estimation par les vétérinaires des attentes de propriétaires en matière d'alternatives aux thérapeutiques injectables.

Pour essayer de comprendre les raisons qui peuvent motiver ce besoin d'alternative à l'insulinothérapie, les vétérinaires ont été invités à s'exprimer sur leur ressenti quant aux attentes des propriétaires. Ainsi, ils ont plus particulièrement été interrogés à propos des préoccupations des propriétaires lors de l'annonce du diagnostic de diabète de leur chat et de la proposition du plan thérapeutique.

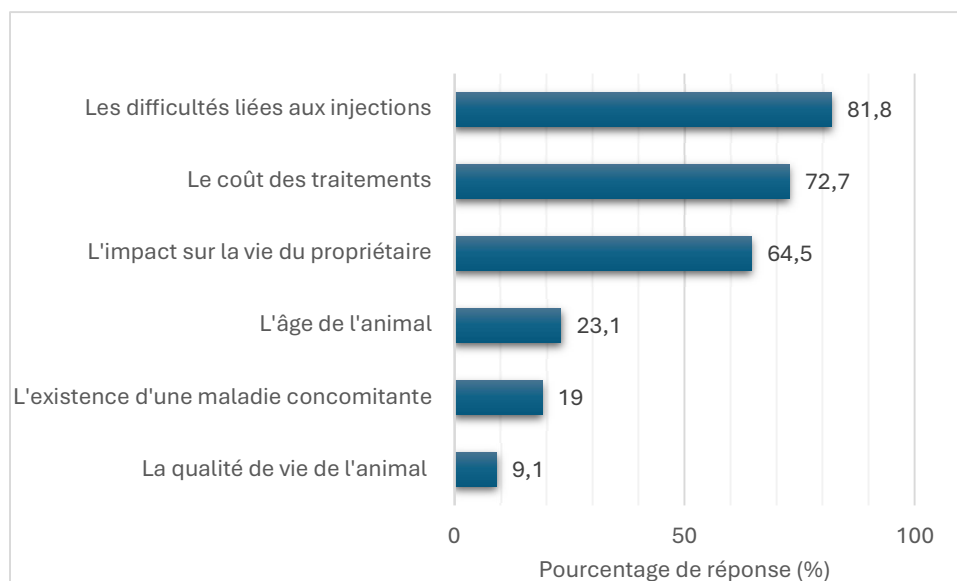


**Figure 23 :** Histogramme présentant les préoccupations des propriétaires de chats nouvellement diagnostiqués diabétiques.



Les répondants ont été questionnés sur les facteurs qui pouvaient jouer un rôle dans cette réticence à ne pas débuter le traitement proposé ou à ne pas le poursuivre dans le temps (défaut d'observance).

Ainsi, les difficultés liées aux injections sont apparues comme étant un facteur de préoccupation allant jusqu'à motiver un refus du plan thérapeutique ou une interruption de celui-ci. Le coût des traitements et l'impact du DS et de son traitement sur la vie du propriétaire sont deux autres facteurs qui semblent influencer grandement la décision des propriétaires. Enfin dans une moindre mesure, l'âge de l'animal, l'existence d'une maladie concomitante et la qualité de vie de l'animal semblent jouer un rôle dans cette décision.



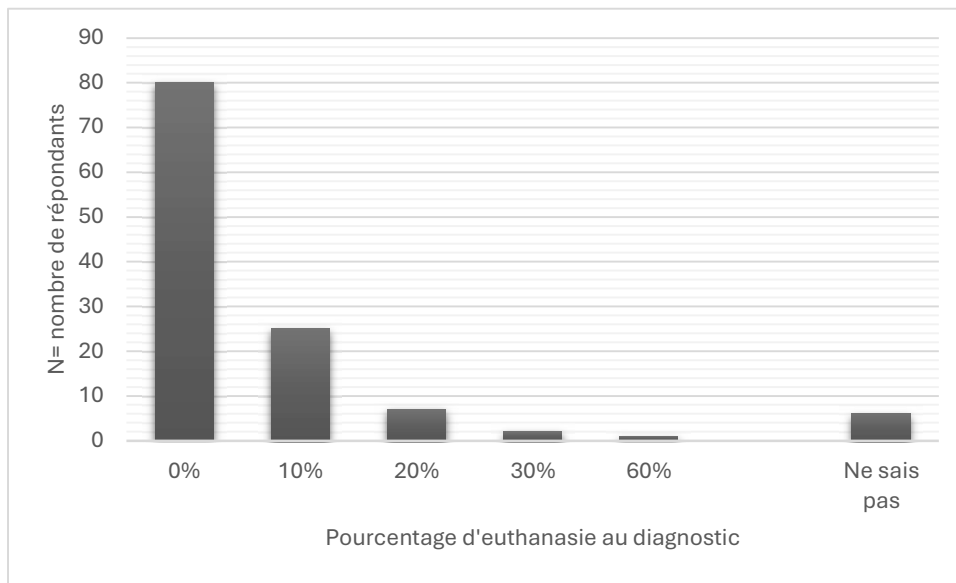
**Figure 24** : Histogramme des facteurs influençant les propriétaires de chats diabétiques à ne pas initier ou ne pas poursuivre l'insulinothérapie.

#### 4) Pronostic des chats diabétiques

La dernière partie du questionnaire visait à évaluer le pronostic énoncé par les praticiens aux différents stades de la prise en charge (au diagnostic puis à des stades ultérieurs durant le suivi). L'objectif était de tenter d'évaluer la réponse aux traitements utilisés sur le terrain en termes d'efficacité de traitement, de confort de vie et d'observance, par le biais de l'espérance de vie des animaux au moment du diagnostic et post-diagnostic.

Les données recueillies pouvaient éventuellement permettre de mettre en évidence l'intérêt du recours aux TNI.

a) *Euthanasie au diagnostic à la demande des propriétaires*



**Figure 25** : Histogramme des estimations des taux d'euthanasie au diagnostic à la demande des propriétaires.

Environ deux tiers des répondants ont estimé à 0% le taux d'euthanasie à la demande des propriétaires au moment du diagnostic de DS. Ce taux a été estimé à 10%, 20% et 30% dans respectivement 20,6, 5.7 et 1.7% des questionnaires. En moyenne, le taux d'euthanasie au diagnostic se situe donc à 3.7% dans notre étude.

i. *En fonction du type d'activité*

Les pourcentages d'euthanasie au diagnostic (0%-10%-20%...) ont ensuite été comparés en fonction du type d'activité (mixte ou animaux de compagnie exclusivement) grâce à un test de Mann-Whitney. Sous l'hypothèse  $H_0$  d'une répartition homogène du taux d'euthanasie en fonction du type d'activité, la p-value obtenue est de 0.06 soit une valeur proche de la valeur seuil mais non significative. Ce résultat pourrait suggérer qu'il existerait un plus grand taux d'euthanasie au diagnostic dans les cliniques mixtes que dans les cliniques à activité animaux de compagnie exclusive mais il n'est pas possible de conclure sur cette tendance à ce stade.

ii. *En fonction de l'environnement géographique*

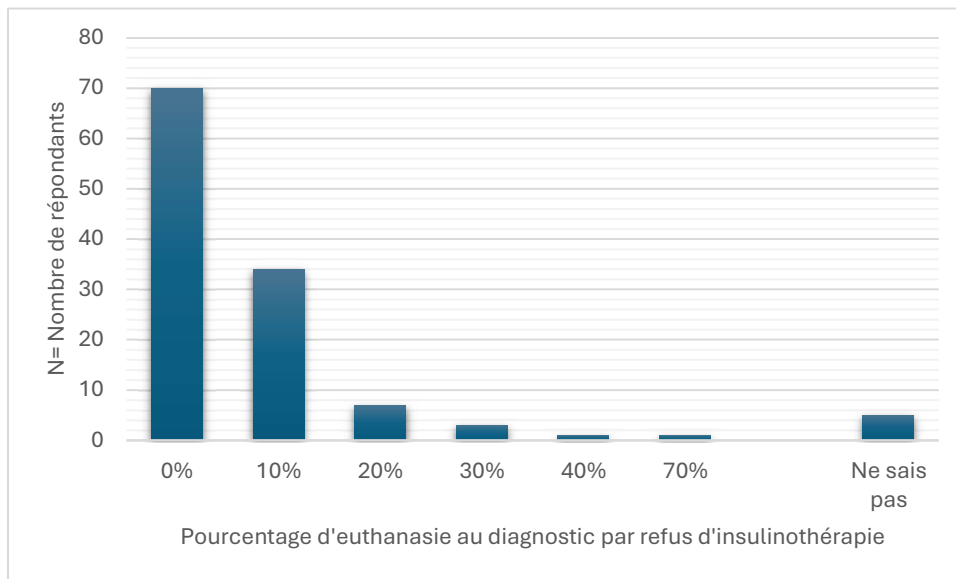
De la même manière, une comparaison a été effectuée en fonction de l'implantation urbaine ou rurale de la clinique. Il a ainsi été obtenu que le taux d'euthanasie au diagnostic serait significativement plus élevé dans les cliniques rurales que dans les cliniques urbaines (p-value = 0.038 < 0.05). La faible puissance du test doit cependant être soulevée.

iii. En fonction de la proportion de chats assurés

Afin d'analyser l'effet potentiel de l'assurance sur la chance de survie suite au diagnostic de DS, les populations avec 10% ou moins de chats assurés ont été réunies d'un côté et ceux assurés à 20% et plus de l'autre. Un test de Mann-Whitney a alors été réalisé dans R visant à comparer la distribution de la variable « euthanasie au diagnostic » entre ces deux sous-populations. Ainsi, avec une p-value de 0.15 sous hypothèse d'uniformité de la distribution, le caractère assuré ou non de l'animal ne semble pas influencer sur son pronostic au diagnostic.

b) Euthanasie au diagnostic suite au refus d'initier une insulinothérapie

La mention « par refus d'initier une insulinothérapie » permet de centrer la question sur la prise en charge proposée et non plus seulement sur la maladie elle-même. Ainsi, certains propriétaires n'envisageront pas l'euthanasie directement au moment du diagnostic mais seulement après avoir pris connaissance des modalités de traitement. La moyenne de taux d'euthanasie par refus d'initier une insulinothérapie est de 5.6%. Les moyennes de taux d'euthanasie au diagnostic du DS (3.7%) ou suite au refus de l'insulinothérapie (5.6%) ne traduisent pas une répartition statistiquement différente d'euthanasie après analyse par un test de Mann-Whitney (p-value=0.16).

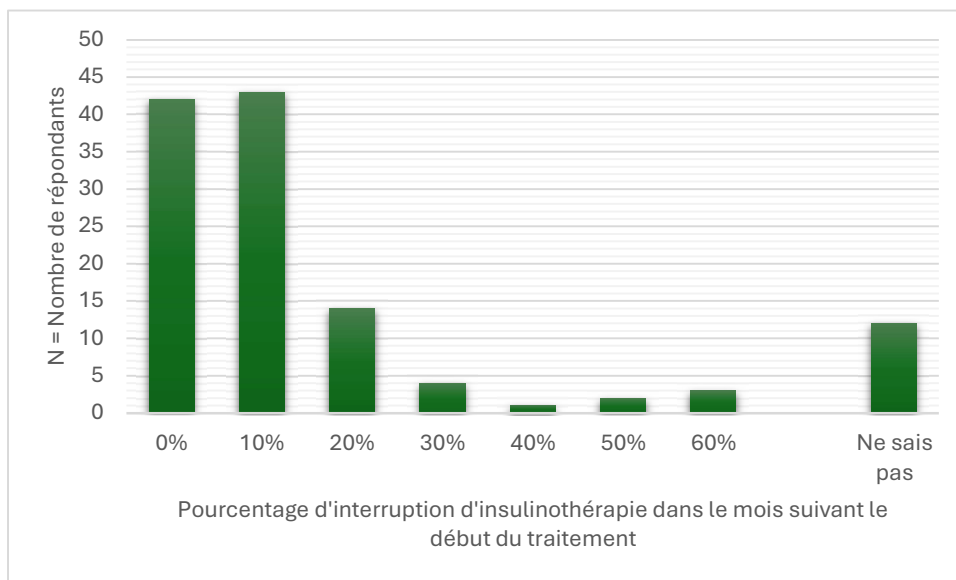


**Figure 26 :** Histogramme des estimations de taux d'euthanasie par refus d'initier une insulinothérapie au diagnostic.

### c) Interruption de l'insulinothérapie

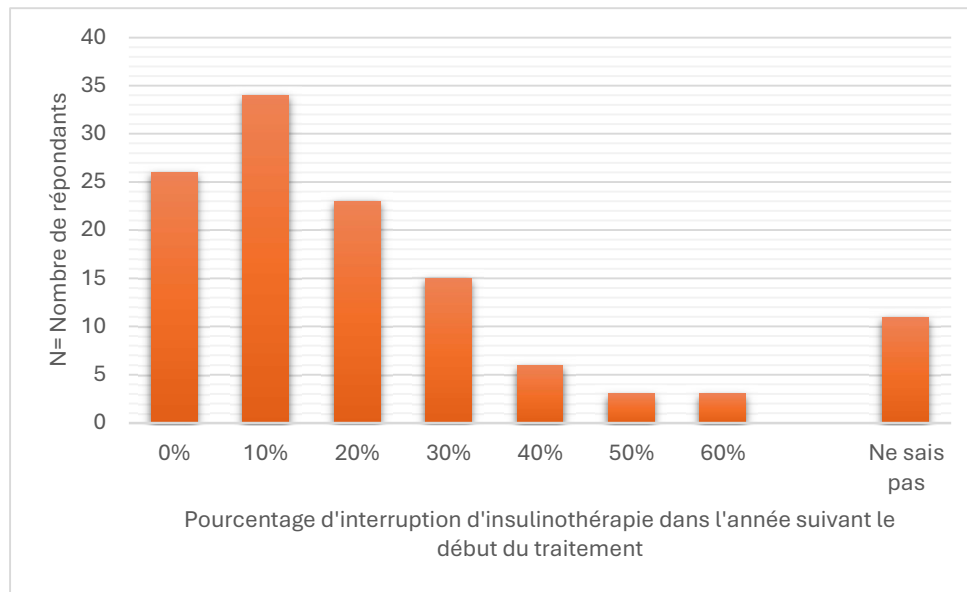
Les taux d'interruption de traitement chez les chats traités par insuline ont été recensés à un mois et un an post-diagnostic. Ces délais de 1 mois et 1 an post-diagnostic ont été sélectionnés car ils avaient été choisis dans une enquête de Niessen auprès des vétérinaires (Niessen et al. 2017).

Le taux d'interruption de traitement à un mois post-diagnostic ou moins a été estimé en moyenne à 9.5%. La moyenne d'interruption de l'insulinothérapie à 1 mois post-diagnostic a été comparée entre la population où 20% des chats ou plus sont assurés et celle où moins de 20% bénéficient d'une assurance. Aucune différence statistique n'a été objectivée via le test de Mann-Whitney (p-value = 0.35).



**Figure 27** : Histogramme des estimations d'interruption de l'insulinothérapie par défaut d'observance ou insuccès dans le premier mois suivant le début du traitement.

Un an après le diagnostic, le taux d'interruption du traitement insulinique est significativement plus important qu'un mois post-diagnostic, avec une moyenne de 15% (p-value de  $3.8 \cdot 10^{-4}$ ). Aucune différence n'a été remarquée dans la proportion d'interruption de l'insulinothérapie à 1 an post diagnostic entre les populations de chats assurés (proportion supérieure ou égale à 20%) ou peu assurés (< à 20%) avec une p-value de 0.15.



**Figure 28** : Histogramme des estimations d'interruption de l'insulinothérapie par défaut d'observance ou insuccès durant l'année suivant le début du traitement.

#### BILAN DES RÉSULTATS :

- L'âge moyen des vétérinaires répondants est représentatif de celui des vétérinaires français. Cependant, leur répartition géographique d'exercice n'est pas représentative de celle des vétérinaires français.
- **Une majorité de vétérinaires interrogés connaissent les TNI (81.8%) mais peu en ont déjà utilisé (14.9%)** et une proportion encore inférieure les utilise régulièrement.
- **Le glipizide et la velagliflozine sont les deux TNI les plus utilisés par les vétérinaires interrogés.** La velagliflozine est la molécule la plus utilisée en routine tandis que le glipizide est d'avantage utilisé occasionnellement.
- **L'appréhension liée aux injections d'insuline semble être la préoccupation principale des propriétaires** suite au diagnostic de DS de leur chat. Les autres préoccupations majoritairement rapportées sont le coût de la prise en charge et la garde de leur animal médicalisé lorsque les propriétaires s'absentent.
- Les arguments motivant les propriétaires à ne pas initier ou à interrompre l'insulinothérapie sont : les difficultés liées aux injections, le coût des traitements et l'impact sur la vie du propriétaire.
- Le taux d'euthanasie au diagnostic de DS évalué en moyenne à 3.7% pourrait être plus élevé en pratique mixte qu'en pratique AC exclusive avec un résultat proche d'être statistiquement significatif (p-value = 0.06) et tend à être plus élevé dans les cliniques rurales qu'urbaines (p.value = 0.037).
- Le taux d'interruption d'insulinothérapie suite à un insuccès ou un défaut d'observance est de 9.5% à un mois et 15% à un an. Ce taux ne semble pas dépendre du caractère assuré ou non de l'animal.

## E) Discussion

### 1) Élaboration du questionnaire et diffusion

L'enquête comporte de nombreux biais inhérents à sa construction et à son mode de diffusion. Le choix d'un questionnaire en ligne permettait une diffusion rapide et large auprès des praticiens français. Cependant les différentes cliniques vétérinaires ayant été sélectionnées par département n'ont pas toutes pu être contactée par e-mail et ce pour différentes raisons : adresse mail introuvable, adresse mail incorrecte, boîte mail de réception saturée ou encore protection anti-spam. Cette dernière raison a été fréquemment rencontrée probablement par la méthode de partage du questionnaire sous forme de lien URL au sein du mail pouvant être détectée comme une menace par un bloqueur ou un anti-virus.

Par ailleurs, le questionnaire a été partagé sur les réseaux sociaux afin améliorer le taux de réponse jusqu'alors insuffisant par e-mail (inférieur à 10%). Différentes pages Facebook ont alors été sollicitées notamment « Entre vétos et ASV – AFVAC », « Diabète félin – vétos » ou « Vétérinaires Pros » induisant un biais de sélection des répondants et ciblant des vétérinaires disposant potentiellement de connaissances approfondies en matière de prise en charge du DS du chat. Enfin, le questionnaire a également été partagé sur un groupe étudiant vétérinaire rassemblant d'anciens étudiants de l'école nationale vétérinaire de Nantes ONIRIS induisant un biais à la fois géographique et d'ancienneté parmi les répondants. En effet, il est rapporté que les étudiants de l'école vétérinaire de Nantes exercent préférentiellement dans le grand-Ouest à l'issue de leur cursus (Observatoire national démographique de la profession vétérinaire 2023).

### 2) Les vétérinaires répondants et leur patientèle

#### a) *Les répondants*

La population cible de cette enquête était initialement les vétérinaires français exerçant au moins en partie une activité en animaux de compagnie. Malheureusement, les biais inhérents aux choix de diffusion de l'enquête précédemment cités ne permettent pas de garantir que notre population de vétérinaire répondants est représentative de l'ensemble des professionnels français. L'approche géographique a permis de conclure que les vétérinaires répondants n'étaient pas répartis sur le territoire métropolitain de manière homogène. L'âge moyen des répondants n'est cependant pas significativement différent de celui de la population cible. Enfin, l'atlas démographique de la profession vétérinaire apporte un chiffre de 65,6% de vétérinaires pratiquant de manière exclusive la médecine et la chirurgie des animaux de compagnie parmi les vétérinaires déclarant une compétence dans ce domaine d'activité. Notre enquête révèle quant à elle un pourcentage bien plus élevé de 82.6%.

