

# Les inhibiteurs des SGLT-2 dans la prise en charge du diabète de type 2

Martin Buyschaert, Vanessa Preumont (1)

## SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes care

SGLT-2 inhibitors (gliflozins) are a new therapeutic class for managing Type 2 diabetes, acting by their glucoretic effect. Along with their glycemic action, these agents likewise exhibit cardiovascular and renal benefits.

### KEY WORDS

SGLT-2 inhibitors, mode of action, glycemic control, heart, kidney, side effect

Les SGLT-2 inhibiteurs (gliflozines) sont une nouvelle classe médicamenteuse efficace dans le traitement du diabète de type 2. Leur mode d'action passe par un effet glucorétique. Ces médicaments, en parallèle à leur action hypoglycémiante, se caractérise par une « plus-value » cardiovasculaire et rénale.

## Que nous apporte cet article ?

L'article se veut un état des lieux actualisé sur l'intérêt clinique des SGLT-2 inhibiteurs, y compris sur le plan cardiovasculaire et rénal. Il veut aussi mieux situer la place des gliflozines dans l'algorithme thérapeutique moderne du diabète de type 2.

## What does this article bring up for us?

This article provides an update on the clinical usefulness of SGLT-2 inhibitors, including their cardiovascular and renal benefits. Another aim of this article is to better define the place of SGLT-2 inhibitors in the currently used Type 2 diabetes management algorithm.

## INTRODUCTION

Le diabète est une maladie grave qui évolue sur un mode épidémique. Les données de l'*International Diabetes Federation* (IDF) l'illustrent sans équivoque : il y avait en 2017, dans le monde, 425 millions de sujets diabétiques. S'y rajoutent près de 350 millions de personnes prédiabétiques. En 2045, – les projections de l'IDF sont sans appel – les diabétiques seront près de 630 millions, soit environ 10 % de la population du globe. La majorité de ces diabétiques sont de type 2 (non insulino-dépendant). Cette forme de diabète est donc devenue aujourd'hui, par sa prévalence, un défi majeur et universel de santé publique (1). Elle l'est également par son « génie malin » à développer, comme dans le diabète de type 1, progressivement mais inexorablement en présence d'un mauvais contrôle glycémique au jour le jour, une palette de complications vasculaires et/ou neurologiques (2).

Cela étant, il est aujourd'hui reconnu que la macroangiopathie est la complication chronique dominante dans le diabète de type 2 (3-5). Les maladies cardiovasculaires, en particulier l'infarctus du myocarde, la décompensation cardiaque et l'accident vasculaire cérébral sont d'ailleurs les causes principales de mortalité, avec un risque global multiplié par un facteur d'au moins 2, par rapport aux sujets non-diabétiques. Ceci signifie, en termes comptables, une perte de 3 à 4 années de vie chez l'homme et la femme diabétique, pour « raisons cardiovasculaires » vs. des sujets non diabétiques. L'étiologie de la macroangiopathie diabétique est plurielle (6). En bref, les facteurs conventionnels de risque cardiovasculaire, très

souvent présents en cas de diabète de type 2, comme l'obésité, l'hypertension, la dyslipidémie, l'insuffisance rénale et/ou le tabac aggravent les lésions faisant suite à l'hyperglycémie chronique *per se*. Dans ce contexte, il y aurait rationnellement en 2018 une place privilégiée pour un médicament qui, à son effet hypoglycémiant, rajouterait une « plus-value » cardiovasculaire grâce à un effet « collatéral » positif sur la maîtrise de ces facteurs de risque.

Dans ce cadre, le but de cet article est de revoir les principaux effets cliniques des SGLT-2 inhibiteurs (gliflozines) et d'identifier leur place actuelle dans l'algorithme thérapeutique du diabète de type 2.

