

## ***Le diabète et le rôle des reins Librairie en ligne***

Cliquez ici pour télécharger la présentation PowerPoint qui accompagne ce programme

Cliquez ici pour télécharger la série de diapositives complète sur le diabète et le rôle des reins

### **Questions**

- 1. Quel est le rôle des reins dans le métabolisme glucidique?**
- 2. Quelle est la localisation et quelle est la fonction des SGLT1 et SGLT2?**
- 3. Quel effet peut-on attendre d'une inhibition de la réabsorption rénale de glucose sur les patients diabétiques de type 2?**
- 4. Quels sont les soucis potentiels suite à l'inhibition de la réabsorption rénale de glucose chez les patients diabétiques de type 2?**
- 5. Quelles sont les études phase III publiées sur les inhibiteurs du SGLT2?**
- 6. Comment les inhibiteurs du SGLT2 peuvent-ils répondre aux demandes cliniques non résolues en thérapie des patients diabétiques de type 2?**

#### **1. Quel est le rôle des reins dans le métabolisme glucidique ?**

- Le rôle principal du système rénal dans la physiologie humaine est de maintenir le volume intravasculaire tout comme la balance en électrolytes acide-base. Environ 180 L de plasma passe chaque jour à travers le système de filtration rénale, où des minéraux comme le sodium, le potassium et le chlorure sont absorbés et remis en circulation au lieu de passer dans les urines. Le glucose est également filtré de cette manière afin de maintenir cette source d'énergie essentielle pour le fonctionnement physiologique entre les repas.<sup>1</sup> [clicé 1]
- Dans le contexte d'une filtration quotidienne de 180 L, à peu près 162 g de glucose doit être résorbé chaque jour pour maintenir une concentration de glucose dans le sang autour de 5,6 mmol/L (101 mg/dL). En circonstances normales, la majeure partie de ce glucose est résorbée et moins de 1% passe dans les urines.<sup>2</sup> [clicé 1]
- Le taux de glucose réabsorbé par les reins est pratiquement équivalent au taux qui entre dans le système. Ainsi, la réabsorption augmente proportionnellement jusqu'à des concentrations de glucose dans le sang de 11 mmol/L (198 mg/dL). A ce niveau, le système arrive à saturation et le niveau de résorption maximale, ou le transport de glucose maximal ( $Tm_G$ ), est atteint. Aucun glucose ne peut être réabsorbé et, au lieu de le réabsorber, le rein se met à excréter le glucose dans les urines.<sup>4,5</sup> [clicé 2]
- Tandis que 11 mmol/L (198 mg/dL) représente le seuil glycémique théorique, la concentration de glucose déterminant ce seuil varie à cause de l'hétérogénéité du néphron, résultant en petites différences de réabsorption de glucose et de  $Tm_G$  entre tubules rénaux individuelles.<sup>3</sup> Ainsi, le seuil rénal réel n'est pas un point précis, mais plutôt une courbe, où l'excrétion de glucose commence à prendre place à des niveaux de glucose dans le sang aux alentours de 10 mmol/L (180 mg/dL), et accroît de façon graduelle plutôt qu'aiguë.<sup>4,5</sup> [clicé 2]