Considérant tous ces résultats, il est impossible de conclure que la population de praticiens ayant répondu au questionnaire soit représentative des vétérinaires « Animaux de compagnie » français (métropole). Nos futures conclusions ne pourront donc pas être étendues à l'ensemble de la population cible initiale bien que le nombre (n=121 réponses) permette d'apprécier des tendances qui devront être confirmées par de futures études.

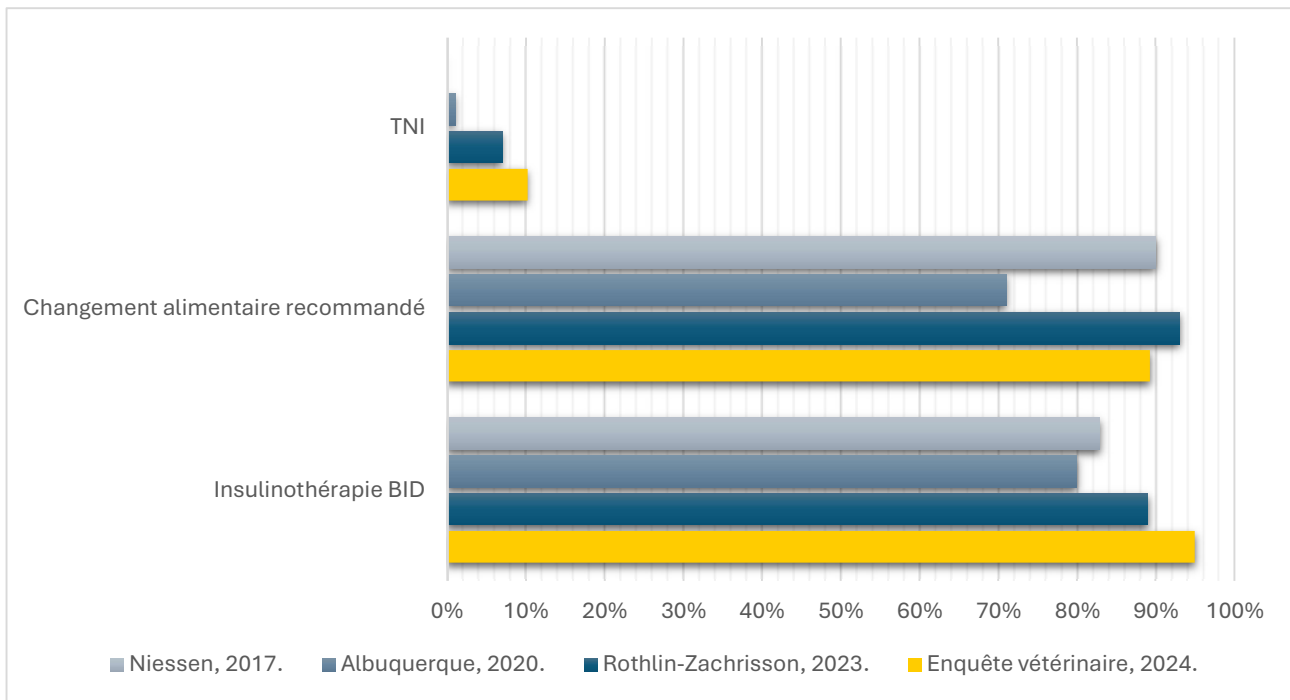
#### *b) La patientèle*

Le nombre moyen de chats assurés dans les patientèles des vétérinaires interrogés est plus important que celui que l'on peut retrouver auprès de différentes sources journalistiques ou statistiques. En effet, « Le Monde » estimait en 2020 le nombre d'animaux de compagnie (chiens et chats) assurés à environ 5% (*La jungle des assurances pour animaux 2023*). Pour expliquer cette différence, plusieurs hypothèses sont possibles : d'une part les animaux médicalisés étudiés dans cette enquête sont sans doute une population plus assurée que les animaux non médicalisés. D'autre part, l'assurance animale connaît un réel essor ces dernières années. Enfin, il est possible qu'il existe un biais inhérent à la question dans la mesure où il n'était possible de répondre que 0 ou 10%. Bien qu'une part importante (20.6%) des vétérinaires interrogés aient répondu 20% à cette question, il est possible que la valeur ait été surestimée du fait des choix de réponses possibles.

### 3) Prise en charge du diabète sucré chez le chat

#### *a) Recommandations générales*

Une enquête réalisée auprès de propriétaires de chats diabétiques et ayant cumulé plus de 470 réponses, s'est intéressée au traitement reçu par l'animal. Ainsi, 93% des chats recevaient un régime alimentaire adapté à leur maladie, 89% une insulinothérapie et 7% une TNI. Tous les animaux étaient assurés par une même compagnie d'assurance suédoise (Rothlin-Zachrisson et al. 2023). Dans une autre étude réalisée auprès de propriétaires américains, anglais, canadiens et hollandais principalement, 93% des animaux recevaient une insulinothérapie (dont 80% biquotidiennement et 6% quotidiennement avec 14% recevant des doses à fréquence variable). 33% des animaux recevaient un aliment prescrit par le vétérinaire et près de 71% étaient nourris avec un aliment faible en glucides et riche en protéines. L'utilisation des TNI a été estimée à seulement 1% des cas dans cette étude plus ancienne (Albuquerque et al. 2020). Enfin, Niessen et al recensent 82.9% chats traités par des injections biquotidiennes d'insuline, environ 90% de chats sous régime spécifiques au diagnostic et 0% d'animaux recevant un hypoglycémiant oral.



**Figure 29** : Histogramme comparant les recommandations générales concernant le traitement du DS du chat des vétérinaires interrogés dans notre étude et les données d'autres études issues de la littérature.

Il est intéressant de constater que l'utilisation des hypoglycémisants oraux semble en augmentation depuis 2017. Cette tendance peut probablement être reliée à la mise sur le marché de nouveaux produits vétérinaires (inhibiteurs des SGLT2) mais aussi à une meilleure connaissance concernant des autres traitements non-insuliniques.

Concernant les autres leviers de la prise en charge à savoir l'insulinothérapie et le régime alimentaire spécifique, les différentes proportions à l'issue de notre enquête semblent cohérentes avec celles obtenues préalablement par des vétérinaires anglais, néerlandais, américains et australiens. De plus, il est possible de constater que les recommandations de l'AAHA sont très majoritairement adoptées par les vétérinaires français interrogés par la présente enquête (Behrend et al. 2018).

Par le passé, l'étude de Smith avait permis de mettre en lumière que les vétérinaires plus jeunes, avaient davantage tendance à prescrire un aliment spécialisé pour animaux diabétiques. Cette tendance a été recherchée dans notre étude. La moyenne d'âge des vétérinaires ne recommandant pas le changement alimentaire est de 48.17 ans, la moyenne de ceux le recommandant est de 41.83 ans. Basé sur la non-normalité des âges des répondants (testée préalablement) un test de Mann-Whitney a été effectué basé sur l'hypothèse  $H_0$  d'homogénéité d'âge entre les deux groupes. Une p-value de 0.05 nous permet de suspecter cette tendance chez les vétérinaires français interrogés de notre enquête ; cependant des biais parmi les répondants sont à suspecter aux vues de la faible puissance du test. Des facteurs tels que des formations complémentaires, un intérêt plus grand pour le diabète de certains vétérinaires interrogés (sur les groupes de réseaux sociaux, notamment) pourraient



interférer. Aucune différence d'âge n'a été relevée entre les vétérinaires recommandant ou ne recommandant pas un traitement non-insulinique.

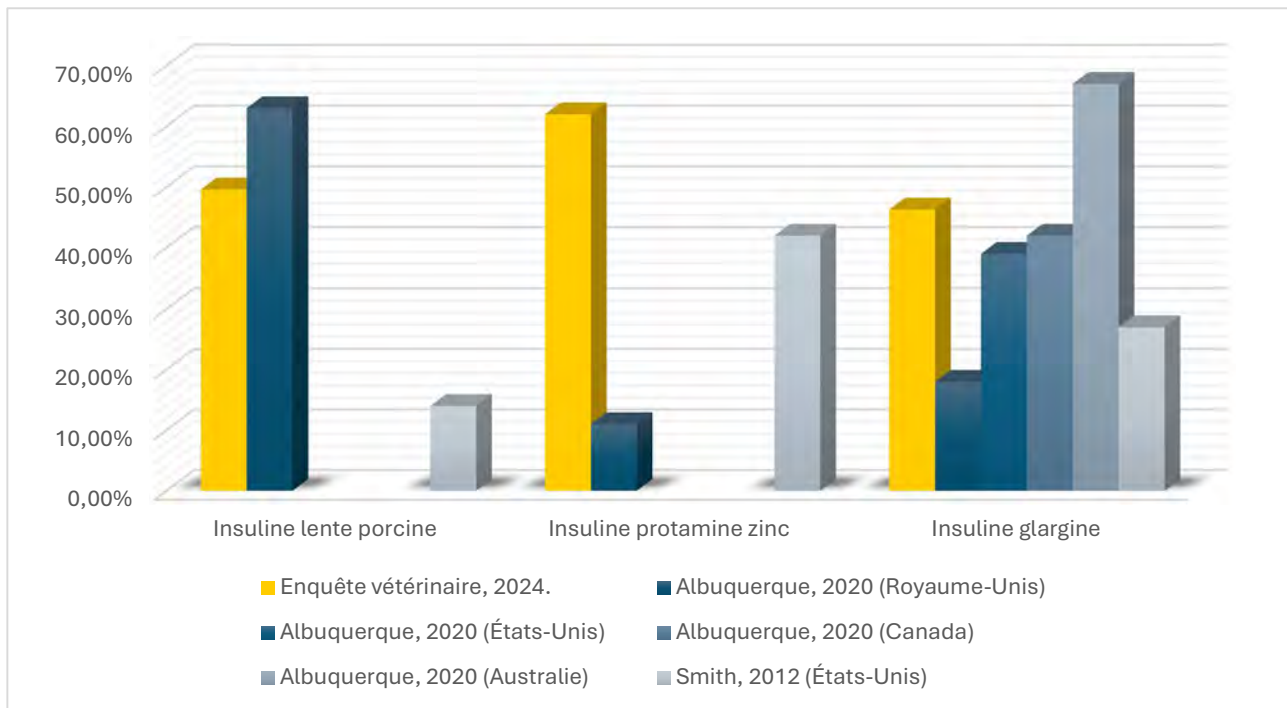
Un faible nombre de répondants a affirmé mettre en place un traitement à base de molécules à effet incrétine. Lors des questions suivantes demandant le détail des molécules utilisées, aucune mention de ces médicaments n'a été faite. Considérant le faible taux de réponse (1.7%), le peu de recul scientifique concernant leur utilisation chez le chat diabétique et le peu de disponibilité pour cette utilisation vétérinaire nous n'analyserons pas ces réponses.

### *b) Insulinothérapie*

Si l'on s'intéresse aux types d'insuline les plus utilisés, 3 ont été sélectionnés par environ 50% des vétérinaires ayant répondu au sondage. D'après Albuquerque, les vétérinaires anglais recommandent majoritairement l'insuline Lente (63%) et moins l'insuline glargine (18%) ou l'insuline protamine zinc (11%). Au Canada, et en Australie, l'insuline glargine est préférée (par respectivement 42 et 67% des vétérinaires) suivie de l'insuline Lente. Aux États-Unis, c'est l'insuline glargine qui semble être la plus prescrite (39%) suivie de l'insuline Protamine Zinc. (Albuquerque et al. 2020). Cet ordre de préférence chez les vétérinaires américains semble avoir évolué depuis l'étude de Smith en 2012 dans laquelle les vétérinaires interrogés tendaient à conseiller en premier lieu l'insuline recombinante humaine protamine zinc (42%) et seulement ensuite l'insuline glargine (27%) (Smith et al. 2012). Malheureusement, nous ne pouvons pas comparer ces résultats avec ceux obtenus par notre enquête car les vétérinaires répondants avaient plusieurs réponses possibles tandis que le questionnaire d'Albuquerque n'autorisait qu'un choix.

Cet apparente homogénéité dans le choix de l'insuline prescrite par les vétérinaires de notre enquête aurait pu s'expliquer d'abord par la formulation de la question qui invitait les répondants à inscrire « quelle(s) insuline(s) » ils privilégient en pratique courante. Cependant, l'étude de Smith utilisait une formulation similaire sans obtenir un tel résultat.

Bien que l'insuline lente porcine semble populaire en Europe (63% au Royaume-Unis, 49.6% dans la présente enquête), elle n'est plus conseillée en première intention dans la prise en charge du diabète félin car jugée de trop courte action, associée à de plus grandes variations glycémiques journalière et à de moins bon taux de rémission. Un avantage majeur de cette insuline est cependant son prix qui motive son utilisation malgré les recommandations (Behrend et al. 2018; Gostelow et al. 2018; Marshall, Rand, Morton 2009).



**Figure 30** : Histogramme comparant les recommandations en matière d'insulinothérapie entre les vétérinaires interrogés dans la présente enquête et d'autres enquêtes issues de la littérature scientifique.

### c) Connaissance des TNI et utilisation

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la connaissance des traitements non-insuliniques et l'âge ou l'activité des vétérinaires interrogés. Cependant, les vétérinaires ayant déjà utilisé un hypoglycémiant oral sont significativement plus âgés que ceux n'en ayant jamais utilisé. Une première hypothèse pourrait être que les vétérinaires ayant plus d'ancienneté ont pu être confrontés à plus de situations où l'usage des TNI s'avérait pertinent. Il semble moins probable que les vétérinaires nouvellement diplômés utilisent moins fréquemment les TNI (régulièrement ou non). En effet, les vétérinaires utilisant les TNI de manière usuelle ne semblent pas se distinguer par leur âge de ceux qui n'en utilisent pas.

L'utilisation régulière des TNI par les vétérinaires semblent l'être majoritairement au diagnostic, en monothérapie, et les médicaments hypoglycémiants oraux les plus utilisés en routine par les « répondants » sont les inhibiteurs des SGLT2 (SGLT2-I). Le recours aux SGLT2-I en monothérapie et lors du diagnostic du DS est indiqué chez les chats « sains par ailleurs » selon le RCP du produit et le laboratoire. Le fait que le glipizide, médicament ancien, soit moins utilisé en routine que la velagliflozine pourtant sur le marché depuis seulement quelques mois est en faveur d'un véritable « virage » dans l'utilisation des TNI : « molécule de dernier recours » pour le glipizide, versus « thérapie de première intention chez le chat présentant un DS non compliqué, sans comorbidité »

pour la velagliflozine. Rappelons que les inhibiteurs des SGLT2 sont les premiers médicaments hypoglycémisants oraux à disposer d'une AMM vétérinaire et qu'un traitement par voie orale constitue une option privilégiée par les propriétaires.

Dans l'étude la plus récente de Rothlin-Zachrisson, sur 27 chats traités par des TNI, 26 (96,3%) recevaient un régime adapté à leur maladie et 9 (33,3%) recevaient une insulinothérapie complémentaire (ponctuelle ou régulière). Dans notre présente étude, les chats bénéficiant d'une TNI recevaient ce traitement en monothérapie pour la plupart, et ce, suite au diagnostic ou suite à l'interruption de l'insulinothérapie par décision des propriétaires. Seuls 7,4% des animaux recevaient à la fois une TNI et une insulinothérapie. Cette estimation est à considérer avec prudence car elle se base sur l'appréciation des vétérinaires (sans valeurs chiffrées précises).

On aurait pu s'attendre à ce que l'utilisation des SGLT2-I soit plus régulière par les vétérinaires récemment diplômés du fait de la nouveauté de ce traitement. Cependant, aucune différence d'âge significative n'a été mise en évidence entre les utilisateurs de SGLT2-I et les autres TNI. Il est probable qu'une éventuelle utilisation future en milieu universitaire puisse promouvoir l'utilisation de la velagliflozine en pratique privée des jeunes vétérinaires.

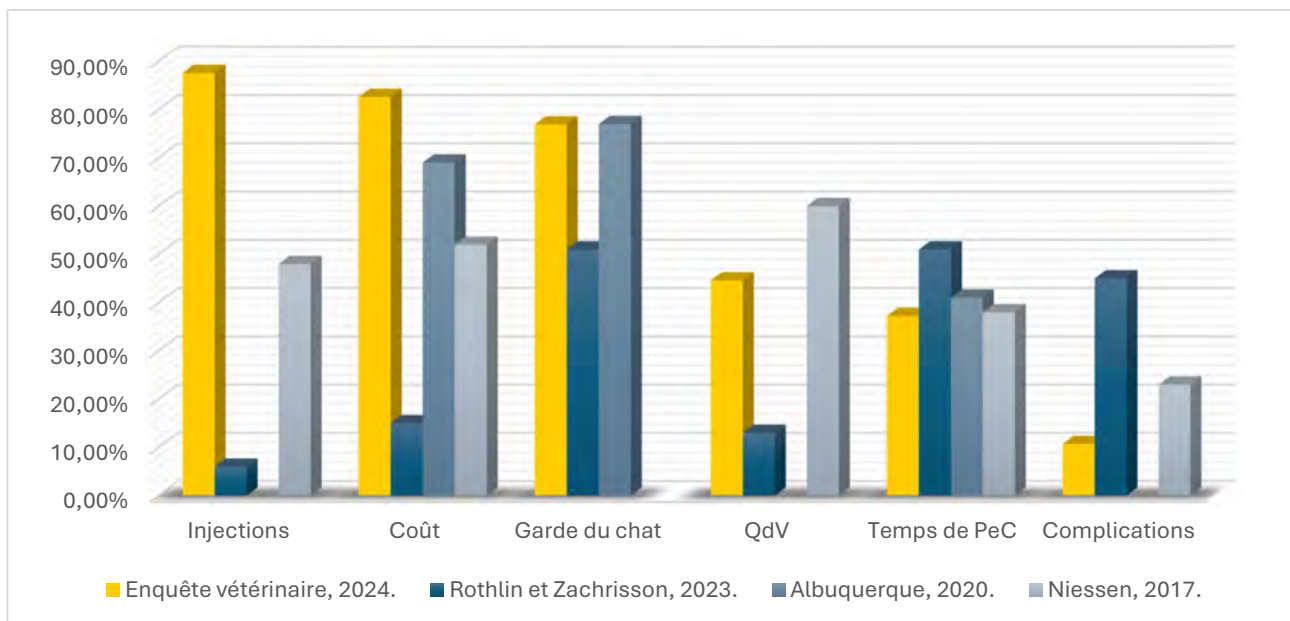
Les résultats ont également souligné une plus grande utilisation générale des TNI par les vétérinaires plus âgés. Cette tendance doit être relativisée par la faible puissance du test (p-value proche de 0.05). Des biais pourraient expliquer cette faible puissance. D'autres études sont nécessaires.

Toutes les molécules hypoglycémisantes orales ou injectables non insuliniques n'ont pas été proposées dans les choix de réponse, sans doute du fait de leur grand nombre, de leur manque de disponibilité ou de recul quant à leur utilisation chez le chat. Seuls les sulfamides hypoglycémisants, les inhibiteurs des SGLT2, la metformine et les molécules à effet incrétines ont été citées par les répondants. Les molécules à effets incrétines ont été citées par deux répondants à la question portant sur les habitudes de traitement. La question portant sur les précisions concernant la molécule utilisée et son dosage, n'a pas été renseignée laissant suspecter une erreur de remplissage de ces deux questionnaires. De plus considérant le manque de recul scientifique et la difficulté d'accéder à ces molécules ou d'effectuer un schéma posologique adapté au chat, leur utilisation en routine paraît improbable à ce jour.

