



Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal pour traiter le diabète de type 2



Rev Med Suisse 2011; 7: 1621-9

**A. J. Scheen
R. P. Radermecker
P. Ernest
B. J. Jandrain**

Renal SGLT2 inhibitors, new agents for the management of type 2 diabetes

Kidney plays a role in glucose homeostasis, not only by its capacity to produce glucose through local gluconeogenesis, but also, and even more important in presence of diabetes, by its capacity to excrete glucose in urine when hyperglycaemia exceeds tubular reabsorption threshold. Such reabsorption depends on sodium-glucose cotransporters-2 (SGLT2), which can be blocked by selective inhibitors. These pharmacological agents augment glucosuria and reduce hyperglycaemia independently of insulin. Some have already proven their efficacy to improve glucose control, in monotherapy or in combination, while promoting weight loss and without inducing hypoglycaemia. Dapagliflozin should be the first medication of this new pharmacological class to be commercialized for the management of type 2 diabetes.

Le rein joue un rôle dans l'homéostasie glycémique, non seulement par sa capacité à former du glucose par la néoglucogenèse, mais aussi, et sans doute surtout chez le patient diabétique, par sa capacité d'éliminer du glucose dans les urines en cas d'hyperglycémie dépassant le seuil de réabsorption tubulaire. Cette réabsorption dépend de cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) qui peuvent être bloqués par des inhibiteurs sélectifs. Ces agents pharmacologiques augmentent la glucosurie et abaissent la glycémie indépendamment de l'insuline. Certains ont déjà prouvé leur efficacité en monothérapie ou en association, en améliorant le contrôle glycémique, tout en faisant perdre du poids, sans induire d'hypoglycémies. La dapagliflozine devrait être le premier médicament de cette nouvelle classe pharmacologique à être commercialisé pour le traitement du diabète de type 2.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie complexe, avec une composante génétique et environnementale. Il est fortement associé à l'obésité abdominale et sa prévalence est en constante augmentation dans toutes les régions du monde. Il

est souvent intriqué avec d'autres facteurs de risque dont une hypertension artérielle et une dyslipidémie athérogène. On estime que 80% des patients DT2 présentent une obésité et un syndrome métabolique. Le DT2 a une physiopathologie combinant un déficit partiel de l'insulinosécrétion et une insulino-résistance. Il est classiquement traité par des médicaments qui augmentent la sécrétion et/ou l'action de l'insuline, en agissant sur le pancréas, le foie, le muscle et/ou le tissu adipeux.¹ Ces médicaments peuvent être grevés de certaines manifestations indésirables parmi lesquelles une propension à prendre du poids et/ou un risque d'hypoglycémie. De ce point de vue, les nouveaux médicaments à effet incrétine, les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ou les inhibiteurs de l'enzyme dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), offrent certains avantages rapportés dans un article précédent.²

Le rein joue également un rôle dans l'homéostasie glycémique³ et pourrait constituer une nouvelle cible pour les traitements pharmacologiques destinés au traitement du DT2.^{4,5} Les buts de cet article sont de : 1) rappeler les mécanismes régulant la réabsorption tubulaire du glucose ; 2) décrire l'intérêt de développer des inhibiteurs sélectifs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ; 3) de rapporter les principaux résultats obtenus avec la dapagliflozine dans les grands essais cliniques contrôlés réalisés chez les patients DT2 et 4) de conclure par quelques perspectives d'avenir.

COTRANSPORTEURS SGLT2 ET HOMÉOSTASIE GLYCEMIQUE

Le cortex rénal est capable de produire du glucose par la gluconéogenèse. Ce glucose est surtout utilisé localement par la médulla rénale mais peut, dans certaines circonstances, contribuer à l'hyperglycémie d'un patient diabétique.³

On estime cependant que, dans les conditions de vie habituelle, la contribution de la gluconéogenèse rénale dans le contrôle de l'homéostasie glycémique reste relativement marginale. De ce point de vue, la contribution principale du rein réside dans sa capacité à excréter du glucose en cas d'hyperglycémie dépassant ce qu'il est convenu d'appeler le «seuil rénal».

Le glucose est un substrat essentiel pour le métabolisme énergétique cellulaire. Cependant, comme le glucose est une molécule hautement polaire, il ne franchit pas la bicouche lipidique des membranes cellulaires. Ce passage doit être facilité par des protéines membranaires appelées «transporteurs du glucose». Il en existe de deux types. Le premier comprend les transporteurs du glucose «GLUT» qui facilitent le passage transmembranaire selon un gradient de concentration et ne consomment pas d'énergie. Le second comprend les sodium-glucose cotransporteurs «SGLT» qui favorisent activement le passage du glucose transmembranaire contre un gradient de concentration et requièrent donc de l'énergie. Il existe six sous-types de SGLT, mais seuls les SGLT1 et les SGLT2, essentiellement présents dans l'intestin et les reins, ont été bien caractérisés; ils ont une homologie de structure de 58%.⁴

