

Les inhibiteurs de SGLT2 : de la glucosurie pathologique à la glucosurie thérapeutique !

Inhibitors of SGLT2: from pathological glucosuria to therapeutic glucosuria !

L. Abainou*, H. Eljadi, S. Elhadri, H. Baizri

Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques. Hôpital Militaire Avicenne. Marrakech. Maroc

* abainoulhoussaine@gmail.com

Résumé

L'inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) est une nouvelle avancée thérapeutique dans le traitement du diabète type 2, cette molécule a prouvé son efficacité et sa sécurité cardiovasculaire. Grâce à son mécanisme d'action, elle permet de nouvelles combinaisons aux autres médicaments permettant ainsi de cibler les différentes composantes physiopathologiques du diabète type 2.

Il conviendra de voir les mécanismes d'action de cette molécule, les avantages qu'elle apporte par rapport aux molécules déjà existantes ainsi que ses limites et finalement sa position actuelle dans les algorithmes décisionnels des sociétés savantes.

Mots clés : Inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 ; diabète type 2

Abstract

The inhibitor of sodium-glucose cotransporter type 2 (iSGLT2) is a new therapeutic advance in the treatment of type 2 diabetes; this molecule has proven its effectiveness and cardiovascular safety. Thanks to its mechanism of action, it allows new combinations to other drugs thus making it possible to target the different physiopathological components of Type 2 diabetes.

It will be necessary to see the mechanisms of action of this drug, the advantages it brings compared to existing molecules as well as its limits and finally its current position in the international guidelines and consensus statements.

Keywords : Inhibitor of sodium-glucose cotransporter type 2; Type 2 diabetes

Introduction

L'hétérogénéité de la physiopathologie du diabète type 2 (DT2) a permis de développer plusieurs classes thérapeutiques de mécanismes d'action différents et d'enrichir l'arsenal thérapeutique de cette pathologie qui reste, néanmoins, insuffisamment contrôlée.

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) sont une nouvelle classe thérapeutique qui prend de plus en plus de place, dans le champ compétitif d'antidiabétiques, grâce à ses vertus métaboliques et cardiovasculaires.

Ces médicaments qui agissent principalement en forçant la glucosurie, permettent d'améliorer les chiffres glycémiques et présentent également des bénéfices en terme de perte de poids et de diminution du risque cardiovasculaire.

Le but de cet article est de résumer les connaissances actuelles sur les iSGLT2 et d'analyser les principales hypothèses mises en avant pour expliquer les différents effets favorables de ces molécules.

Mécanismes d'action

La réabsorption du glucose au niveau rénal est assurée par des cotransporteurs sodium-glucose (SGLT1 et SGLT2) localisés dans les segments S1 et S3 du tubule proximal. Le SGLT2 est le principal cotransporteur impliqué dans la réabsorption du glucose, il contribue à 90 % de la réabsorption du glucose [1].

La phlorizine se trouve dans l'écorce des pommiers, des cerisiers et d'autres arbres fruitiers. C'est un inhibiteur compétitif du SGLT1 et du SGLT2. Elle a été la première inspiration pour l'inhibition du SGLT dans la prise en charge du diabète [2].

Chez le non-diabétique, le seuil rénal de réabsorption du glucose est 180 mg/dl. Par contre, chez le diabétique de type 2, ce seuil est augmenté à 220 mg/dl. L'administration des iSGLT2 chez le diabétique de type 2 réduit fortement le seuil rénal de réabsorption du glucose à 80 mg/dl [3]. Ceci explique le mécanisme d'action original des iSGLT2 qui inhibent la réabsorption du glucose au niveau tubulaire rénal et donc contribuent à la réduction de la glycémie et tous les effets qui en découlent [4].

Bénéfices

Bénéfices métaboliques

Grâce à leur mécanisme d'action unique, les iSGLT2 améliorent le contrôle de la glycémie, à jeun et postprandiale, en forçant une glucosurie sans induire d'hypoglycémie. Comme cette action est indépendante de l'insuline, l'effet anti-hyperglycémiant est remarquablement reproductible quel que soit le phénotype du patient DT2, pourvu que la fonction rénale soit conservée.