Aucun vétérinaire interrogé n'a employé l'acarbose en complément d'une insulinothérapie ou en monothérapie. Aucun complément alimentaire (chrome ou vanadium) n'a été cité en molécule « autre ». Ni les thiazolidinediones, ni les meglitinides n'ont été utilisées par les vétérinaires interrogés.

#### 4) Préoccupations des propriétaires

Il a été jugé indispensable de prendre en compte les préoccupations des propriétaires face à la gestion du DS de leur chat et de pouvoir comparer les réponses des vétérinaires interrogés dans la présente enquête avec les données de la littérature. Les résultats de notre questionnaire concernant les appréhensions des propriétaires suite au diagnostic de DS ont été comparées à 3 autres études (Albuquerque et al. 2020; Niessen et al. 2017; Rothlin-Zachrisson et al. 2023). Les réponses obtenues dans notre étude recensent les appréhensions des propriétaires à travers le prisme de leurs vétérinaires lors du diagnostic du DS.



**Figure 31** : Histogramme présentant les principales préoccupations de propriétaires lors du diagnostic de diabète sucré de leur chat. Comparaison entre le ressenti par les vétérinaires répondants et d'autres enquêtes issues de la littérature scientifique.

*QdV : Qualité de vie / PeC : Prise en charge*

En cela, la comparaison la plus pertinente sera celle faite avec les réponses obtenues par l'enquête de Niessen construite selon les mêmes modalités auprès de vétérinaires américains, anglais et irlandais (Niessen et al. 2017).

Il apparaît ainsi que les préoccupations relatives à la garde du chat et au temps alloué quotidiennement à la prise en charge du diabète sont globalement similaires dans les différentes études. En revanche, les préoccupations liées aux complications du diabète et de son traitement semblent sous-estimées dans notre étude (10.7%) comparativement à celles rapportées dans les articles de Rothlin-Zachrisson et Niessen (45 et 23% respectivement). Cette différence peut s'expliquer par une meilleure communication entre les vétérinaires interrogés et les propriétaires au sujet des complications du diabète, à la reconnaissance des signes de DAC ou d'hypoglycémie et à leur prise en charge, ce qui

aurait un effet rassurant. Une autre explication pourrait être que les vétérinaires français interrogés parlent moins systématiquement de ces risques. Enfin, il est possible que cette appréhension des propriétaires ne soit pas ressentie par les vétérinaires interrogés.

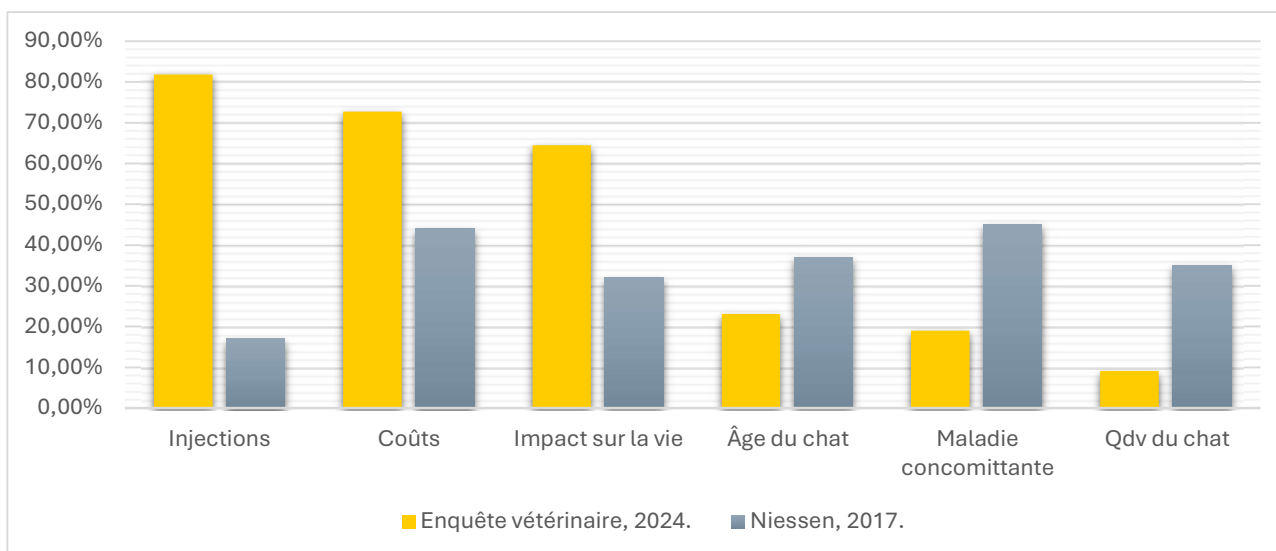
Concernant l'appréhension liée aux difficultés de l'injection ou aux coûts du traitement, les propriétaires d'animaux clients des vétérinaires interrogés semblent plus préoccupés (respectivement 87.6 et 82.6%) que ne le sont les propriétaires interrogés par le passé dans la littérature (respectivement 6 à 48.6% et 15 à 69%). Cette différence pourrait s'expliquer par le fait qu'il s'agit de l'interrogation des vétérinaires et non des propriétaires eux-mêmes. Cependant, le questionnaire de Niessen et al a été conçu selon les mêmes modalités et n'a pas recueilli des chiffres comparables. Une différence en termes d'explications et de communication peut raisonnablement être suspectée. En effet, il a été mis en lumière par Albuquerque que les craintes liées aux injections avaient tendance à diminuer avec le temps chez les propriétaires concernés et que la réalisation des premières injections à la clinique en présence du vétérinaire ou de l'ASV permettait de réduire cette appréhension. Malheureusement, la question ne permet pas de savoir dans quel contexte cette préoccupation diminuait avec le temps ni à quel point les vétérinaires interrogés parvenaient à aider les propriétaires à surmonter leurs peurs.

## 5) Pronostic et observance

### *a) Facteurs de décision*

Il est déjà connu qu'en raison des contraintes de l'insulinothérapie (injections à heure fixe, suivis réguliers chez le vétérinaire, peur des complications telle que l'hypoglycémie), un certain nombre de propriétaires interrompent le traitement (Niessen et al. 2017).

Il a été décidé de distinguer les préoccupations des propriétaires lors du diagnostic de DS et les facteurs motivant ces derniers à ne pas initier l'insulinothérapie voire à l'interrompre. Nous avons émis l'hypothèse que ces facteurs pouvaient différer dans les deux situations ; il peut s'agir de préoccupations qui n'influencent cependant pas l'observance ou les décisions. Les données ont été comparées à celles obtenues dans la littérature (Niessen et al. 2017).



**Figure 32** : Histogramme des facteurs influençant défavorablement la mise en place d'une insulinothérapie. Comparaison entre les facteurs perçus par les vétérinaires de la présente étude et ceux de l'enquête de Niessen et al.  
*QdV : Qualité de vie*

Ainsi, il apparaît que les principales préoccupations mises en évidence par Niessen et al ne sont pas celles majoritairement perçues par les vétérinaires de notre étude. L'appréhension liée à la nécessité de réaliser des injections est la principale raison mise en avant par nos répondants motivant la non-initiation, voire l'interruption du traitement (81.8%). Au contraire, c'est la raison la moins citée par les vétérinaires interrogés par Niessen (17%). Le coût des traitements, l'impact négatif sur la vie quotidienne du propriétaire, ou l'âge du chat sont des facteurs influençant significativement les décisions dans les deux études. Enfin, l'existence d'une maladie concomitante ou la qualité de vie (QdV) du chat diabétique semblent moins impacter la décision de traiter le DS dans notre enquête que dans l'étude de Niessen et al. Les éléments expliquant ces différences peuvent être d'ordre culturel, car ces deux enquêtes ont été réalisées dans des pays distincts. Ces différences pourraient également être secondaires aux biais de sélection de la présente enquête mis en avant précédemment.

Un aspect qui n'a pas été abordé par notre enquête est l'impact du contrôle glycémique obtenu suite à la mise en place du traitement sur l'observance de ce dernier.

### *b) Euthanasie au diagnostic*

Premièrement, nous aborderons la proportion de chats euthanasiés au moment du diagnostic de DS. Le taux moyen d'euthanasie a été estimé à 3.7%, basé sur la moyenne des rangs de réponse (par tranches de 10%, de 0% à 100%). L'étude de Rothlin-Zachrisson réalisée auprès des propriétaires eux-mêmes a permis de mettre en évidence qu'un propriétaire sur 10 choisissait l'euthanasie dans le même contexte (Rothlin-Zachrisson et al. 2023). Dans l'étude de Niessen, qui recense 1192 réponses

de vétérinaires, les réponses au sondage suggèrent la même proportion : 1 animal domestique (chien et chats confondus) sur 10 serait euthanasié dès le diagnostic de son diabète (Niessen et al. 2017). Comparativement, les résultats de notre enquête semblent sous-estimer le nombre d'euthanasie au diagnostic avec un rang médian de 0%. Il est possible que le plus faible nombre de réponses obtenues sous-estime ce risque. De même notre population d'étude n'est pas représentative de la profession vétérinaire française et les cliniciens exerçant en pratique mixte semblent sous représentés. Or ce secteur d'activité est associé à un taux plus important d'euthanasies au diagnostic dans notre étude, ce qui concorde avec d'autres données issues de la littérature. La même remarque pourra être formulée concernant le taux d'euthanasie par refus d'initier une insulinothérapie (rang médian de 0% dans notre étude contre un rang médian de 10% dans la littérature).

L'augmentation des taux d'euthanasies quasi significative en pratique mixte comparativement aux structures AC strictes d'une part, et en milieu rural par rapport au milieu urbain d'autre part, avait été mise en lumière dans une précédente étude (Niessen et al. 2017). Ce résultat peut être la conséquence de différences de perception de l'impact du DS ou de différences concernant les attentes des propriétaires entre les différentes patientèles. Enfin, une cause économique ne peut pas être exclue. Il existe aussi très vraisemblablement un biais entre ces deux résultats, les structures mixtes étant plus fréquemment situées en région rurale qu'en région urbaine. Ce biais a été vérifié et confirmé par un test de  $\chi^2$ , avec  $p\text{-value}=4.2 \times 10^{-4}$ . La faible puissance des tests effectués dans nos travaux ne permet pas de conclure aussi clairement que Niessen : l'environnement géographique des cliniques a été mis en évidence comme un biais mais d'autres sont suspectés et une analyse multivariée aurait été pertinente à ce stade. Enfin, le statut « assuré » ou non du chat au moment du diagnostic ne semble pas influencer les décisions. Bien que les vétérinaires considèrent que les propriétaires seront plus à même d'initier un traitement chez l'animal assuré, l'implication du statut assuré d'un chat dans le choix de ses détenteurs et ainsi son pronostic lors du diagnostic de DS n'avait pas été établie précédemment (Niessen et al. 2017).

### *c) Interruption de l'insulinothérapie durant le premier mois*

Le rang médian d'interruption de l'insulinothérapie durant le premier mois suivant son initiation par manque de compliance ou par manque de résultat a été estimé à 0% dans une étude (Niessen et al. 2017). Pour ce même paramètre, le rang médian obtenu dans notre étude est de 10% : ceci suggère une moins bonne observance ou un plus gros taux d'insuccès de la prise en charge au sein de la patientèle des vétérinaires répondants.

Il n'existe à ce jour que peu d'alternative de traitement en cas d'interruption d'une insulinothérapie désirée par le propriétaire. Les sulfonylurées pourraient permettre la gestion de DS chez seulement 30% des chats et semblent peu proposées par les vétérinaires si l'on en croît notre étude. Ainsi le pronostic à moyen terme de ces chats, présentant souvent déjà des signes cliniques dès leur diagnostic et ne recevant plus aucun traitement, est sombre. Le rang médian obtenu de 10% serait alors en accord avec les données issues de la littérature qui font état d'un taux d'euthanasie de 10 à 17% dans les 4 semaines suivant le diagnostic de DS (Rothlin-Zachrisson et al. 2023; Zini 2016).

D'après les résultats recueillis dans notre étude, la patientèle semble plus affectée par les difficultés que représente l'insulinothérapie que par le coût de celle-ci, la qualité de vie ou la présence de maladie concomitante. Ceci pourrait expliquer cet important manque d'observance dès le premier mois. Une fois encore, l'utilisation des molécules hypoglycémiantes dans la prise en charge du DS chez le chat, même en seconde intention, semble être une alternative peu envisagée. Pourtant, une partie des chats chez lesquels l'insulinothérapie a été interrompue dans les 4 semaines auraient sans doute pu bénéficier de TNI, sans que l'on puisse préjuger de l'efficacité de celle-ci.

#### *d) Interruption de l'insulinothérapie durant la première année*

Un an après l'initiation du traitement insulinique, le rang médian d'interruption de l'insulinothérapie est estimé à 10% dans notre population d'étude. Ce rang médian est comparable à celui précédemment obtenu dans la littérature chez le chat (Niessen et al. 2017). Bien que ces rangs médians d'interruption de l'insulinothérapie soient similaires entre les délais d'un mois et d'un an après début du traitement, la moyenne met en évidence une diminution significative de l'observance à un an.

Il aurait été pertinent de mettre cette donnée en parallèle d'une information sur le taux d'euthanasies à un an et à un mois post diagnostique dans la population étudiée. Les facteurs influant possiblement le pronostic au long terme des chats semblent être l'insulinothérapie, la qualité de vie du chat, et l'inquiétude du propriétaire quant à la médication (Rothlin-Zachrisson et al. 2023).

Considérant cette dernière donnée, il est important de se souvenir que de nombreux vétérinaires français interrogés ont estimé que l'appréhension quant aux injections constitue la première préoccupation des propriétaires au moment du diagnostic et que 5.6% des chats diabétiques seraient euthanasiés au diagnostic par refus des propriétaires d'initier une insulinothérapie.

## 6) Limites de l'étude

La principale limite de cette étude est que ni le mode de diffusion, ni la population finalement recrutée ne permettent d'obtenir des résultats généralisables à l'ensemble des vétérinaires français exerçant dans le secteur des animaux de compagnie. Concernant le ressenti des propriétaires et leurs préoccupations face au DS de leur chat, c'est l'avis des vétérinaires qui a été sollicité. Il aurait idéalement fallu consulter les vétérinaires d'une part et les propriétaires d'animaux diabétiques d'autres part afin de comparer les résultats comme cela avait pu être fait dans l'étude de Niessen. Cette alternative n'a pas été retenue considérant la difficulté d'avoir accès à suffisamment de propriétaires de chats diabétiques français de différentes régions et suivis dans différentes cliniques.

Ensuite, les questions de type fermé ont été majoritairement utilisées dans le questionnaire permettant un traitement des données plus facile. Cette modalité de question a permis d'obtenir des questionnaires exploitables sans avoir à en exclure de l'étude. Cependant, ces questions fermées peuvent orienter les résultats et nous priver de certaines données, malgré l'option « autre réponse » systématiquement proposée et l'espace « commentaire » en fin de questionnaire.



Le nombre de réponses au questionnaire (n=121) bien qu'important n'a pas permis ni d'exploiter toutes les informations attendues ni de généraliser les résultats à l'ensemble des vétérinaires français travaillant dans le secteur des animaux de compagnie. Sur les plus de 1500 questionnaires envoyés, moins de 8% ont été retournés complétés, malgré les relances.

Enfin, un point important concerne la temporalité. En effet cette étude a été initiée peu après la mise sur le marché du SENVELGO® en Europe. Or les résultats de cette enquête semblent mettre en évidence un réel engouement dans l'utilisation de ce nouveau médicament permettant une approche inédite dans la prise en charge du DS chez le chat. Il aurait été idéal d'étendre la période de collecte des réponses afin de profiter de plus amples retours d'expérience de la part des vétérinaires français questionnés.

## F) Conclusion de l'étude

Des 121 réponses obtenues à cette enquête nous pouvons apprécier qu'une grande majorité des répondants semble suivre les recommandations générales en matière de prise en charge du diabète félin à savoir : une insulinothérapie à raison de deux injections par jour et un régime adapté à l'animal diabétique (pauvre en glucide et riche en protéine). Malgré cela, une proportion non négligeable des vétérinaires interrogés continue à utiliser l'insuline lente porcine bien que celle-ci ne soit plus recommandée du fait de sa durée d'action trop courte chez la plupart des chats. De même, la recommandation d'un régime adapté semble moins systématique chez vétérinaires diplômés de longue date que chez les jeunes vétérinaires.

Une majorité de vétérinaires consultés avaient connaissance des TNI avant l'enquête bien que seulement 16.5% en aient déjà utilisé. Une grande majorité de ces utilisations est jugée occasionnelle. Les TNI semblent être principalement employés au diagnostic, en monothérapie, avec majoritairement l'emploi de SGLT2-I et moins fréquemment un sulfamide hypoglycémiant. Malgré cet apparent manque de popularité, il apparaît que les propriétaires d'animaux diabétiques sont demandeurs de traitements alternatifs non-injectables pour la gestion de la maladie de leur animal. En effet, l'appréhension de l'injection constituerait un frein majeur à l'initiation d'une insulinothérapie, ce qui correspond à une réelle perte de chance pour les chats diabétiques. La question du coût des traitements est également un réel souci, à la fois pour l'insulinothérapie et certains traitements non-insuliniques.

Il ressort de ces travaux que le pronostic des chats diabétiques demeure trop sombre alors que l'issue peut être favorable sous traitement avec des suivis vétérinaires réguliers.

Par ailleurs, si les sulfonylurées ou la metformine restaient peu employées en routine, les inhibiteurs des SGLT2, seuls hypoglycémiants oraux disposant d'une AMM vétérinaire, semblent s'être rapidement imposés comme une alternative à l'insulinothérapie, bien que leur utilisation soit coûteuse. De plus amples travaux sont à ce jour nécessaires, cependant les SGLT2-I pourraient constituer une alternative sérieuse à l'insulinothérapie dans la gestion du diabète sucré chez certains chats présentant un diabète de type 2 et exempts de maladie concomitante.



## CONCLUSION

Dans l'espèce féline, le diabète sucré s'apparente, dans la plupart des cas, au diabète de type 2 bien décrit chez l'Homme, avec une insulino-résistance plus ou moins associée à une destruction non-immune des cellules  $\beta$  du pancréas endocrine. La prise en charge initiale chez l'Homme repose sur des mesures hygiéniques et diététiques et sur l'emploi de traitements non insuliniques : agents insulino-tropes ou augmentant la sensibilité à l'insuline. Cependant, chez le chat, le diagnostic est souvent tardif, à un stade où les capacités fonctionnelles résiduelles des cellules  $\beta$  sont altérées, et l'administration d'insuline exogène est le plus souvent nécessaire. Le traitement actuellement recommandé associe l'insulinothérapie et des mesures diététiques.

L'insulinothérapie constitue un véritable défi pour le praticien comme pour le propriétaire. Ainsi, les thérapies non insuliniques constituent une alternative séduisante.

Dans ce contexte, cette étude avait pour objectif de dresser un état des lieux de la connaissance des praticiens français des thérapies non-insuliniques (TNI), de connaître leur niveau de confiance vis-à-vis de ces traitements et de savoir s'ils avaient l'habitude de les employer. Des données concernant les recommandations usuelles des vétérinaires, les préoccupations des propriétaires et le pronostic des chats diabétiques ont également été recueillies dans le but de mieux comprendre dans quelle mesure ces TNI pourraient permettre d'améliorer la prise en charge du chat diabétique.

