

Les inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal: une nouvelle classe thérapeutique dans le diabète de type 2

Edith Sepulchre, Régis P. Radermecker

1 Introduction

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par une mauvaise régulation de la glycémie. Lorsque la maladie n'est pas contrôlée, le patient est exposé à une hyperglycémie qui peut conduire à des complications micro- et macrovasculaires impliquant neuropathie, rétinopathie, néphropathies et maladies cardiovasculaires.¹ Il s'agit d'une pathologie grave et malheureusement sa prévalence est en constante augmentation. On estime qu'à l'heure actuelle environ 347 millions de personnes dans le monde sont atteintes de diabète. Le diabète de type 2 (DT2) représente 90% des diabètes rencontrés aujourd'hui.² La physiopathologie du DT2 est complexe, combinant d'une part une insulino-résistance précoce, et d'autre part un déficit précoce de sécrétion de l'insuline dans des proportions variables d'un individu à l'autre. Ce phénomène résulterait entre autres d'une modification des cytokines/chimiokines périphériques qui affecterait la fonction des cellules bêta et l'action de l'insuline.³ À l'heure actuelle, il ne fait plus de doute que

le DT2 constitue un facteur de risque cardiovasculaire important. L'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), étude d'envergure réalisée fin du 20ème siècle sur une durée de 20 ans, portait sur un échantillon de 5 000 personnes nouvellement diagnostiquées comme étant atteintes de DT2. Elle a démontré qu'une prise en charge intensive du diabète permettait de réduire significativement le risque d'infarctus du myocarde ainsi que des autres complications vasculaires.⁴ Depuis, de nombreuses études ont conforté cette hypothèse.⁵⁻⁶

2 Cotransporteurs du glucose

Le glucose est une molécule hautement polaire et ne peut dès lors traverser les membranes phospholipidiques. Deux classes de transporteurs de glucose existent dans le corps humain: la première assure un transport facilité, c'est à dire suivant le gradient (GLUT – *glucose transporter*), alors que le deuxième assure un transport actif, c'est-à-dire contre le gradient (SGLT – *sodium-glucose linked transporter*). Les SGLT

E. Sepulchre

Étudiante
Université de Liège
Médecine

R.P. Radermecker

Université de Liège
Centre Hospitalier Universitaire de Liège
Service de Diabétologie, Nutrition et
Maladies métaboliques

Correspondance

Pr Dr R.P. Radermecker
Centre Hospitalier Universitaire de Liège
Service de Diabétologie, Nutrition et
Maladies métaboliques
Domaine Universitaire du Sart Tilman
Bâtiment B 35
4000 Liège

sont essentiellement présents au niveau de l'intestin et du rein, là où le glucose doit être transporté contre le gradient (absorption intestinale et réabsorption rénale). Il s'agit plus précisément d'un transport secondairement actif, fonctionnant par cotransport sodium-glucose. Ce mécanisme dépend de l'activité de la Na⁺-K⁺ ATPase présente dans les cellules. Au niveau du rein, ces transporteurs assurent la réabsorption de l'entièreté du glucose présent dans les tubules en condition physiologique. 90% du glucose est réabsorbé par le SGLT de type 2. Ce dernier est présent dans la partie initiale du tube contourné proximal rénal (TCP) et est un transporteur à faible affinité mais à haute capacité. Le SGLT de type 1 est, quant à lui, un transporteur de faible capacité mais de haute affinité présent dans la partie distale du TCP et responsable de la réabsorption des 10% (figure 1) de glucose restant. Ce mécanisme de réabsorption du glucose est au départ un mécanisme adaptatif essentiel à la vie. En effet, il permet de conserver le glucose qui constitue le substrat par excellence du cerveau en empêchant son élimination dans l'urine. Cependant, chez le diabétique, ce mécanisme entretient l'hyperglycémie et diminue les capacités rénales d'élimination de l'excès de sucre présent dans le sang de ces patients. De plus, de nombreuses études ont révélé que l'hyperglycémie était de manière paradoxale responsable d'une augmentation de l'expression des SGLT2 et donc d'une réabsorption accrue de glucose.⁷⁻⁸ Le rein contribue dès lors significativement à l'hyperglycémie et aux complications qui en découlent. Au vu de ces considérations physiopathologiques, le développement d'une classe de médicaments inhibant la réabsorption de glucose par les SGLT2 semble être une opportunité séduisante.⁷