A noter que plus l'hyperglycémie est élevée, plus la glucosurie est importante et plus la réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) est marquée [4, 5] ; sachant que cette différence remarquée est plus importante en comparaison avec les autres classes thérapeutiques notamment les inhibiteurs de la DPP4.

Bien que les iSGLT2 diminuent la glycémie par des mécanismes indépendants de l'insuline, ils exercent des effets bénéfiques sur l'insulinorésistance et préservent la fonction pancréatique. En abaissant la glycémie, les iSGLT2 améliorent la stéatose hépatique [6], la masse du tissu adipeux viscéral et la sensibilité à l'insuline (augmentation du captage de glucose par les muscles) [6] (Figure 1).

Bénéfices cardiovasculaires et rénaux

Il est observé, sous traitement par iSGLT-2, une réduction du volume plasmatique authentifiée par l'augmentation constante de l'hématocrite, qui est suggérée comme un potentiel mécanisme expliquant l'effet bénéfique de l'empagliflozine sur l'insuffisance cardiaque [7].

Il est noté, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, une réduction moyenne de la PAS de 4 mmHg, avec une réduction de la rigidité artérielle sous empagliflozine ; ces effets pourraient également contribuer au bénéfice cardiovasculaire observé [8] (Figure 1).

L'empagliflozine a également le potentiel de moduler le système rénine-angiotensine en favorisant la production de fragments de l'angiotensine 2 ayant des effets bénéfiques sur le myocarde via l'activation du récepteur de type 2 à l'angiotensine (MAS, ou AT2R) [9].

La protection rénale a pu être mise en évidence dans l'étude CANVAS, tout comme EMPA-REG OUTCOME, basée sur une réduction importante des événements rénaux avec l'inhibiteur des SGLT2 par rapport au placebo [10].

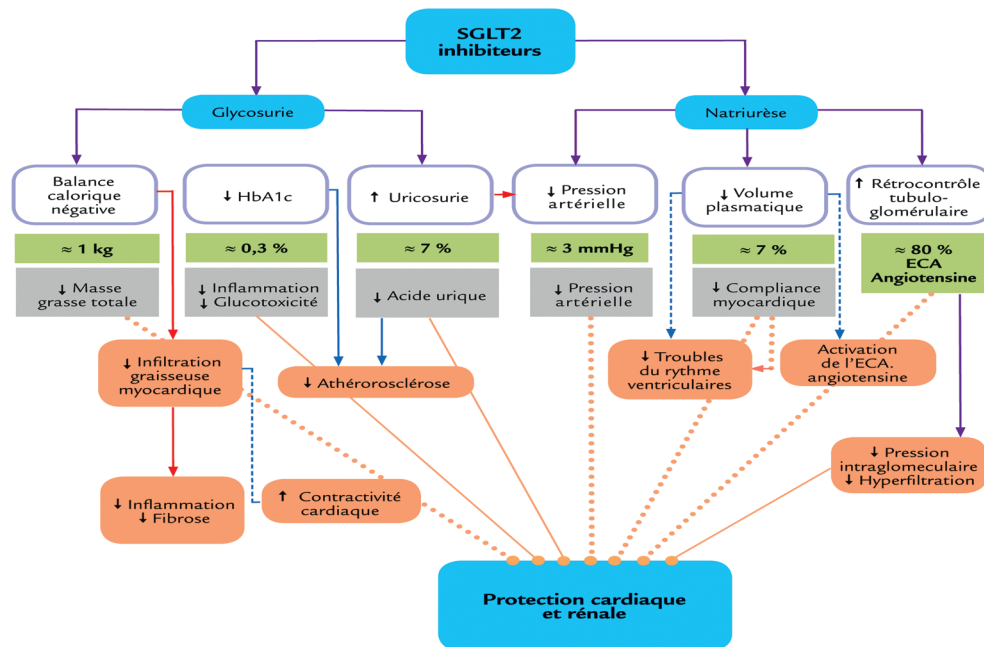


Figure 1 : Effets métaboliques et hémodynamiques des iSGLT2 au-delà de l'amélioration du contrôle glycémique (d'après H Rajasekeran)

Effets secondaires

Infections uro-génitales

La principale action des iSGLT2 est l'augmentation de la glucosurie qui s'accompagne d'un risque d'augmentation des mycoses génitales, en particulier chez les femmes [11]. Par contre, le risque d'infections urinaires apparaît très faible [11]. En pratique, il est légitime de conseiller une hygiène génitale correcte et d'éviter les iSGLT2 chez des patients ayant des antécédents de mycoses génitales récidivantes.