- Parallèlement, quand la réabsorption approche le  $Tm_G$ , elle s'éteint. La différence entre le  $Tm_G$  actuel et théorique s'intitule 'splay'.<sup>4,5</sup> [cliché 2]
- Le transport de glucose à travers la membrane basolatérale pour arriver dans les capillaires péri-tubulaires est médié par des protéines transporteuses, appelées GLUTs et se fait par diffusion facilitée.<sup>2</sup>
- Le transport de glucose des tubules rénaux dans les cellules épithéliales tubulaires se fait à l'aide de transporteurs spéciaux couplant le transport de glucose à celui de sodium (sodium glucose co-transporteurs ou SGLTs).<sup>2</sup>
- La réabsorption de glucose se fait principalement dans les tubules proximaux et il est médié par deux protéines de transport différentes, SGLT1 et SGLT2. Le SGLT1, localisé dans la partie linéaire des tubules (S3), est responsable d'à peu près 10% de la réabsorption rénale de glucose. Les 90% restants sont médiés par le SGLT2, localisé dans la section convolutive des tubules rénaux (S1).<sup>1</sup> [cliché 1, 3]
- Le co-transporteur  $Na^+$ -glucose SGLT2 a affinité basse/capacité haute est responsable de la majeure partie de la réabsorption à travers la membrane apicale du début des tubules proximaux, tandis que le co-transporteur  $Na^+$ -glucose SGLT1 a affinité haute/capacité basse est responsable pour la réduction des niveaux de glucose dans les parties ultérieures des tubules proximaux.<sup>6</sup> De l'autre côté des cellules, le sodium est réabsorbé par des pompes sodium-potassium dépendantes à l'ATPase dans la circulation afin de maintenir le volume intravasculaire. Cet échange modifie le taux de concentration dans les cellules de telle façon que le glucose est réabsorbé dans la circulation par le transporteur GLUT2.<sup>7</sup> [cliché 1, 3]
- Le transporteur GLUT1 est présent dans les globules rouges, le cerveau et plusieurs autres tissus, et donc il n'est pas une cible de choix pour une intervention pharmacologique. En revanche, le SGLT2 est spécifiquement exprimée dans les tubules rénaux proximaux ; par conséquent, une inhibition pharmacologique de son action affectera la réabsorption de glucose dans le rein, laissant les autres tissus intacts.<sup>7</sup>
- La cause principale de glucosurie est le diabète. Chez le patient diabétique de type 2 moyen, le glucose dans les urines reste non détecté tant que la concentration de glucose dans le sang ne dépasse pas 10 mmol/L (180mg/100 dL).
- Les dernières années, la réduction de l'activité du SGLT2 dans le rein a reçu beaucoup d'attention. Pour plus d'information, reportez-vous aux questions 3 et 6.

#### Références:

1. [Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. \*J Intern Med.\* 2007;261:32-43.](#)
2. [Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose co-transporter inhibitors. Progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. \*Drugs\* 2010; 70:377-385.](#)
3. [Butterfield WJH, Keen H, Whichelow MJ. Renal glucose threshold variations with age. \*BMJ\* 1967; 4:505-507.](#)
4. [Ganong WF. \*Review of Medical Physiology\*. 19th ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1999:667-695.](#)

5. [Abdul-Ghani MA. Inhibition of renal glucose absorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. \*Endocr Pract.\* 2008;14:782-790.](#)
6. [Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tube. \*J Am Soc Nephrol.\* 2010 July 8 \[Epub ahead of print\].](#)
7. [Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. \*Physiol Rev.\* 1994;74:993-1026.](#)

## 2. Quelle est la localisation et quelle est la fonction des SGLT1 et SGLT2?

1. Où le SGLT1 est-il exprimé dans le corps?
  - Le SGLT1 est présent dans l'intestin et les tubules proximaux du rein.<sup>1</sup>[cliché 4]
2. Quel est le rôle du SGLT1 dans le corps humain?
  - Le SGLT1 a une affinité très élevée pour le glucose et une capacité de transport de glucose très basse.
  - Le SGLT1 prend part dans<sup>1</sup> [cliché 4]
    - l'absorption de glucose et de galactose de la nourriture
    - la réabsorption de glucose dans le rein
3. Quelles sont les conséquences de mutation(s) dans le gène du SGLT1?
  - Une mutation dans le gène du SGLT1 peut induire une absorption affaiblie de glucose et de galactose dans l'intestin et peut provoquer des cas de diarrhée sévère.<sup>1</sup>[cliché 4]
  - Des personnes avec des mutations dans le gène du SGLT1 doivent absorber leurs carbohydrates sous forme de fructose afin d'éviter la malnutrition, ou même la mort.<sup>1</sup> [cliché 4]
4. Où le SGLT2 est-il exprimé dans le corps?
  - Le SGLT2 est présent dans les tubules proximaux du rein.<sup>1</sup> [cliché 4]
5. Quel est le rôle du SGLT2 dans le corps humain?
  - Le SGLT2 a une faible affinité pour le glucose et une capacité de transport de glucose très élevée.
  - Le SGLT2 prend seulement part dans la réabsorption de glucose dans le rein.<sup>1</sup> [cliché 4]
6. Quelles sont les conséquences de mutation(s) dans le gène du SGLT2?
  - Des mutations dans le gène (SLC5A2) portant le code pour la protéine SGLT2 sont responsables de la plupart des cas de glucosurie rénale familiale (GRF).<sup>2</sup>
  - 44 mutations différentes sont dispersées à travers le gène SLC5A2.<sup>3,4</sup>
  - Les personnes porteuses de mutations dans le SGLT2 excrètent des taux élevés de glucose dans leurs urines.<sup>4</sup> [cliché 4]
  - Ces personnes ne présentent aucune autre anomalie. Le niveau de glucose sanguin est normal, tout comme le volume sanguin grâce à la réabsorption de sodium par d'autres voies. La fonction rénale ainsi que la fonction urinaire de la vessie restent normales et ce groupe de personnes ne présente pas d'incidence élevée de maladies rénales, de diabète ou d'infections urinaires.<sup>1,4</sup> [slide 5]
7. Que signifie glucosurie rénale familiale (GRF)?
  - La glucosurie rénale familiale est une affection génétique modèle pour les effets induits par une inhibition de la fonction du SGLT2. Les personnes atteintes de cette affection sont