Ainsi, une majorité des vétérinaires ayant répondu à l'enquête connaissent les TNI mais peu en ont déjà utilisé. Le glipizide et la velagliflozine sont les deux molécules les plus prescrites : le glipizide de façon occasionnelle, et la velagliflozine plus fréquemment dans la prise en charge courante des vétérinaires. L'essor de l'utilisation d'antidiabétiques oraux (ADO) dans la prise en charge du DS pourrait permettre de répondre à la principale préoccupation des propriétaires qu'est l'appréhension liée aux injections et ainsi d'améliorer l'observance du traitement. En effet, d'après nos résultats, 9.5 et 15% des insulinothérapies sont interrompues à respectivement 1 mois et 1 an post-diagnostic. Le pronostic des chats diabétiques pourrait être grandement amélioré avec une prise en charge recueillant l'adhésion des propriétaires. Il semblerait, d'après notre étude, qu'en moyenne 5.6% des chats atteints de diabète sucré soient euthanasiés au diagnostic à la demande des propriétaires par refus d'initier une insulinothérapie.

La mise sur le marché début 2024 d'un médicament vétérinaire à base d'inhibiteur des SGLT2, à administrer par voie orale, offre une alternative à l'insulinothérapie pour les chats nouvellement diagnostiqués présentant un diabète de type 2 non compliqué. D'autres études ultérieures seront nécessaires afin d'évaluer le pronostic à long terme et les chances de rémission de ces animaux.

L'insuline ultra longue action liée au fragment Fc des immunoglobulines, l'exénatide à libération prolongée ou les dispositifs sous-cutanés de distribution prolongée d'exénatide (OKV-119 et [Gln28]exénatide) sont actuellement à l'étude. Ces différents traitements pourraient également faciliter la prise en charge du DS et permettre une meilleure qualité de vie du chat diabétique et de son propriétaire.

# BIBLIOGRAPHIE

AAHA, 2014. AAHA Guidelines : Non-insulin therapies. [en ligne]. 2014. [Consulté le 27 novembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.aaha.org/aaha-guidelines/diabetes-management/treatment/non-insulin-therapies/>

AHIMA, Rexford S., 2006. Metabolic actions of adipocyte hormones: focus on adiponectin. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. février 2006. Vol. 14 Suppl 1, pp. 9S-15S. DOI 10.1038/oby.2006.276.

ALBUQUERQUE, Carolina Sc, BAUMAN, Bretta L., RZEZNITZECK, Janina, CANEY, Sarah Ma et GUNN-MOORE, Daniëlle A., 2020. Priorities on treatment and monitoring of diabetic cats from the owners' points of view. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juin 2020. Vol. 22, n° 6, pp. 506-513. DOI 10.1177/1098612X19858154.

ALLEGRETTI, Andrew S., ZHANG, Wenbin, ZHOU, Wenjiong, THURBER, Tara, RIGBY, Scott P., BOWMAN-STROUD, Cynthia, TRESCOLI, Carlos, SERUSCLAT, Pierre, FREEMAN, Mason W. et HALVORSEN, Yuan-Di, 2019. Safety and Effectiveness of Bexagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Stage 3a/3b Chronic Kidney Disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. septembre 2019. Vol. 74, n° 3, pp. 328-337. DOI 10.1053/j.ajkd.2019.03.417.

AMORI, Renee E., LAU, Joseph et PITTAS, Anastassios G., 2007. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 11 juillet 2007. Vol. 298, n° 2, pp. 194-206. DOI 10.1001/jama.298.2.194.

APPLETON, DJ, RAND, JS et SUNVOLD, GD, 2001. Insulin Sensitivity Decreases with Obesity, and Lean Cats with Low Insulin Sensitivity are at Greatest Risk of Glucose Intolerance with Weight Gain. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 décembre 2001. Vol. 3, n° 4, pp. 211-228. DOI 10.1053/jfms.2001.0138.

APPLETON, DJ, RAND, JS, SUNVOLD, GD et PRIEST, J, 2002. Dietary chromium tripicolinate supplementation reduces glucose concentrations and improves glucose tolerance in normal-weight cats. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 1 mars 2002. Vol. 4, n° 1, pp. 13-25. DOI 10.1053/jfms.2001.0157.

BAHNE, Emilie, HANSEN, Morten, BRØNDEN, Andreas, SONNE, David P., VILSBØLL, Tina et KNOP, Filip K., 2016. Involvement of glucagon-like peptide-1 in the glucose-lowering effect of metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 1 octobre 2016. Vol. 18, n° 10, pp. 955-961. DOI 10.1111/dom.12697.

BAILEY, Clifford J., 2017. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 1 septembre 2017. Vol. 60, n° 9, pp. 1566-1576. DOI 10.1007/s00125-017-4318-z.

BAILEY, Clifford J. et KRENTZ, Andrew J., 2010. Oral Antidiabetic Agents. In : *Textbook of Diabetes* [en ligne]. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 452-477. [Consulté le 29 novembre 2023]. ISBN 978-1-4443-2480-8. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781444324808.ch29>

BEHREND, E. N., WARD, C., CHUKWU V. et COOK, A., 2023. Velagliflozin, an SGLT2 inhibitor, as once-daily, oral solution, stand-alone therapy for feline diabetes mellitus. . 2023.

BEHREND, Ellen, HOLFORD, Amy, LATHAN, Patty, RUCINSKY, Renee et SCHULMAN, Rhonda, 2018. 2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats\*. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1 janvier 2018. Vol. 54, n° 1, pp. 1-21. DOI 10.5326/JAAHA-MS-6822.

BELL, David S. H. et JERKINS, Terri, 2023. In praise of pioglitazone: An economically efficacious therapy for type 2 diabetes and other manifestations of the metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. novembre 2023. Vol. 25, n° 11, pp. 3093-3102. DOI 10.1111/dom.15222.

BENEDICT, Suzanne L., MAHONY, Orla M., MCKEE, Talon S. et BERGMAN, Philip J., 2022. Evaluation of bexagliflozin in cats with poorly regulated diabetes mellitus. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue Canadienne De Recherche Veterinaire*. janvier 2022. Vol. 86, n° 1, pp. 52-58.

BENNETT, Nicole, GRECO, Deborah S., PETERSON, Mark E., KIRK, Claudia, MATHES, Mark et FETTMAN, Martin J., 2006. Comparison of a low carbohydrate-low fiber diet and a moderate carbohydrate-high fiber diet in the management of feline diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. avril 2006. Vol. 8, n° 2, pp. 73-84. DOI 10.1016/j.jfms.2005.08.004.

BENNETT, Nicole, PAPICH, Mark G., HOENIG, Margarethe, FETTMAN, Martin J. et LAPPIN, Michael R., 2005. Evaluation of transdermal application of glipizide in a pluronic lecithin gel to healthy cats. *American Journal of Veterinary Research*. avril 2005. Vol. 66, n° 4, pp. 581-588. DOI 10.2460/ajvr.2005.66.581.

BENSELLAM, Mohammed, LAYBUTT, D. Ross et JONAS, Jean-Christophe, 2012. The molecular mechanisms of pancreatic  $\beta$ -cell glucotoxicity: Recent findings and future research directions. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 25 novembre 2012. Vol. 364, n° 1, pp. 1-27. DOI 10.1016/j.mce.2012.08.003.

BLEVINS, Thomas, PULLMAN, John, MALLOY, Jaret, YAN, Ping, TAYLOR, Kristin, SCHULTEIS, Christine, TRAUTMANN, Michael et PORTER, Lisa, 2011. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. mai 2011. Vol. 96, n° 5, pp. 1301-1310. DOI 10.1210/jc.2010-2081.

BLICKLÉ, J. F., 2006. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. *Diabetes & Metabolism*. avril 2006. Vol. 32, n° 2, pp. 113-120. DOI 10.1016/s1262-3636(07)70257-4.

BODUŁA, Andrzej, WADOWCZYK, Michał et ADAMIEC, Rajmund, 2005. [The role of protein tyrosine phosphatase (PTP-1B) in insulin resistance]. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej (Online)*. 16 mai 2005. Vol. 59, pp. 203-207.

BRUSKIEWICZ, K. A., NELSON, R. W., FELDMAN, E. C. et GRIFFEY, S. M., 1997. Diabetic ketosis and ketoacidosis in cats: 42 cases (1980-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 juillet 1997. Vol. 211, n° 2, pp. 188-192.

BUSE, John B., CAPRIO, Sonia, CEFALU, William T., CERIELLO, Antonio, DEL PRATO, Stefano, INZUCCHI, Silvio E., MCLAUGHLIN, Sue, PHILLIPS, Gordon L., ROBERTSON, R. Paul, RUBINO, Francesco, KAHN, Richard et KIRKMAN, M. Sue, 2009. How Do We Define Cure of Diabetes? *Diabetes Care*. novembre 2009. Vol. 32, n° 11, pp. 2133-2135. DOI 10.2337/dc09-9036.

- BUSE, John B., KLONOFF, David C., NIELSEN, Loretta L., GUAN, Xuesong, BOWLUS, Christopher L., HOLCOMBE, John H., MAGGS, David G. et WINTLE, Matthew E., 2007. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clinical Therapeutics*. janvier 2007. Vol. 29, n° 1, pp. 139-153. DOI 10.1016/j.clinthera.2007.01.015.
- CALLEGARI, Carolina, MERCURIALI, Edy, HAFNER, Michaela, COPPOLA, Luigi M., GUAZZETTI, Stefano, LUTZ, Thomas A., REUSCH, Claudia E. et ZINI, Eric, 2013. Survival time and prognostic factors in cats with newly diagnosed diabetes mellitus: 114 cases (2000-2009). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juillet 2013. Vol. 243, n° 1, pp. 91-95. DOI 10.2460/javma.243.1.91.
- CARUSO, Irene et GIORGINO, Francesco, 2022. SGLT-2 inhibitors as cardio-renal protective agents. *Metabolism*. 1 février 2022. Vol. 127, pp. 154937. DOI 10.1016/j.metabol.2021.154937.
- CHACRA, Antonio R., 2014. Evolving metformin treatment strategies in type-2 diabetes: from immediate-release metformin monotherapy to extended-release combination therapy. *American Journal of Therapeutics*. 2014. Vol. 21, n° 3, pp. 198-210. DOI 10.1097/MJT.0b013e318235f1bb.
- CHEN, Lei, MAGLIANO, Dianna J. et ZIMMET, Paul Z., 2012. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nature Reviews Endocrinology*. avril 2012. Vol. 8, n° 4, pp. 228-236. DOI 10.1038/nrendo.2011.183.
- CLARK, A. et NILSSON, M. R., 2004. Islet amyloid: a complication of islet dysfunction or an aetiological factor in Type 2 diabetes? *Diabetologia*. février 2004. Vol. 47, n° 2, pp. 157-169. DOI 10.1007/s00125-003-1304-4.
- CLARK, M. H., HOENIG, M., FERGUSON, D. C. et DIRIKOLU, L., 2012. Pharmacokinetics of pioglitazone in lean and obese cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. octobre 2012. Vol. 35, n° 5, pp. 428-436. DOI 10.1111/j.1365-2885.2011.01341.x.
- CLARK, M., THOMASETH, K., DIRIKOLU, L., FERGUSON, D. C. et HOENIG, M., 2014. Effects of pioglitazone on insulin sensitivity and serum lipids in obese cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2014. Vol. 28, n° 1, pp. 166-174. DOI 10.1111/jvim.12255.
- CLISSOLD, S. P. et EDWARDS, C., 1988. Acarbose. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs*. mars 1988. Vol. 35, n° 3, pp. 214-243. DOI 10.2165/00003495-198835030-00003.
- COHN, L. A., DODAM, J. R., MCCAWE, D. L. et TATE, D. J., 1999. Effects of chromium supplementation on glucose tolerance in obese and nonobese cats (Abstract). *American Journal of Veterinary Research*. novembre 1999. Vol. 60, n° 11, pp. 1360-1363.
- COWAN, S.M. et BUNCH, S.E., 2001. Oral Antidiabetic Drugs for Cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 1 juillet 2001. Vol. 23, pp. 633-641.
- CRENSHAW, K. L., PETERSON, M. E., HEEB, L. A., MOROFF, S. D. et NICHOLS, R., 1996. Serum fructosamine concentration as an index of glycemia in cats with diabetes mellitus and stress hyperglycemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1996. Vol. 10, n° 6, pp. 360-364. DOI 10.1111/j.1939-1676.1996.tb02081.x.

DAS, Stephanie L. M., SINGH, Primal P., PHILLIPS, Anthony R. J., MURPHY, Rinki, WINDSOR, John A. et PETROV, Maxim S., 2014. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 1 mai 2014. Vol. 63, n° 5, pp. 818-831. DOI 10.1136/gutjnl-2013-305062.

DAVISON, Lucy J., 2019. Chapitre 23 : Cétose diabétique, acidocétose et syndrome hyperosmolaire. In : *Endocrinologie Féline*. MED'COM. pp. 362-375.

DE FORNEL-THIBAUD, Pauline et ROSENBERG, Dan, 2011. *VADEMECUM Endocrinologie vétérinaire*. 2ème édition. MED'COM.

DE NICOLA, Luca, GABBAI, Francis B., LIBERTI, Maria Elena, SAGLIOCCA, Adelia, CONTE, Giuseppe et MINUTOLO, Roberto, 2014. Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Prevention of Diabetic Nephropathy: Targeting the Renal Tubule in Diabetes. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 juillet 2014. Vol. 64, n° 1, pp. 16-24. DOI 10.1053/j.ajkd.2014.02.010.

DEMARSILIS, Antea, REDDY, Niyoti, BOUTARI, Chrysoula, FILIPPAIOS, Andreas, STERNTHAL, Elliot, KATSIKI, Niki et MANTZOROS, Christos, 2022. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update and future directions. *Metabolism - Clinical and Experimental* [en ligne]. 1 décembre 2022. Vol. 137. [Consulté le 28 novembre 2023]. DOI 10.1016/j.metabol.2022.155332. Disponible à l'adresse : [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(22\)00210-4/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(22)00210-4/fulltext)

DIAMANT, Michaela, VAN GAAL, Luc, STRANKS, Stephen, GUERCI, Bruno, MACCONELL, Leigh, HABER, Harry, SCISM-BACON, Jamie et TRAUTMANN, Michael, 2012. Safety and Efficacy of Once-Weekly Exenatide Compared With Insulin Glargine Titrated to Target in Patients With Type 2 Diabetes Over 84 Weeks. *Diabetes Care*. avril 2012. Vol. 35, n° 4, pp. 683-689. DOI 10.2337/dc11-1233.

DÖTSCH, Jörg, RASCHER, Wolfgang et MEISSNER, Udo, 2005. New insights into leptin resistance by modifying cytokine receptor signal transduction. *European Journal of Endocrinology*. mars 2005. Vol. 152, n° 3, pp. 333-334. DOI 10.1530/eje.1.01859.

DRUCKER, Daniel J., BUSE, John B., TAYLOR, Kristin, KENDALL, David M., TRAUTMANN, Michael, ZHUANG, Dongliang, PORTER, Lisa, et DURATION-1 STUDY GROUP, 2008. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet (London, England)*. 4 octobre 2008. Vol. 372, n° 9645, pp. 1240-1250. DOI 10.1016/S0140-6736(08)61206-4.

DRUCKER, Daniel J. et NAUCK, Michael A., 2006. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet (London, England)*. 11 novembre 2006. Vol. 368, n° 9548, pp. 1696-1705. DOI 10.1016/S0140-6736(06)69705-5.

DUAN, Franklin F., LIU, Joy H. et MARCH, John C., 2015. Engineered commensal bacteria reprogram intestinal cells into glucose-responsive insulin-secreting cells for the treatment of diabetes. *Diabetes*. mai 2015. Vol. 64, n° 5, pp. 1794-1803. DOI 10.2337/db14-0635.

ELSAYED, Nuha A., ALEPPO, Grazia, ARODA, Vanita R., BANNURU, Raveendhara R., BROWN, Florence M., BRUEMMER, Dennis, COLLINS, Billy S., GAGLIA, Jason L., HILLIARD, Marisa E., ISAACS, Diana, JOHNSON, Eric L., KAHAN, Scott, KHUNTI, Kamlesh, LEON, Jose, LYONS, Sarah K., PERRY, Mary Lou, PRAHALAD, Priya, PRATLEY, Richard E., SELEY, Jane Jeffrie, STANTON, Robert C., GABBAY, Robert A., et AMERICAN DIABETES ASSOCIATION,

2022. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 12 décembre 2022. Vol. 46, n° Supplement\_1, pp. S19-S40. DOI 10.2337/dc23-S002.

ESVE, ALIVE project, 2021. [en ligne]. [Consulté le 6 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.esve.org/alive/search.aspx>

EVERARD, Amandine, LAZAREVIC, Vladimir, DERRIEN, Muriel, GIRARD, Myriam, MUCCIOLI, Giulio G., NEYRINCK, Audrey M., POSSEMIERS, Sam, VAN HOLLE, Ann, FRANÇOIS, Patrice, DE VOS, Willem M., DELZENNE, Nathalie M., SCHRENZEL, Jacques et CANI, Patrice D., 2011. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes*. novembre 2011. Vol. 60, n° 11, pp. 2775-2786. DOI 10.2337/db11-0227.

FEINGOLD, Kenneth R., 2000. Oral and Injectable (Non-Insulin) Pharmacological Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes. In : FEINGOLD, Kenneth R., ANAWALT, Bradley, BLACKMAN, Marc R., BOYCE, Alison, CHROUSOS, George, CORPAS, Emiliano, DE HERDER, Wouter W., DHATARIYA, Ketan, DUNGAN, Kathleen, HOFLAND, Johannes, KALRA, Sanjay, KALTSAS, Gregory, KAPOOR, Nitin, KOCH, Christian, KOPP, Peter, KORBONITS, Márta, KOVACS, Christopher S., KUOHUNG, Wendy, LAFERRÈRE, Blandine, LEVY, Miles, MCGEE, Elizabeth A., MCLACHLAN, Robert, NEW, Maria, PURNELL, Jonathan, SAHAY, Rakesh, SHAH, Amy S., SINGER, Frederick, SPERLING, Mark A., STRATAKIS, Constantine A., TRENCE, Dace L. et WILSON, Don P. (éd.), *Endotext* [en ligne]. South Dartmouth (MA) : MDText.com, Inc. [Consulté le 7 avril 2024]. Disponible à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279141/NBK279141>

FELDMAN, E. C., NELSON, R. W. et FELDMAN, M. S., 1997. Intensive 50-week evaluation of glipizide administration in 50 cats with previously untreated diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 mars 1997. Vol. 210, n° 6, pp. 772-777.

FINEMAN, Mark, FLANAGAN, Shawn, TAYLOR, Kristin, AISPORN, Maria, SHEN, Larry Z., MACE, Kenneth F., WALSH, Brandon, DIAMANT, Michaela, CIRINCIONE, Brenda, KOTHARE, Prajakti, LI, Wen-I. et MACCONELL, Leigh, 2011. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of exenatide extended-release after single and multiple dosing. *Clinical Pharmacokinetics*. janvier 2011. Vol. 50, n° 1, pp. 65-74. DOI 10.2165/11585880-000000000-00000.

FLEEMAN, Linda et GILOR, Chen, 2023. Insulin Therapy in Small Animals, Part 1: General Principles. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 mai 2023. Vol. 53, n° 3, pp. 615-633. DOI 10.1016/j.cvsm.2023.02.002.

FLEEMAN, Linda M. et BJORNVAD, Charlotte R., 2019. Prise en charge nutritionnelle du diabète sucré. In : *Endocrinologie Féline*. MED'COM. pp. 411-429.

FONDACARO, JV, GRECO, D. S. et CRANS, D. C., 1999. Treatment of feline diabetes mellitus with protamine zinc aniline insulin (PZI) alone compared with PZI and oral vanadium dipicolinate. . 1999. N° 13, pp. 244.

FORCADA, Y., HOLDER, A., CHURCH, D. B. et CATCHPOLE, B., 2014. A polymorphism in the melanocortin 4 receptor gene (MC4R:c.92C>T) is associated with diabetes mellitus in overweight domestic shorthaired cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2014. Vol. 28, n° 2, pp. 458-464. DOI 10.1111/jvim.12275.