Chez un sujet normoglycémique, on estime qu'environ 180 litres de plasma, contenant environ 90 mg/dl (5 mmol/l) de glucose, sont filtrés par 24 heures, ce qui correspond à approximativement 162 g de glucose filtrés. Normalement, la totalité de ce glucose filtré dans les glomérules est réabsorbée dans les tubules de telle sorte qu'il n'y a pas de glucosurie physiologique.³ Ce processus de réabsorption tubulaire du glucose fait appel aux deux sous-types de cotransporteurs, SGLT1 et SGLT2. La grande majorité (90%) du glucose filtré est réabsorbée dans la partie initiale (S1) des tubules proximaux via des SGLT2, des transporteurs à haute capacité et faible affinité. Le reste est réabsorbé dans la partie distale (S3) des tubules proximaux via des SGLT1, transporteurs à haute affinité et basse capacité. La capacité de transport maximale du glucose (Tm) dans les tubules proximaux varie d'un individu à l'autre, avec une valeur moyenne d'environ 375 mg/min. Si la concentration du glucose dépasse le Tm (comme en cas de diabète), le glucose excédentaire n'est pas réabsorbé et contribue à la glucosurie de façon proportionnelle à la charge de glucose filtrée (figure 1).^{3,4}

Les individus présentant une glucosurie rénale familiale, en l'absence d'une hyperglycémie, sont caractérisés par une mutation des transporteurs SGLT2.⁴ Ces personnes peuvent présenter des taux de glucosurie allant de 20 à 200 g par jour. De façon intéressante, elles ne présentent aucune complication particulière, à court ou à long terme. Ceci ouvre la perspective de pouvoir bloquer pharmacologiquement les cotransporteurs SGLT2 sans exposer les patients à des manifestations indésirables.

Chez le patient diabétique (de type 1 ou de type 2), l'hyperglycémie entraîne une augmentation de la charge filtrée, ce qui accroît la quantité de glucose réabsorbée. Tant que le Tm n'est pas dépassé, il n'y a pas de glucosurie. Ce Tm du glucose est essentiel car il permet au rein de préserver le glucose, substrat essentiel pour le métabolisme cérébral. Cependant, en présence d'un diabète, ce méca-

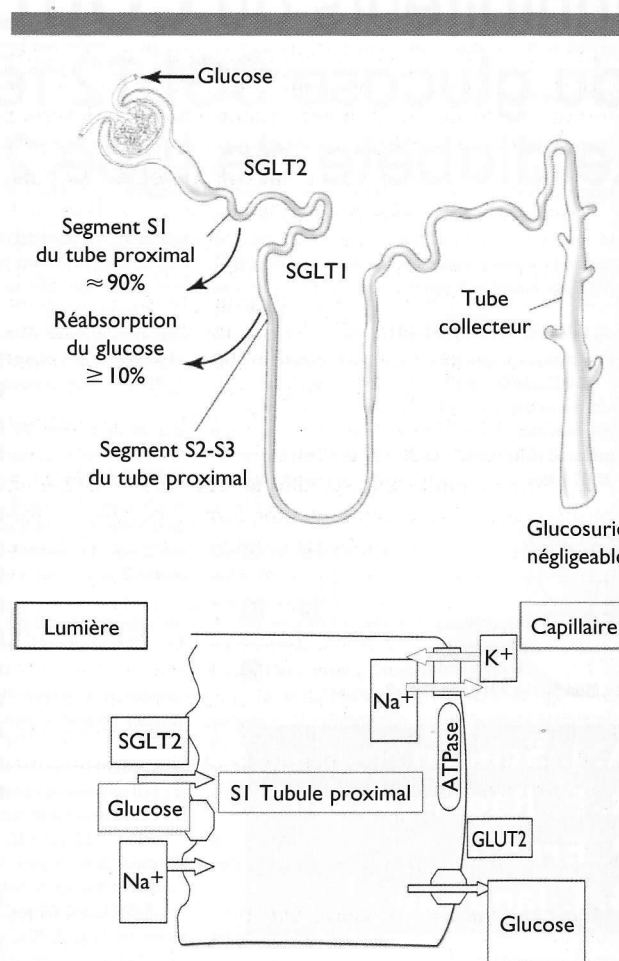


Figure 1. Illustration du mode d'action des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2)

La partie supérieure schématise la topographie et le rôle respectifs dans la réabsorption du glucose des SGLT1 et SGLT2 dans le néphron. La partie inférieure décrit le rôle des cotransporteurs SGLT2 dans le transport actif sodium-glucose de la lumière des tubules vers les capillaires au niveau du tube contourné proximal.

nisme normalement adaptatif devient contre-productif. En effet, en cas d'hyperglycémie, il serait idéal que l'excès de glucose puisse être éliminé dans les urines, ce qui limiterait l'ampleur de l'hyperglycémie et favoriserait le retour à une normoglycémie. Or, chez le patient diabétique, le Tm du glucose est augmenté par rapport à un sujet non diabétique; cette anomalie limite la glucosurie et empêche donc le mécanisme «adaptatif de fonctionner pour réduire l'hyperglycémie». Ces particularités ont ouvert la voie au développement d'inhibiteurs des cotransporteurs SGLT.^{6,7}

DÉVELOPPEMENT DES INHIBITEURS SGLT2

Il est important de développer des inhibiteurs spécifiques des SGLT2, sans inhiber les SGLT1. En effet, ces derniers sont également présents dans le tractus intestinal et leur inhibition pourraient entraîner une diminution de l'absorption digestive du glucose et donner une diarrhée osmo-

tique. Le premier inhibiteur des SGLT, la phlorizine, était un inhibiteur non sélectif. Il était accompagné de manifestations indésirables qui ont empêché son développement clinique. Cette molécule a cependant eu le grand mérite de démontrer une efficacité antihyperglycémiant remarquable dans des modèles animaux de diabète.⁴ Depuis, d'autres molécules ont été développées avec, d'abord des dérivés de la phlorizine (également abandonnés suite à un mauvais profil de tolérance), puis plus récemment, l'avènement de molécules dotées d'une plus grande sélectivité pour les cotransporteurs SGLT2.^{6,7} Comme déjà dit, les cotransporteurs SGLT2 jouent, de loin (90%), le rôle principal dans la résorption tubulaire du glucose et il n'est donc pas nécessaire de bloquer également les SGLT1 pour obtenir l'effet glucosurique rénal escompté.^{3,5}

