

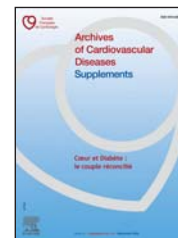


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Les inhibiteurs des SGLT2 : traitement anti diabétiques et/ou de la prévention cardiovasculaire et/ou protection rénale ? Place au débat

SGLT2 inhibitors: oral antidiabetic agent and/or treatment in the cardiovascular prevention and/or kidney protection? Place to debate

M. Krempf

Service Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition, Hôpital Laennec, CHU Nantes, 44230 Nantes CX 01, France

MOTS CLÉS

Diabète ;
Inhibiteurs SGLT2 ;
Prévention
cardiovasculaire ;
Insuffisance rénale

Résumé

Les inhibiteurs des sodium-glucose cotransporteur 2 (SGLT2) bloquent la coréabsorption du glucose et du sodium au niveau rénal et créent une glycosurie et une natriurèse. Cet effet permet d'abaisser la glycémie des patients diabétiques par un mécanisme indépendant de l'insuline. Une réduction stable est observée de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) (environ 0,8 %). Cet effet ne s'accompagne pas d'hypoglycémie et s'associe à une perte pondérale d'environ 3 kg ainsi qu'une réduction de la pression artérielle. Le principal effet secondaire observé est un excès d'infections urogénitales. Il existe un doute pour une molécule de la classe sur une possibilité d'excès d'amputation chez les artéritiques. Les essais de sécurité cardiovasculaire ont été rassurants et ont montré une réduction du risque d'événements athérombotiques en prévention secondaire avec également une forte réduction des complications de l'insuffisance cardiaque. Une protection pour la maladie rénale chronique associée à une réduction de l'albuminurie est également observée. Ces résultats ont ouvert un nouveau champ d'exploration en cardiologie et en néphrologie pour des patients non diabétiques. Les données actuelles doivent donner une place de choix à cette classe dans la stratégie thérapeutique des patients diabétiques de type 2 sans considération de la discipline du thérapeute qu'ils consultent.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Correspondance :

Adresse e-mail : michel.krempf@univ-nantes.fr (M. Krempf).

KEYWORDS

Diabetes;
SGLT2 inhibitors;
Cardiovascular
prevention;
Chronic kidney
disease

Summary

SGLT2 inhibitors block the co-reabsorption of glucose and sodium in the kidney inducing glucosuria and natriuresis. This effect allows decreasing blood glucose of diabetic patients by an insulin independent mechanism and a stable reduction in fasting blood glucose and HBA1c (approximately 0.8%) is observed. This effect is not accompanied by hypoglycemia and is associated with a weight loss of about 3 kg as well as a blood pressure reduction. The main observed side effect is an excess of urogenital infections. One molecule of this class raised concerns regarding an excess of distal amputation. The cardiovascular safety trials were reassuring and showed a reduction in the risk of atherosclerotic thrombotic events in secondary prevention and a strong reduction in the complications of heart failure. A protection against chronic kidney disease associated with reduced albuminuria was also observed. These results opened a new field of exploration in cardiology and nephrology for non-diabetic patients. Current data should give this class a prominent place in the therapeutic strategy of type 2 diabetic patients regardless of the discipline of the therapist they consult.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Cet article fait partie du numéro supplément de *Cœur et Diabète : le couple réconcilié* réalisé avec le soutien institutionnel de AstraZeneca.