3 Inhibiteurs du SGLT2

Une meilleure compréhension du rôle du rein dans l'homéostasie de la glycémie a permis de développer une nouvelle classe de médicament candidate pour le traitement du diabète: les

inhibiteurs du SGLT2. Cette nouvelle classe agit d'une manière totalement différente des mécanismes classiques qui jouent sur l'insulinorésistance ou sur l'insulinosécrétion. Elle permet de réguler la glycémie de manière hyperglycémie-dépendante et non insulino-dépendante, et offre également la possibilité d'une amélioration du poids souvent trop élevé chez les sujets atteints de DT2 (syndrome métabolique fréquemment associé).⁹

La première molécule mise au point fut la phlorizine. Cependant il s'agissait d'un inhibiteur non sélectif des SGLT et son utilisation induisait des effets indésirables importants. En effet, le SGLT de type 1 est présent dans l'intestin en grande quantité et son blocage provoque une diminution significative de l'absorption digestive du glucose et de sévères diarrhées osmotiques. D'autres molécules dérivées de la phlorizine ont été développées depuis mais la plupart ont également été abandonnées suite aux effets indésirables qu'elles engendraient. Récemment, l'avènement d'inhibiteurs spécifiques et réversibles du SGLT2 offre une perspective plus envisageable dans le traitement du DT2. En effet, le SGLT2 constitue le responsable principal de la réabsorption rénale du glucose et son blocage suffit pour diminuer la glycémie de manière dose-dépendante.¹⁰ Une inhibition sélective de ce transporteur semble associée à moins d'effets indésirables.

Actuellement, plusieurs inhibiteurs spécifiques du SGLT2 sont en phase finale de développement (dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine etc). La dapagliflozine devrait être la première à être mise sur le marché.^{7, 11-12}

4 Inhibiteurs du SGLT2 et protection CV

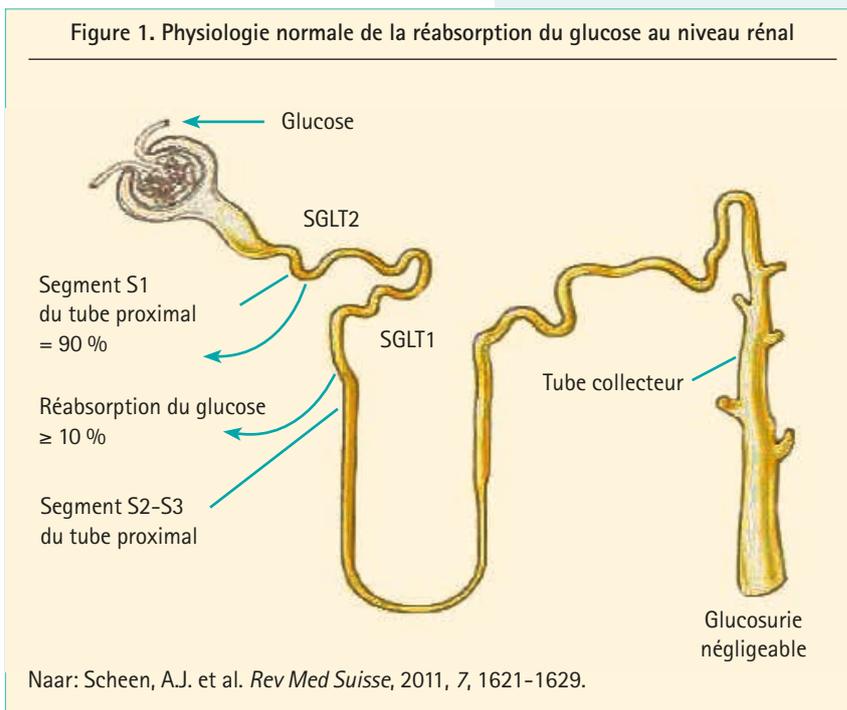
Le DT2 fait chez la plupart des patients partie d'un tableau de syndrome métabolique qui combine souvent surpoids, insulinorésistance et déficit sécrétoire relatif en insuline aboutissant à l'hyperglycémie, dyslipidémie athérogène hypertension; autant de facteurs augmentant le risque cardiovasculaire. Il importe dès lors d'étudier l'effet des

différents médicaments proposés dans la prise en charge du diabète sur les autres paramètres de ce syndrome.