asymptomatiques, mais elles présentent un dysfonctionnement de leurs protéines SGLT2. Par conséquent, ils excrètent entre quelques grammes et 100 g de glucose quotidiennement dans leurs urines.<sup>1,4</sup> [cliché 5]

- 2 types de glucosurie rénale familiale sont connus<sup>4</sup>: [cliché 6]
  - Une forme où les taux de protéine SGLT2 sont réduits, ce qui donne lieu à une réduction du  $Tm_G$  (réabsorption de glucose maximale)
  - Une forme où la protéine SGLT2 a une affinité réduite pour le glucose, mais où le  $Tm_G$  reste normal.
- La génétique sous-jacente à la glucosurie rénale familiale a été étudiée dans 23 familles atteintes de cette anomalie et 21 mutations différentes dans le gène codant le SGLT2 ont été décrites.<sup>4</sup> [cliché 7]
  - 14 des 21 personnes étaient homozygotes ou hétérozygotes composées et présentaient une glucosurie sévère de 15 à 200 g/jour.
  - Les membres de famille hétérozygotes ne présentaient aucune glucosurie ou une glucosurie minimale  $\leq 4,4$  g/jour.
  - Plusieurs mutations 'non-sens', 'faux-sens' ou des délétions mineures ont été retrouvées dispersées à travers le gène.
- La cause de glucosurie dans les 2 dernières familles reste inconnue, mais elle peut être rattachée à des mutations dans le gène codant le GLUT2, le transporteur de glucose résidant dans la membrane basolatérale, le HNF-1 $\alpha$ , régulateur de transcription de SGLT2; ou les gènes de SGLT1 ou de SGLT3.<sup>4</sup> [cliché 7]

Références:

1. [Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. \*J Intern Med.\* 2007;261:32-43.](#)
2. [Santer R and Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: From a Mendelian trait to a therapeutic target. \*Clin J Am Soc Nephrol.\* 2010;5:133-14.](#)
3. [Caldo J, Sznajder Y, Metzger D, Rita A, et al. Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: Absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion. \*Nephrol Dial Transplant.\* 2008; 23:3874–3879.](#)
4. [Santer R, Kinner M, Lassen CL, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. \*J Am Soc Nephrol.\* 2003;14:2873-2882.](#)

### 3. Quel effet peut-on attendre d'une inhibition de la réabsorption rénale de glucose sur les patients diabétiques de type 2?