Introduction

Les inhibiteurs du sodium-glucose cotransporteur 2 (SGLT2-i) sont des agents hypoglycémisants proposés pour le traitement du diabète de type 2 (DT2). Ils agissent sur les reins et inhibent environ 30 à 50 % de la réabsorption du glucose filtré. Une correction partielle de l'hyperglycémie est observée du fait de l'augmentation de l'excrétion urinaire du glucose. Ce mécanisme est indépendant de l'insuline et présente un risque limité d'hypoglycémie ou d'interaction médicamenteuse avec d'autres traitements hypoglycémisants [1]. En raison des exigences des agences d'autorisation de commercialisation, tous les nouveaux traitements du diabète doivent démontrer un profil d'innocuité pour le système cardiovasculaire. Les études contrôlées réalisées avec des SGLT2-i ont révélé une réduction remarquable des événements cardiovasculaires, et une protection rénale a également été observée [2]. Cette revue analyse les données des études cliniques relatives au contrôle de la glycémie, aux maladies cardiovasculaires et à la protection rénale afin de déterminer les indications dans lesquelles les SGLT2-i sont plus susceptibles d'être prescrits au cours des prochaines années en diabétologie, cardiologie ou néphrologie. La plupart des données proviennent d'études utilisant les molécules déjà commercialisées : l'empagliflozine, la canagliflozine et la dapagliflozine. Les autres traitements encore en développement ou commercialisés uniquement au Japon (ipragliflozine, luseogliflozine, tofogliflozine, ertugliflozine, remogliflozine, sotagliflozine) ne sont pas discutés, bien que des résultats similaires soient probables [3].

**Mécanismes d'action des SGLT2-i :
au carrefour de la néphrologie
et de la diabétologie**

De par leurs mécanismes d'action, les SGLT2-i sont initialement des traitements de néphrologues mais, et c'est là toute l'ambiguïté, à finalité diabétologique. Les reins contribuent à l'homéostasie de la glycémie. Environ 140 à 160 g de glucose sont filtrés chaque jour par les glomérules rénaux et plus de 99 % sont réabsorbés dans le tubule proximal. Deux cotransporteurs du Na⁺/glucose ont été identifiés le long de la surface apicale du tubule proximal. Les transporteurs SGLT2 sont situés dans la partie initiale et sont responsables de la plus grande partie de l'absorption du glucose. Les transporteurs SGLT1 se situent dans la partie plus distale et absorbent le glucose restant (moins de 10 %) [4].

En cas de diabète, la quantité de glucose filtrée augmente considérablement en fonction du niveau d'hyperglycémie. Quand le débit de filtration glomérulaire (DFG) est normal et que le taux de glucose sanguin est inférieur à 180-200 mg/dL, les reins réabsorbent tout le glucose filtré. Au-delà de ce seuil, l'absorption est saturée, ce qui entraîne une augmentation linéaire de la glycosurie. Ce seuil est plus élevé en cas de diabète et cela est à l'origine d'une capacité accrue de réabsorption tubulaire du glucose (20 %) liée à un plus grand nombre de transporteurs SGLT2 attribués à une hypertrophie générale du tubule proximal avec l'excès de glucose ou à un feed-back stimulant provenant du néphron. À l'inverse, les transporteurs SGLT1 ne sont pas augmentés en cas de diabète, voire diminués [5]. Malgré ce rôle important du rein dans l'homéostasie glucidique, les diabétologues étaient très mitigés sur le développement de ces traitements du fait de la glycosurie permanente à l'origine d'un hypothétique risque rénal.

Les néphrologues les ont rassurés. Les mutations du SGLT2 humain sont des maladies rares caractérisées par

une glycosurie rénale persistante. Les patients porteurs de ces mutations ne développent pas de troubles rénaux, ni de maladies graves [4].

Sur cette base, le développement d'inhibiteurs de SGLT a été initié il y a quelques années. La phlorizine, un flavonoïde situé dans la peau des fruits (pomme) était connue pour provoquer une glycosurie. La phlorizine inhibe les SGLT1 et SGLT2 avec une forte affinité pour les SGLT1 qui sont présents dans d'autres organes que le rein et spécialement l'intestin, où ils constituent la principale voie d'absorption du glucose. À l'inverse, le SGLT2 ne se trouve, *a priori*, que dans les reins. L'administration orale de phlorizine chez l'homme est à l'origine d'une glycosurie, mais avec des effets secondaires intestinaux majeurs. Des SGLT2-i spécifiques administrés par voie orale ont donc été développés pour ne cibler que les reins avec un bon profil d'innocuité. À la dose habituelle, la perte de glucose dans l'urine est d'environ 40 à 80 g/jour lorsque le DFG n'est pas diminué et augmente en cas de diabète. Cet effet est indépendant de l'insuline et se maintient même en cas de dysfonctionnement des cellules bêta-pancréatiques et/ou de résistance à l'insuline. Ces deux perturbations essentielles du diabète de type 2 pourraient être aussi en partie liées à la « glucotoxicité », ce qui signifie qu'une forte augmentation de la glycémie est, au moins en partie, responsable de ces phénomènes. La réduction de la glycémie avec les SGLT2-i annule ce processus et renforce le contrôle métabolique en plus de la perte urinaire de glucose [4].