Le premier inhibiteur spécifique pour les SGLT2 était une molécule mise au point par une firme japonaise, la sergliflozine, mais dont le développement a été abandonné après les études de phases II. Actuellement, plusieurs inhibiteurs des SGLT2 sont en phase finale de développement (dapagliflozine, canagliflozine, BI10773, AVE2268, RG7201...).⁴ La dapagliflozine (Bristol Myers Squibb/Astra Zeneca) est la molécule la plus avancée puisque le programme de phase III est terminé. Le dossier d'enregistrement sera bientôt analysé par les instances compétentes américaines et européennes.^{8,9}

RÉSULTATS AVEC LA DAPAGLIFLOZINE

La dapagliflozine possède une plus grande sélectivité pour les cotransporteurs SGLT2 et une plus grande capacité à inhiber la réabsorption tubulaire du glucose que les molécules qui l'ont précédée.⁸ Elle a été largement étudiée dans différents modèles animaux. Dans cet article, nous décrirons uniquement les principaux résultats obtenus chez l'homme.

Pharmacocinétique

La dapagliflozine est rapidement absorbée par voie orale, atteignant sa concentration plasmatique deux heures après l'ingestion. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques (97-98%) et son excrétion urinaire est faible (2-4%). Compte tenu de ces deux caractéristiques, il est peu probable que l'action glucosurique de la dapagliflozine résulte de l'inhibition des cotransporteurs SGLT2 suite à la présence de la molécule dans la lumière des tubules rénaux. L'effet résulterait plutôt de l'action d'un conjugué glucuronoside (M15), le principal métabolite de la dapagliflozine. La demi-vie d'élimination est de dix-sept à dix-huit heures, ce qui permet une seule administration quotidienne.¹⁰

La dapagliflozine n'est ni un inducteur ni un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450.¹¹ Une étude d'interactions réalisée chez des sujets volontaires sains a montré que la dapagliflozine, même à des doses supratherapeutiques (20 ou 50 mg), n'interférait pas avec les paramètres pharmacocinétiques d'autres antidiabétiques oraux (metformine, glimépiride, pioglitazone) ou encore avec ceux de la sitagliptine, un antidiabétique fréquemment utilisé chez les patients DT2.¹²

Pharmacodynamie

Une première étude dose-réponse a évalué la relation entre la dose de dapagliflozine, en administration unique (de 2,5 à 500 mg) et en administration multiple pendant quatorze jours (de 2,5 à 100 mg chaque jour), et la glucosurie chez des sujets volontaires sains.¹⁰ La quantité de glucose excrétée en 24 heures augmente en fonction de la dose de 18 à 62 g. L'effet observé en aigu persiste après quatorze jours, sans effet significatif sur les concentrations plasmatiques de glucose chez ces sujets normoglycémiques. Les doses de 20-50 mg entraînent une inhibition quasi maximale des cotransporteurs SGLT2 pour au moins 24 heures.

Dans une autre étude dose-réponse de quatorze jours réalisée chez des patients DT2, l'administration de dapagliflozine (5, 25 et 100 mg) a augmenté la glucosurie (respectivement, 37, 62 et 80 g/24 heures). Le traitement a diminué la glycémie à jeun (respectivement, -19, -29 et -39 mg/dl) et réduit l'aire sous la courbe des concentrations de glucose dans le décours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale. Même à une dose maximale, l'excrétion urinaire de glucose représentait environ 40-50% de la quantité de glucose filtrée.¹³

Dans les deux études, l'augmentation du volume urinaire sur les 24 heures est restée modeste et pratiquement imperceptible du point de vue clinique.

Dapagliflozine en monothérapie

Un essai clinique de douze semaines a testé l'efficacité de différentes doses de dapagliflozine (2,5, 5, 10, 20 et 50 mg), en comparaison avec un placebo ou la metformine (traitement de référence) chez des patients DT2 traités par régime seul (tableau 1). La dapagliflozine diminue le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) de 0,55 à 0,90% (moyenne environ 0,7%, en partant de 7,8-8% à l'inclusion), sans relation dose-réponse évidente. La diminution observée était comparable à celle obtenue avec la metformine 1500 mg/jour (-0,73%). Il apparaît que la baisse de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale contribue de façon environ équivalente à la réduction du taux d'HbA1c, observée avec la dapagliflozine. La quantité de glucose éliminée dans les urines avec la dapagliflozine (50-60 g/jour) explique la perte de 2-3 kg observée durant les douze semaines de traitement. Le traitement par l'inhibiteur SGLT2 a également été associé avec une diminution modérée des pressions artérielles systolique et diastolique.¹⁴