- Paradoxalement, la réabsorption rénale de glucose peut être élevée en présence d'une hausse chronique des niveaux de glucose dans le sang typiques du diabète, contribuant ainsi à la situation d'hyperglycémie. Ce concept de mécanisme mal adapté est soutenu par des données indiquant une expression et une activité des transporteurs de glucose rénaux accrues dans le diabète de type 2.<sup>1</sup> [cliché 8]
- Dans le diabète, la réabsorption rénale de glucose peut être augmentée en termes absolus par une augmentation du  $Tm$  rénal pour le glucose. [cliché 9] Ainsi, une inhibition de la réabsorption

de glucose dans le rein peut réduire les concentrations de glucose dans le sang en promouvant la perte de glucose dans les urines. Cela peut être réalisé par des inhibiteurs spécifiques du SGLT2.<sup>2</sup> [cliché 10]

- Une inhibition pharmacologique du SGLT2 affecte la réabsorption de glucose dans les reins, mais pas dans d'autres tissus.<sup>3</sup> [cliché 4]
- Une inhibition du SGLT2 peut réduire les taux de glucose dans le sang en réduisant le  $Tm_G$ , en augmentant les taux d'excrétion de glucose ou en affectant les deux.<sup>2</sup> [cliché 10]
- Une réduction des niveaux de glucose sanguins suite à une inhibition du SGLT2 peut inverser les effets négatifs de la glucotoxicité, et améliorer de cette façon les effets suivants:<sup>4,5</sup> [cliché 11]
  - la sensibilité à l'insuline musculaire
  - la sensibilité à l'insuline hépatique
  - la fonction de la cellule  $\beta$

#### Références:

1. [Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, 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;54:3427-3434.](#)
2. [Abdul-Ghani MA. Inhibition of renal glucose absorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. \*Endocr Pract\*. 2008;14:782-790.](#)
3. [Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. \*J Intern Med\*. 2007;261:32-43.](#)
4. [DeFronzo RA. The triumvirate:  \$\beta\$ -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. \*Diabetes\*. 1988;37:667-687.](#)
5. [Kahn SE. Clinical review 135: the importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. \*J Clin Endocrinol Metab\*. 2001;86:4047-4058.](#)

#### 4. Quels sont les soucis potentiels suite à l'inhibition de la réabsorption rénale de glucose chez les patients diabétiques de type 2?

- Une inhibition de la réabsorption rénale de glucose chez les patients diabétiques de type 2 pourrait induire: [clichés 12, 13]
  - Une augmentation du volume urinaire à cause d'une augmentation de la glucosurie.<sup>1</sup> La perte d'eau est plus apparente dans les premières phases de la thérapie et s'améliore quand le contrôle glycémique devient meilleur ;
  - la déplétion du volume intravasculaire.<sup>2</sup> Jusqu'à présent aucun changement dans les taux d'hématocrite n'a été observé sous thérapie avec des inhibiteurs du SGLT2. Par contre, l'effet modeste sur le volume circulant pourrait avoir un effet bénéfique sur la tension artérielle ;
  - une susceptibilité aux infections urinaires et génitales ;<sup>2</sup>
  - une nocturie ;<sup>2</sup>
  - une perturbation électrocytaire ;<sup>2</sup>
  - une néphrotoxicité due à l'accumulation de produits glyqués avancés.<sup>2</sup>