FORD, S. L., 1995. NIDDM in the cat: treatment with the oral hypoglycemic medication, glipizide. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mai 1995. Vol. 25, n° 3, pp. 599-615. DOI 10.1016/s0195-5616(95)50056-7.

FRACASSI, F., 2019. Chapitre 24 : Traitement du diabète sucré par l'insuline. In : *Endocrinologie Féline*. MED'COM. pp. 376-392.

FRANK, G., ANDERSON, W., PAZAK, H., HODGKINS, E., BALLAM, J. et LAFLAMME, D., 2001. Use of a high-protein diet in the management of feline diabetes mellitus. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*. 2001. Vol. 2, n° 3, pp. 238-246.

FUJITA, Yoshihito et INAGAKI, Nobuya, 2014. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *Journal of Diabetes Investigation*. 4 mai 2014. Vol. 5, n° 3, pp. 265-275. DOI 10.1111/jdi.12214.

GAL, A., BURTON, S. E., WEIDGRAAF, K., SINGH, P., LOPEZ-VILLALOBOS, N., JACOB, A., MALABU, U. et BURCHELL, R., 2020. The effect of the sodium-glucose cotransporter type-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular filtration rate in healthy cats. *Domestic Animal Endocrinology*. 1 janvier 2020. Vol. 70, pp. 106376. DOI 10.1016/j.domaniend.2019.07.004.

GAL, Arnon, TRUSIANO, Brie, FRENCH, Adrienne F., LOPEZ-VILLALOBOS, Nicolas et MACNEILL, Amy L., 2017. Serum Fructosamine Concentration in Uncontrolled Hyperthyroid Diabetic Cats Is within the Population Reference Interval. *Veterinary Sciences*. 15 mars 2017. Vol. 4, n° 1, pp. 17. DOI 10.3390/vetsci4010017.

GILOR, C., GILOR, S., GRAVES, T. K., BORST, L. B., LABELLE, P., RIDGE, T. K., SANTORO, D. et DOSSIN, O., 2013. Distribution of K and L cells in the feline intestinal tract. *Domestic Animal Endocrinology*. 1 juillet 2013. Vol. 45, n° 1, pp. 49-54. DOI 10.1016/j.domaniend.2013.04.004.

GILOR, C., GRAVES, T. K., GILOR, S., RIDGE, T. K. et RICK, M., 2011. The GLP-1 mimetic exenatide potentiates insulin secretion in healthy cats. *Domestic Animal Endocrinology*. 1 juillet 2011. Vol. 41, n° 1, pp. 42-49. DOI 10.1016/j.domaniend.2011.03.001.

GILOR, C., GRAVES, T. K., GILOR, S., RIDGE, T. K., WENG, H. -Y. et DOSSIN, O., 2011. The incretin effect in cats: comparison between oral glucose, lipids, and amino acids. *Domestic Animal Endocrinology*. 1 mai 2011. Vol. 40, n° 4, pp. 205-212. DOI 10.1016/j.domaniend.2011.01.002.

GILOR, Chen, 2019. Hormones gastro-intestinales et utilisation de thérapies non insuliniques pour le diabète. In : *Endocrinologie féline*. MED'COM. pp. 395-410.

GILOR, Chen, HULSEBOSCH, Sean E., PIRES, Jully, BANNASCH, Michael J., LANCASTER, Thomas, DELPERO, Andrea, RAGUPATHY, Ramya, MURIKIPUDI, Sylaja et ZION, Todd, 2021. An ultra-long-acting recombinant insulin for the treatment of diabetes mellitus in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. septembre 2021. Vol. 35, n° 5, pp. 2123-2130. DOI 10.1111/jvim.16150.

GONZATTI, Michelangelo Bauwelz, JÚNIOR, José Edvar Monteiro, ROCHA, Antônio José, DE OLIVEIRA, Jonathas Sales, EVANGELISTA, Antônio José de Jesus, FONSECA, Fátima Morgana Pio, CECCATTO, Vânia Marilande, DE OLIVEIRA, Ariclécio Cunha et DA CRUZ FREIRE, José Ednésio, 2023. Mechanism of molecular interaction of sitagliptin with human DPP4 enzyme - New Insights. *Advances in Medical Sciences*. 1 septembre 2023. Vol. 68, n° 2, pp. 402-408. DOI 10.1016/j.advms.2023.10.002.

GOSTELOW, Ruth, FORCADA, Yaiza, GRAVES, Thomas, CHURCH, David et NIESSEN, Stijn, 2014. Systematic review of feline diabetic remission: Separating fact from opinion. *The Veterinary Journal*. 1 novembre 2014. Vol. 202, n° 2, pp. 208-221. DOI 10.1016/j.tvjl.2014.08.014.

GOSTELOW, Ruth et HAZUCHOVA, Katarina, 2023. Pathophysiology of Prediabetes, Diabetes, and Diabetic Remission in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 mai 2023. Vol. 53, n° 3, pp. 511-529. DOI 10.1016/j.cvsm.2023.02.001.

GOSTELOW, Ruth, HAZUCHOVA, Katarina, SCUDDER, Christopher, FORCADA, Yaiza, CHURCH, David et NIESSEN, Stijn Jm, 2018. Prospective evaluation of a protocol for transitioning porcine lente insulin-treated diabetic cats to human recombinant protamine zinc insulin. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. février 2018. Vol. 20, n° 2, pp. 114-121. DOI 10.1177/1098612X17697482.

GOTTLIEB, Susan et RAND, Jacquie S., 2013. Remission in Cats: Including Predictors and Risk Factors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 mars 2013. Vol. 43, n° 2, pp. 245-249. DOI 10.1016/j.cvsm.2013.01.001.

GURLO, Tatyana, RYAZANTSEV, Sergey, HUANG, Chang-jiang, YEH, Michael W., REBER, Howard A., HINES, O. Joe, O'BRIEN, Timothy D., GLABE, Charles G. et BUTLER, Peter C., 2010. Evidence for Proteotoxicity in  $\beta$  Cells in Type 2 Diabetes: Toxic Islet Amyloid Polypeptide Oligomers Form Intracellularly in the Secretory Pathway. *The American Journal of Pathology*. 1 février 2010. Vol. 176, n° 2, pp. 861-869. DOI 10.2353/ajpath.2010.090532.

HADD, Michael, COLLINSON, Albert et SEED, Brian, 2020. A Compound for the Management of Feline Diabetes [en ligne]. 17 septembre 2020. [Consulté le 9 avril 2024]. Disponible à l'adresse : <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2020186142>

HADD, Michael J., BIENHOFF, Stephen E., LITTLE, Susan E., GELLER, Samuel, OGNE-STEVENSON, Jennifer, DUPREE, Thomas J. et SCOTT-MONCRIEFF, J. Catharine, 2023. Safety and effectiveness of the sodium-glucose cotransporter inhibitor bexagliflozin in cats newly diagnosed with diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2023. Vol. 37, n° 3, pp. 915-924. DOI 10.1111/jvim.16730.

HALL, M. J., ADIN, C. A., BORIN-CRIVELLENTI, S., RUDINSKY, A. J., RAJALA-SCHULTZ, P., LAKRITZ, J. et GILOR, C., 2015. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in healthy cats. *Domestic Animal Endocrinology*. avril 2015. Vol. 51, pp. 114-121. DOI 10.1016/j.domaniend.2014.12.001.

HALL, Tanya D., MAHONY, Orla, ROZANSKI, Elizabeth A. et FREEMAN, Lisa M., 2009. Effects of diet on glucose control in cats with diabetes mellitus treated with twice daily insulin glargine. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. février 2009. Vol. 11, n° 2, pp. 125-130. DOI 10.1016/j.jfms.2008.06.009.

HERNÁNDEZ-VELÁZQUEZ, Edson D., ALBA-BETANCOURT, Clara, ALONSO-CASTRO, Ángel J., ORTIZ-ALVARADO, Rafael, LÓPEZ, Jesús A., MEZA-CARMEN, Victor et SOLORIO-ALVARADO, César R., 2023. Metformin, a biological and synthetic overview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 15 avril 2023. Vol. 86, pp. 129241. DOI 10.1016/j.bmcl.2023.129241.

HEWSON-HUGHES, Adrian K., GILHAM, Matthew S., UPTON, Sarah, COLYER, Alison, BUTTERWICK, Richard et MILLER, Andrew T., 2011. The effect of dietary starch level on

postprandial glucose and insulin concentrations in cats and dogs. *British Journal of Nutrition*. octobre 2011. Vol. 106, n° S1, pp. S105-S109. DOI 10.1017/S0007114511001887.

HOELMKJAER, Kirsten M., WEWER ALBRECHTSEN, Nicolai J., HOLST, Jens J., CRONIN, Anna M., NIELSEN, Dorte H., MANDRUP-POULSEN, Thomas et BJORNVAD, Charlotte R., 2016. A Placebo-Controlled Study on the Effects of the Glucagon-Like Peptide-1 Mimetic, Exenatide, on Insulin Secretion, Body Composition and Adipokines in Obese, Client-Owned Cats. *PLoS One*. 2016. Vol. 11, n° 5, pp. e0154727. DOI 10.1371/journal.pone.0154727.

HOENIG, M., CLARK, M., SCHAEFFER, D. J. et REICHE, D., 2018. Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor velagluflozin, a new drug with therapeutic potential to treat diabetes in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2018. Vol. 41, n° 2, pp. 266-273. DOI 10.1111/jvp.12467.

HOENIG, M., THOMASETH, K., WALDRON, M. et FERGUSON, D. C., 2007. Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. janvier 2007. Vol. 292, n° 1, pp. R227-234. DOI 10.1152/ajpregu.00313.2006.

HOENIG, Margarethe, 2012. The cat as a model for human obesity and diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 1 mai 2012. Vol. 6, n° 3, pp. 525-533. DOI 10.1177/193229681200600306.

HOENIG, Margarethe et FERGUSON, Duncan C., 2003. Effect of darglitazone on glucose clearance and lipid metabolism in obese cats. *American Journal of Veterinary Research*. 1 novembre 2003. Vol. 64, n° 11, pp. 1409-1413. DOI 10.2460/ajvr.2003.64.1409.

HOLST, Jens Juul, MADSBAD, Sten et SCHMITZ, Ole, 2010. Non-Insulin Parenteral Therapies. In : *Textbook of Diabetes* [en ligne]. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 478-493. [Consulté le 13 avril 2024]. ISBN 978-1-4443-2480-8. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781444324808.ch30>

HOLST, Jens Juul, VILSBØLL, Tina et DEACON, Carolyn F., 2009. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 15 janvier 2009. Vol. 297, n° 1, pp. 127-136. DOI 10.1016/j.mce.2008.08.012.

HORAKOVA, Olga, KROUPOVA, Petra, BARDOVA, Kristina, BURESOVA, Jana, JANOVSKA, Petra, KOPECKY, Jan et ROSSMEISL, Martin, 2019. Metformin acutely lowers blood glucose levels by inhibition of intestinal glucose transport. *Scientific Reports*. 16 avril 2019. Vol. 9, n° 1, pp. 6156. DOI 10.1038/s41598-019-42531-0.

HOTAMISLIGIL, G. S., 1999. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 1999. Vol. 107, n° 2, pp. 119-125. DOI 10.1055/s-0029-1212086.

HULSEBOSCH, Sean E., PIRES, Jully, BANNASCH, Michael J., LANCASTER, Thomas, DELPERO, Andrea, RAGUPATHY, Ramya, MURIKIPUDI, Sylaja, ZION, Todd et GILOR, Chen, 2022. Ultra-long-acting recombinant insulin for the treatment of diabetes mellitus in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2022. Vol. 36, n° 4, pp. 1211-1219. DOI 10.1111/jvim.16449.

IKEDA, Toshihiko, 2011. Drug-Induced Idiosyncratic Hepatotoxicity: Prevention Strategy Developed after the Troglitazone Case. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 1 janvier 2011. Vol. 26, n° 1, pp. 60-70. DOI 10.2133/dmpk.DMPK-10-RV-090.

JEAN-PHILLIPPE, C. et WOLTER, R., 2014. Alimentation du chat - 2e édition - Application aux différents états pathologiques : Diabète. *Le Point Vétérinaire.fr* [en ligne]. 2014. [Consulté le 6 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/boutique/livres/alimentation-du-chat.html>

JEANRENAUD, B. et ROHNER-JEANRENAUD, F., 2001. Effects of neuropeptides and leptin on nutrient partitioning: dysregulations in obesity. *Annual Review of Medicine*. 2001. Vol. 52, pp. 339-351. DOI 10.1146/annurev.med.52.1.339.

JOHANSON, E. H., JANSSON, P.-A., GUSTAFSON, B., SANDQVIST, M., TASKINEN, M.-R., SMITH, U. et AXELSEN, M., 2005. No acute effect of nateglinide on postprandial lipid and lipoprotein responses in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2005. Vol. 21, n° 4, pp. 376-381. DOI 10.1002/dmrr.542.

JORDAN, E., KLEY, S., LE, N. -A., WALDRON, M. et HOENIG, M., 2008. Dyslipidemia in obese cats. *Domestic Animal Endocrinology*. 1 octobre 2008. Vol. 35, n° 3, pp. 290-299. DOI 10.1016/j.domaniend.2008.05.008.

KIMMEL, S. E., MICHEL, K. E., HESS, R. S. et WARD, C. R., 2000. Effects of insoluble and soluble dietary fiber on glycemic control in dogs with naturally occurring insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 avril 2000. Vol. 216, n° 7, pp. 1076-1081. DOI 10.2460/javma.2000.216.1076.

KLEY, Saskia, CASELLA, Martina et REUSCH, Claudia E., 2004. Evaluation of long-term home monitoring of blood glucose concentrations in cats with diabetes mellitus: 26 cases (1999-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 juillet 2004. Vol. 225, n° 2, pp. 261-266. DOI 10.2460/javma.2004.225.261.

KLOTSMAN, Michael, ADIN, Christopher A., ANDERSON, Wayne H. et GILOR, Chen, 2021. Safety, Tolerability, and Proof-Of-Concept Study of OKV-119, a Novel Exenatide Long-Term Drug Delivery System, in Healthy Cats. *Frontiers in Veterinary Science*. 2021. Vol. 8, pp. 661546. DOI 10.3389/fvets.2021.661546.

KRÄMER, Anna L., RIEDERER, Angelina, FRACASSI, Federico, BORETTI, Felicitas S., SIEBER-RUCKSTUHL, Nadja S., LUTZ, Thomas A., CONTIERO, Barbara, ZINI, Eric et REUSCH, Claudia E., 2020. Glycemic variability in newly diagnosed diabetic cats treated with the glucagon-like peptide-1 analogue exenatide extended release. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2020. Vol. 34, n° 6, pp. 2287-2295. DOI 10.1111/jvim.15915.

KURT, Ozlem, OZDEN, Tugba Yilmaz, OZSOY, Nurten, TUNALI, Sevim, CAN, Ayse, AKEV, Nuriye et YANARDAG, Refiye, 2011. Influence of vanadium supplementation on oxidative stress factors in the muscle of STZ-diabetic rats. *Biometals: An International Journal on the Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry, and Medicine*. octobre 2011. Vol. 24, n° 5, pp. 943-949. DOI 10.1007/s10534-011-9452-3.

La jungle des assurances pour animaux, 2023. *Le Monde.fr* [en ligne]. [Consulté le 27 avril 2024]. Disponible à l'adresse : [https://www.lemonde.fr/argent/article/2023/03/03/la-jungle-des-assurances-pour-animaux\\_6163964\\_1657007.html](https://www.lemonde.fr/argent/article/2023/03/03/la-jungle-des-assurances-pour-animaux_6163964_1657007.html)

LAFLAMME, Dottie P., 2020. Understanding the Nutritional Needs of Healthy Cats and Those with Diet-Sensitive Conditions. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 septembre 2020. Vol. 50, n° 5, pp. 905-924. DOI 10.1016/j.cvsm.2020.05.001.

- LEBOVITZ, Harold E., 2019. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Current Diabetes Reports*. 27 novembre 2019. Vol. 19, n° 12, pp. 151. DOI 10.1007/s11892-019-1270-y.
- LINK, Karl R. et RAND, Jacquie S., 2008. Changes in blood glucose concentration are associated with relatively rapid changes in circulating fructosamine concentrations in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. décembre 2008. Vol. 10, n° 6, pp. 583-592. DOI 10.1016/j.jfms.2008.08.005.
- LOI, Cho-Ming, YOUNG, Malcolm, RANDINITIS, Edward, VASSOS, Artemios et KOUP, Jeffrey R., 1999. Clinical Pharmacokinetics of Troglitazone. *Clinical Pharmacokinetics*. 1 août 1999. Vol. 37, n° 2, pp. 91-104. DOI 10.2165/00003088-199937020-00001.
- LOWE, Andrew D., CAMPBELL, Karen L. et GRAVES, Thomas, 2008. Glucocorticoids in the cat. *Veterinary Dermatology*. décembre 2008. Vol. 19, n° 6, pp. 340-347. DOI 10.1111/j.1365-3164.2008.00717.x.
- LOWE, Andrew D., GRAVES, Thomas K., CAMPBELL, Karen L. et SCHAEFFER, David J., 2009. A Pilot Study Comparing the Diabetogenic Effects of Dexamethasone and Prednisolone in Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1 septembre 2009. Vol. 45, n° 5, pp. 215-224. DOI 10.5326/0450215.
- MADIRAJU, Anila K., ERION, Derek M., RAHIMI, Yasmeen, ZHANG, Xian-Man, BRADDOCK, Demetrios T., ALBRIGHT, Ronald A., PRIGARO, Brett J., WOOD, John L., BHANOT, Sanjay, MACDONALD, Michael J., JURCZAK, Michael J., CAMPOREZ, Joao-Paulo, LEE, Hui-Young, CLINE, Gary W., SAMUEL, Varman T., KIBBEY, Richard G. et SHULMAN, Gerald I., 2014. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 26 juin 2014. Vol. 510, n° 7506, pp. 542-546. DOI 10.1038/nature13270.
- MAKINO, Chisato, NINOMIYA, Nobutaka, SAKAI, Hidetoshi, ORITA, Haruo, OKANO, Akira et YABUKI, Akira, 2006. Effect of decrease in both postprandial blood glucose (PBG) and fasting blood glucose (FBG) levels in normal beagle dogs with nateglinide enteric coated granules and immediate release tablets. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. avril 2006. Vol. 54, n° 4, pp. 409-414. DOI 10.1248/cpb.54.409.
- MAKINO, Chisato, SAKAI, Hidetoshi et YABUKI, Akira, 2010. Nateglinide controlled release tablet containing compressionable enteric coated granules. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. septembre 2010. Vol. 58, n° 9, pp. 1136-1141. DOI 10.1248/cpb.58.1136.
- MARSENIC, Olivera, 2009. Glucose Control by the Kidney: An Emerging Target in Diabetes. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 mai 2009. Vol. 53, n° 5, pp. 875-883. DOI 10.1053/j.ajkd.2008.12.031.
- MARSHALL, R. D., RAND, J. S. et MORTON, J. M., 2009. Treatment of newly diagnosed diabetic cats with glargine insulin improves glycaemic control and results in higher probability of remission than protamine zinc and lente insulins. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. août 2009. Vol. 11, n° 8, pp. 683-691. DOI 10.1016/j.jfms.2009.05.016.
- MARTIN, G et RAND, J, 2000. Current Understanding of Feline Diabetes: Part 2, Treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 mars 2000. Vol. 2, n° 1, pp. 3-17. DOI 10.1053/jfms.2000.0057.
- MAZZAFERRO, E. M., GRECO, D. S., TURNER, A. S. et FETTMAN, M. J., 2003. Treatment of feline diabetes mellitus using an alpha-glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. *Journal of*

*Feline Medicine and Surgery*. juin 2003. Vol. 5, n° 3, pp.183-189. DOI 10.1016/S1098-612X(03)00006-8.