Ces résultats ont été confirmés dans un essai clinique de plus grande envergure (n = 485) et de plus longue durée (24 semaines). Trois doses de dapagliflozine (2,5, 5 et 10 mg) ont été comparées à un placebo (tableau 1). Le traitement par dapagliflozine a abaissé le taux d'HbA1c (-0,57, -0,78, -0,89%, respectivement), tout en faisant perdre un peu de poids (-3,3, -2,8, -3,2 kg, respectivement). Sous placebo, les diminutions correspondantes étaient de 0,23% et 2,2 kg, respectivement. A nouveau, les pressions artérielles systolique et diastolique ont diminué davantage avec les différentes doses de dapagliflozine qu'avec le placebo. Les hypoglycémies ont été rares et non significativement différentes sous dapagliflozine et sous placebo.¹⁵



Tableau 1. Evolution du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et du poids corporel dans les différents essais cliniques réalisés avec la dapagliflozine chez le patient diabétique de type 2

Condition	Référence	Durée (semaines)	Dose (mg/jour)	n	HbA1c (%)	Poids (kg)
Monothérapie	List et coll., 2009 ¹⁴	12	Placebo	44	-0,18	-1,08
			2,5	53	-0,71	-2,40
			5	55	-0,72	-2,15
			10	40	-0,85	-2,38
			20	55	-0,55	-3,03
			Metformine*	51	-0,73	-1,50
	Ferrannini et coll., 2010 ¹⁵	24	Placebo	63	-0,23	-2,2
			2,5	60	-0,58	-3,3
			5	52	-0,77	-2,8
			10	57	-0,89	-3,2
Metformine	Bailey et coll., 2010 ¹⁶	24	Placebo	134	-0,30	-0,9
			2,5	135	-0,67	-2,2
			5	133	-0,70	-3,0
			10	132	-0,84	-2,9
	Bailey et coll., 2011 ¹⁷	102	Placebo	73	+0,02	-0,7
			2,5	82	-0,48	-2,2
			5	89	-0,58	-3,4
			10	95	-0,78	-2,8
	Nauck et coll., 2010 ¹⁸	52	2,5-10	406	-0,52	-3,2
	Nauck et coll., 2011 ¹⁹	104	Glipizide*	208	-0,52	+1,4
			Glipizide*	315	-0,32	-3,7
Glimépiride	Strojek et coll., 2011 ²⁰	24	Placebo	145	-0,13	-0,72
			2,5	154	-0,58	-1,18
			5	142	-0,63	-1,56
			10	151	-0,82	-2,26
Pioglitazone	Rosenstock et coll., 2011 ²¹	48	Placebo	139	-0,54	+2,99
			5	141	-0,95	+1,35
			10	140	-1,21	+0,69
Insuline	Wilding et coll., 2009 ²²	12	Placebo	20	+0,09	-1,9
			5	22	-0,61	-4,5
			10	24	-0,69	-4,3
	Wilding et coll., 2010 ²³	48	Placebo	193	-0,30	+0,02
			2,5	202	-0,75	-0,98
			5	211	-0,82	-0,98
			10	194	-0,90	-1,67

Le traitement de base pouvait être le régime seul (monothérapie), la metformine, le glimépiride, la pioglitazone ou l'insuline, avec comme comparateur un placebo (ou éventuellement la metformine dans une étude et le glipizide dans un autre essai). Ces études représentent le socle des essais pivots du dossier d'enregistrement.

* Comparateur actif (metformine^{XR} à libération prolongée 750-1500 mg/jour; glipizide 5-20 mg/jour).

Efficacité clinique en combinaison avec la metformine

Un essai clinique a comparé les effets de l'ajout de dapagliflozine 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg à ceux d'un placebo chez 546 patients DT2 imparfaitement équilibrés avec un traitement de base par metformine (tableau 1). Après 24 semaines de traitement, les différentes posologies de dapagliflozine ont entraîné une baisse du taux d'HbA1c de 0,67, 0,70 et 0,84%, respectivement, alors qu'une augmentation de 0,3% était observée sous placebo.¹⁶

L'efficacité de la dapagliflozine en termes de réduction du taux d'HbA1c et de perte pondérale, objectivée après 24 semaines, a été maintenue lors d'un suivi de 102 semaines.¹⁷

Un autre essai clinique, de plus longue durée (52 semaines), a comparé les effets de la dapagliflozine (2,5 mg, dose titrée jusqu'à 10 mg) et ceux du sulfamide hypoglycém-

miant glipizide (5 mg, dose titrée jusqu'à 20 mg) chez des patients DT2 imparfaitement équilibrés par metformine seule (HbA1c: 7,7%) (tableau 1). Une réduction du taux d'HbA1c de 0,52% a été observée dans les deux groupes, dapagliflozine et glipizide, au terme d'une année de traitement. Les différences entre les deux options thérapeutiques concernaient l'évolution du poids corporel (-3,2 kg avec la dapagliflozine vs +1,4 kg avec le glipizide) et l'incidence des hypoglycémies (3,5% avec la dapagliflozine vs 40,8% avec le glipizide), et étaient à l'avantage de la dapagliflozine. Dans cet essai, les pressions artérielles systolique (-4,3 vs +0,8 mmHg) et diastolique (-1,6 vs +0,4 mmHg) ont baissé avec la dapagliflozine alors qu'elles ont eu tendance à augmenter avec le sulfamide.¹⁸ Ces résultats favorables viennent d'être confirmés lors d'un suivi de deux années. La diminution du taux d'HbA1c atteignait alors 0,32% sous dapagliflozine vs -0,14% sous glipizide. La perte de poids

moyenne était de 3,70 kg sous dapagliflozine contrastant avec une prise de 1,36 kg avec le sulfamide qui, par ailleurs, restait associé à davantage d'hypoglycémies (45,8% vs 4,2%).¹⁹