- Les inhibiteurs du SGLT2 aident à diminuer les taux élevés de glucose dans le sang de manière insulino-indépendante en inhibant la réabsorption rénale de glucose et en augmentant l'excrétion de glucose dans les urines, permettant ainsi d'améliorer le contrôle glycémique. En outre, les inhibiteurs du SGLT2 réduisent l'HbA<sub>1c</sub> et favorisent la perte de poids sans induire un risque d'hypoglycémie.<sup>2</sup> [cliché 13]
- Les inhibiteurs du SGLT2 bloquent les transporteurs SGLT2 dans les reins, où 90% du glucose est réabsorbé. Au lieu d'être réabsorbé, le glucose est excrété dans les urines (glucosurie). La glycosurie crée un environnement favorable aux bactéries qui résident et se multiplient dans le système urinaire, et augmentent ainsi le risque d'infection urinaire.
- Les personnes homozygotes pour des mutations du gène du SGLT2 sont asymptomatiques malgré des taux de glucosurie parfois très élevés (>50 g/34 h). Une inhibition pharmacologique du SGLT2 ne devrait pas induire de polyurie, de nocturie ni de contraction de volume circulatoire.
- Un suivi minutieux des patients traités aux inhibiteurs du SGLT2 permet de déceler une hausse des signes, symptômes et évènements suggestifs pour des infections génitales ou urinaires. Cette caractéristique est commune pour la plupart/tous les médicaments de la classe 'inhibiteurs du SGLT2'.<sup>2</sup> [cliché 13]
- Des mutations dans le gène SLC5A2 codant la protéine SGLT2 sont responsables pour la grande majorité des cas de glucosurie rénale familiale (GRF).<sup>3</sup>
- La co-dominance est le mode de transmission génétique le plus probable pour la GRF. Toutefois, une telle augmentation d'excrétion de glucose urinaire n'est pas observée chez chaque personne porteuse de mutations similaires ou même identiques, ce qui suggérerait un rôle pour des facteurs épigénétiques ou d'autres gènes intervenant dans le transport rénal de glucose dans la pathogénèse de la GRF.<sup>3</sup>
- Il est difficile d'établir une corrélation génotype-phénotype définitive dans la GRF à cause d'une importante variabilité dans les mutations.
- Les cas de GRF peuvent être groupés selon les taux de glucosurie dans un prélèvement de 24h:<sup>3</sup>
  - Glucosurie modeste (<10 g/1,73 m<sup>2</sup> par jour), typique chez des personnes porteuses de mutations hétérozygotes ou 'missense' du gène codant le SGLT2.
  - Glucosurie sévère (≥ 10 g/1,73 m<sup>2</sup> par jour), typique chez des personnes avec hérédité autosomale récessive homozygote ou hétérozygote composée du gène codant le SGLT2.
- 44 mutations différentes ont été identifiées dans le gène SLC5A2.<sup>4,5</sup>
- La génétique sous-jacente à la glucosurie rénale familiale a été étudiée dans 23 familles atteintes de cette anomalie et 21 mutations différentes dans le gène codant le SGLT2 ont été décrites.<sup>4</sup> [cliché 7]
  - 14 des 21 personnes étaient homozygotes ou hétérozygotes composés et présentaient une glucosurie sévère de 15 à 200 g/jour.
  - Les membres de famille hétérozygotes ne présentaient aucune glucosurie ou une glucosurie minimale ≤4,4 g/jour.
  - Plusieurs mutations 'nonsense', 'missense' ou des délétions mineures ont été retrouvées dispersées à travers le gène

- Des personnes atteintes de glucosurie rénale ne souffrent pas de conséquences cliniques graves. Pour cette raison cette glucosurie est considérée comme un phénotype clinique plutôt qu'une maladie.
- Des complications qui peuvent accompagner cette affection sont:
  - Une polyurie et une énurèse ;<sup>6</sup>
  - une déshydratation occasionnelle et une cétose pendant la grossesse et en cas de sous-alimentation ;<sup>7</sup>
  - la présence d'auto-anticorps divers sans évidence clinique de maladie auto-immunitaire ;<sup>6</sup>
  - une incidence élevée d'infections urinaires ;<sup>6,8</sup>
  - l'activation du système renine-angiotensine-aldostérone, issu d'une natriurèse, et la possibilité d'une déplétion du volume extracellulaire ;<sup>4,9</sup>
  - l'hypercalciurie (associée à une glucosurie rénale sévère avec un ratio calcium/créatinine élevé) ;<sup>10</sup>
  - l'aminocidurie.<sup>11,12</sup>