Tout d'abord, cette molécule, de par son effet glycosurique, permet une perte supplémentaire d'environ 200-300 calories par jour. Des études ont prouvé que cela permettait une perte de poids ou du moins une stabilisation de celui-ci.¹³⁻¹⁶ Cependant, la perte de poids n'est pas uniquement due à une réduction de la masse adipeuse. En effet, l'effet glycosurique s'accompagne forcément d'un effet diurétique et d'une perte de sodium responsables d'une diminution de la pression artérielle (PA) sans pour autant exposer à un risque de déshydratation, d'hypotension ou d'insuffisance rénale fonctionnelle d'après les études réalisées. Les résultats portaient surtout sur la PA systolique. Cette diminution de PA étant comparable à celle obtenue par traitement sous antihypertenseurs, il serait donc légitime de s'attendre à ce que les inhibiteurs du SGLT2 offrent une protection cardiovasculaire (diminution du risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'évènements cardiaques par exemples). Les résultats à l'heure actuelle concernant cette protection vasculaire sont limités mais des études à ce sujet sont en cours.¹³⁻¹⁶

Outre le poids et la PA, d'autres paramètres ont également été modifiés dans une moindre mesure. Tout d'abord des modifications minimales du profil lipidique, avec un taux de cholestérol-HDL légèrement accru et un taux de triglycérides légèrement diminué, bien que ces changements puissent être dus à la diminution de masse grasse.¹⁴ Une diminution de l'acide urique et de la CRP ultrasensible (marqueur de l'état inflammatoire qui est également associé à un risque accru de complications cardiovasculaires) a aussi été rapportée. Concernant les marqueurs du niveau de contrôle du diabète, les taux de glycémie à jeun et postprandiale, ainsi que les taux d'HbA1c étaient significativement réduits par la prise d'inhibiteurs du SGLT2 comparée à la prise de placebo.

Figure 1. Physiologie normale de la réabsorption du glucose au niveau rénal



Naar: Scheen, A.J. et al. *Rev Med Suisse*, 2011, 7, 1621-1629.

L'effet de la canagliflozine et de la dapagliflozine sur les différents paramètres cités ci-dessus a été démontré par plusieurs études étudiant, en double-aveugle, ces nouveaux médicaments en monothérapie, ou en traitement d'appoint à la metformine, le glimepiride, la pioglitazone ou l'insuline (figure 2).^{9, 12-13, 17}

Bien que les effets rapportés dans la littérature sur le poids, la PA et les autres facteurs de risques cardiovasculaires soient modestes, les études réalisées portaient sur une courte période, et on pourrait espérer un effet cumulatif sur le long cours.

5 Premiers résultats sur la sécurité

La majorité des études réalisées aujourd'hui sur la sécurité des inhibiteurs sélectifs des SGLT2 portent sur la dapagliflozine et la canagliflozine. Ces deux molécules étaient généralement bien tolérées jusqu'à présent.

Tout d'abord concernant le risque d'hypoglycémie, il paraît logique de s'attendre à un moindre risque avec cette nouvelle classe puisqu'elle agit selon un mécanisme totalement indépendant de la