Dapagliflozine en combinaison avec le glimépiride

Un essai clinique a comparé les effets de la dapagliflozine (2,5, 5 ou 10 mg) chez des patients DT2 imparfaitement équilibrés sous traitement par un sulfamide hypoglycémiant (glimépiride) (HbA1c: 8,1 % en moyenne à l'inclusion). Après 24 semaines, une réduction du taux d'HbA1c de 0,58 à 0,82% a été observée avec les trois doses de dapagliflozine, alors que la diminution n'a été que de 0,13% avec l'ajout d'un placebo. Le meilleur contrôle métabolique a concerné aussi bien la glycémie à jeun que les glycémies postcharges de glucose. Les pertes de poids ont été plus importantes sous dapagliflozine que sous placebo (tableau 1). Les hypoglycémies ont été rares, un peu plus fréquentes sous dapagliflozine (7,1, 6,9 et 7,9% avec les doses de 2,5, 5 et 10 mg, respectivement) que sous placebo (4,8%), sans doute essentiellement liées à la présence du sulfamide.²⁰

Dapagliflozine en combinaison avec la pioglitazone

Un essai clinique de phase III de 48 semaines a étudié les effets de l'ajout de dapagliflozine (5 ou 10 mg) par comparaison à un placebo chez des patients DT2 imparfaitement équilibrés sous pioglitazone (HbA1c moyenne de 8,4%). La dapagliflozine a entraîné une baisse significativement plus marquée du taux d'HbA1c que le placebo, respectivement -0,95% avec 5 mg et -1,21% avec 10 mg vs -0,54% avec le placebo. La prise pondérale a été plus importante sous placebo (2,99 kg) que sous dapagliflozine (respectivement 1,35 et 0,69 kg) (tableau 1). Les hypoglycémies ont été rares et sans gravité.²¹

Dapagliflozine en combinaison avec l'insuline

Une première étude clinique pilote a testé l'efficacité de la dapagliflozine (5 ou 10 mg) vs placebo chez des patients diabétiques de type 2 déjà traités par insuline (avec un insulinosensibilisateur comme la metformine et/ou une glitazone) (tableau 1). Pour éviter la survenue éventuelle d'hypoglycémies, le protocole avait prévu de réduire d'emblée la dose d'insuline de moitié (sans modifier les doses de l'insulinosensibilisateur). Après douze semaines de traitement par dapagliflozine, une réduction du taux d'HbA1c de 0,70-0,78% a été observée, contrastant avec une augmentation de 0,2% sous placebo. Une perte de poids supplémentaire de 2,4-2,6 kg par rapport au placebo a été également notée sous dapagliflozine.²²

Une autre étude clinique pivot, plus vaste (n=808) et de plus longue durée (48 semaines), a confirmé la bonne efficacité et la sécurité de la dapagliflozine chez le patient DT2 traité par insuline.²³ Dans cette étude, contrairement à la précédente, les doses d'insuline à l'entrée de l'essai n'ont pas été réduites préventivement. La diminution des taux d'HbA1c a été de 0,75, 0,82 et 0,90% avec 2,5, 5 et 10 mg de dapagliflozine, en comparaison avec une diminution de 0,30% sous placebo. La perte de poids sous dapagliflozine

a été de 0,98 à 1,67 kg, contrastant avec l'absence d'amaigrissement sous placebo (tableau 1). La pression artérielle systolique (de -3,8 à -5,4 mmHg) et diastolique (de -2,3 à -3,1 mmHg) a diminué davantage avec la dapagliflozine par rapport au placebo (-0,2 mm/-1,3 mmHg). Les incidences des hypoglycémies totales et sévères ont été sensiblement comparables sous dapagliflozine et sous placebo. Les besoins en insuline ont augmenté sous placebo alors qu'ils sont restés stables sous dapagliflozine.

Enfin, une analyse *post-hoc* de deux études a comparé les effets de la dapagliflozine (5 ou 10 mg) avec ceux d'un placebo chez des patients avec un DT2 de courte durée (< 1 an) traités par régime seul et chez des patients avec un DT2 de longue durée (onze années) traités par insuline (> 50 U/jour) et insulinosensibilisateurs. La diminution du taux d'HbA1c a été sensiblement comparable dans les deux groupes (-0,70 vs -0,60% avec 10 mg et -0,50 vs -0,80% avec 20 mg). Cette observation est en accord avec le fait que la dapagliflozine agit indépendamment de la présence d'une insulinosécrétion résiduelle ou du degré d'insulinorésistance. La perte de poids a été plus importante dans le groupe des patients insulino-traités, et cette différence est sans doute expliquée par la réduction des doses d'insuline, observée après addition de la dapagliflozine.²⁴

