Inhibiteurs de SGLT-2 : un nouveau concept de thérapeutique des diabètes

RÉSUMÉ : Une nouvelle classe d'hypoglycémiants oraux va prochainement être commercialisée : celle des inhibiteurs de SGLT-2. Ceux-ci vont réduire la réabsorption du glucose au niveau du tubule contourné proximal et induire une glycosurie permanente. Cela permet de réduire la glycémie et par conséquent l'HbA1c (de -0,5 à -0,9 %). Le mécanisme tubulaire est indépendant de l'insulinémie et de la sensibilité à l'insuline, expliquant l'efficacité de cette classe chez des patients diabétiques de type 2 insulinotraités. Les effets indésirables sont la polyurie, le risque d'insuffisance rénale fonctionnelle par déshydratation, les mycoses génitales. On ne connaît pas les éventuels effets rénaux délétères d'une glycosurie permanente induite par ces composés dans un contexte de diabète de type 2. Cette nouvelle classe permet de réduire le poids de 4 à 5 kg grâce à la perte calorique liée à la glycosurie. Les inhibiteurs de SGLT-2 seront probablement utilisés en association avec d'autres hypoglycémiants oraux et/ou une insulinothérapie.

→ **C. AMOUYAL**
Service de Diabétologie-Métabolismes, CHU Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Les inhibiteurs de SGLT-2 sont une nouvelle classe d'hypoglycémiants oraux dont le mode d'action est d'induire une glycosurie [1]. Ces composés sont des inhibiteurs compétitifs de SGLT-2, transporteur impliqué dans la réabsorption du glucose dans le tubule rénal proximal. L'action des inhibiteurs de SGLT-2 ne dépend ni de la présence d'insuline, ni de la sensibilité à l'insuline du tubule proximal [2]. Cela permet d'envisager de traiter toutes les catégories de diabète, y compris les diabètes de type 2 avec insulinorésistance significative (insulinotraités ou non), qui constituent actuellement la population cible de cette nouvelle classe thérapeutique.

Principes généraux

Un sujet sain filtre 180 litres de plasma par jour, soit environ 180 g de glucose par jour. Tant que la glycémie ne dépasse pas 180 mg/dL, la totalité du glucose filtré est réabsorbée de telle sorte que la glycosurie est nulle [1]. Cette réabsorption proximale du glucose est possible grâce au transporteur SGLT-2 présent du côté de la lumière du tubule (côté urinaire) ***(fig. 1)***. Ce transport actif, qui coûte donc de l'énergie, permet ensuite au glucose de traverser la cellule tubulaire proximale et d'être excrété dans la circulation sanguine par le côté basolatéral de la cellule en échange d'un Na+ ***(fig. 1)***. Ce transfert basolatéral est possible grâce au transporteur de glucose GLUT-2. Le SGLT-2 est donc un transporteur glucose-Na+. Il existe également une faible réabsorption du glucose dans une partie plus distale du tubule proximal par l'intermédiaire de SGLT-1 et GLUT-1. Les inhibiteurs de SGLT-2 étant des inhibiteurs compétitifs sélectifs de SGLT-2, il en résulte une réduction des capacités