sécrétion d'insuline. De plus, il s'agit d'un mécanisme hyperglycémie-dépendant. Plusieurs études ont confirmé ce résultat en révélant un taux d'hypoglycémie suite à la prise de dapagliflozine et de canagliflozine en monothérapie, similaire ou légèrement supérieur à celui obtenu dans la population sous placebo.¹⁶ Par contre, les épisodes d'hypoglycémie sont significativement accrus si l'on utilise un inhibiteur du SGLT2 comme traitement d'appoint à l'insuline ou au glimépiride.¹² Concernant les infections, plusieurs études ont révélé un taux accru d'infections génitales et urinaires dans les populations sous dapagliflozine ou sous canagliflozine. Cet effet indésirable s'explique par la glycosurie accrue engendrée par le médicament. Cependant, les infections rapportées étaient d'importance légère à modérée et les cas de pyélonéphrites étaient rares. De plus, les études de plus longue durée ont rapporté un taux d'infection moins important lors de la deuxième année qu'au cours de la première. Une hypothèse serait que la prise du médicament à long terme permet d'améliorer l'équilibre du diabète et par là d'obtenir une meilleure immunité, ce qui pourrait annihiler le risque accru d'infection urogénitale dû à la glycosurie.¹¹ Des études réalisées sur des molécules plus récentes mais moins développées, l'empagliflozine et l'ipragliflozine, ont rapporté une incidence d'hypoglycémies et d'infections urinaires similaire à celle sous placebo, mais un risque d'infections génitales accru lors d'un traitement par l'une de ces deux molécules.¹²

Au vu du mécanisme d'action des inhibiteurs du SGLT2, on pourrait s'attendre à une altération de l'homéostasie du calcium et du phosphate ainsi que de la densité minérale osseuse (DMO). Les données disponibles ne rapportent aucune modification du taux de calcium et de vitamine D mais bien une faible augmentation du taux de magnésium, de phosphate et de parathormone dans le sang de patients ayant reçu des hautes doses de dapagliflozine. Aucun effet significatif sur les marqueurs du

métabolisme osseux et sur le risque de fracture n'a encore été rapporté. Il faudrait cependant des données supplémentaires pour comprendre l'effet à long terme sur le squelette.¹⁷⁻¹⁹ Au niveau rénal, les résultats révèlent une légère augmentation de l'azote uréique sanguin, de l'hématocrite voir de la créatinine, probablement due à l'effet diurétique. Les répercussions cliniques de ces modifications étaient cependant négligeables puisque le taux d'insuffisance rénale, d'hypotension, de déshydratation ou d'hypovolémie n'était pas influencé.^{7, 15-16, 20} L'augmentation du volume urinaire ne semble pas associée à des modifications de la cystatine plasmatique, de l'homéostasie électrolytique, de l'équilibre acido-basique ou encore de la qualité de vie du patient. Des résultats ont rapporté une légère diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) peu après le début du traitement mais ce paramètre s'est normalisé après quelques semaines.^{7, 14} Les résultats concernant l'utilisation des SGLT2 chez des patients atteints d'insuffisance rénale restent fortement limités. Cependant il serait judicieux de se pencher sur cette question car l'action du médicament étant spécifiquement confinée au rein, on peut s'attendre à une réduction de l'efficacité de celui-ci proportionnelle au déclin de la fonction rénale. De plus, cette molécule est éliminée en grande partie par le rein, principalement sous la forme de substances issues de la métabolisation hépatique.¹⁸ Il convient dès lors de s'interroger sur une éventuelle altération de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique du médicament dans l'insuffisance rénale; surtout qu'il s'agit d'une pathologie fréquente au sein de la population diabétique. Quelques résultats ont été publiés dans le *British Journal of Clinical Pharmacology* en 2012, attestant d'une demi-vie accrue et donc d'une exposition systémique au médicament proportionnelle au degré d'insuffisance rénale. Il n'est dès lors pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les patients présentant un DFG diminué.^{15, 18} Ceci dit, puisque les inhibiteurs du SGLT2 diminuent le passage transépithélial de glucose au

niveau du rein, ils diminuent également l'accumulation du glucose intracellulaire au niveau des cellules épithéliales rénales et donc la glucotoxicité associée au diabète. On pourrait dès lors s'attendre à un certain effet réno-protecteur, prévenant une partie des mécanismes intracellulaires responsables des complications du diabète de type néphropathie.⁸