#### Références:

1. [List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose co-transport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus. \*Diabetes Care\*. 2009;32:650-657.](#)
2. [Abdul-Ghani MA. Inhibition of renal glucose absorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. \*Endocr Pract\*. 2008;14:782-790.](#)
3. [Santer R and Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: From a Mendelian trait to a therapeutic target. \*Clin J Am Soc Nephrol\*. 2010;5:133-14.](#)
4. [Caldo J, Sznajder Y, Metzger D, Rita A, et al. Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: Absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion. \*Nephrol Dial Transplant\*. 2008; 23:3874–3879.](#)
5. [Santer R, Kinner M, Lassen CL, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. \*J Am Soc Nephrol\*. 2003;14:2873-2882.](#)
6. [De Paoli P, Battistin S, Jus A, et al. Immunological characteristics of renal glycosuria patients. \*Clin Exp Immunol\*. 1984;56:289-294.](#)
7. [Oemar BS, Byrd DJ, Brodehl J. Complete absence of tubular glucose reabsorption: A new type of renal glucosuria \(type0\). \*Clin Nephrol\* 1987; 27:156-160.](#)
8. [De Marchi S, Cecchin E, Basile A, et al. Is renal glycosuria a benign condition? \*Proc Eur Dial Transplant Assoc\*. 1983;20:681-685.](#)
9. [Calado J, Loeffler J, Sakalliglu O, et al. Familial renal glucosuria: SGLT2 mutation analysis and evidence of salt-wasting. \*Kidney Int\* 2008;69:852-855.](#)
10. [Schneider D, Gauthier B, Trachman H. Hypercalciuria in children with renal glycosuria: Evidence of dual renal tubular reabsorptive defects. \*J Pediatr\* 1992;121:715-719.](#)
11. [Gotzsche O. Renal glucosuria and aminoaciduria. \*Acta Med Scand\*. 1977;202:65-67.](#)
12. [Sankarasubbaiyan S, Cooper C, Heilig CW. Identification of a novel form of renal glucosuria with overexcretion of arginine, carnosine, and taurine. \*Am J Kidney Dis\*:2001;37:1039-1043.](#)

#### 5. Quelles sont les études phase III publiées sur les inhibiteurs du SGLT2?

Deux études phase III portant sur l'efficacité et la sûreté du dapagliflozine, ont été publiées en juin 2010, respectivement dans *Lancet* et dans *Diabetes Care*.<sup>1,2</sup>

#### **Etude Lancet<sup>1</sup>**

- L'étude publiée dans le *Lancet* a évalué l'efficacité et la sûreté du dapagliflozine (DAPA) chez des patients diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique sous metformine n'était pas satisfaisant. Dans cette étude phase III, multi-centre, en double aveugle, en groupes parallèles, 546 patients diabétiques de type 2 sous metformine ( $\geq 1500$  mg/jour) ayant un contrôle glycémique inadéquat depuis au moins 8 semaines avant d'être intégrés dans l'étude, ont été randomisés à recevoir 2,5 mg, 5 mg, ou 10 mg DAPA ou un placebo. Le objectif premier de l'étude était de mesurer la différence en HbA<sub>1c</sub> entre le début de l'étude à la fin à 24 semaines.
- Après 24 semaines, la différence moyenne en HbA<sub>1c</sub> était de -0,67 sous 2,5 mg DAPA ( $P=0,0002$ ), de -0,7 sous 5 mg DAPA ( $P<0,0001$ ) et de -0,87 sous 10 mg DAPA ( $P<0,0001$ ) par rapport à -0,30 sous placebo ( $n=134$ ). Plus de patients ont réussi à atteindre une HbA<sub>1c</sub>  $\leq 7\%$  sous 10 mg DAPA vs placebo (respectivement 40% vs 25,9%;  $P=.0062$ ). Une perte pondérale plus importante était observée chez les patients sous DAPA vs placebo (2,5 mg DAPA: -2,2 kg,  $P<0,0001$ ; 5 mg DAPA: -3,0 kg,  $P<0,0001$ ; 10 mg DAPA: -2,9 kg,  $P<0,0001$ ; vs placebo: -0,9 kg). 18,1%, 19,5% et 22,1% des patients ont perdu plus de 5% de poids corporel dans les groupes respectivement 2,5 mg, 5 mg, et 10 mg.
- Le DAPA a été bien toléré par les patients. Des symptômes d'hypoglycémie ont été rapportés en proportions similaires chez les patients sous DAPA (2%-4%) et sous placebo (3%). L'incidence d'infections urinaires (UTI) était comparable chez les patients sous les différentes doses de DAPA et sous placebo (2,5 mg DAPA: 4% ou 6 patients; 5 mg DAPA: 7% ou 10 patients; 10 mg DAPA: 8% ou 11 patients; vs placebo: 8% ou 11 patients). Le risque d'infection génitale était plus élevé dans les groupes DAPA que dans le groupe placebo (2,5 mg DAPA: 8% ou 11 patients; 5 mg DAPA: 13% ou 18 patients; 10 mg DAPA: 9% ou 12 patients; vs placebo: 5% ou 7 patients). 17 patients ont présenté des effets secondaires graves, dont un syndrome de la coiffe des rotateurs, des douleurs pectorales, une fibrillation atriale et un infarctus. Ces problèmes ont été observés chez 4 patients sous 2,5 mg DAPA, 4 patients sous 5 mg DAPA, 4 patients sous 10 mg DAPA et 5 patients dans le groupe placebo.<sup>1</sup>