D'autres effets du SGLT2-i sont également rapportés. Dans le diabète, le DFG est augmenté au début de la maladie, ce qui faciliterait le développement de la néphropathie diabétique. Au niveau du néphron, le DFG est contrôlé par le tonus de l'artère afférente du glomérule régulé par un rétrocontrôle tubulo-glomérulaire (TGF) afin de stabiliser la pression glomérulaire et le débit dans le tubule contourné distal. Le mécanisme TGF est une boucle de rétroaction négative dans laquelle la concentration de chlorure est détectée par la *macula densa*, située entre le tubule distal et le glomérule. On observe une vasodilatation de l'artériole afférente et une augmentation du DFG lorsque ces capteurs détectent une concentration de chlorure inférieure à une valeur cible. En raison de l'augmentation du SGLT2 dans le diabète, le sodium avec le glucose sont plus réabsorbés. En conséquence, la concentration de NaCl au niveau du tubule distal diminue, entraînant une augmentation du DFG. Les SGLT2-i pourraient inverser cette perturbation en augmentant la quantité de NaCl au niveau de ces capteurs. Cet effet est observé même en cas d'insuffisance rénale et de nombre limité de néphrons, ce qui n'est pas le cas pour le contrôle de la glycémie car l'efficacité du SGLT2-i diminue lorsque le DFG est inférieur à 45 mL/min [6].

Cet effet natriurétique et la diurèse osmotique liée à la glycosurie des SGLT2-i expliquent aussi une réduction du volume plasmatique et de la pression artérielle avec d'autres effets pléiotropiques qui ont commencé à éveiller l'attention des cardiologues [7-8].

D'autres éléments intéressèrent les diabétologues et les néphrologues. L'acide urique plasmatique diminue avec les SGLT2-i [4]. Ceci est lié à la quantité de glucose dans le tubule proximal qui augmente le transport intracellulaire de

l'urate et l'excrétion urinaire. Une élévation du phosphate sanguin et une augmentation de l'hormone parathyroïdienne (PTH) seraient également associées à une augmentation du calcium urinaire qui pourrait fragiliser l'os [9].

Outre les effets sur les reins, le SGLT2-i augmente également la concentration de glucagon, tandis que la concentration en insuline diminue relativement. Ce profil hormonal entraîne une augmentation de la lipolyse et de la céto-genèse qui alerte particulièrement les diabétologues. Un effet direct de SGLT2-i sur la production de glucagon pancréatique est suspecté, mais il a également été évoqué une meilleure réabsorption rénale des corps cétoniques avec ce traitement. Cette céto-se plasmatique modérée, le plus souvent dans un contexte de normoglycémie, pourrait avoir certains effets bénéfiques, car les corps cétoniques sont considérés comme un meilleur carburant pour le cœur ou les reins mais ils ont aussi des effets néfastes, car ils facilitent l'acidocétose, en particulier dans le diabète de type 1 [10].

Cette synthèse succincte des mécanismes d'action montre bien que les SGLT2-i, bien que ciblant principalement le métabolisme glucidique au niveau rénal, ont de multiples actions en agissant directement ou indirectement sur d'autres fonctions rénales ou en modifiant indirectement ou directement la production d'insuline et de glucagon.

Effets sur le contrôle glycémique : domaine du diabétologue

Il s'agit de l'objectif principal pour lequel les SGLT2-i ont été développés et ayant mobilisé les diabétologues. Pour toutes les molécules de la classe, les résultats ont été très convaincants. Il est difficile d'aborder tous les résultats obtenus avec chaque molécule qu'elle soit prescrite seule ou en combinaison avec un ou plusieurs autres hypoglycémisants en comparaison avec un placebo ou face à un comparateur. Le plus simple est d'aborder les données en situation de prescription telles qu'elles sont proposées dans les recommandations de pratique [11].