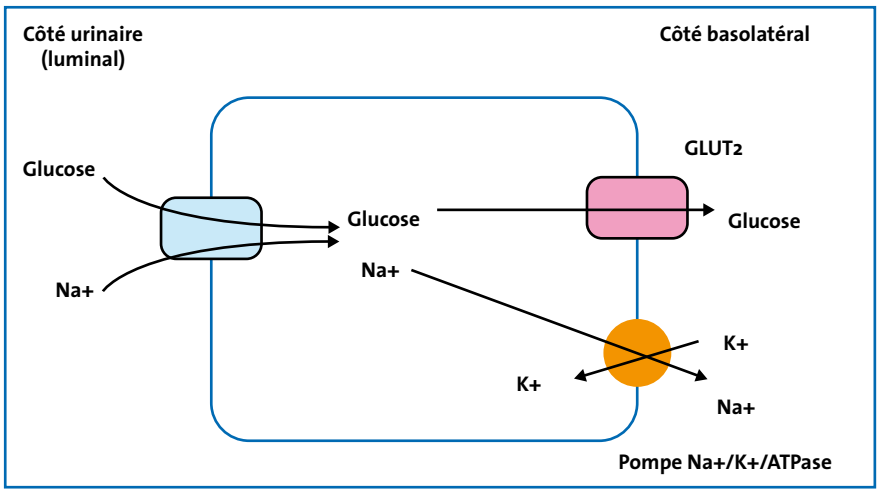

Fig. 1 : Cellule du tubule rénal proximal présentant du côté luminal (urinaire) le transporteur glucose-Na+ SGLT-2 et du côté basolatéral le transporteur GLUT2. Il s'agit d'un transport actif nécessitant de l'énergie fournie par la pompe Na+/K+/ATPase.

de réabsorption du glucose au niveau tubulaire proximal qui n'est qu'en partie compensée par le transporteur SGLT-1.

Etudes précliniques

Chez le rongeur, différents inhibiteurs de SGLT-2 ont déjà été employés depuis de nombreuses années afin de réduire la glycémie plasmatique en augmentant la glycosurie [2]. Cela permettait d'étudier les effets de la réduction de la glycémie non dépendante d'un traitement insulinosensibilisateur ou insulinosécréteur. L'un des inhibiteurs les plus employés a été la phlorizine (un inhibiteur non sélectif de SGLT-1 et 2) qui permet d'augmenter massivement la glycosurie jusqu'à des valeurs de 2 g pour 200 g de poids corporel [3]. Chez le rongeur non diabétique, la glycosurie augmente également, ce qui entraîne une réduction de l'excursion glycémique lors d'une charge en glucose alors que la glycémie à jeun était peu modifiée. Chez le rongeur diabétique, les inhibiteurs de SGLT-2 augmentent la glycosurie plus massivement que chez les rongeurs non diabétiques, traduisant une disponibilité accrue du glucose au niveau du tubule proximal. Lors des traitements chroniques avec ces inhibiteurs, on constatait une réduction de la glycosurie journalière parallèlement à la réduction de la glycémie plasmatique. Chez les modèles de rongeurs diabétiques (diabète de types 1 ou 2), les inhibiteurs SGLT-2 permettaient de réduire l'HbA1c de manière significative. La réduction de l'hyperglycémie permettait de réduire les phénomènes de glucotoxicité [4]. En effet, on observait dans les modèles de diabète de type 2 une augmentation de la sensibilité à l'insuline, une réduction de la production hépatique de glucose et une augmentation de la sécrétion d'insuline. Il a même été constaté un ralentissement de la perte d'insulinosécrétion au cours du temps dans des modèles de diabète de type 2 prédisposés à cette anomalie (comme la souris db/db) [2]. D'autre part, la réduction de l'hyperglycémie chronique par les inhibiteurs de SGLT-2 a été associée à une réduction du développement de la neuropathie et de la néphropathie diabétique dans ces modèles [2]. De manière intéressante, les inhibiteurs de SGLT-2 ont également des effets favorables sur les paramètres lipidiques. En effet, l'amélioration de l'homéostasie glucidique entraînait une réduction de la concentration circulante des triglycérides et de la stéatose hépatique dans les modèles de rongeurs de diabète de type 2. Enfin, la présence d'une glycosurie significative permet de perdre des calories et donc de perdre du poids. Au vu de ces constatations, et devant l'absence notable d'effet indésirable (en particulier d'épisodes hypoglycémiques), les inhibiteurs de SGLT-2 ont été développés en clinique.