Profil de tolérance et de sécurité

Les manifestations indésirables les plus fréquemment rapportées avec la dapagliflozine ont été une augmentation des infections génitales d'origine mycotique, plus fréquemment chez les femmes (vulvovaginite) que chez les hommes (balanite), et, dans une moindre mesure, des infections urinaires bénignes. Par exemple, des plaintes suggestives d'une infection génitale ont été rapportées par 8 à 13% des patients traités par dapagliflozine vs 1 à 5% sous placebo dans deux études en monothérapie¹⁵ ou en combinaison avec la metformine.¹⁶ Une analyse intégrée de douze essais cliniques de phase II-III de 12 à 24 semaines a montré que des plaintes suggestives d'infection urinaire ont été notifiées par 4,5% des patients sous placebo (n=1393), à comparer à 4,2, 7,3 et 6,5% des patients sous 2,5 mg (n=814), 5 mg (n=1145) et 10 mg (n=1193) de dapagliflozine, respectivement; la fréquence était environ cinq fois plus forte chez les femmes que chez les hommes dans les différents groupes.²⁵ Heureusement, il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence d'infections urinaires graves (de type pyélonéphrite, par exemple). Par ailleurs, la plupart des infections mycotiques génitales ont été uniques, sans récurrence évidente. Dans les études prolongées sur deux ans, les infections urogénitales ont été moins fréquentes durant la seconde année que durant la première.¹⁹ Ces manifestations indésirables peuvent s'expliquer assez aisément par le mécanisme d'action des inhibiteurs SGLT2 et l'augmentation chronique de la glucosurie qui en résulte. Il faut cependant rappeler au clinicien que la glucosurie d'un patient DT2 non traité par un inhibiteur SGLT2 témoigne classiquement d'un déséquilibre marqué du diabète susceptible de diminuer les mécanismes de défense immunitaires et ainsi d'accroître le risque d'infections, en général, et urogénitales, en particulier, comme l'expérience clinique l'a bien démontré. Par contre, la glu-

cosurie d'un patient DT2 traité par un inhibiteur SGLT2 contribue à améliorer la glycémie ambiante, et le meilleur contrôle métabolique consécutif pourrait, en grande partie, annihiler le risque d'infections induit par l'augmentation de la glucosurie.²⁶ Des résultats rassurants en ce qui concerne le risque d'infections urogénitales ont été également rapportés récemment avec la canagliflozine, avec la démonstration de l'absence d'augmentation de bactériurie ou d'infection urinaire sous inhibiteur SGLT2 par rapport à un placebo.²⁷

Les différentes études réalisées n'ont pas permis de détecter un risque accru d'hypoglycémies avec les inhibiteurs SGLT2. Lorsque ceux-ci sont ajoutés à un traitement par insuline²² (ou par sulfamides), il est sans doute prudent, en fonction de la situation clinique du patient, de réduire quelque peu la posologie de ces médicaments pour diminuer le risque d'hypoglycémies qui pourrait résulter du meilleur contrôle glycémique.

Les autres manifestations indésirables à redouter en fonction du mécanisme d'action des inhibiteurs SGLT2 pourraient être des épisodes d'hypotension (orthostatique, notamment), de déshydratation ou encore de dégradation de la fonction rénale (par un effet prérénal). La surveillance réalisée dans les différents essais cliniques a donné des résultats rassurants à cet égard, mais dans des conditions d'étude strictes concernant des populations bien sélectionnées et rigoureusement surveillées. Il faut noter que l'on ne dispose pas de nombreuses données dans la population âgée ni d'essais cliniques spécifiques chez des patients DT2 avec une altération de la fonction rénale.

Enfin, on ne dispose pas encore de données spécifiques concernant les complications diabétiques de type micro- ou macro-angiopathique. Les analyses *post-hoc* des événements cardiovasculaires dans les études de phase II-III sont rassurantes, avec plutôt moins d'événements dans les groupes traités par dapagliflozine que dans les groupes témoins.

PERSPECTIVES

Comme lors du développement d'une nouvelle classe pharmacologique, on assiste actuellement, de la part de l'industrie pharmaceutique, à un engouement pour ce mécanisme d'action simple, même si beaucoup étaient sceptiques au départ. Les médecins et les diabétologues ont raisonné longtemps (avant l'avènement de l'autosurveillance glycémique) en interprétant la glucosurie comme un signe de déséquilibre du diabète et en mettant tout en œuvre pour «désucre» le patient. Avec l'arrivée des inhibiteurs des SGLT2, on se trouve devant un nouveau paradigme: la glucosurie sera cette fois interprétée comme un marqueur d'efficacité de l'approche pharmacologique.²⁶ Au vu de l'expérience lointaine et récente des antidiabétiques oraux mis sur le marché puis retirés en raison de manifestations indésirables diverses, il convient d'être prudent et de bien étudier le rapport bénéfices/risques à court et à long termes de tout nouveau médicament antidiabétique introduit sur le marché, comme c'est le cas actuellement avec les incrélines.²⁸ L'intérêt actuel pour la dapagliflozine et les autres inhibiteurs SGLT2 doit être replacé dans ce contexte.⁹

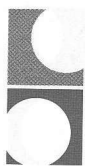
Compte tenu de leur mode d'action, indépendant de l'insuline, les inhibiteurs des SGLT2 peuvent être utilisés avec succès aux différentes étapes de l'histoire naturelle du DT2, quels que soient les niveaux d'insulinosécrétion résiduelle et d'insulinorésistance. La dapagliflozine a montré une bonne efficacité et sécurité chez des patients traités par régime seul, par metformine ou par insuline, c'est-à-dire chez des patients au début de leur maladie ou chez des patients dont le diabète a déjà évolué de longue date.²⁴ Il n'y a pas encore d'études disponibles associant un inhibiteur des SGLT2 et un médicament de la nouvelle classe pharmacologique à effet incréline (agonistes des récepteurs GLP-1 ou inhibiteurs de l'enzyme DPP-4).² Cependant, compte tenu des mécanismes d'action respectifs de ces différentes classes pharmacologiques, il y a toutes les raisons de penser que les deux approches exerceront un effet complémentaire sur le contrôle glycémique. Il sera intéressant de voir si un effet additif pourra être obtenu en ce qui concerne la perte de poids. Un essai clinique combinant la linagliptine, un inhibiteur de la DPP-4, et le BI10773, un inhibiteur des SGLT2, deux molécules de la firme Boehringer Ingelheim, devrait bientôt tester cette hypothèse.