Déshydratation et hypovolémie

Compte tenu de la diurèse osmotique accompagnée d'une natriurèse, les iSGLT2 peuvent, théoriquement, entraîner un risque de déshydratation et d'événements indésirables en relation avec une hypovolémie, dont une hypotension artérielle, en particulier une hypotension orthostatique [12].

Ces événements restent relativement exceptionnels dans les essais cliniques, mais ce risque est

sûrement plus élevé dans la vraie vie. Il convient alors d'éviter les iSGLT2 chez des patients ayant des vomissements ou des diarrées ou ceux qui sont sous diurétiques, et également en période de forte chaleur ou de Ramadan.

Cétoacidose euglycémique

C'est une complication très rare chez les patients DT2, elle est dite euglycémique car les taux de glycémie sont nettement inférieurs à ceux observés dans la cétoacidose diabétique classique en raison de la glucosurie forcée [13].

Habituellement, cette complication survient dans certaines conditions où le déficit en insuline ou en hydrates de carbone prévaut, la lipolyse et la céto-genèse sont accentuées afin de favoriser l'utilisation des acides gras et des corps cétoniques comme substrats énergétiques au niveau cellulaire [13, 14].

Ainsi, il convient d'éviter de prescrire les iSGLT2 en présence des facteurs précipitants suivants [14, 15] :



- ▶ Réduction de la dose d'insuline, déficit relatif en insuline
- ▶ Diminution des apports caloriques secondaire à une maladie aiguë, chirurgie, jeûne prolongé ou autres
- ▶ Activité physique prolongée
- ▶ Pathologie pancréatique induisant une déficience en insuline (antécédent de pancréatite, chirurgie pancréatique ou diabète de type 1)
- ▶ Abus d'alcool (gluconéogenèse réduite)

Fractures osseuses

Dans le programme CANVAS, un risque accru de fractures osseuses a été rapporté chez les patients DT2 traités par canagliflozine par rapport au groupe placebo [16]. Cette observation a suscité une mise en garde de la part de la FDA et de l'EMA. Il apparaît que cet effet est différent selon la molécule utilisée au sein de cette classe thérapeutique puisque ces événements osseux ne sont pas retrouvés avec l'empagliflozine.

Amputations

Toujours dans le programme CANVAS, il a été rapporté davantage d'amputations notamment au niveau des orteils dans le groupe sous canagliflozine par rapport au groupe ayant reçu le placebo [16]. Actuellement nous n'avons pas d'explication à cet effet secondaire, ainsi, il est déconseillé de prescrire un iSGLT2 chez un patient DT2 ayant des antécédents d'amputations périphériques ou atteint d'une artériopathie sévère.

Gangrène de Fournier

La FDA a émis une alerte le 28 août 2018 sur le risque de fasciite nécrosante périnéale (gangrène de Fournier) chez les diabétiques traités par iSGLT2 [17].

En effet, entre Mars 2013 et Mai 2018, la FDA a été informée de la survenue de 12 cas de gangrènes de Fournier chez des patients traités par iSGLT2. Il s'agissait de 5 femmes et 7 hommes (de 38 à 78 ans).

Cette complication survient en moyenne 9,2 mois après la mise sous traitement (de 7 jours à 25 mois) [17].

Place des iSGLT2 dans les recommandations des sociétés savantes

Les gliflozines occupent aujourd'hui une place "à part entière" dans les algorithmes thérapeutiques des sociétés savantes dans la prise en charge du DT2. La récente mise à jour du consensus EASD/ADA pour la prise en charge du DT2 plaide pour un positionnement très large de la classe, dès le stade de la bithérapie et jusqu'à l'association à l'insuline (Figures 2 et 3) [18, 19].