#### **Etude Diabetes Care<sup>2</sup>**

- L'étude publiée dans *Diabetes Care* a examiné le rôle de la monothérapie avec DAPA chez des patients ne recevant aucune thérapie pharmacologique pour leur diabète de type 2. Il s'agissait d'une étude phase III d'une durée de 24 semaines, en groupes parallèles, en double aveugle et contrôlé au placebo. Au total, 485 patients diabétiques de type 2 ayant une HbA<sub>1c</sub> 7.0%-10% ont été randomisés à un des 7 groupes à recevoir un placebo une fois par jour ou 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg de DAPA une fois par jour, recevant le médicament au matin (cohorte principale) ou au soir (cohorte exploratoire). Les patients ayant des taux d' HbA<sub>1c</sub> très élevés (10%-12%) ( $n=73$ ) étaient randomisés 1:1 à recevoir au matin 5 mg ou 10 mg de DAPA. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la différence en HbA<sub>1c</sub> du début de l'étude à la fin à 24 semaines.<sup>2</sup>

- Dans la cohorte principale dosée au matin, la différence moyenne en HbA<sub>1c</sub> entre le début et la fin de l'étude à 24 semaines était de -0,23% sous placebo; de -0,58% sous 2,5 mg de DAPA; de -0,77% sous 5 mg de DAPA ( $P=0,0005$  vs placebo); et de -0,89% sous 10 mg de DAPA ( $P<0,0001$  vs placebo). Dans la cohorte exploratoire dosée au soir, la différence moyenne en HbA<sub>1c</sub> entre le début et la fin de l'étude était de -0,83% sous 2,5 mg de DAPA; de -0,79% sous 5 mg de DAPA et de -0,79% sous 10 mg de DAPA. Dans le groupe 'HbA<sub>1c</sub> élevée' (HbA<sub>1c</sub> ≥10,1) dosé au matin, la différence moyenne en HbA<sub>1c</sub> entre le début et la fin de l'étude à 24 semaines était de -2,88% sous 5 mg de DAPA et de -2,66 mg sous 10 mg de DAPA.<sup>2</sup>
- Une perte pondérale de -2,2 kg a été observée sous placebo (n=75); de -3,3 kg sous 2,5 mg de DAPA (n=65); de -2,8 kg sous 5 mg de DAPA (n=64); et de -3,2 kg sous 10 mg de DAPA (n=70). Une observation inattendue était que la perte de poids était plus prononcée pour les mêmes doses de dapagliflozine administrées au soir: de -3,8 kg sous 2,5 mg de DAPA (n=67); de -3,6 kg sous 5 mg de DAPA (n=68), et de -3,1 kg sous 10 mg de DAPA (n=76).<sup>2</sup>
- L'hypoglycémie a été observée chez 2,7% des patients sous placebo; 1,5%, 0% et 2,9% des patients traités avec respectivement 2,5 mg, 5 mg et 10 mg de DAPA au matin ; 1,5% 0%, et 1,3% des patients traités avec respectivement 2,5 mg, 5 mg et 10 mg de DAPA au soir; et 2,9% et 0 des patients dans le groupe 'HbA<sub>1c</sub> élevée' (HbA<sub>1c</sub> ≤10.1) dosé au matin. Comme attendu, les infections génitales et urinaires étaient plus fréquentes dans les groupes DAPA par rapport au groupe placebo. Des symptômes ou des signes suggestifs d'infections génitales ont été observés chez 1,3% des patients sous placebo; 7,7%, 7,8% et 12,9% des patients sous respectivement 2,5 mg, 5 mg et 10 mg de DAPA au matin; 9,0%, 4,4% et 2,2% des patients sous respectivement 2,5 mg, 5 mg et 10 mg de DAPA dosés au soir; enfin, 5,9% et 17,9% des patients du groupe 'HbA<sub>1c</sub> élevée' (HbA<sub>1c</sub> ≥10,1) dosés au matin présentaient ces symptômes ou signes. Des symptômes ou signes suggestifs d'infections urinaires ont été observés chez 4,0% des patients dans le groupe placebo; 4,6%, 12,5% et 5,7% des patients dans les cohortes recevant respectivement 2,5 mg, 5 mg et 10 mg de DAPA au matin; 7,5%, 11,8% et 6,6% des patients recevant respectivement 2,5 mg, 5 mg et 10 mg de DAPA au soir; et 8,8% et 15,4% des patients du groupe 'HbA<sub>1c</sub> élevée' (HbA<sub>1c</sub> ≥10,1) dosés au matin présentaient ces symptômes ou signes.<sup>2</sup>
- Apparemment, le DAPA diminue de façon significative l'HbA<sub>1c</sub> et réduit le poids chez des patients diabétiques de type 2. En outre, aucun incident d'hypoglycémie majeur n'a été observé avec ce médicament. Pour terminer, un nombre élevé d'infections urinaires et génitales a été observé chez les patients traités au DAPA, comme observé pour tous les inhibiteurs du SGLT2.
- Les autres données précliniques et les études phase II sur DAPA sont visualisées par la série de clichés. [clichés 12-17]