## SGLT-2 INHIBITEURS : MODE D'ACTION

Le rein exerce un rôle physiologique essentiel dans l'homéostasie glucidique. D'une part, il est à la fois producteur (au niveau du cortex) et consommateur (au niveau médullaire) de glucose. D'autre part, les tubules contournés proximaux ont la capacité de réabsorber le glucose sanguin filtré chaque jour par les glomérules (180 à 200 g). Cette réabsorption tubulaire du glucose est effectuée par deux co-transporteurs spécifiques sodium-dépendants (SGLT pour Sodium-Glucose Co-Transporter). Les transporteurs SGLT-2 sont présents dans la partie initiale des tubes contournés et responsables de 90 % de cette réabsorption. Les SGLT-1 sont des vecteurs de plus faible capacité localisés dans la partie plus distale des tubes contournés et responsables de la « récupération » des 10 % de glucose tubulaire résiduel (7).

Les gliflozines sont une classe de médicaments oraux qui inhibent exclusivement ou principalement (pour la canagliflozine) les transporteurs SGLT-2, et en conséquence, la réabsorption tubulaire du glucose (3). En d'autres termes, ils réduisent le seuil rénal et favorisent ainsi une excrétion accrue de glucose dans les urines (de l'ordre de 70 g/j) avec, en conséquence, une réduction de la glycémie plasmatique. Cet effet « glucorétique » est associé à une perte calorique d'environ 280 kcal/j (4 kcal par gramme de glucose « uriné »). Par leur mode d'action, les gliflozines provoquent également une natriurèse qui diminue la charge hydrosodée de l'organisme (7).

Par rapport aux autres médicaments utilisés dans le traitement du diabétique de type 2, l'effet hypoglycémiant des SGLT-2 est donc indépendant de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline. Par leur effet glucorétique, ils sont donc actifs, grâce à ce mécanisme original, à tous les stades de la maladie.

## SGLT-2 INHIBITEURS : EFFETS MÉTABOLIQUES

Les gliflozines amènent en parallèle d'une réduction de l'hémoglobine glycatée (HbA1c), une perte pondérale et une amélioration de la tension artérielle chez les patients diabétiques de type 2. Un ensemble d'études structurées le démontre avec conviction, tant en mono-

ou bi/tri thérapie orale qu'en association avec l'insuline. La réduction de l'HbA1c observée dans ces essais est de 0.7 à 0.8%. Elle est couplée à une perte pondérale d'environ 2 à 3 kg et à une réduction de l'ordre de 3-5 mmHg de la tension artérielle systolique. Nous avons revu de manière exhaustive ces données cliniques pour la canagliflozine (Invokana®), l'empagliflozine [Jardiance®] et la dapagliflozine [Forxiga®] dans plusieurs articles récents de *Louvain Médical* (8-11).

## SGLT-2 INHIBITEURS : EFFETS CARDIOVASCULAIRES

Deux essais, EMPA-REG OUTCOME et CANVAS, viennent de mettre en évidence un bénéfice cardiovasculaire chez des diabétiques de type 2 à (très) haut risque, traités par l'empagliflozine (12,13) ou la canagliflozine (14), en ajout à leur thérapeutique déjà intensifiée habituelle. Jardiance®, en termes d'objectif primaire (décès cardiovasculaire, infarctus ou accident vasculaire non fatal), réduisait le risque de 14%, signant une supériorité statistique de l'empagliflozine par rapport au placebo. Les risques de mortalité totale, et plus spécifiquement cardiovasculaire, étaient également réduits de 32 et 38% respectivement par rapport au placebo, et celui des hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 35%. Un résultat identique en termes d'objectif primaire a été rapporté en 2017 pour la canagliflozine. L'étude observationnelle CVD-REAL identifie un bénéfice cardiovasculaire comparable des SGLT-2 inhibiteurs en général (canagliflozine, dapagliflozine et empagliflozine) par rapport à d'autres traitements hypoglycémiant dans une cohorte de diabétiques de type 2 majoritairement (75%) en prévention primaire (15,16). Cela étant, c'est DECLARE en 2019 qui devrait valider, dans le cadre d'une étude structurée, les résultats cardiovasculaires définitifs chez les patients diabétiques de type 2 sans antécédents de macroangiopathie.