Compte tenu de leur mode d'action rénale, ces molécules devraient être idéalement prescrites aux patients sans maladie rénale chronique. Il est actuellement plutôt déconseillé de les prescrire en cas de DFG < 60 ou 45 mL/min en fonction des molécules plus par défaut d'efficacité que par crainte d'effets indésirables. Cette limite pourra évoluer en fonction des effets cardiovasculaires ou de la protection rénale et, même en cas d'insuffisance rénale, l'arrêt des traitements pourrait ne plus être systématique [12].

La metformine reste dans toutes les recommandations pratiques le traitement pharmacologique de première ligne. En cas de contre-indication ou d'intolérance, il pourrait être possible de prescrire un SGLT2-i en alternative. La réduction de l'HbA_{1c} en fonction de la dose utilisée et du déséquilibre initial se situe entre 0,50 et 0,9 %. La dose journalière la plus efficace pour la dapagliflozine est de 10 mg, alors qu'il est proposé deux doses d'empagliflozine à 10 et 25 mg donnant des résultats très proches. La canagliflozine donne les meilleurs résultats à 300 mg et est équivalente aux autres molécules à 100 mg. Cet effet est stable sur

des durées testées jusqu'à 52 semaines, et il est identique quelle que soit la durée d'évolution du diabète [13]. Face à la metformine, les résultats en monothérapie sont de la même amplitude [13].

Cette situation de monothérapie sera peu fréquente en France et la question à laquelle il faut tenter de répondre est où placer les SGLT2 en cas d'échec de la metformine ?

En deuxième ligne de traitement en addition avec la metformine, la réduction moyenne d'HbA_{1c} est de 0,7 à 0,9 % face à un placebo. Mais c'est surtout face aux alternatives orales que la question du choix est posée. En addition de la metformine, la canagliflozine 100 ou 300 mg fait jeu égal avec le glimépiride (6-8 mg), un sulfamide hypoglycémiant (SU), avec une réduction de 0,8 à 0,9 % d'HbA_{1c} [14]. Un résultat similaire est observé face à la sitagliptine 100 mg, un inhibiteur de la dipeptidyl-4 (DPP4-i) [15]. La dapagliflozine 10 mg donne des résultats identiques comparée à un autre SU, le glipizide 5-20 mg avec une réduction d'HbA_{1c} de 0,5 %. Une étude sur 104 semaines a comparé, toujours en addition avec la metformine, l'empagliflozine 25 mg et le glimépiride 8 mg. Après une première période où les deux molécules font jeu égal avec un léger avantage au SU, en fin d'essai, une différence d'HbA_{1c} de 0,11 %, significative, est observée en faveur de l'empagliflozine [15]. Donc en bithérapie, pas d'avantage glycémique franc pour une classe thérapeutique ou une molécule particulière. À noter uniquement le rebond connu à long terme avec certains SU qui n'est pas observé avec les SGLT2-i.

En troisième ligne en cas d'échec de la bithérapie, sur une base de metformine et de SU, une réduction de 0,5 à 1 % est observée en fonction des profils métaboliques initiaux avec les 3 SGLT2-i comparés à un placebo [16]. Sur cette même base et comparée à la sitagliptine 100 mg, un léger avantage est observé avec la canagliflozine 300 mg (réduction d'HbA_{1c} de 1 vs 0,7 %). L'introduction de la dapagliflozine en addition de la sitagliptine et de la metformine réduit l'HbA_{1c} de 0,5 % face à un placebo. Il semble qu'il y ait un avantage à introduire un SGLT2-i avant un DPP4-i. Il n'y a pas encore d'étude ayant comparé en troisième ligne un SU ou un SGLT2-i en addition d'une association metformine et DPP4-i [17-19].