MCKILLOP, Aine M., DUFFY, Nicola A., LINDSAY, John R., GREEN, Brian D., PATTERSON, S., O'HARTE, Finbarr P. M., BELL, Patrick M. et FLATT, Peter R., 2009. Insulinotropic actions of nateglinide in type 2 diabetic patients and effects on dipeptidyl peptidase-IV activity and glucose-dependent insulinotropic polypeptide degradation. *European Journal of Endocrinology*. décembre 2009. Vol. 161, n° 6, pp. 877-885. DOI 10.1530/EJE-09-0547.

MELCHIOR, W. R. et JABER, L. A., 1996. Metformin: an antihyperglycemic agent for treatment of type II diabetes. *The Annals of Pharmacotherapy*. février 1996. Vol. 30, n° 2, pp. 158-164. DOI 10.1177/106002809603000210.

MICHELS, G. M., BOUDINOT, F. D., FERGUSON, D. C. et HOENIG, M., 2000. Pharmacokinetics of the insulin-sensitizing agent troglitazone in cats. *American Journal of Veterinary Research*. juillet 2000. Vol. 61, n° 7, pp. 775-778. DOI 10.2460/ajvr.2000.61.775.

MICHELS, Gm, BOUDINOT, FERGUSON, D. C. et HOENIG, M, 1999. Pharmacokinetics of the antihyperglycemic agent metformin in cats. *American journal of veterinary research* [en ligne]. juin 1999. Vol. 60, n° 6. [Consulté le 21 novembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10376904/>

MIDDLETON, D. J. et WATSON, A. D., 1985. Glucose intolerance in cats given short-term therapies of prednisolone and megestrol acetate. *American Journal of Veterinary Research*. décembre 1985. Vol. 46, n° 12, pp. 2623-2625.

MILLER, A. B., NELSON, R. W., KIRK, C. A., NEAL, L. et FELDMAN, E. C., 1992. Effect of glipizide on serum insulin and glucose concentrations in healthy cats. *Research in Veterinary Science*. mars 1992. Vol. 52, n° 2, pp. 177-181. DOI 10.1016/0034-5288(92)90007-o.

MINE, Tomoyuki, MIURA, Kyoko, KAJIOKA, Toshifumi et KITAHARA, Yoshiro, 2008. Nateglinide prevents fatty liver through up-regulation of lipid oxidation pathway in Goto-Kakizaki rats on a high-fat diet. *Metabolism: Clinical and Experimental*. janvier 2008. Vol. 57, n° 1, pp. 140-148. DOI 10.1016/j.metabol.2007.08.017.

MONAMI, M., NARDINI, C. et MANNUCCI, E., 2014. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. mai 2014. Vol. 16, n° 5, pp. 457-466. DOI 10.1111/dom.12244.

MOREIRA, Luiza de Paula Dias, GOMES, Jaqueline Vieira Piovezana, MATTAR, Jéssica Bevenuto, CHAVES, Larissa Oliveira et MARTINO, Hércia Stampini Duarte, 2019. Potential of trace elements as supplements for the metabolic control of Type 2 Diabetes Mellitus: A systematic review. *Journal of Functional Foods*. 1 juin 2019. Vol. 57, pp. 317-327. DOI 10.1016/j.jff.2019.04.015.

MORI, A., LEE, P., YAMASHITA, T., NISHIMAKI, Y., ODA, H., SAEKI, K., MIKI, Y., MIZUTANI, H., ISHIOKA, K., HONJO, T., ARAI, T. et SAKO, T., 2009a. Effect of glimepiride and nateglinide on serum insulin and glucose concentration in healthy cats. *Veterinary Research Communications*. décembre 2009. Vol. 33, n° 8, pp. 957-970. DOI 10.1007/s11259-009-9314-4.

MORI, A., LEE, P., YAMASHITA, T., NISHIMAKI, Y., ODA, H., SAEKI, K., MIKI, Y., MIZUTANI, H., ISHIOKA, K., HONJO, T., ARAI, T. et SAKO, T., 2009b. Effect of glimepiride

and nateglinide on serum insulin and glucose concentration in healthy cats. *Veterinary Research Communications*. décembre 2009. Vol. 33, n° 8, pp. 957-970. DOI 10.1007/s11259-009-9314-4.

MORI, Akihiro, UEDA, Kaori, LEE, Peter, ODA, Hitomi, ISHIOKA, Katsumi, ARAI, Toshiro et SAKO, Toshinori, 2016. Effect of Acarbose, Sitagliptin and combination therapy on blood glucose, insulin, and incretin hormone concentrations in experimentally induced postprandial hyperglycemia of healthy cats. *Research in Veterinary Science*. juin 2016. Vol. 106, pp. 131-134. DOI 10.1016/j.rvsc.2016.04.001.

NAUCK, Michael A., HEIMESAAT, Markus M., BEHLE, Kai, HOLST, Jens J., NAUCK, Markus S., RITZEL, Robert, HÜFNER, Michael et SCHMIEGEL, Wolff H., 2002. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. mars 2002. Vol. 87, n° 3, pp. 1239-1246. DOI 10.1210/jcem.87.3.8355.

NELSON, R. W., DUESBERG, C. A., FORD, S. L., FELDMAN, E. C., DAVENPORT, D. J., KIERNAN, C. et NEAL, L., 1998. Effect of dietary insoluble fiber on control of glycemia in dogs with naturally acquired diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 février 1998. Vol. 212, n° 3, pp. 380-386.

NELSON, R. W., FELDMAN, E. C., FORD, S. L. et ROEMER, O. P., 1993. Effect of an orally administered sulfonylurea, glipizide, for treatment of diabetes mellitus in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 septembre 1993. Vol. 203, n° 6, pp. 821-827.

NELSON, Richard, SPANN, Dennis, ELLIOTT, Denise, BRONDOS, Angela et VULLIET, Richard, 2004. Evaluation of the oral antihyperglycemic drug metformin in normal and diabetic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2004. Vol. 18, n° 1, pp. 18-24. DOI 10.1892/0891-6640(2004)18<18:eotoad>2.0.co;2.

NELSON, Richard W. et REUSCH, Claudia E., 2014. Classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *Journal of Endocrinology*. 1 septembre 2014. Vol. 222, n° 3, pp. T1-T9. DOI 10.1530/JOE-14-0202.

NIESSEN, S. J. M. et SCUDDER, C. J., 2019. Excès d'hormone de croissance : acromégalie (hypersomatotropisme). In : *Endocrinologie Féline*. pp. 3-20.

NIESSEN, S. J. M., VOTH, R., KROH, C. et HENNINGS, L., 2023. Once daily oral therapy for feline diabetes mellitus: SGLT-2-inhibitor velagliflozin as stand-alone therapy compared to insulin injection therapy in diabetic cats. . 2023.

NIESSEN, S.j.m., POWNEY, S., GUITIAN, J., NIESSEN, A.p.m., PION, P.d., SHAW, J.a.m. et CHURCH, D.b., 2010. Evaluation of a Quality-of-Life Tool for Cats with Diabetes Mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2010. Vol. 24, n° 5, pp. 1098-1105. DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0579.x.

NIESSEN, Stijn J. M., BJORNVAD, Charlotte, CHURCH, David B., DAVISON, Lucy, ESTEBAN-SALTIVERI, Diego, FLEEMAN, Linda M., FORCADA, Yaiza, FRACASSI, Federico, GILOR, Chen, HANSON, Jeanette, HERRTAGE, Michael, LATHAN, Patty, LEAL, Rodolfo O., LOSTE, Araceli, REUSCH, Claudia, SCHERMERHORN, Thomas, STENGEL, Christiane, THORESEN, Stein et THUROCZY, Julianna, 2022. Agreeing Language in Veterinary Endocrinology (ALIVE):

Diabetes mellitus - a modified Delphi-method-based system to create consensus disease definitions. *The Veterinary Journal*. 1 novembre 2022. Vol. 289, pp. 105910. DOI 10.1016/j.tvjl.2022.105910.

NIESSEN, Stijn J. M., FORCADA, Yaiza, MANTIS, Panagiotis, LAMB, Christopher R., HARRINGTON, Norelene, FOWKES, Rob, KORBONITS, Márta, SMITH, Ken et CHURCH, David B., 2015. Studying Cat (*Felis catus*) Diabetes: Beware of the Acromegalic Imposter. *PLoS ONE*. 29 mai 2015. Vol. 10, n° 5, pp. e0127794. DOI 10.1371/journal.pone.0127794.

NIESSEN, Stijn J.M., HAZUCHOVA, Katarina, POWNEY, Sonya L., GUITIAN, Javier, NIESSEN, Antonius P.M., PION, Paul D., SHAW, James A. et CHURCH, David B., 2017. The Big Pet Diabetes Survey: Perceived Frequency and Triggers for Euthanasia. *Veterinary Sciences*. 14 mai 2017. Vol. 4, n° 2, pp. 27. DOI 10.3390/vetsci4020027.

NISHII, N., TAKASHIMA, S., IGUCHI, A., MURAHATA, Y., MATSUU, A., HIKASA, Y. et KITAGAWA, H., 2014. Effects of sitagliptin on plasma incretin concentrations after glucose administration through an esophagostomy tube or feeding in healthy cats. *Domestic Animal Endocrinology*. 1 octobre 2014. Vol. 49, pp. 14-19. DOI 10.1016/j.domaniend.2014.04.006.

OBSERVATOIRE NATIONAL DÉMOGRAPHIQUE DE LA PROFESSION VÉTÉRINAIRE, 2023. *Atlas démographique de la profession vétérinaire 2023*. [en ligne]. novembre 2023. Disponible à l'adresse : <https://www.veterinaire.fr/system/files/files/2023-12/ATLAS-NATIONAL-2023%20V07122024.pdf>

ÖHLUND, M., EGENVALL, A., FALL, T., HANSSON-HAMLIN, H., RÖCKLINSBERG, H. et HOLST, B. S., 2017. Environmental Risk Factors for Diabetes Mellitus in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. janvier 2017. Vol. 31, n° 1, pp. 29-35. DOI 10.1111/jvim.14618.

O'NEILL, D. G., GOSTELOW, R., ORME, C., CHURCH, D. B., NIESSEN, S. J. M., VERHEYEN, K. et BRODBELT, D. C., 2016. Epidemiology of Diabetes Mellitus among 193,435 Cats Attending Primary-Care Veterinary Practices in England. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 2016. Vol. 30, n° 4, pp. 964-972. DOI 10.1111/jvim.14365.

OSLOWSKI, Christine M. et URANO, Fumihiko, 2010. A Switch From Life To Death in ER stressed  $\beta$  cells. *Diabetes, obesity & metabolism*. octobre 2010. Vol. 12, n° 0 2, pp. 58-65. DOI 10.1111/j.1463-1326.2010.01277.x.

OSTO, M., ZINI, E., REUSCH, C. E. et LUTZ, T. A., 2013. Diabetes from humans to cats. *General and Comparative Endocrinology*. 1 février 2013. Vol. 182, pp. 48-53. DOI 10.1016/j.ygcen.2012.11.019.

PADRUTT, I., LUTZ, T. A., REUSCH, C. E. et ZINI, E., 2015. Effects of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues exenatide, exenatide extended-release, and of the dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitor sitagliptin on glucose metabolism in healthy cats. *Research in Veterinary Science*. 1 avril 2015. Vol. 99, pp. 23-29. DOI 10.1016/j.rvsc.2014.12.001.

PAEPE, Dominique, GHYS, Liesbeth Fe, SMETS, Pascale, LEFEBVRE, Hervé P., CROUBELS, Siska et DAMINET, Sylvie, 2015. Routine kidney variables, glomerular filtration rate and urinary cystatin C in cats with diabetes mellitus, cats with chronic kidney disease and healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. octobre 2015. Vol. 17, n° 10, pp. 880-888. DOI 10.1177/1098612X14559788.



- PALM, Carrie A. et FELDMAN, Edward C., 2013. Oral Hypoglycemics in Cats with Diabetes Mellitus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 mars 2013. Vol. 43, n° 2, pp. 407-415. DOI 10.1016/j.cvsm.2012.12.002.
- PAPICH, Mark G., 2021. Glipizide. In : PAPICH, Mark G. (éd.), *Papich Handbook of Veterinary Drugs (Fifth Edition)* [en ligne]. St. Louis (MO) : W.B. Saunders. pp. 405-407. [Consulté le 20 novembre 2023]. ISBN 978-0-323-70957-6. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323709576002375>
- PARKER, Valerie J. et HILL, Richard C., 2023. Nutritional Management of Cats and Dogs with Diabetes Mellitus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 mai 2023. Vol. 53, n° 3, pp. 657-674. DOI 10.1016/j.cvsm.2023.01.007.
- PATEL, Anupa K. et FONSECA, Vivian, 2010. Turning Glucosuria into a Therapy: Efficacy and Safety with SGLT2 Inhibitors. *Current Diabetes Reports*. 1 avril 2010. Vol. 10, n° 2, pp. 101-107. DOI 10.1007/s11892-010-0095-5.
- PETERSON, M. E., 1987. Effects of megestrol acetate on glucose tolerance and growth hormone secretion in the cat. *Research in Veterinary Science*. mai 1987. Vol. 42, n° 3, pp. 354-357.
- PETERSON, Mark E. et EIRMAN, Laura, 2014. Dietary Management of Feline Endocrine Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 juillet 2014. Vol. 44, n° 4, pp. 775-788. DOI 10.1016/j.cvsm.2014.03.005.
- PEYROT, Mark, RUBIN, Richard R., KRUGER, Davida F. et TRAVIS, Luther B., 2010. Correlates of Insulin Injection Omission. *Diabetes Care*. février 2010. Vol. 33, n° 2, pp. 240-245. DOI 10.2337/dc09-1348.
- PRAHL, Annalisa, GUPTILL, Lynn, GLICKMAN, Nita W., TETRICK, Mark et GLICKMAN, Larry T., 2007. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats presented to veterinary teaching hospitals. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 1 octobre 2007. Vol. 9, n° 5, pp. 351-358. DOI 10.1016/j.jfms.2007.02.004.
- PREISS, David, DAWED, Adem, WELSH, Paul, HEGGIE, Alison, JONES, Angus G, DEKKER, Jacqueline, KOIVULA, Robert, HANSEN, Tue H, STEWART, Caitlin, HOLMAN, Rury R, FRANKS, Paul W, WALKER, Mark, PEARSON, Ewan R et SATTAR, Naveed, 2017. The sustained influence of metformin therapy on circulating GLP-1 levels in individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. mars 2017. Vol. 19, n° 3, pp. 356-363. DOI 10.1111/dom.12826.
- RAFACHO, Alex, ORTSÄTER, Henrik, NADAL, Angel et QUESADA, Ivan, 2014. Glucocorticoid treatment and endocrine pancreas function: implications for glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes. *Journal of Endocrinology*. 1 décembre 2014. Vol. 223, n° 3, pp. R49-R62. DOI 10.1530/JOE-14-0373.
- RAND, Jacquie, 2013. Feline Diabetes Mellitus. In : *Clinical Endocrinology of Companion Animals* [en ligne]. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 169-190. [Consulté le 30 juillet 2023]. ISBN 978-1-118-99709-3. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118997093.ch16>

RAND, Jacquie S., 2020. Diabetes Mellitus in Dogs and Cats. [en ligne]. 2020. [Consulté le 13 juillet 2023]. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/chapter-epub/10.1002/9781119501237.ch12>

RAND, Jacquie S. et GOTTLIEB, Susan, 2019. Le diabète instable. In : *Endocrinologie féline*. pp. 464-483.

RCP du BEXACAT® Bexagliflozin, [sans date]. [en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=f918583d-0337-40da-8da1-1e1320b8d027&type=display>

RCP du SENVELGO® Velagliflozin, [sans date]. .

REINHART, Jennifer M. et GRAVES, Thomas K., 2023. The Future of Diabetes Therapies: New Insulins and Insulin Delivery Systems, Glucagon-Like Peptide 1 Analogs, Sodium-Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors, and Beta Cell Replacement Therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 mai 2023. Vol. 53, n° 3, pp. 675-690. DOI 10.1016/j.cvsm.2023.01.003.

RESTINE, Lisa M., NORSWORTHY, Gary D. et KASS, Philip H., 2019. Loose-control of diabetes mellitus with protamine zinc insulin in cats: 185 cases (2005–2015). *The Canadian Veterinary Journal*. avril 2019. Vol. 60, n° 4, pp. 399-404.

REUSCH, C. E. et SALESOV, E., 2019. Chapitre 27 : La surveillance du diabète chez les chats. In : *Endocrinologie Féline*. MED'COM. pp. 430-449.

REUSCH, Claudia E., 2015a. Chapter 7 - Feline Diabetes Mellitus. In : FELDMAN, Edward C., NELSON, Richard W., REUSCH, Claudia E. et SCOTT-MONCRIEFF, J. Catharine R. (éd.), *Canine and Feline Endocrinology (Fourth Edition)* [en ligne]. St. Louis : W.B. Saunders. pp. 258-314. [Consulté le 26 juillet 2023]. ISBN 978-1-4557-4456-5. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455744565000079>

REUSCH, Claudia E., 2015b. Feline Diabetes Mellitus - Classification of diabetes mellitus. In : FELDMAN, Edward C., NELSON, Richard W., REUSCH, Claudia E. et SCOTT-MONCRIEFF, J. Catharine R. (éd.), *Canine and Feline Endocrinology (Fourth Edition)* [en ligne]. St. Louis : W.B. Saunders. pp. 258-314. [Consulté le 30 juillet 2023]. ISBN 978-1-4557-4456-5. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455744565000079>

REUSCH, Claudia E. et PADRUTT, Isabelle, 2013. New Incretin Hormonal Therapies in Humans Relevant to Diabetic Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 mars 2013. Vol. 43, n° 2, pp. 417-433. DOI 10.1016/j.cvsm.2012.11.003.

RIEDERER, A., ZINI, E., SALESOV, E., FRACASSI, F., PADRUTT, I., MACHA, K., STÖCKLE, T.M., LUTZ, T.A. et REUSCH, C.E., 2016. Effect of the Glucagon-like Peptide-1 Analogue Exenatide Extended Release in Cats with Newly Diagnosed Diabetes Mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2016. Vol. 30, n° 1, pp. 92-100. DOI 10.1111/jvim.13817.

RITZEL, Robert A., HANSEN, John B., VELDHUIS, Johannes D. et BUTLER, Peter C., 2004. Induction of beta-cell rest by a Kir6.2/SUR1-selective K(ATP)-channel opener preserves beta-cell insulin stores and insulin secretion in human islets cultured at high (11 mM) glucose. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. février 2004. Vol. 89, n° 2, pp. 795-805. DOI 10.1210/jc.2003-031120.

RK, Ghosh, SM, Ghosh, S, Chawla et SA, Jasdanwala, 2012. SGLT2 inhibitors: a new emerging therapeutic class in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Journal of clinical pharmacology* [en ligne]. avril 2012. Vol. 52, n° 4. [Consulté le 21 janvier 2024]. DOI 10.1177/0091270011400604. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21543663/>

ROBERTSON, R. Paul, HARMON, Jamie, TRAN, Phuong Oanh, TANAKA, Yoshito et TAKAHASHI, Hiroki, 2003. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes*. mars 2003. Vol. 52, n° 3, pp. 581-587. DOI 10.2337/diabetes.52.3.581.

ROOMP, Kirsten et RAND, Jacquie, 2009. Intensive blood glucose control is safe and effective in diabetic cats using home monitoring and treatment with glargine. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. août 2009. Vol. 11, n° 8, pp. 668-682. DOI 10.1016/j.jfms.2009.04.010.