Les mécanismes précis de cardioprotection des gliflozines ne sont pas encore entièrement élucidés. Leur effet favorable sur les facteurs de risque conventionnels ne rend pas compte à lui-seul du « bonus » cardiovasculaire. Une hypothèse intéressante est alors celle qui attribue cette réduction du risque à une utilisation privilégiée par le myocarde des corps cétoniques (dont les taux sont légèrement augmentés sous gliflozines), avec optimisation subséquente du métabolisme énergétique (17,18).

## SGLT-2 INHIBITEURS : RÉSULTATS RÉNAUX

Comme rapporté par Wanner *et al.* en 2016, il est intéressant de mentionner que l'essai EMPA-REG a également mis en évidence chez le patient diabétique de type 2 un bénéfice clinique en termes d'évolution de la néphropathie, quelle que soit la filtration glomérulaire à l'inclusion (19). Il s'agit d'une réduction de l'ordre de 40% par rapport au placebo du risque de macroalbuminurie, de doublement de la créatinine plasmatique, de recours à

la dialyse pendant la période de suivi ou de décès rénal. De telles données ont aussi été rapportées plus récemment pour la canagliflozine (14). Ce bénéfice pourrait faire suite aux actions « systémiques » des SGLT-2 inhibiteurs, mais aussi, plus spécifiquement, à un effet « intrarénal », avec vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule (correction d'une vasodilatation pathologique) et diminution subséquente de la pression intragloméculaire, liée à l'activation d'une boucle de rétrocontrôle (dans la macula densa) par l'excès d'apport de sodium urinaire (17,18).

## SGLT-2 INHIBITEURS : DANS LE DIABÈTE DE TYPE 1 ?

La place des gliflozines dans le traitement du diabète de type 1 fait l'objet d'essais cliniques. Un article publié en 2017 dans le *New England Journal of Medicine* par Garg *et al.* démontre (avec prudence) un intérêt potentiel de la sotagliflozine en termes de contrôle métabolique dans une cohorte de 1402 sujets (20). Le risque d'acidocétose était cependant plus élevé sous sotagliflozine que sous placebo (3.0 vs. 0.6%). L'utilisation des SGLT-2 inhibiteurs dans cette indication doit donc encore rester, à ce stade, expérimentale. C'est aussi le message de Rosenstock *et al.* dans un article publié en octobre 2018 (21).

## SGLT-2 INHIBITEURS : EFFETS SECONDAIRES

À l'heure d'aujourd'hui, pour des raisons d'efficacité glycémique, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par gliflozines dès lors que la filtration glomérulaire est inférieure à 60 ml/min/1.73<sup>2</sup>. Quant aux effets secondaires, il s'agit principalement d'infections urinaires et surtout génitales, en particulier chez la femme qui a déjà de tels antécédents. Une prudence est également requise chez les malades fragiles, sachant le risque d'hypovolémie faisant suite à la diurèse « osmotique » et à ses conséquences. Quelques cas d'acidocétose euglycémique ont été publiés (22). Enfin, dans l'étude CANVAS, il a été rapporté une augmentation modeste mais significative du risque d'amputation distale (6.3 vs. 3.4 participants par 1000/patients/an) (14).

## SGLT-2 INHIBITEURS ET ALGORITHME THÉRAPEUTIQUE

Un algorithme thérapeutique actualisé dans le diabète de type 2 a été proposé par l'Association Américaine du Diabète (ADA) et l'Association Européenne pour l'Étude du Diabète (EASD) en octobre 2018 (23). Les SGLT-2 inhibiteurs y trouvent une place de choix en l'absence de contre-indications, au stade de la bithérapie (en association avec la metformine), à côté des sulfamidés hypoglycémiant, de la pioglitazone, des DPP4- inhibiteurs, des agonistes du GLP-1 ou de l'insuline basale, chez des patients en prévention primaire (en l'absence d'antécédents personnels cardiovasculaires). En prévention secondaire, s'il y a antécédent de macroangiopathie et/ou d'insuffisance rénale, l'ADA et l'EASD recommandent alors d'associer à la metformine un médicament ayant démontré scientifiquement une « plus-value » dans ces champs. C'est le cas, entre autres, des gliflozines (sur base d'EMPA-REG et CANVAS) en cas de maladie coronaire et/ou d'insuffisance cardiaque ou rénale, (sauf contre-indications). Le même concept peut être appliqué en trithérapie. Cela étant, le choix thérapeutique « final » reste sous-tendu par une approche personnalisée « des objectifs et des moyens » comme décrété par l'ADA (23,24).