Effets chez l'Homme

Chez l'Homme, les inhibiteurs de SGLT-2 (dont les deux principaux représentants sont la dapagliflozine et la sergliflozine) provoquent une augmentation de la glycosurie dose-dépendante à la fois chez le sujet diabétique et le sujet non diabétique. Après une dose unique de 100 mg de dapagliflozine, la glycosurie des 24 heures atteint 60 g chez des sujets normoglycémiques et 80 g chez des patients diabétiques de type 2 [2]. Cela correspond dans ces deux cas à une réduction d'environ 30 à 40 % des capacités de réabsorption du glucose tubulaire [5]. Chez des patients diabétiques de type 2, des doses de 2000 mg d'inhibiteur de SGLT-2 provoquent une glycosurie des 24 heures de 138 g (en comparaison des 9 g dans le groupe placebo) [6] ! On voit donc que l'effet de cette nouvelle classe thérapeutique est très important sur le plan quantitatif. Dans les études pharmacologiques, l'apparition d'une glycosurie ne modifiait pas la clairance rénale. L'effet glycosurique des inhibiteurs a pu être observé, du patient débutant son diabète de type 2 au patient présentant un stade avancé de la pathologie (insulinothérapie associée à plusieurs hypoglycémiants oraux). Cela démontre un mode d'action original des inhibiteurs de SGLT-2 indépendant de l'insulinémie, du stade de la pathologie et du degré d'insulinorésistance [2]. Dans les études cliniques, les effets des inhibiteurs de SGLT-2 sur le profil glycémique des patients diabétiques de type 2 sont notables avec une réduction

de la glycémie à jeun, des glycémies post-prandiales et de l'HbA1c (voir pour revue 2). Cette dernière diminue de 0,5 à 0,9 % selon les doses d'inhibiteurs choisies et le niveau d'HbA1c préthérapeutique [2]. Il est intéressant de noter que l'effet maximal des inhibiteurs est obtenu dès la première semaine de traitement. Les épisodes hypoglycémiques sont rares avec ces composés, même s'il faut adapter à la baisse les posologies des traitements associés comme l'insuline et les antidiabétiques oraux au fur et à mesure que les glycémies diminuent.

Les inhibiteurs de SGLT-2 provoquent une perte de poids qui s'observe dès la première semaine et atteint son maximum à 12 semaines [2]. La perte de poids initiale est liée à une perte hydrique en rapport avec l'effet diurétique de ces composés. Au-delà de la première semaine, la perte de poids est liée à la perte de calories sous forme de glycosurie. Dans une population de patients diabétiques de type 2 débutants et sans traitement préalable, les inhibiteurs de SGLT-2 provoquent *via* la glycosurie une perte de 300 kcal/j, ce qui est loin d'être négligeable [7]. La résultante en est que, en 12 semaines de traitement, les patients perdent de 3 kg (pour un emploi en monothérapie chez des patients naïfs de traitement) à 4,5 kg (pour des patients insuffisamment contrôlés par l'insulinothérapie et chez lesquels un inhibiteur SGLT-2 a été ajouté) [2].

Sécurité d'emploi

Il est maintenant important de considérer les effets indésirables, la plupart étant la conséquence directe d'une glycosurie permanente. Une des études cliniques les plus prolongées a duré 24 semaines (dapaglifozine associée à la metformine chez des patients non contrôlés par la metformine seule). Dans cette étude, l'inhibiteur n'a pas provoqué une augmentation de la fréquence des cystites. En revanche, la fréquence des mycoses génitales était significativement plus élevée dans le groupe dapaglifozine (jusqu'à 13 % *vs* 5 % dans le groupe placebo) [8]. Les mycoses étaient d'évolution favorable sous traitement spécifique, mais pouvaient récidiver.