ROSENSTOCK, Julio et FERRANNINI, Ele, 2015. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*. septembre 2015. Vol. 38, n° 9, pp. 1638-1642. DOI 10.2337/dc15-1380.

ROSENSTOCK, Julio, REUSCH, Jane, BUSH, Mark, YANG, Fred, STEWART, Murray, et ALBIGLUTIDE STUDY GROUP, 2009. Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. *Diabetes Care*. octobre 2009. Vol. 32, n° 10, pp. 1880-1886. DOI 10.2337/dc09-0366.

ROTHLIN-ZACHRISSON, Ninni, ÖHLUND, Malin, RÖCKLINSBERG, Helena et STRÖM HOLST, Bodil, 2023. Survival, remission, and quality of life in diabetic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2023. Vol. 37, n° 1, pp. 58-69. DOI 10.1111/jvim.16625.

RUDINSKY, A. J., ADIN, C. A., BORIN-CRIVELLENTI, S., RAJALA-SCHULTZ, P., HALL, M. J. et GILOR, C., 2015. Pharmacology of the glucagon-like peptide-1 analog exenatide extended-release in healthy cats. *Domestic Animal Endocrinology*. 1 avril 2015. Vol. 51, pp. 78-85. DOI 10.1016/j.domaniend.2014.12.003.

SAHIN, Kazim, TUZCU, Mehmet, ORHAN, Cemal, SAHIN, Nurhan, KUCUK, Osman, OZERCAN, Ibrahim H., JUTURU, Vijaya et KOMOROWSKI, James R., 2013. Anti-diabetic activity of chromium picolinate and biotin in rats with type 2 diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin. *The British Journal of Nutrition*. 28 juillet 2013. Vol. 110, n° 2, pp. 197-205. DOI 10.1017/S0007114512004850.

SCARLETT, J. M. et DONOGHUE, S., 1998. Associations between body condition and disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juin 1998. Vol. 212, n° 11, pp. 1725-1731.

SCHMIDT, Sarah, 2015. Top 5 Leukogram Patterns. *Clinician's Brief* [en ligne]. 2015. [Consulté le 11 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.cliniciansbrief.com/article/top-5-leukogram-patterns>

SCHNEIDER, E. L., REID, R., PARKES, D. G., LUTZ, T. A., ASHLEY, G. W. et SANTI, D. V., 2020. A once-monthly GLP-1 receptor agonist for treatment of diabetic cats. *Domestic Animal Endocrinology*. 1 janvier 2020. Vol. 70, pp. 106373. DOI 10.1016/j.domaniend.2019.07.001.

SCHOEMAN, Johan P., 2019. Chapitre 30. Hypoglycémie. In : *Endocrinologie Féline*. MED'COM. pp. 487-499.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C., HADD, M. et BIENHOFF, S., 2023. Treatment with the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor bexagliflozin in cats newly diagnosed with diabetes mellitus. . 2023.

SCUDERI, M. A., RIBEIRO PETITO, M., UNNIAPPAN, S., WALDNER, C., MEHAIN, S., MCMILLIAN, C. J. et SNEAD, E. C., 2018. Safety and efficacy assessment of a GLP-1 mimetic: insulin glargine combination for treatment of feline diabetes mellitus. *Domestic Animal Endocrinology*. 1 octobre 2018. Vol. 65, pp. 80-89. DOI 10.1016/j.domaniend.2018.04.003.

SEYFERT, TM, MAXWELL, LK et PAYTON, ME, 2012. Effects of a Glucagon-Like peptide-1 Mimetic (Exenatide) in Healthy Cats. . 2012. N° 10, pp. 147-176.

SINGH, Rane, RAND, Jacquie S., CORADINI, Marcia et MORTON, John M., 2015. Effect of acarbose on postprandial blood glucose concentrations in healthy cats fed low and high carbohydrate diets. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. octobre 2015. Vol. 17, n° 10, pp. 848-857. DOI 10.1177/1098612X14556559.

SLINGERLAND, L. I., FAZILOVA, V. V., PLANTINGA, E. A., KOOISTRA, H. S. et BEYNEN, A. C., 2009. Indoor confinement and physical inactivity rather than the proportion of dry food are risk factors in the development of feline type 2 diabetes mellitus. *The Veterinary Journal*. 1 février 2009. Vol. 179, n° 2, pp. 247-253. DOI 10.1016/j.tvjl.2007.08.035.

SMITH, Jo R., VRONO, Zak, RAPOPORT, Gregg S., TUREK, Michelle M. et CREEVY, Kate E., 2012. A survey of Southeastern United States veterinarians' preferences for managing cats with diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. octobre 2012. Vol. 14, n° 10, pp. 716-722. DOI 10.1177/1098612X12450169.

SPARKES, Andrew H, CANNON, Martha, CHURCH, David, FLEEMAN, Linda, HARVEY, Andrea, HOENIG, Margarethe, PETERSON, Mark E, REUSCH, Claudia E, TAYLOR, Samantha et ROSENBERG, Dan, 2015. ISFM Consensus Guidelines on the Practical Management of Diabetes Mellitus in Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 mars 2015. Vol. 17, n° 3, pp. 235-250. DOI 10.1177/1098612X15571880.

STURGESS, Kit, 2015. Pathologie Endocrinienne. In : *Médecine interne féline*. MED'COM.

SZEKERES, Zsolt, TOTH, Kalman et SZABADOS, Eszter, 2021. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Lipid Metabolism. *Metabolites*. 1 février 2021. Vol. 11, n° 2, pp. 87. DOI 10.3390/metabo11020087.

TILLEY, L.P., SMITH JR, F.W.K. et SLEEPER, M. M., 2021. Diabetes Mellitus Without Complication - Cats. In : *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult : Canine and Feline - 7th Edition* -. pp. 397.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2015. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. *FDA* [en ligne]. 2015. [Consulté le 9 avril 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sglt2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>

- VAKKILAINEN, Juha, MERO, Niina, SCHWEIZER, Anja, FOLEY, James E. et TASKINEN, Marja-Riitta, 2002. Effects of nateglinide and glibenclamide on postprandial lipid and glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2002. Vol. 18, n° 6, pp. 484-490. DOI 10.1002/dmrr.324.
- VALENTIN, S.Y., CORTRIGHT, C.C., NELSON, R.W., PRESSLER, B.M., ROSENBERG, D., MOORE, G.E. et SCOTT-MONCRIEFF, J.C., 2014. Clinical Findings, Diagnostic Test Results, and Treatment Outcome in Cats with Spontaneous Hyperadrenocorticism: 30 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2014. Vol. 28, n° 2, pp. 481-487. DOI 10.1111/jvim.12298.
- VALLON, Volker, BLANTZ, Roland C. et THOMSON, Scott, 2003. Glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early [corrected] type 1 diabetes mellitus: a tubulo-centric view. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. février 2003. Vol. 14, n° 2, pp. 530-537. DOI 10.1097/01.asn.0000051700.07403.27.
- VALLON, Volker et THOMSON, Scott C., 2017. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. février 2017. Vol. 60, n° 2, pp. 215-225. DOI 10.1007/s00125-016-4157-3.
- VAN DE MAELE, I., ROGIER, N. et DAMINET, S., 2005. Retrospective study of owners' perception on home monitoring of blood glucose in diabetic dogs and cats. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*. août 2005. Vol. 46, n° 8, pp. 718-723.
- VERBRUGGHE, Adronie et HESTA, Myriam, 2017. Cats and Carbohydrates: The Carnivore Fantasy? *Veterinary Sciences*. 15 novembre 2017. Vol. 4, n° 4, pp. 55. DOI 10.3390/vetsci4040055.
- VIEBROCK, Kayla A et DENNIS, Jeff, 2018. Hypoglycemic episodes in cats with diabetes mellitus: 30 cases (2013–2015). *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 juin 2018. Vol. 20, n° 6, pp. 563-570. DOI 10.1177/1098612X17722853.
- VINCENT, John B., 2017. New Evidence against Chromium as an Essential Trace Element. *The Journal of Nutrition*. décembre 2017. Vol. 147, n° 12, pp. 2212-2219. DOI 10.3945/jn.117.255901.
- WEAVER, Kelli E., ROZANSKI, Elizabeth A., MAHONY, Orla M., CHAN, Daniel L. et FREEMAN, Lisa M., 2006. Use of glargine and lente insulins in cats with diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006. Vol. 20, n° 2, pp. 234-238. DOI 10.1892/0891-6640(2006)20[234:uogali]2.0.co;2.
- WEI, Alfreda, FASCETTI, Andrea J., VILLAVARDE, Cecilia, WONG, Raymond K. et RAMSEY, Jon J., 2011. Effect of water content in a canned food on voluntary food intake and body weight in cats. *American Journal of Veterinary Research*. juillet 2011. Vol. 72, n° 7, pp. 918-923. DOI 10.2460/ajvr.72.7.918.
- WRIGHT, E. M., HIRAYAMA, B. A. et LOO, D. F., 2007. Active sugar transport in health and disease. *Journal of Internal Medicine*. janvier 2007. Vol. 261, n° 1, pp. 32-43. DOI 10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x.
- WU, Hao, ESTEVE, Eduardo, TREMAROLI, Valentina, KHAN, Muhammad Tanweer, CAESAR, Robert, MANNERÅS-HOLM, Louise, STÅHLMAN, Marcus, OLSSON, Lisa M., SERINO, Matteo, PLANAS-FÈLIX, Mercè, XIFRA, Gemma, MERCADER, Josep M., TORRENTS, David, BURCELIN, Rémy, RICART, Wifredo, PERKINS, Rosie, FERNÁNDEZ-REAL, José Manuel et BÄCKHED, Fredrik, 2017. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve

type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nature Medicine*. juillet 2017. Vol. 23, n° 7, pp. 850-858. DOI 10.1038/nm.4345.

WYPIJ, J. M., 2017. Pilot study of oral metformin in cancer-bearing cats. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2017. Vol. 15, n° 2, pp. 345-354. DOI 10.1111/vco.12169.

ZHANG, Minchun, FENG, Rilun, YANG, Mei, QIAN, Cheng, WANG, Zheng, LIU, Wei et MA, Jing, 2019. Effects of metformin, acarbose, and sitagliptin monotherapy on gut microbiota in Zucker diabetic fatty rats. *BMJ open diabetes research & care*. 2019. Vol. 7, n° 1, pp. e000717. DOI 10.1136/bmjdr-2019-000717.

ZINI, E., 2019. Pathogénie et observations cliniques du diabète sucré non compliqué. In : *Endocrinologie Féline*. MED'COM.

ZINI, E., HAFNER, M., OSTO, M., FRANCHINI, M., ACKERMANN, M., LUTZ, T.a. et REUSCH, C.e., 2010. Predictors of Clinical Remission in Cats with Diabetes Mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2010. Vol. 24, n° 6, pp. 1314-1321. DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0598.x.

ZINI, E, LUNARDI, F et ZANETTI, R, 2016. Endocrine Pancreas in Cats With Diabetes Mellitus. [en ligne]. 2016. [Consulté le 4 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300985815591078>

ZINI, E., OSTO, M., FRANCHINI, M., GUSCETTI, F., DONATH, M. Y., PERREN, A., HELLER, R. S., LINSCHIED, P., BOUWMAN, M., ACKERMANN, M., LUTZ, T. A. et REUSCH, C. E., 2009. Hyperglycaemia but not hyperlipidaemia causes beta cell dysfunction and beta cell loss in the domestic cat. *Diabetologia*. février 2009. Vol. 52, n° 2, pp. 336-346. DOI 10.1007/s00125-008-1201-y.

ZINI, Eric, 2016. Chapter 17 - Clinical Remission and Survival in Diabetic Cats: What Has Changed Over the Last Decade. In : LITTLE, Susan E. (éd.), *August's Consultations in Feline Internal Medicine, Volume 7* [en ligne]. St. Louis : W.B. Saunders. pp. 199-208. [Consulté le 11 septembre 2023]. ISBN 978-0-323-22652-3. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323226523000177>

ZORAN, Debra L. et RAND, Jacquie S., 2013. The Role of Diet in the Prevention and Management of Feline Diabetes. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 mars 2013. Vol. 43, n° 2, pp. 233-243. DOI 10.1016/j.cvsm.2012.11.004.

## ANNEXES

- ANNEXE 1 : Tableau présentant les médicaments contenant des sulfonylurées disponibles dans la pharmacopée française. Tiré du VIDAL

OZIDIA ® NDH	Glipizide	Comprimés sécables 5mg
DAONIL ® NDH	Glibenclamide (=gliburide)	Comprimé de 5 et 10 mg
GLIBENCLAMIDE ARROW ® NDH	Glibenclamide	Comprimés sécables de 2.5 et 5 mg
GLIBENCLAMIDE EG ® NDH	Glibenclamide	Comprimés sécables de 5 mg
GLIBENCLAMIDE BIOGARAN® NDH	Glibenclamide	Comprimés sécables de 2.5 et 5 mg
GLIBENCLAMIDE TEVA® NDH	Glibenclamide	Comprimés sécables de 2.5 et 5 mg
GLIBENCLAMIDE VIATRIS ® NDH	Glibenclamide	Comprimés sécables de 2.5 et 5 mg
GLUCOVANCE ® NDH	Glibenclamide et Metformine	Comprimé de 2.5/500 mg et 1000/5 mg
AMAREL ® NDH	Glimépiride	Comprimés de 1 à 4 mg
GLIMEPIRIDE ACCORD HEALTHCARE ® NDH	Glimépiride	Comprimés de 1 à 4 mg
GLIMEPIRIDE ARROW GÉNÉRIQUE ® NDH	Glimépiride	Comprimés sécables de 1 à 4 mg
GLIMEPIRIDE BGR ® NDH	Glimépiride	Comprimés de 1 à 4 mg
GLIMEPIRIDE CRISTERS ® NDH	Glimépiride	Comprimés de 1 à 4 mg
GLIMEPIRIDE EG ® NDH	Glimépiride	Comprimés de 1 à 4 mg
GLIMEPIRIDE EVOLUGEN ® NDH	Glimépiride	Comprimés de 1 à 4 mg
GLIMEPIRIDE MYLAN PHARMA ® NDH	Glimépiride	Comprimés de 1 à 4 mg Comprimés de 1 à 4 mg
GLIMEPIRIDE SANDOZ ® NDH	Glimépiride	Comprimés de 1 à 4 mg
GLIMEPIRIDE TEVA SANTE ® NDH	Glimépiride	Comprimés de 1 à 4 mg
GLIMEPIRIDE ZENTIVA ® NDH	Glimépiride	Comprimés de 1 à 4 mg
GLIMEPIRIDE ZYDUS ® NDH	Glimépiride	Comprimés de 1 à 4 mg

- ANNEXE 2 : Tableau présentant les médicaments contenant des méglitinides disponibles dans la pharmacopée française. Tiré du Vidal.

NOVONORM ® NDH	Répaglinide	Comprimés de 0.5, 1 et 2 MG
RÉPAGLINIDE ACCORD ® NDH	Répaglinide	Comprimés de 0.5, 1 et 2 MG
RÉPAGLINIDE ARROW LAB ® NDH	Répaglinide	Comprimés de 0.5, 1 et 2 MG
RÉPAGLINIDE BIOGARAN ® NDH	Répaglinide	Comprimés de 0.5, 1 et 2 MG
RÉPAGLINIDE CRISTERS ® NDH	Répaglinide	Comprimés de 0.5, 1 et 2 MG
RÉPAGLINIDE EG ® NDH	Répaglinide	Comprimés de 0.5, 1 et 2 MG
RÉPAGLINIDE EVOLUGEN ® NDH	Répaglinide	Comprimés de 0.5, 1 et 2 MG
RÉPAGLINIDE KRKA ® NDH	Répaglinide	Comprimés de 0.5, 1 et 2 MG
RÉPAGLINIDE RANBAXY ® NDH	Répaglinide	Comprimés de 1 et 2 MG
RÉPAGLINIDE SANDOZ ® NDH	Répaglinide	Comprimés de 0.5, 1 et 2 MG
RÉPAGLINIDE TEVA ® NDH	Répaglinide	Comprimés de 0.5, 1 et 2 MG
RÉPAGLINIDE VIATRIS PHARMA ® NDH	Répaglinide	Comprimés de 0.5, 1 et 2 MG
RÉPAGLINIDE ZENTIVA ® NDH	Répaglinide	Comprimés de 0.5, 1 et 2 MG
RÉPAGLINIDE ZYDUS ® NDH	Répaglinide	Comprimés de 0.5, 1 et 2 MG



- ANNEXE 3 : Tableau présentant les médicaments contenant des biguanides disponibles dans la pharmacopée française. Tiré du Vidal.

METFORMINE ACTAVIS	Metformine	Cp 500 et 850 mg
METFORMINE ALTER	Metformine	Cp 850 et 1000 mg
METFORMINE ARROW	Metformine	Cp à 500, 850 et 1000 mg
METFORMINE BIOGARAN	Metformine	Cp à 850 mg
METFORMINE CRISTERS	Metformine	Cp à 500, 850 et 1000 mg
METFORMINE EG	Metformine	Cp à 500 et 850
METFORMINE EG	Metformine	Cp sécables à 1000 mg
METFORMINE ISOMED	Metformine	Cp à 500, 850 et 1000 mg
METFORMINE MYLAN	Metformine	Cp 500 et 850 mg
METFORMINE MYLAN	Metformine	Cp sécables à 100 mg
METFORMINE MYLAN	Metformine	Comprimés dispersibles à 500, 850 et 1000 mg
METFORMINE NOR	Metformine	Cp à 500, 850 et 1000 mg
METFORMINE PFIZER	Metformine	Cp à 500, 850 et 1000 mg
METFORMINE PHR LAB	Metformine	Cp à 500, 850 et 1000 mg
METFORMINE QUALIMED	Metformine	Cp à 500 et 850
METFORMINE QUALIMED	Metformine	Cp sécables à 1000 mg
METFORMINE RANBAXY	Metformine	Cp à 500 et 850
METFORMINE RATIOPHARM	Metformine	Cp à 500 et 850
METFORMINE RATIOPHARM	Metformine	Cp sécables à 1000 mg
METFORMINE RPG	Metformine	Cp sécables à 1000 mg
METFORMINE SANDOZ	Metformine	Cp à 500 et 850
METFORMINE SANDOZ	Metformine	Cp sécables à 1000 mg
METFORMINE TEVA	Metformine	Cp à 500 et 850
METFORMINE WINTHROP	Metformine	Cp 850 et 1000 mg
METFORMINE ZYDUS	Metformine	Cp à 500 et 850
METFORMINE ZYDUS	Metformine	Cp sécables à 1000 mg
STAGID	Metformine	Comprimés à 700 mg

- ANNEXE 4 : Tableau présentant les médicaments contenant de l'acarbose disponibles dans la pharmacopée française. Tiré du Vidal.