Au niveau cardiaque, un enregistrement continu par ECG (électrocardiogramme) a été réalisé durant 24h lors d'une étude, ne révélant aucune anomalie supplémentaire au sein du groupe sous canagliflozine comparé au groupe contrôle.⁹ Une méta-analyse portant sur 14 études utilisant la dapagliflozine n'a également démontré aucune augmentation du taux d'incident cardiovasculaire. Notons cependant qu'aucune des études réalisées jusqu'à présent ne permet d'attester de la sécurité cardiovasculaire à long terme de ce médicament.¹⁵ Quelques résultats ont rapporté un taux accru de cancer du sein et de la vessie suite à l'utilisation de dapagliflozine mais le nombre de cas rapportés est très faible et ne permet pas d'affirmer une éventuelle relation de causalité.^{9, 12} Une hypothèse propose qu'il s'agisse d'un biais dû au traitement des infections urinaires, une autre qu'il s'agisse de cancers préexistants mais non diagnostiqués au commencement de l'étude.¹⁴ L'éventuel effet carcinogène devra donc être investigué dans des études futures.

6 Conclusion

La physiopathologie du DT2 combine plusieurs mécanismes qui peuvent avoir une importance relative variable d'un individu à l'autre. Il est dès lors intéressant de développer des médicaments agissant par des mécanismes différents les uns des autres. En effet, cela permet d'une part un effet complémentaire voire synergique entre les différentes classes de médicament, et d'autre part d'adapter le schéma thérapeutique individuellement en fonction des mécanismes prédominants chez chacun.

De plus, cette classe est particulièrement intéressante car elle agit indépendamment

Figure 2. Caractéristiques concernant les gliflozines

- Orale inname
 - Dapagliflozin: 10 mg/ jour en une prise
 - Canagliflozin: 100 à 300 mg/jour en une prise
- Augmentation de la perte urinaire de glucose
- Effet pondéral favorable
- Effet favorable sur la PA systolique
- Augmentation du HDLc, réduction des TG
- Augmentation du LDLc (mais taille et structure moins athérogène)
- Non indiqué avec diurétique de l'anse (Torrem®, Burinex® et Furosemide®)

La plupart des traitements du diabète de type 2 agissent par le biais de mécanismes dépendant de l'insuline, via une réduction de l'insulinorésistance, une augmentation de la sécrétion d'insuline et un apport d'insuline exogène. Par contre, l'inhibition du SGLT2 rénal est basée sur un nouveau mécanisme d'action, indépendant de l'insuline, qui aboutit à l'excrétion du glucose.¹⁻⁴

Sources

- Bailey, C.J. *Cur Diab Rep*, 2009, 9, 360-367.
Srinivasan, B.T. et al. *Postgrad Med J*, 2008, 84, 524-531.
Washburn, W.N. *J Med Chem*, 2009, 52, 1785-1794.
Rajesh, R. et al. *Int J Pharma Sci Res*, 2010, 1, 139-147.

du niveau d'insuline dans le sang et du degré d'insulinorésistance. Dès lors, ces médicaments exposent à un moindre risque d'hypoglycémie comparé aux autres classes d'hypoglycémifiants, et offre la perspective d'un meilleur équilibre glycémique sans prise de poids. En outre, de par son action indépendante de la sécrétion d'insuline, cette nouvelle classe permet d'épargner les cellules bêta. Une étude réalisée sur des souris a confirmé que sont utilisation permettait de ralentir l'apoptose des cellules à insuline voir de stimuler leur prolifération. Cette dernière notion fait de ce médicament bien plus qu'un simple outil de correction glycémique, il s'agit d'un médicament capable de ralentir l'évolution de la maladie et donc l'utilisation verrait une véritable utilité dans le diabète de type 1. Cette nouvelle classe offre également une perspective séduisante en cardiologie. En effet, elle améliore significativement le contrôle du diabète mais aussi la pression artérielle et le poids. Il est dès lors légitime d'espérer non seulement une protection microvasculaire mais également macrovasculaire chez ces patients à risque. Toujours au niveau cardiovasculaire, rappelons qu'il a été démontré qu'un contrôle intensif

du diabète permettait d'atténuer les complications cardiovasculaires, mais que des hypoglycémies sévères auxquelles sont exposés les patients traités intensivement sont également associées à un risque accru d'incident cardiovasculaire; or ce médicament est associé à moins d'hypoglycémie, tout en assurant un contrôle vraisemblablement tout aussi efficace. Enfin, ce médicament n'étant ni dépendant du niveau d'insulinosécrétion ni du degré d'insulinorésistance, il pourrait être utilisé à n'importe quel stade du diabète voir même en prévention. Ce médicament peut également être pris en une dose par jour, ce qui constitue un facteur important pour ceux qui doivent en prendre tous les jours à long terme.