## CONCLUSION

Les gliflozines en 2018 enrichissent l'arsenal thérapeutique dans le diabète de type 2. Leurs effets, y compris cardiovasculaires et rénaux, permettent de renforcer la stratégie d'une prise en charge holistique précédemment validée par l'étude STENO (25). Cette approche moderne a pour objectif essentiel de réduire le tribut à payer par le patient en termes de morbi-mortalité – et qualité de vie. Cette « liturgie » nouvelle est sans conteste une avancée thérapeutique importante dans le diabète de type 2.

1. IDF-ATLAS, 8th Edition 2017. <http://www.diabetesatlas.org/key-messages.html>
2. Buysschaert M. *Diabétologie Clinique*, 4<sup>e</sup> Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
3. Hansen MB, Jensen ML, Carstensen B. Causes of death among diabetic patients in Denmark. *Diabetologia*. 2012 Feb;55(2):294-302
4. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):829-841.
5. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2017 Jan;19(1):43-53.
6. Buysschaert M, Medina JL, Buysschaert B, Bergman M. Definitions (and Current Controversies) of Diabetes and Prediabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2016;12(1):8-13.
7. Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose co-transport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010 Mar 5;70(4):377-85.
8. Buysschaert M. Place de la canagliflozine (Invokana®), un nouvel inhibiteur SGLT2, dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med*. 2014; 133 (10): 686-69.
9. Buysschaert M. L'empagliflozine (Jardiance®), un nouvel inhibiteur SGLT-2 dans le traitement du diabète de type 2. Pourquoi ? Comment ? Avec quels résultats ? *Louvain Med*. 2015 ; 134 (7) : 339-346.
10. Buysschaert M. La dapagliflozine (Forxiga®) : un nouvel inhibiteur des SGLT-2. Quelle position dans le traitement moderne du diabète de type 2 ? *Louvain Med*. 2016; 135 (9): 543-549.
11. Buysschaert M. Les SGLT-2 inhibiteurs sont-ils une approche thérapeutique holistique du diabète de type 2 ? Le point après l'essai EMPA-REG OUTCOME. *Louvain Med*. 2017 ; 136 : 293-299.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. ; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
13. Buysschaert M. L'empagliflozine (Jardiance®), un nouvel hypoglycémiant dans le traitement du diabète de type 2, diminue aussi le risque cardiovasculaire : analyse d'une étude princeps. *Louvain Med*. 2015; 134 (8): 403-408.
14. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. ; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657.
15. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW et al.; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017 Jul 18;136(3):249-259.
16. Birkeland K, Jørgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Sep;5(9):709-717.
17. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016; 134: 752-772.
18. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA -REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016 ; 39 : 1115-1122.
19. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M ; for EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375: 323-334.
20. Garg SK, Henry RR, Banks P, Buse JB, Davies MJ, Fulcher GR, et al. Effects of Sotagliflozin Added to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Dec 14;377(24):2337-2348.
21. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ et al. Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: The EASE Trials. *Diabetes Care*. 2018 Oct 4. pii: dc181749. doi: 10.2337/dc18-1749.
22. Ado Moumouni AN, Robin P, Hillaire-Buys D, Faillie JL. SGLT-2 inhibitors and ketoacidosis: a disproportionality analysis in the World Health Organization's adverse drug reactions database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018 Apr;32(2):216-226.
23. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, 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 Oct 4. pii: dci180033. doi: 10.2337/dci18-0033.
24. Buysschaert M. Le traitement antihyperglycémiant du diabète de type 2 intègre en 2018 le risque cardiovasculaire : le point sur les recommandations de l'Association Américaine du Diabète. *Louvain Med*. 2018; 137 (5): 277-283.
25. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):580-91.

## CORRESPONDANCE

Pr. (Ém.) MARTIN BUYSSCHAERT

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Endocrinologie et Nutrition  
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique  
E-mail: martin.buysschaert@uclouvain.be