Cependant, tout dépend du profil clinique du patient. Ainsi, les iSGLT2 devraient se positionner avantagement chez les patients obèses hypertendus et, mieux encore, ceux avec antécédents cardiovasculaires et/ou à risque d'insuffisance cardiaque ou rénale [20].

PREMIER CHOIX ACTUEL	ALTERNATIVE QUAND iSGLT2 DISPONIBLE	AVANTAGES
Metformine	iSGLT2	Tolérance digestive
Metformine + iDPP-4	Metformine + iSGLT2	Protection CV
Metformine + iDPP-4 + SU	Metformine + iDPP-4 + iSGLT2	Moins d'hypos Protection CV
Metformine + Insuline basale + iDPP-4 ou SU	Metformine + Insuline basale + iSGLT2	Moins d'hypos Protection CV
Metformine + Insuline basale + AR GLP-1	Metformine + Insuline basale + iSGLT2	Administration orale Moindre coût

Figure 2 : Positionnements des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 comme traitements alternatifs aux solutions thérapeutiques actuellement reconnues dans la prise de position de la Société Francophone du Diabète [10]

iSGLT2 : inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 ; iDPP-4 : inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 ; SU : sulfamide hypoglycémiant ; AR GLP-1 : agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 ; CV : cardiovasculaire ; hypos : hypoglycémies