Pour la quadrithérapie orale, une étude a comparé sur une base de metformine, DPP4-i et SU (glimépiride) l'introduction de la dapagliflozine comparée à la mise en place d'une insuline basale par glargine mais uniquement associée à SU et metformine. Après 12 semaines, une réduction de 0,9 % d'HbA_{1c} a été observée dans les deux groupes. Mais il s'agit d'une étude à faible effectif, à durée limitée et avec de nombreuses limites concernant le titrage de l'insuline ou la suppression de DPP4-i dans un groupe [20].

En complément d'une insulinothérapie, une réduction d'environ 0,6 % d'HbA_{1c} avec une réduction de la dose d'insuline est habituellement rapportée par rapport à un placebo [21,22]. Une méta-analyse a comparé SGLT2-i et DPP4-i. Les résultats sont identiques (0,58 vs 0,65 %) mais après ajustement sur tous les facteurs de confusion, plutôt en faveur de SGLT2-i (0,24 %) [23].

Globalement, les résultats d'efficacité attendus sont observés pour toutes les lignes de traitement. Cependant, la comparaison ou l'association avec les agonistes injectables du récepteur au *glucagon like peptide 1* (GLP1) (GLP1-RA) ont

encore été peu étudiées. Là encore, les résultats devraient être sans surprise. Des comparaisons indirectes suggèrent un effet plus marqué des GLP1-RA sur le contrôle glycémique [24]. Le traitement combiné est également intéressant comme avec les DPP4-i [25]. Du fait de leur mécanisme d'action rénale et indépendant de l'insuline, les SGLT2-i peuvent être associés à tous les antidiabétiques et dans toutes les lignes de traitement.

D'autres avantages ont été rapportés. Du fait de ce mécanisme d'action indépendant de l'insuline, ils présentent un risque très faible d'hypoglycémies modérées ou graves et en particulier en comparaison avec les SU ou l'insuline qui est 4 ou 5 fois plus élevé [26]. La perte de calories liée à la glycosurie permanente explique la perte de poids moyenne d'environ 3 kg observée à long terme. La stabilité observée de la perte de poids pose problème car la glycosurie devrait, au contraire, l'accentuer au fil du temps. Une compensation alimentaire est l'hypothèse avancée pour expliquer ce phénomène, même si elle n'a jamais été vraiment démontrée. Ces résultats pondéraux sont assez comparables à ceux rapportés avec les GLP1-RA quoique plus modérés et avec une réponse plus homogène, sans hyperrépondeurs [27]. La réduction de la pression artérielle est aussi présente comme attendue avec une chute sensiblement identique de 2 à 5 mmHg pour la systolique et la diastolique [8].

Il y a aussi des effets secondaires à prendre en compte. Le plus important est la fréquence des infections génitales ou rénales. Ce sont surtout les mycoses vaginales qui sont les plus fréquentes avec une fréquence variable de 8 à 14 %. Ces infections sont exceptionnellement graves. Elles cèdent très bien aux soins spécifiques avec une faible fréquence de rechute et sont rarement une cause d'arrêt de traitement [28]. Deux autres éléments doivent être soulignés. L'excès de glucagon, principalement chez des patients en carence relative d'insuline, peut être à l'origine de cétoacidoses graves [10]. Cette complication est rare (< 1 %) et survient surtout chez des diabétiques de type 1. Enfin, une baisse de la fonction rénale transitoire et une hypotension artérielle lors de l'introduction du traitement ont été rapportées. Il s'agit probablement d'une déshydratation liée à l'effet diurétique et qui doit rendre prudent les sujets sensibles âgés ou sous forte dose de diurétiques [8]. C'est probablement le même effet qui est peut-être responsable de l'excès d'amputation observé chez des patients artéritiques principalement, avec la plus forte dose de canagliflozine [29] avec laquelle les risques de fracture étaient également accrus. Des études observationnelles sur de très larges échantillons de patients en condition de vie habituelle n'ont pas confirmé ces données sur les amputations avec toutes les molécules de la classe [30].