Un autre point à prendre en considération est l'effet diurétique de ces composés. L'administration de 2,5 à 50 mg de dapaglifozine a provoqué une augmentation de la diurèse de 107 à 470 mL par jour [7]. Dans ce contexte, une augmentation significative de l'hématocrite de 1 à 2 % a pu être constatée. L'effet diurétique des inhibiteurs a provoqué dans la plupart des études une réduction de la tension artérielle systolique (pouvant atteindre 3 à 6 mmHg) alors que la tension diastolique et la fréquence cardiaque étaient inchangées [2]. Cet effet pourrait s'expliquer par l'effet natriurétique des inhibiteurs de SGLT-2 (le Na+ étant moins absorbé du côté basolatéral). Cela suggère la nécessité fréquente de revoir à la baisse le traitement antihypertenseur des patients traités par inhibiteurs de SGLT-2. D'autre part, les inhibiteurs de SGLT-2 peuvent induire une réelle déshydratation compliquée d'insuffisance rénale fonctionnelle, en particulier lorsque des diurétiques ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont associés [2]. En dehors de cette situation, les inhibiteurs de SGLT-2 ne modifient pas la clairance rénale. Ils sont considérés comme inducteurs des mêmes effets que les glycosuries familiales chroniques qui sont connues pour ne pas entraîner de conséquences néfastes sur le rein [9]. Ces glycosuries sont elles-mêmes des mutations de SGLT-2. Enfin, ces composés ne modifient ni la natrémie ni la kaliémie ni la calcémie. Une hausse modérée (et restant dans les valeurs de la normale) de la phosphorémie, de l'uricémie et de la magnésémie a été notée dans les études.

Conclusion

Les inhibiteurs du transporteur SGLT-2 sont une nouvelle classe thérapeutique au mode d'action original dont l'indication probable sera le patient diabétique de type 2 insuffisamment contrôlé par plusieurs antidiabétiques oraux avec ou sans insulinothérapie associée. Les études cliniques montrent une réduction significative de l'HbA1c du même ordre que pour d'autres classes d'hypoglycémiants oraux. Les effets potentiels de réduction de la glutotoxicité (amélioration de la sensibilité et de la sécrétion d'insuline) sont originaux. L'absence notable d'hypoglycémie et l'absence d'effet délétère sur le poids sont particulièrement intéressantes à prendre en compte dans cette population. On note également un effet hypotenseur bénéfique dans la population cible souvent hypertendue. Les effets indésirables comme la polyurie (et son risque de déshydratation) et les mycoses génitales sont à prendre en compte car fréquents. Des études sur le long terme sont nécessaires pour en apprécier la sécurité d'emploi, en particulier sur la fonction rénale dans un contexte de diabète de type 2. En effet, les patients atteints de glycosurie familiale par mutation de SGLT-2 sont normoglycémiques par définition, ce qui est très différent du patient diabétique de type 2 pouvant par ailleurs présenter une susceptibilité génétique à la néphropathie diabétique.

Bibliographie

1. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med*, 2007 ; 261 : 32-43.
2. List JF, Whaley JM. Glucose dynamics and mechanistic implications of SGLT2 inhibitors in animals and humans. *Kidney Int Suppl*, 2011 ; (120) : S20-7.
3. Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA *et al.* Discovery of dapagliflozin : a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem*, 2008 ; 51 : 1 145-1 149.

4. Fujimori Y, Katsuno K, Nakashima I *et al.* Remogliflozin etabonate, in a novel category of selective low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008 ; 327 : 268-276.
5. 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 : 513-519.
6. Dobbins RL, Kapur A, Kapitza C *et al.* Remogliflozin etabonate, a selective inhibitor of the sodium-glucose transporter 2 (SGLT2) reduces serum glucose in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. *Diabetes*, 2009 ; 58 (Suppl 1) : 573-P.
7. List JF, Woo V, Morales E *et al.* Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2009 ; 32 : 650-657.
8. 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 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010 ; 375 : 2 223-2 233.
9. Van den Heuvel LP, Assink K, Willemsen M *et al.* Autosomal recessive renal glucosuria attributable to a mutation in the sodium glucose cotransporter (SGLT2). *Hum Genet*, 2002 ; 111 : 544-547.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.