Les inhibiteurs du SGLT2 semblent, pour toutes ces raisons, offrir des avantages importants en comparaison aux classes préexistantes, mais il n'existe toutefois pas encore assez de données à l'heure actuelle permettant d'attester de sa sécurité sur le long cours. Des études de plus grande envergure sont attendues pour évaluer sérieusement la balance bénéfice-risque et éventuellement, le cas échéant, permettre une diffusion plus large du médicament.

Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt en rapport avec cet article. ■

Références

- 1 Fowler, M.J. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 2008, 26 (2), 77-82.
- 2 OMS diabète Aide-mémoire N°312. Internet, mars 2013, [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/]
- 3 Chen, L. Klein T., Leung, P.S. Effects of Combining Linagliptin Treatment with BI-38335, A Novel SGLT2 Inhibitor, on Pancreatic Islet Function and Inflammation in db/db Mice. *Curr Mol Med*, 2012, 12 (8), 995-1004.
- 4 King, P., Peacock, I., Donnelly, R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 48 (5), 643-648.
- 5 Ohkubo, Y., Araki, E., Miyata, T., Isami, S., Motoyoshi, S., Kojima, Y. et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995, 28 (2), 103-117.
- 6 Holman, R.R., Paul, S.K., Bethel, M.A., Matthews, D.R., Neil, H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 359 (15), 1577-1589.
- 7 Abdul-Ghani, M.A., Norton, L., DeFronzo, R.A. Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT 2) Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Endocr Rev*, 2011, 32 (4), 515-531.
- 8 Rahmoune, H., Thompson, P.W., Ward, J.M., Smith, C.D., Hong, G., Brown, J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, 2005, 54 (12), 3427-3434.
- 9 Nisly, S.A., Kolanczyk, D.M., Walton, A.M. Canagliflozin, a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in the treatment of diabetes. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70 (4), 311-319.
- 10 Komoroski, B., Vachharajani, N., Boulton, D., Kornhauser, D., Gerald, M., Li, L. et al. A Novel SGLT2 Inhibitor, Induces Dose-Dependent Glucosuria in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85 (5), 520-526.
- 11 Scheen, A.J., Radermecker, R.P., Ernest, P., Jandrain, B.J. Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2011, 7, 1621-1629.
- 12 Raskin, P. Sodium-glucose cotransporter inhibition: therapeutic potential for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29 (5), 347-356.
- 13 Ferrannini, E., Ramos, S.J., Salsali, A., Tang, W., List, J.F. 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 (10), 2217-2224.
- 14 Foote, C., Perkovic, V., Neal, B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. *Diab Vasc Dis Res*, 2012, 9 (2), 117-123.
- 15 Paisley, A.N., Yadav, R., Younis, N., Rao-Balakrishna, P., Soran, H. Dapagliflozin: a review on efficacy, clinical effectiveness and safety. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22 (1), 131-140.
- 16 Wilding, J.P., Woo, V., Soler, N.G., Pahor, A., Sugg, J., Rohwedder, K., Parikh, S. Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2012, 156 (6), 405-415.
- 17 List, J.F., Woo, V., Morales, E., Tang, W., Fiedorek, F.T. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2009, 32 (4), 650-657.
- 18 Kasichayanula, S., Liu, X., Benito, M.P., Yao, M., Pfister, M., Lacreata, F.P., Humphreys, W.G., Boulton, D.W. The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism, and efficacy in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(3)(432-44), 1365-2125.
- 19 Ljunggren, Ö., Bolinder, J., Johansson, L., Wilding, J., Langkilde, A.M., Sjöström, C.D., et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14 (11), 990-999.
- 20 Stenlöf, K., Cefalu, W.T., Kim, K.A., Alba, M., Usiskin, K., Tong, C. et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15 (4), 372-382.