Effets cardiovasculaires : le cardiologue prend la main

Ces différents aspects ont été déjà abordés dans d'autres articles de cette revue. Il est certain que les effets observés sur la morbi-mortalité cardiovasculaire dans les études de sécurité des SGLT2-i et des GLP1-RA ont éveillé l'intérêt

des cardiologues pour ces deux classes thérapeutiques. La méta-analyse publiée récemment à partir des trois études réalisées avec les SGLT2-i (EMPA-REG [31] pour l'empagliflozine ; CANVAS [29] pour la canagliflozine et DECLARE [32] pour la dapagliflozine) permet de globalement mieux cerner le profil d'efficacité pour 34 322 patients diabétiques de type 2, à la fois en prévention secondaire et primaire [2]. La première information est que les SGLT2-i ont une excellente sécurité cardiovasculaire. Pour le critère principal combiné, pris dans la majorité des études (mortalité CV, infarctus du myocarde et AVC non fatal), une réduction significative de 14 % a été observée uniquement pour les patients en prévention secondaire mais pas en prévention primaire malgré de multiples facteurs de risque. En prévention secondaire, le risque d'infarctus du myocarde était réduit de 15 % ($p < 0,004$), la mortalité cardiovasculaire de 20 % ($p < 0,0005$) mais aucun effet sur les AVC. Un effet très net et significatif (-23 %, $p < 0,0001$) est observé sur le nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et la mortalité cardiovasculaire, pour les patients en prévention secondaire (-26 %, $p < 0,0001$) mais aussi pour ceux en prévention primaire à la limite de la significativité (-16 %, $p < 0,06$). Les patients avec une insuffisance cardiaque préalable ont le plus bénéficié du traitement (-29 %, $p < 0,0001$) mais également les autres (-21 %, $p < 0,0001$). Ce sont surtout les hospitalisations pour insuffisance cardiaque qui ont été réduites (-31 %, $p < 0,0001$), avec un bénéfice tout aussi important en prévention secondaire (-29 %, $p < 0,0001$) ou primaire (-36 %, $p < 0,002$), et en particulier, les patients qui avaient une clairance de créatinine inférieure à 90 mL/min. On peut anticiper beaucoup de discussions sur les effets plus spécifiques d'une molécule par rapport à l'autre dans ces trois études. Il sera difficile de conclure sans étude de comparaison directe d'autant que la temporalité, la durée, et les profils des patients ne se recoupent pas parfaitement. Il n'est pas exclu que les résultats d'EMPA-REG aient pu modifier le comportement des médecins vis-à-vis de l'insuffisance cardiaque. Comment alors expliquer que, pour les patients en prévention secondaire avec des profils assez identiques, la mortalité cardiovasculaire dans les groupes placebo soit passée de 20,2 événements pour 1 000 patients/années pour la première (EMPA-REG) à 16,8 pour l'étude suivante (CANVAS) et 11,6 pour la dernière (DECLARE) alors que le nombre d'infarctus du myocarde (environ 20 événements pour 1 000 patients/année) ou d'hospitalisation (environ 14 événements pour 1 000 patients/année) pour insuffisance cardiaque était identique. Cette différence sur la mortalité cardiovasculaire explique peut-être la réduction de mortalité totale observée avec l'empagliflozine mais qui n'a pas été observée avec les deux autres molécules. La médiane de la durée d'exposition aux traitements était différente entre 2,4 et 4,2 années. Enfin, même si les effectifs des groupes de patients en prévention secondaire étaient proches dans les 3 études (environ 7 000), le nombre de patients en prévention primaire variait largement entre 0 % pour EMPA-REG, 40 % pour CANVAS et 60 % pour DECLARE. Avant d'obtenir les analyses complémentaires qui ne manqueront pas venir éclairer ce débat, l'information générale à retenir est que les SGLT2-i sont surtout efficaces pour la prévention des rechutes des événements cardiovasculaires athérotrombotiques

avec un effet notable pour les complications en lien avec l'insuffisance cardiaque. En prévention primaire, seul un effet favorable sur l'insuffisance cardiaque semble présent. On comprend donc très bien l'intérêt actuel des cardiologues pour l'insuffisance cardiaque du diabétique dont l'importance a été probablement sous-estimée et pour cette nouvelle classe thérapeutique avec la mise en place d'essais la testant chez des patients non diabétiques et insuffisants cardiaques. Comment ces traitements vont se positionner par rapport aux inhibiteurs de la néprilysine ou aux thérapeutiques plus conventionnelles reste une question ouverte à laquelle les essais en cours répondront probablement [7,8].