#### Références:

1. [Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. \*Lancet\*. 2010;375:2223-2233.](#)
2. [Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. \*Diabetes Care\*. 2010 June 21 \[Epub ahead of print\].](#)

## 6. Comment les inhibiteurs du SGLT2 peuvent-ils répondre aux demandes cliniques non résolues en thérapie des patients diabétiques de type 2 ?

- Les inhibiteurs du SGLT2: [cliché 18]
  - Inhibent la réabsorption de glucose dans les tubules rénaux proximaux, ce qui donne lieu à la glucosurie. La glucosurie induit une diminution du taux de glucose dans le sang, renversant ainsi la glucotoxicité.
  - Complémentent l'action des autres agents antidiabétiques, y compris l'insuline.
- L'inhibition du SGLT2 pourrait prévoir des solutions à certains problèmes non résolus dans le diabète de façon la suivante:<sup>1</sup> [cliché 19]
  - Contrôle pondéral: les inhibiteurs du SGLT2 induisent une perte de poids en augmentant la glucosurie. Le glucose du sang est ainsi drainé et la mobilisation de tissus gras est stimulée pour la génération d'énergie.
  - Défaillances diverses du diabète de type 2: Un accroissement de la réabsorption rénale de glucose a été identifié dans le diabète de type 2. Les inhibiteurs du SGLT2 corrigent cette défaillance nouvelle.
  - Effets secondaires de la thérapie: Parmi les effets secondaires, l'hypoglycémie pose probablement l'obstacle le plus important dans la réalisation d'un contrôle glycémique optimal à cause du risque aigu d'une hypoglycémie tout comme le risque chronique d'hypoglycémie non perçue (la conséquence d'épisodes répétitives d'hypoglycémie). Comme leur action est complètement indépendante de l'action d'insuline, les inhibiteurs du SGLT2 n'augmentent pas le risque d'hypoglycémie.
  - Hyperglycémie: La réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> ≤7% dans les premières années suivant le diagnostic du diabète signifie une diminution du risque de complications diabétiques chroniques à long terme. Le mécanisme d'action unique des inhibiteurs du SGLT2 complète les actions d'autres médicaments antidiabétiques, les rendant extrêmement aptes pour une thérapie de combinaison.
  - Risque cardiovasculaire (contrôle lipidique et d'hypertension): Les améliorations pondérales et le contrôle glycémique sous thérapie avec les inhibiteurs du SGLT2 renforcent les thérapies qui réduisent le risque cardiovasculaire de façon plus directe (par exemple, statines et agents antihypertenseurs).
  - Les inhibiteurs du SGLT2 peuvent être utilisés chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2.

Référence:

1. [Abdul-Ghani MA. Inhibition of renal glucose absorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. \*Endocr Pract.\* 2008;14:782-790](#)

Ce programme est parrainé par une bourse éducative de Bristol-Myers Squibb et AstraZeneca.