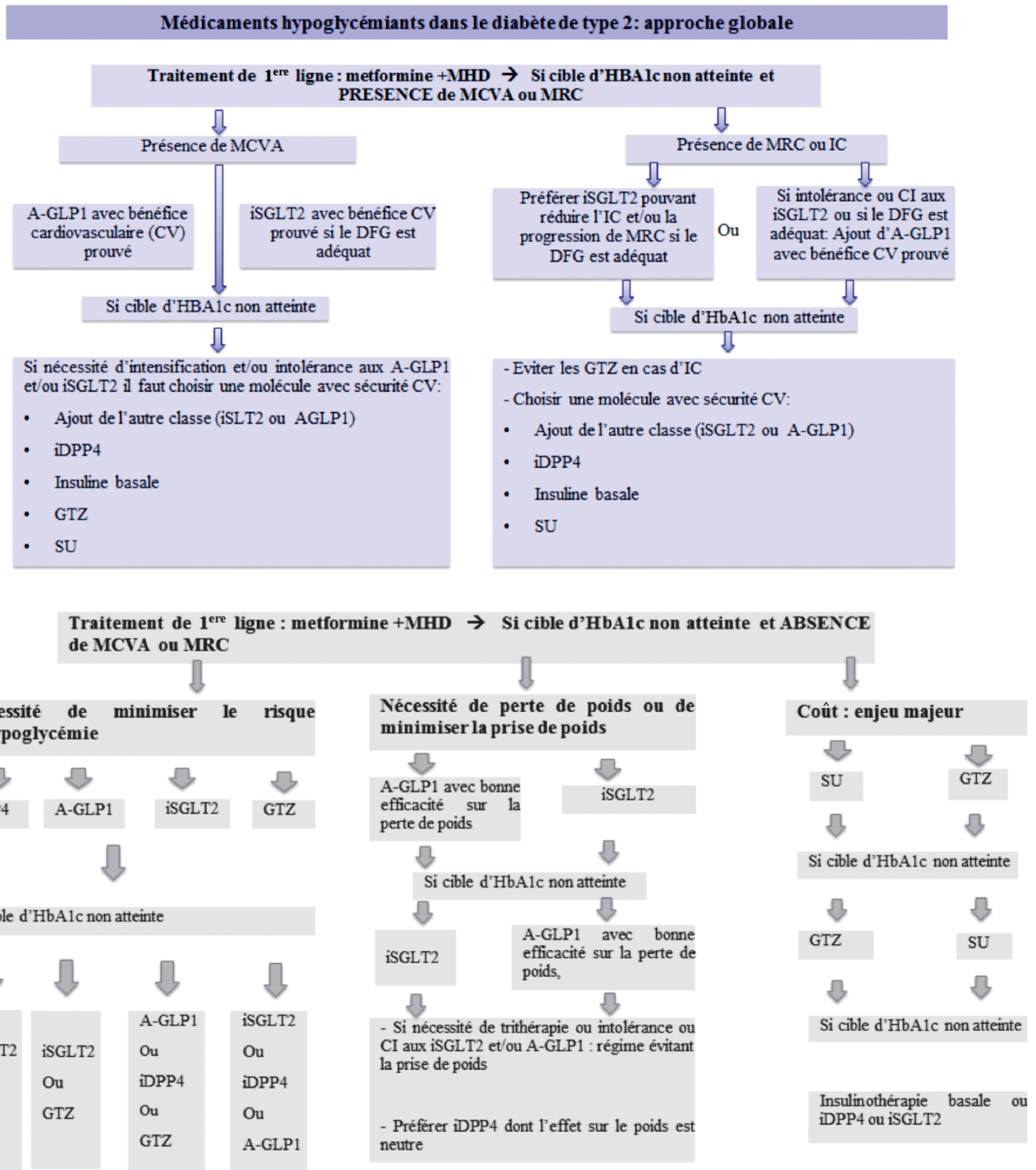


Figure 3 : Positionnement des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 dans l'algorithme de l'ADA-EASD 2018 [16]

MCVA : Maladie Cardiovasculaire athéromateuse ; MRC : Maladie Rénale Chronique ; IC : Insuffisance cardiaque ; A-GLP1 : agonistes des récepteurs du Glucagon Like peptide1 ; iSGL T2 : inhibiteurs des cotransporteurs Sodium Glucose type 2 ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; GTZ : Gliitazones ; iDPP4 : inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase 4 ; SU : Sulfamides hypoglycémisants

Molécules disponibles dans le monde et au Maroc

Trois molécules d'iSGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) sont déjà commercialisées dans plusieurs pays francophones, dont la Belgique, la Suisse et le Québec, comme dans la plupart des pays européens d'ailleurs (Tableau I).

Au Maroc, l'empagliflozine est la seule molécule récemment mise sur le marché marocain depuis Octobre 2018 avec

deux dosages 10 et 25 mg. Elle est rapidement absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales 1,5 heure après son administration orale. Sa demi-vie est de l'ordre de 12 heures. Son élimination est fécale et urinaire. Elle n'a aucune interaction pharmacocinétique significative avec d'autres antidiabétiques oraux et/ou des médicaments cardiovasculaires [21].

Tableau I : Inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 évalués dans des études cardiovasculaires et combinaisons fixes avec la metformine [10]

DCI	Etude de sécurité CV	Nom commercial	Combinaison avec la metformine	Posologie
Canagliflozine	CANVAS	Invokana®	Invokamet®	100 mg/j (dose maximale 300 mg)
Dapagliflozine	DECLARE-TIMI 58	Froxiga®	Xigduo®	5 mg/j (dose maximale 10 mg)
Empagliflozine	EMPA-REG OUTCOME	Jardiance®	Synjardy®	10 mg/j (dose maximale 25 mg)

DCI : Dénomination commune internationale ; cv : cardiovasculaire

Perspectives thérapeutiques et essais en cours

iSGLT2 et diabète de type 1 (DT1) : vraie perspective ou fausse bonne idée ?

Les iSGLT2 ont un mécanisme d'action qui laisse à penser aux effets bénéfiques de ces molécules comme traitement adjuvant chez certains patients DT1.

Une revue systématique et méta-analyse faite par Chen J et al., a démontré que les iSGLT-2 sont efficaces en tant que traitement adjuvant de l'insuline dans le DT1, en améliorant le contrôle glycémique et en réduisant le poids corporel et la dose quotidienne d'insuline totale sans augmentation des effets indésirables, notamment l'hypoglycémie et les infections génitales et urinaires. Cependant, le risque cétoacidose était élevé dans les groupes des patients traités par iSGLT2 [22].