Maladie rénale : retour à l'origine avec les néphrologues

Les néphrologues qui étaient plutôt positionnés initialement en qualité d'experts des mécanismes d'action des SGLT2-i vont probablement évoluer vers le champ clinique à la suite des études de développement et des trois essais de sécurité cardiovasculaire. Dans la méta-analyse portant sur ces études, un gain sur la prévention de la progression de la maladie rénale a été observé avec les trois molécules [2]. Le critère combiné d'évaluation rénale était assez proche en utilisant le doublement de la créatinine ou une réduction stable de 40 % de la filtration glomérulaire estimée, le début d'un traitement de remplacement rénal ou le décès en lien avec la néphropathie. Les équations de l'estimation du DFG n'étaient pas identiques dans toutes les études (MDRD ou CKD-EPI) et le nombre de patients avec une clairance de la créatinine à moins de 60 mL/min était variable entre les études (25,9 à 7,4 %). Globalement, en prévention primaire et secondaire, le critère composite était réduit de 55 % ($p < 0,0001$). Plus spécifiquement, malgré une baisse initiale du DFG avec les SGLT2-i, une stabilisation était observée alors qu'il baissait de 40 % environ avec le placebo. Une réduction de 20 % d'une micro- ou macro- albuminurie était également observée avec une forte réduction du risque (environ -30 %) d'instaurer un traitement de remplacement rénal. Globalement, un effet très positif, malgré le fait que la majorité des patients avait déjà un traitement néphro-protecteur avec un bloqueur du système rénine angiotensine. Ces données ne sont pour l'essentiel qu'indicatives car elles n'avaient pas été mises très en avant dans le plan d'analyse statistique. Contrairement à l'effet sur la glycémie, ces effets rénaux semblent indépendants de la fonction rénale initiale. Des essais spécifiques avec des critères d'évaluation principaux néphrologiques sont en cours chez des patients diabétiques ou non et insuffisants rénaux afin de lever toutes ambiguïtés sur l'intérêt néphrologique de cette classe thérapeutique [33,34].

Conclusion : L'union fait la force !

Les SGLT2-i sont indiscutablement une classe thérapeutique particulièrement intéressante pour le traitement de l'hyperglycémie mais aussi dans la prévention cardiovasculaire et

protection rénale de patients diabétiques de type 2, mais aussi très probablement pour des patients non diabétiques. Si les études en cours confirment ces données, en particulier chez les non diabétiques, le débat annoncé sur l'utilisation préférentielle de ce traitement entre diabétologue, cardiologue ou néphrologue n'aura pas lieu d'être car chaque discipline aura de bonnes raisons de les utiliser comme elle le fait déjà avec les bloqueurs du système rénine angiotensine ou les statines. Au-delà du débat relativement académique que peut poser la place de ce traitement entre les trois disciplines, c'est surtout l'orientation du développement de cette classe thérapeutique et des moyens alloués qui est le véritable enjeu. Les données actuelles permettent déjà de lever beaucoup d'incertitudes sur la sécurité d'emploi et en particulier sur la fonction rénale qui était un point d'interrogation initial. Il reste cependant à être vigilant sur les infections uro-génitales et sur le doute concernant l'excès de fracture ou d'amputation avec la canagliflozine. D'autres molécules de la même classe et en phase finale de développement comme l'ertugliflozine [3] ou la sotagliflozine [35] confirmeront probablement les données actuelles et lèveront les derniers doutes pour utilisation large de cette classe thérapeutique à tous les stades du diabète et quelles que soient les lignes de traitement antérieures. La prévention cardiovasculaire sera un élément important du choix de ces traitements et en particulier en prévention secondaire, les SGLT2-i devront s'imposer, comme les GLP1-RA, car ils sont les seules classes d'antidiabétiques à avoir fait la démonstration de leur efficacité dans ce domaine. Les dernières recommandations de l'ADA/EASD prennent en compte ces informations [12], et la présence possible d'une insuffisance cardiaque sera un critère de choix important en faveur des SGLT2-i même si l'association des deux traitements sera probablement la plus efficace sous réserve d'une démonstration dans un essai contrôlé et randomisé et d'un coût supportable.