Le patient DT2 est à haut risque sur le plan cardiovasculaire. Les inhibiteurs des SGLT2 exercent des effets positifs conjoints sur plusieurs facteurs de risque connus, comme l'hyperglycémie, le poids corporel, la pression artérielle et l'hyperuricémie, et certains effets positifs, moins spectaculaires cependant, sur le profil lipidique (non détaillés dans cet article). On peut donc raisonnablement entrevoir la possibilité d'améliorer le pronostic cardiovasculaire de ces patients. Cette hypothèse devra être vérifiée dans un grand essai contrôlé ou, à défaut, par l'expérience clinique qui ira grandissante lorsque ces molécules seront sur le marché.

La dapagliflozine n'a pas encore été testée chez des patients avec une insuffisance rénale plus ou moins avancée. On peut cependant attendre que l'effet de promotion de la glucosurie soit de moins en moins prononcé au fur et à mesure que la fonction rénale sera détériorée. Les effets de cette classe de médicaments sur l'évolution de la fonction rénale à plus ou moins long terme seront particulièrement intéressants à analyser, en particulier le fait de savoir s'ils seront capables de freiner le déclin de la filtration glomérulaire observé avec la progression du diabète.

Bien qu'il n'y ait pas encore d'études publiées chez le patient diabétique de type 1, il est vraisemblable que les inhibiteurs des SGLT2 pourraient aussi être utiles comme traitement adjuvant en combinaison avec l'insuline dans ce diabète particulier, comme cela a déjà été observé chez les patients DT2 insulino-traités. On pourrait attendre une réduction de l'instabilité glycémique, en amputant notamment les pics hyperglycémiques parfois importants chez ces patients diabétiques de type 1. Des essais *proof-of-concept* sont en cours pour tester cette hypothèse. Compte tenu des données déjà disponibles chez le patient DT2 au début de sa maladie, une autre indication future pourrait être la prévention du DT2 chez des sujets obèses avec une diminution de la tolérance au glucose.⁴

D'autres inhibiteurs des cotransporteurs SGLT2 sont en développement,⁴ parmi lesquels la canagliflozine²⁹ et le



composé BI10773³⁰ paraissent les plus avancés. Les données préliminaires disponibles actuellement ne permettent pas d'identifier de différences susceptibles d'avoir des répercussions cliniques évidentes entre les molécules actuellement à l'étude.

Enfin, l'utilisation d'oligonucléotides anti-sense pour réguler négativement l'expression des cotransporteurs SGLT2 rénaux est une nouvelle approche originale et excitante. Elle est actuellement testée dans des modèles animaux et les premiers résultats sont encourageants. Certaines données suggèrent que les effets sur l'augmentation de la glucosurie et sur la baisse de la glycémie, obtenus par cette approche révolutionnaire, pourraient être plus marqués que ceux obtenus avec les inhibiteurs sélectifs SGLT2 actuellement en développement.⁴

CONCLUSION

Le traitement pharmacologique du DT2 s'est complexifié au cours des dix dernières années, en particulier avec l'arrivée des médicaments à effet incrétine. Aucun traitement n'apporte cependant de solution univoque, en particulier en monothérapie, pour cette maladie très hétérogène. Il est donc intéressant de disposer de nouvelles approches avec des médicaments dont le mécanisme d'action est différent, mais complémentaire, de ceux déjà disponibles. Les inhibiteurs des cotransporteurs SGLT2 au niveau des tubules rénaux offrent une approche originale puisqu'ils agissent indépendamment de l'insuline. Ils représentent la première classe d'antidiabétiques oraux capables d'améliorer le contrôle glycémique tout en favorisant une perte pondérale. Compte tenu de leur mécanisme d'action particulier, ces inhibiteurs des SGLT2 devraient pouvoir exercer des effets favorables à tous les stades du diabète et pouvoir être associés à n'importe quel autre traitement médicamenteux. Plusieurs molécules sont en phase de développement clinique et la dapagliflozine, dont le programme de phase III est déjà finalisé, devrait être la première disponible pour les cliniciens. ■

Adresse

Pr André J. Scheen
Drs Régis P. Radermecker, Philippe Ernest
et Bernard J. Jandrain
Service de diabétologie, nutrition
et maladies métaboliques
et Unité de pharmacologie clinique
Département de médecine
CHU Sart-Tilman
4000 Liège, Belgique
andre.scheen@chu.ulg.ac.be
régis.radermecker@chu.ulg.ac.be
p.ernest@chu.ulg.ac.be
bernard.jandrain@atc-pharma.com

Conflit d'intérêt

La préparation et la rédaction de ce manuscrit n'ont bénéficié d'aucun soutien financier. A. J. Scheen fait partie d'un Conseil scientifique international concernant la dapagliflozine (Astra Zeneca/Bristol Myers Squibb). Les auteurs sont investigateurs dans des essais cliniques multicentriques internationaux avec la molécule BI10773 de Boehringer Ingelheim. A. J. Scheen a reçu des honoraires comme conférencier et/ou conseiller scientifique des firmes pharmaceutiques suivantes: Astra Zeneca/Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck Sharpe & Dohme, Novartis, NovoNordisk, Sanofi-Aventis, Servier et Takeda.