ACARBOSE ARROW ® NDH	Acarbose	Comprimés de 50 ou 100 mg
ACARBOSE BIOGARAN ® NDH	Acarbose	Comprimés de 50 ou 100 mg
ACARBOSE EG ® NDH	Acarbose	Comprimés de 50 ou 100 mg
ACARBOSE SANDOZ ® NDH	Acarbose	Comprimés de 50 ou 100 mg
ACARBOSE VIATRIS ® NDH	Acarbose	Comprimés de 50 ou 100 mg
ACARBOSE ZENTIVA ® NDH	Acarbose	Comprimés de 50 ou 100 mg
GLUCOR ® NDH	Acarbose	Comprimés de 50 ou 100 mg
PRECOSE ® NDH (USA)	Acarbose	Comprimés de 25, 50 ou 100 mg

- ANNEXE 5 : Tableau présentant les médicaments contenant des SGLT2-I disponibles dans la pharmacopée française. Tiré du Vidal et du RCP du SENVELGO ®. *Les présentations humaines sont grisées.*

SEVELGO ® NDV	Velagliflozin	Solution buvable 15mg/mL
JARDIANCE ® NDH	Empagliflozine	Comprimés de 10 et 25 mg
SYNJARDY ® NDH	Empagliflozine et Metformine	Comprimés de 5/1000 mg et 12.5/1000 mg
FORXIGA ® NDH	Dapagliflozine	Comprimés de 10 mg
XIGDUO ® NDH	Dapagliflozine et Metformine	Comprimés de 5/1000 mg

- ANNEXE 6 : Tableau présentant le médicament contenant de l'exénatide disponible dans la pharmacopée française. Tiré du Vidal

BYETTA ® NDH	Exénatide	Solution injectable 5 µg ou 10µg
--------------	-----------	----------------------------------

- ANNEXE 7 : Tableau présentant les médicaments contenant du liraglutide disponibles dans la pharmacopée française. Tiré du Vidal

VICTOZA ® NDH	Liraglutide	Solution injectable 6mg/ml
SAXENDA ® NDH	Liraglutide	Solution injectable 6mg/ml

- ANNEXE 8 : Tableau présentant les médicaments contenant du dulaglutide et du sémaglutide disponibles dans la pharmacopée française. Tiré du Vidal

TRULICITY ® NDH	Dulaglutide	Solution injectable
OZEMPIC ® NDH	Sémaglutide	Solution injectable 0.25, 0.5 et 1 mg / dose
WEGOVY ® NDH	Sémaglutide	Solution injectable 0.25, 0.5 et 1 mg/dose

- ANNEXE 9 : Questionnaire d'enquête diffusé auprès des praticiens français

## Enquête vétérinaire : Les traitements non-insuliniques dans la prise en charge du diabète sucré félin

Merci à vous de prendre ces quelques **10 minutes** pour répondre à ce court questionnaire de **20 questions**.

L'objectif de cette enquête, réalisée dans le cadre d'une thèse vétérinaire, est de faire un **état des lieux de la connaissance de la profession vétérinaire française sur les traitements non-insuliniques du diabète sucré félin**. Un autre aspect concernera ensuite la **confiance** qu'ont ou qu'auraient dans le futur, les vétérinaires dans l'utilisation de ces médicaments et enfin d'aborder les **habitudes quant à la prise** en charge actuelle de leurs patients félins diabétiques.

\* Indique une question obligatoire

### Les traitements non-insuliniques du diabète sucré félin

Si vous n'êtes pas très à l'aise avec ces notions, pas de problème. L'idée est justement de faire un état des lieux de la (mé)connaissance quant à cet aspect de la prise en charge. Nous définirons ces traitements non-insuliniques comme **tout traitement médicamenteux utilisé en vue de réguler la glycémie d'un animal diabétique qui ne soit pas de l'insuline** ou un dérivé. Le régime alimentaire et les recommandations hygiéniques n'entrent pas dans cette définition.

1. Si vous êtes plusieurs vétérinaires à utiliser la même adresse e-mail, veuillez entrer votre prénom afin d'éviter les doublons (optionnel)

\_\_\_\_\_

2. 1) Quelle est votre année de sortie d'école ? \*

\_\_\_\_\_

3. 2) Quel type de clientèle avez-vous ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Animaux de compagnie exclusivement
- Animaux de compagnie référés
- Mixte
- Autre : \_\_\_\_\_

4. 3) Dans quel département votre clinique est-elle implantée ? (format numéro, exemple : Aisne = "02") \*

\_\_\_\_\_

5. 4) Quelle est la situation géographique de votre clinique ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Milieu rural  
 Milieu urbain  
 Milieu péri-urbain

6. 5) Quelle proportion chat/chien estimeriez-vous dans votre patientèle ? **Chat (%) / Chien(%)**

\_\_\_\_\_

7. 6) Combien de chats assurés estimez-vous dans votre patientèle ? \*

*Une seule réponse possible.*

- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Auc            Tous les animaux assurés (100%)

8. 7) Comment estimeriez-vous le nombre de chats diabétiques dans votre patientèle ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Nombreux  
 Moyennement nombreux  
 Peu nombreux

**Connaissances et confiance concernant la prise en charge non-insulinique du diabète sucré félin.**

Cette partie a pour objectif d'**estimer les connaissances** des praticiens sur les thérapeutiques non-insuliniques du diabète et apprécier le **degré la confiance** qu'ils ont à l'égard de ces molécules.

9. 1) Connaissiez-vous l'existence de thérapeutiques non-insuliniques du diabète sucré félin avant de prendre connaissance de cette enquête ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

10. 2) Selon-vous, ces traitements peuvent-ils être proposés aujourd'hui en France ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Aucun de ces traitement n'est disponible à ce jour.  
 Aucun de ces traitements n'est recommandé, dans aucun cas, à ce jour.  
 Ces traitements sont recommandés uniquement en dernier recours.  
 Certains de ces traitements peuvent être prescrits dans certains cas.  
 Je ne sais pas.

11. 3) Vous est-il déjà arrivé d'adjoindre un traitement non-insulinique dans la prise en charge du diabète félin ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui en routine  
 Oui exceptionnellement  
 Non

12. 3)bis) Si vous avez répondu oui à la question précédente, quel(s) médicament(s) ou quelle(s) molécule(s) avez-vous utilisé ?

\_\_\_\_\_

13. 3)ter) Si vous avez répondu oui à la question 3 de cette partie, dans quel(s) contexte(s) ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- Au diagnostic, en complément d'une insulinothérapie.  
 Au diagnostic, en monothérapie.  
 En différé par rapport au diagnostic, en complément d'une insulinothérapie pour mieux contrôler la glycémie.  
 En différé par rapport au diagnostic, suite à un arrêt de l'insulinothérapie désirée par le propriétaire ou simplement en l'absence de traitement préalable.  
 Autre : \_\_\_\_\_

14. 4) Les propriétaires d'animaux diabétiques (nouvellement diagnostiqués ou non) sont-ils demandeurs de molécules non injectables comme il peut en exister classiquement dans la prise en charge du diabète type 2 humain ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Jamais  
 Rarement  
 Souvent  
 Très souvent

## Habitudes de traitement des cliniciens

Cette dernière partie a pour objectif de mettre en évidence les **habitudes de traitement** et de conseils auprès de la patientèle/clientèle et **comment ces solutions sont perçues**.

15. 1) En termes de recommandations, que préconisez-vous classiquement chez les chats nouvellement diagnostiqués de diabète auprès des propriétaires ? *(plusieurs réponses possibles)*

*Plusieurs réponses possibles:*

- Un changement alimentaire basé sur une alimentation adaptée à l'animal diabétique.
- Une insulinothérapie basée sur 2 injections journalières.
- Une insulinothérapie basée sur 1 injection journalière.
- Un hypoglycémiant oral.
- Une molécule à effet incrétine.
- Autre : \_\_\_\_\_

16. 2) Si vous avez répondu insulinothérapie à la question précédente, quelle(s) insuline(s) prescrivez-vous préférentiellement chez le chat ? *(plusieurs réponses possibles)*

*Plusieurs réponses possibles:*

- Insuline Lente Porcine (CANINSULIN®)
- Insuline Protamine Zinc (PROZINC®)
- Insuline glargine (LANTUS®)
- Insuline détémir (LEVEMIR®)
- Autre : \_\_\_\_\_

17. 2)bis) A quelle dose initiez cette insulinothérapie classiquement ? (en U/kg/injection)

\_\_\_\_\_

18. 3) Si vous avez répondu « un hypoglycémiant oral » à la question 1), quelle(s) sorte(s) d'agent utilisez-vous ? *(plusieurs réponses possibles)*

*Plusieurs réponses possibles:*

- Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose)
- Sulfonylurés (glipizide, glyburide, glimepiride ..)
- Inhibiteurs des SGLT-2 (bexaglifozin, velaglifoza)
- Autre : \_\_\_\_\_

19. 4) Quelles sont les principales préoccupations que vous percevez des propriétaires lors du diagnostic de diabète et de la proposition du plan thérapeutique ? (plusieurs réponses possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- La qualité de vie de l'animal.
- Le coût des traitements et de la surveillance.
- Le temps nécessaire alloué quotidiennement à la prise en charge.
- La garde de leur animal lorsque les propriétaires s'absentent.
- Le risque de complications.
- L'appréhension liée aux injections d'insulines.
- Autre : \_\_\_\_\_

20. 5) Selon-vous, quel(s) facteur(s) joue(nt) un rôle important dans la décision de ne pas initier de traitement ou de ne pas poursuivre le traitement initié ? (plusieurs réponses possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- La qualité de vie de l'animal.
- Le coût des traitements.
- L'âge de l'animal.
- L'existence d'une maladie concomitante.
- L'impact sur la vie du propriétaire.
- Les difficultés liées aux injections (difficulté technique, de contention, de disponibilité).
- Autre : \_\_\_\_\_

21. 6) Selon-vous, les propriétaires seraient-ils plus disposés à initier un traitement ou ne pas interrompre le traitement de leur animal si la thérapeutique n'incluait pas des injections régulières ?

Une seule réponse possible.

- Absolument pas
- Pas nécessairement
- Probablement
- Certainement

22. 7) Dans votre pratique, à combien estimeriez-vous (en %) le nombre de chats qui ... \*

*Une seule réponse possible par ligne.*

	Ne sais pas	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Sont euthanasiés à la demande des propriétaires au moment du diagnostic	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sont euthanasiés à la demande des propriétaires car ces derniers ne veulent pas entamer d'insulinothérapie au moment du diagnostic ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reçoivent une insulinothérapie qui est interrompue en 1 mois ou moins par manque d'observance ou insuccès ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reçoivent une insulinothérapie qui est interrompue en 1 an ou moins par manque d'observance ou insuccès ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

23. Si vous souhaitez recevoir le résumé sous forme de monographies par e-mail merci de préciser votre adresse mail.

\_\_\_\_\_

24. Espace commentaire

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Merci d'avoir répondu à ce questionnaire et ses 21 questions !

Vous trouverez ci-dessous un espace pour ajouter un commentaire pour compléter une ou plusieurs réponses ou donner un avis sur le questionnaire.  
 Dans le cadre de cette étude sur les traitements non-insuliniques du diabète sucré félin, des monographies seront éditées. Si vous souhaitez être recontactés afin de les recevoir, n'hésitez pas à le préciser ci-dessous.



- Annexe 10 : Guide pratique d'utilisation du glipizide dans la prise en charge du DS chez le chat

## Guide d'utilisation du glipizide

### Glipizide chez le chat diabétique

- **Famille** : sulfonyleurées
- **Effet** : antidiabétique
- **Autres molécules de la famille** : glibenclamide (=gliburide), glimépriride [2<sup>de</sup> génération]
- **Mode d'action** : insulinothérapeute
- **Galénique** : comprimés oraux
- **Posologie** : 2.5 mg/chat BID puis possibilité d'augmenter à 5mg/chat BID

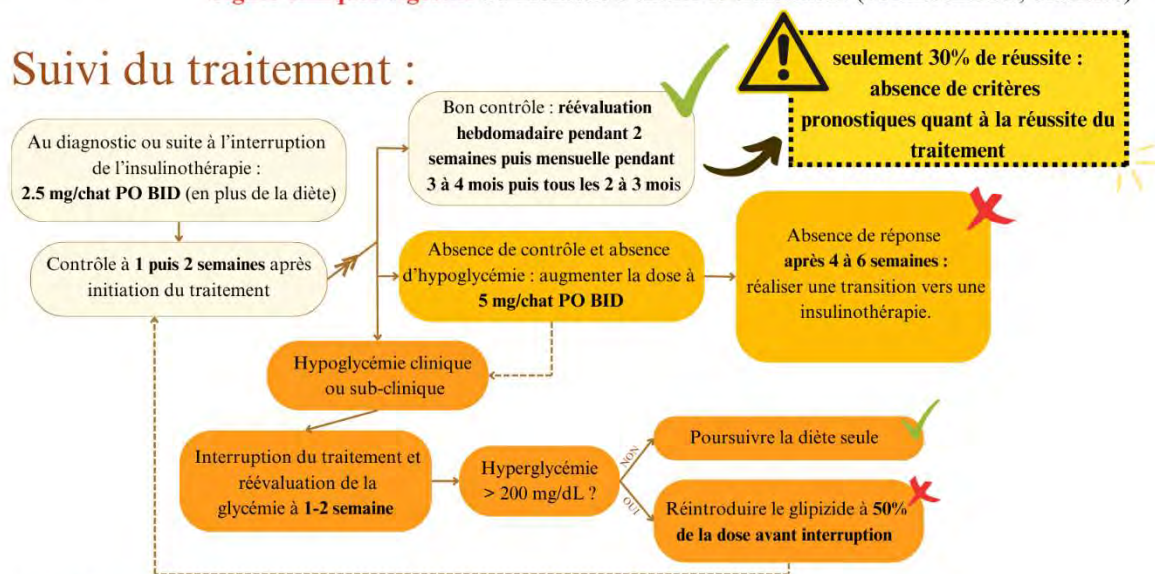
### ✓ Indications

- Chats présentant un **bon état général**
- **Signes cliniques de diabète modérés** sans signe de complication (DAC, EHH...)

### ✗ Contre-indications

- Chats présentant des **signes de complication** ou d'un **diabète très avancé**
- **Maigreux** du chat candidat
- **Signes cliniques digestifs** au moment d'initier le traitement (vomissements, diarrhée)

### Suivi du traitement :



### Effets secondaires (dans environ 15% des cas)

- Principalement **digestifs** : vomissements, dysorexie/anorexie. Surtout avec de fortes doses (5mg).
- Des **hypoglycémies** surviennent chez jusqu'à 15% des patients.
- Une **augmentation des enzymes hépatiques** est parfois observée (à surveiller lors du suivi).
- **Interaction médicamenteuse avec les antifongiques chez l'Homme**.

**Remarque :** Parmi les sulfonyleurées, **seul le glipizide a été testé chez le chat diabétique**. Il est commercialisé en France sous le nom OZIDIA® NDH (cp sécables 5mg) d'après le VIDAL.

D'après "VADEMECUM Endocrinologie vétérinaire", De Fornel-Thubaud, 2013 ; "Hormones gastro-intestinales et utilisation de thérapies non insulinniques pour le diabète", Gilor, 2019 ; "Oral Hypoglycemics in Cats with Diabetes Mellitus", Palm, 2013.

- Annexe 11 : Guide pratique d'utilisation du SENVELGO® NDV (velagliflozine) dans la prise en charge du diabète chez le chat.

## Guide d'utilisation du SENVELGO®

### Senvelgo Kézako ?



- Molécule : vélagliflozine
- Famille : inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2
- Effet : antidiabétique
- Mode d'action : empêche la réabsorption rénale du glucose
- Galénique : solution buvable (15mg/ml)
- Posologie : 1 mg/kg
- Fréquence : 1 fois par jour (SID)
- Modalité : directement dans la bouche ou dans une petite quantité d'aliment

### ✓ Indications

- Chat **nouvellement diagnostiqué** d'un diabète supposé non-insulinodépendant
- Chat présentant un **bon état général**

### ✗ Contre-indications

- Chat traité ou **ayant déjà été traité avec de l'insuline**
- Signes d'anorexie ou dysorexie, diarrhée, vomissement, léthargie, déshydratation
- Mise en évidence d'un **diabète acido-cétosique (cétonémie/-urie, acidose..)**
- Mise en évidence d'une **maladie concomitante** telle qu'une : pancréatite, MRC, acromégalie, infection urinaire, maladie infectieuse ou néoplasique

SUIVI DES DEUX PREMIERES SEMAINES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jour 2/3 : Examen clinique (EC), suivi de poids, cétonémie/-urie, état d'hydratation (EH).</li> <li>• Jour 7 : EC, suivi de poids, glycémie, cétonémie/-urie, EH <math>\pm</math> fructosamines</li> <li>• Jour 14: EC, suivi de poids, cétonémie/-urie, EH <math>\pm</math> glycémie et fructosamines</li> </ul>
SUIVI AU LONG COURT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réévaluation à <b>4 et 8 semaines puis tous les 3 mois</b></li> <li>• Suivi comprenant : un examen clinique, du poids, de la glycémie, cétonémie/-urie, un suivi EH <math>\pm</math> fructosamines</li> <li>• Lors de <b>baisse de forme</b> (dysorexie, léthargie, nausée, déshydratation) <b>suspecter le DAC</b></li> </ul>

### Effets secondaires :

- Vomissements et diarrhée fréquents (jusqu'à 50 et 61.5%) durant les premiers jours
- Légère perte de poids stabilisée sous environ une semaine
- Infections urinaires (15% des cas)
- DAC : Diabète acidocétosique

**LE DAC =** Hyperglycémie + acidose + cétose

**Signes d'appels** : Dysorexie, vomissements, faiblesse, déshydratation => **peu spécifique**

Existence de **DAC euglycémiques** lors d'utilisation d'inhibiteurs des SGLT-2 comme la vélagliflozine.

**A suspecter lors de baisse de forme même si glycémie est normale !**



Il est recommandé d'**interrompre le traitement** en cas :

- **Suspicion de DAC** ou de **maladie concomitante** pouvant favoriser sa survenue.
- **Hyperglycémie au delà de 4 semaines de traitements** sans maladie concomitante identifiée.
- **Perte de poids non expliquée** et non stabilisée après 7 jours de traitement.

D'après "SENVELGO Patient Management Guide", 2023. "The role of SGLT2 inhibitors in Feline Diabetes Mellitus", Scott-Mongrief 2023



**Pierre OTEKPO**

**LES TRAITEMENTS NON-INSULINIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE SUCRE CHEZ LE CHAT : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET ENQUETE AUPRES DES VETERINAIRES FRANÇAIS**

**NON INSULIN THERAPEUTIC AGENTS IN FELINE DIABETES MELLITUS MANAGEMENT : BIBLIOGRAPHIC STUDY AND SURVEY AMONG FRENCH VETERINARIANS**

**Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 05 juillet 2024**

## **RESUME**

Le diabète sucré est une dysendocrinie fréquente chez le chat et sa prévalence semble augmenter ces dernières années. Cette maladie s'apparente au diabète de type 2 humain pourtant sa prise en charge diffère : l'insulinothérapie est le traitement de première intention alors que les traitements non-insuliniques (TNI) ne sont recommandés qu'en dernier recours par les derniers rapports d'experts. Pourtant, l'insulinothérapie constitue un véritable défi pour le praticien comme pour le propriétaire en matière de coût, de contraintes, d'appréhension quant aux injections, de suivi, de défaut d'observance et d'impact sur la qualité de vie de l'animal et de son propriétaire. L'apparition récente de substances hypoglycémiantes orales vétérinaires à base d'inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 sur le marché nord-américain et européen ainsi que les connaissances grandissantes sur les TNI justifient une synthèse portant sur l'utilisation de ces traitements dans la prise en charge du diabète sucré chez le chat.

Dans un premier temps, une partie bibliographique dresse l'aperçu des connaissances quant à l'utilisation des TNI chez le chat diabétique et s'intéresse à leur intérêt potentiel comme alternative aux traitements actuellement recommandés.

Dans un second temps, une enquête auprès de vétérinaires français fait état : du niveau de connaissance des praticiens français concernant ces TNI, de leurs habitudes de traitement du diabète sucré, des préoccupations des propriétaires et du pronostic des chats diabétiques.

## **MOTS CLES :**

- DIABETE SUCRE
- CHAT
- TRAITEMENT NON-INSULINIQUE
- VELAGLIFLOZINE
- GLIPIZIDE
- INCRETINES
- INHIBITEURS DU COTRANSPORTEUR SODIUM-GLUCOSE DE TYPE 2
- QUESTIONNAIRE

**DATE DE SOUTENANCE : Vendredi 05 juillet 2024**