Liens d'intérêts

Amgen, Abbott, AstraZeneca, Boeringher Ingelheim, Merck Sharp & Dohm, Sanofi.

Cet article fait partie du numéro supplément de *Cœur et Diabète : le couple réconcilié* réalisé avec le soutien institutionnel de AstraZeneca.

Références

- [1] Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012;12:230-8.
- [2] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
- [3] Cinti F, Moffa S, Impronta F, et al. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2905-19.
- [4] Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017;60:215-25.
- [5] Liu JJ, Lee T, DeFronzo RA. Why Do SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of renal glucose reabsorption in humans? *Diabetes* 2012;61:2199-204.
- [6] Fioretto P, Zamboni A, Rossato M, et al. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care* 2016;39:S165-71.
- [7] Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation* 2016;134:752-72.
- [8] Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1845-55.
- [9] Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:8-10.
- [10] Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2849-52.
- [11] American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S73-85.
- [12] Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) | SpringerLink. Available at: <https://link.springer.com.gate2.inist.fr/article/10.1007%2Fs00125-018-4729-5>. (Accessed: 4th January 2019).
- [13] Whalen K, Miller S, Onge ES. The Role of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Clin Ther* 2015;37:1150-66.
- [14] Scheen AJ. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1879-904.
- [15] Scheen AJ. SGLT2 versus DPP4 inhibitors for type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:168-70.
- [16] Ridderstråle M., Rosenstock J, Andersen RR, et al. Empagliflozin compared with glimepiride in metformin-treated patients with type 2 diabetes: 208-week data from a masked randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2768-777.
- [17] Barnett AH, Charbonnel B, Moses RG, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in triple oral therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2015;31:1919-31.
- [18] Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulfonylurea: Current Medical Research and Opinion 2019;32(5).
- [19] Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(5):1213-23.
- [20] Jeon HJ, Ku EJ, Oh TK. Dapagliflozin improves blood glucose in diabetes on triple oral hypoglycemic agents having inadequate glucose control. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;142:188-94.
- [21] Woo VC, Berard LD, Bajaj HS, et al. Considerations for Initiating a Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor in Adults With Type 2 Diabetes Using Insulin. *Can J Diabetes* 2018;42:88-93.
- [22] Abdi H, Azizi F, Amouzegar A. Insulin Monotherapy Versus Insulin Combined with Other Glucose-Lowering Agents in Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab* 2018;16:e65600.
- [23] Min SH, Yoon JH, Hahn S, et al. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33.
- [24] Lorenzi M, Ploug UJ, Langer J, et al. Liraglutide Versus SGLT-2 Inhibitors in People with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Diabetes Ther* 2017;8:85-99.

- [25] van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, et al. SGLT2 Inhibitors in Combination Therapy: From Mechanisms to Clinical Considerations in Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Care* 2018;41:1543-56.
- [26] Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:297-322.
- [27] Cai X, Yang W, Gao X, et al. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis. *Obes Silver Spring Md* 2018;26:70-80.
- [28] Liu J, Li L, Li S, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:2824.
- [29] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
- [30] Yuan Z, DeFalco FJ, Ryan PB, et al. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:582-9.
- [31] Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- [32] Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347-57.
- [33] Kuriyama S. Protection of the kidney with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms raised by the large-scaled randomized control trials. *Clin Exp Nephrol* 2019;23(3):304-12.
- [34] Scheen AJ. Effects of glucose-lowering agents on surrogate endpoints and hard clinical renal outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2019;45(2):110-21.
- [35] Garg SK, Henry RR, Banks P, et al. Effects of Sotagliflozin Added to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:2337-48.