Recherche bibliographique

La recherche bibliographique sous-tendant cet article s'est faite dans Medline pour des articles publiés entre janvier 2008 et juillet 2011 avec comme mots-clés: «dapagliflozin» et/ou «SGLT2 inhibitor». Les bibliographies des articles originaux ou des articles de revue ont été consultées de façon complémentaire. Enfin, les résumés des présentations aux congrès internationaux de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) de septembre 2010 et de l'American Diabetes Association (ADA) de juin 2011 ont été analysés.

Implications pratiques

- Des expérimentations animales et humaines ont démontré que l'inhibition des cotransporteurs SGLT2 rénaux augmente la glucosurie et contribue à réduire l'hyperglycémie, ce qui ouvre une nouvelle approche pour le traitement du diabète
- Ce mode d'action original, indépendant de l'insuline, suggère que cette nouvelle classe pharmacologique peut être efficace quel que soit le niveau d'insulinosécrétion résiduelle ou d'insulinorésistance du patient
- Les études cliniques avec la dapagliflozine ont démontré que cet inhibiteur sélectif des SGLT2 diminue le taux d'HbA1c de 0,7% environ (venant de 8% en moyenne), sans risque hypoglycémique et tout en favorisant une certaine perte de poids et une baisse de la pression artérielle
- L'effet favorable sur le contrôle glycémique est observé chez des patients diabétiques de type 2 traités par régime seul, par metformine, par un sulfamide, par une thiazolidinedione ou encore par insuline. Des études pilotes sont en cours dans le diabète de type 1
- Les manifestations indésirables les plus fréquemment rencontrées concernent les infections urogénitales bénignes, plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes, avec davantage d'infections génitales mycotiques
- Les nombreuses études en cours, avec la dapagliflozine et d'autres inhibiteurs SGLT2 en développement, devront préciser quelle place réserver à cette nouvelle classe pharmacologique dans le traitement du diabète et quelle plus-value on peut en attendre par rapport aux nombreuses approches déjà disponibles

Bibliographie

- 1 De Fronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009; 58:773-95.
- 2 Scheen A, Radermecker R, Philips J, et al. Les incrétinomimétiques et incrétinopotentiators dans le traitement du diabète de type 2. Rev Med Suisse 2007; 3:1884, 1886-8.
- 3 Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: Therapeutic implications. Diabet Med 2010;27: 136-42.

- 4 ** Abdul-Ghani MA, Norton LDe Fronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2011; 32:513-31.
- 5 * Bailey CJ. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32:63-71.
- 6 Chao E, Henry RR. SGLT2 inhibition – a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9:551-9.
- 7 Nair S, Wilding J. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:34-42.
- 8 Brooks AM, Thacker SM. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2009;43: 1286-93.
- 9 Hanefeld M, Forst T. Dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, for diabetes. *Lancet* 2010;375:2196-8.
- 10 Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:520-6.
- 11 Obermeier M, Yao M, Khanna A, et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans. *Drug Metab Dispos* 2010;38:405-14.
- 12 Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride or sitagliptin in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:47-54.
- 13 Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:513-9.
- 14 * List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:650-7.
- 15 * Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33:2217-24.
- 16 * Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375:2223-33.
- 17 Bailey CJ, Gross JL, Yadav M, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin as add-on to metformin (MET) in T2DM inadequately controlled with MET alone. *Diabetes* 2011;60:Abstract 0988-P.
- 18 Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011 Aug 4. (Epub ahead of print).
- 19 Nauck M, Del Prato S, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy and safety of add-on dapagliflozin vs add-on glipizide in patients with T2DM inadequately controlled with metformin: 2-year results. *Diabetes* 2011;60(Suppl. 1): Abstract 0040-LB.
- 20 Strojek K, Yoon K, Hruby V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: A randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01434.x. (Epub ahead of print).
- 21 Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. Dapagliflozin added-on to pioglitazone reduces HbA1c and mitigates weight gain with low incidence of hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2011;60(Suppl. 1):Abstract 0986-P.
- 22 Wilding JP, Norwood P, Tjoen C, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: Applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009;32:1656-62.
- 23 Wilding JPH, Woo V, Pahor A, et al. Effect of dapagliflozin, a novel insulin-independent treatment, over 48 weeks in patients with type 2 diabetes poorly controlled with insulin. *Diabetologia* 2010;53(Suppl. 1): S348, 871.
- 24 Zhang L, Feng Y, List J, et al. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: Effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:510-6.
- 25 Parikh SJ, Johnsson KM, Ptaszynska A, et al. Characterization of urinary tract infections in the setting of pharmacologically induced glucosuria. *Diabetes* 2011;60 (Suppl. 1):Abstract 0984-P.
- 26 Patel AK, Fonseca V. Turning glucosuria into a therapy: Efficacy and safety with SGLT2 inhibitors. *Curr Diab Rep* 2010;10:101-7.
- 27 Nicolle L, Usiskin K, Capuano G, Ways K. No increase in bacteriuria or urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter (SGLT2) inhibitor. *Diabetes* 2011;60 (Suppl. 1):Abstract 0043-LB.
- 28 Scheen A. Exenatide once weekly in type 2 diabetes. *Lancet* 2008;372:1197-8.
- 29 Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011;13: 669-72.
- 30 Aires I, Calado J. BI-10773, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor for the potential oral treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11:1182-90.

* à lire

** à lire absolument