Ces données devront être étayées par un essai randomisé contrôlé, de grande envergure, afin de confirmer leur efficacité et leur sécurité d'emploi à long terme chez les patients DT1, ainsi que de permettre de déterminer le profil des patients DT1 qui pourraient bénéficier des iSGLT2.

iSGLT2 chez les patients insuffisants cardiaques non diabétiques : un nouveau chantier de recherche

Plusieurs essais cliniques d'envergure ont été initiés pour étudier l'impact de l'iSGLT2 chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec ou sans DT2. Ces essais incluent DAPA-HF (étude d'évaluation de l'effet de la dapagliflozine sur l'incidence d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de mortalité cardiovasculaire chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite) et les essais EMPEROR (essai en phase III, sur l'effet de l'empagliflozine chez des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique) [23].

Une fois terminées, ces études en cours aideront à élucider les effets pharmacodynamiques complexes de l'iSGLT2 sur les maladies cardiovasculaires y compris l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints ou non de DT2.

Conclusion

Les iSGLT2 sont une nouvelle classe thérapeutique du DT2 ayant un mécanisme d'action innovant avec des bénéfices métaboliques et hémodynamiques dont ne disposaient pas les anciennes classes. Les iSGLT2 peuvent être utilisés en combinaison avec la plupart des autres médicaments antidiabétiques, mais devraient avoir une place privilégiée chez les patients DT2 à haut risque cardiovasculaire. Néanmoins, et comme toute nouvelle molécule, la connaissance complète du rapport bénéfice/risque et de l'intérêt des iSGLT2 ne sera réellement perçue qu'après plusieurs années de recul de son utilisation.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

- Liu J, Lee TW, De Fronzo RA. Why do SGLT2 inhibitors inhibit only 3–50 % of renal glucose reabsorption in humans? *Diabetes*. 2012;61:2199-204.
- Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR et al. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:31-8.
- Bauduceau B, Bordier L, Bringer J et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2019;13:195-209.
- Abdul-Ghani MA, Norton L, De Fronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2011;32:515-31.
- Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75:33-59.
- Kaneto H, Obata A, Kimura T et al. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors for preservation of pancreatic (-cell function and reduction of insulin resistance). *J Diabetes*. 2017;9:219–25.
- Vergès B. Hypothèses mécanistiques pouvant expliquer les effets cardiovasculaires observés avec les inhibiteurs de SGLT2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2017;11:237-42.
- Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:1180-93.
- Luconi M, Raimondi L, Di Franco A et al. Which is the main molecular target responsible for the cardiovascular benefits in the EMPA-REG OUTCOME trial? A journey through the kidney, the heart and other interesting places. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26:1071-8.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34.
- Li D, Wang T, Shen S et al. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:348-55.
- Scheen AJ. SGLT2 inhibitors: benefit/risk balance. *Curr Diabetes Rep*. 2016;16:92.
- Kalra S. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition and ketogenesis. *Indian J Endocrinol*. 2015;19:524-8.
- Palmer BF, Clegg DJ, Taylor SI et al. Diabetic ketoacidosis, sodium glucose transporter-2 inhibitors and the kidney. *J Diabetes Complications*. 2016;30(6):1162-6.
- FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57.
- U.S. Food & Drug Administration. 2018 Safety Alerts for Human Medical Products. SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2) Inhibitors for Diabetes: Drug Safety Communication - Regarding Rare Occurrences of a Serious Infection of the Genital Area.
- Scheen A. Place des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du patient diabétique de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2018;12:22-30.
- Davies MJ, David A, D'Alessio DA et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41:2669-701.
- Paquot N, Scheen AJ. Inhibiteur de la DPP-4 ou des SGLT2 après échec de la metformine seule dans le diabète de type 2. *Rev Med Suisse*. 2017;13:1410-5.
- White JR Jr. Empagliflozin, an SGLT2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a review of the evidence. *Ann Pharmacother*. 2015;49(5):582-98.
- Chen J, Fan F, Wang JY. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors for adjunctive treatment of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:44128.
- Lytvyn Y, Bjornstad P, Jacob A et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure. *Circulation*. 2017;136:1643-58.