

Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) : une nouvelle approche thérapeutique pour le diabète de type 2 ?

Sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors: A novel approach to treat type 2 diabetes mellitus?

F. Bonnet ¹, J.-P. Sauvanet ²

¹Service d'endocrinologie-diabétologie, Hôpital Anne-de-Bretagne, CHU de Rennes.

²Polyclinique de médecine interne, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris.

Résumé

Le rein joue un rôle central dans le métabolisme du glucose et la régulation de la glycémie. Le cotransporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2) rénal a un rôle clé dans le transport actif du glucose en régulant la réabsorption rénale du glucose et représente donc une cible pharmacologique potentielle pour le traitement du diabète. Les effets des inhibiteurs du SGLT2 dans les modèles animaux, ainsi que les données actuellement disponibles des études cliniques de phase 2 conduites, en administration orale, chez des patients ayant un diabète de type 2 avec des inhibiteurs sélectifs de SGLT2 sont présentées et discutées.

Mots-clés : Diabète de type 2 - excrétion rénale du glucose
- inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) - thérapeutique.

Summary

The kidney has an important role in glucose metabolism and regulation. The renal sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) has a key role in the active transport of glucose by determining renal glucose reabsorption, thus representing a potential target for pharmacological diabetes treatment. Effects of SGLT2 inhibitors in various animal models, as well as currently available phase 2 clinical results with oral selective SGLT2 inhibitors in type 2 diabetic patients are presented and discussed.

Key-words: Type 2 diabetes mellitus - renal glucose excretion
- SGLT2 inhibitors - therapeutics.

Correspondance :

Fabrice Bonnet

Service d'endocrinologie-diabétologie
Hôpital Anne-de-Bretagne - CHU de Rennes
35203 Rennes cedex 2
fabrice.bonnet@chu-rennes.fr

Le rein joue un rôle central, quelque peu oublié ces dernières années, dans la régulation de la glycémie. Le cotransporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2) a un rôle clé dans le transport actif du glucose en régulant la réabsorption rénale du glucose. Ceci a conduit au développement d'inhibiteurs de SGLT2, avec pour rationnel que si

l'on réduit ou antagonise l'action de SGLT2, il en résultera une inhibition partielle de la réabsorption du glucose au niveau du tubule rénal proximal, et donc une diminution de la glycémie sans induire d'hypoglycémies, éventuellement associée à une perte de poids, par augmentation de l'excrétion urinaire du glucose. Plusieurs inhibiteurs de SGLT2 sont actuellement en développement clinique. Quels sont les arguments et les données expérimentales disponibles ? Quels sont les premiers résultats cliniques ? À quelles questions le développement des inhibiteurs de SGLT2 devra-t-il répondre avant que cette approche originale puisse représenter une nouvelle option thérapeutique pour le traitement du diabète de type 2 (DT2) ?

Réabsorption rénale du glucose et rôle des cotransporteurs sodium-glucose de type 2

Chaque jour, un total d'environ 150 à 180 g de glucose plasmatique est filtré par les reins, puis est entièrement réabsorbé au niveau du tubule proximal, puisqu'il n'existe pas de sécrétion tubulaire du glucose. L'excrétion urinaire de glucose est physiologiquement nulle si le glucose filtré n'excède pas le seuil de réabsorption tubulaire (T_m), c'est-à-dire si la glycémie n'excède pas environ 1,6 g/l. Si le seuil de réabsorption tubulaire du glucose s'abaisse, comme cela est observé physiologiquement pendant la grossesse, la

quantité de glucose réabsorbé diminue et il apparaît une glycosurie (*figure 1*). Le rein joue donc un rôle important dans la régulation de la glycémie. Le mécanisme du transport du glucose à travers le tubule est similaire à celui observé au niveau de l'intestin grêle : le glucose pénètre d'abord au pôle apical de la cellule par un transport actif grâce au cotransporteur sodium-glucose, appelé SGLT, qui est exprimé dans la bordure en brosse épithéliale, puis est expulsé de la cellule à travers la membrane baso-latérale par un processus de diffusion facilitée (*figure 2*).

Les co-transporteurs sodium-glucose appelés SGLT appartiennent à un large groupe de transporteurs actifs du glucose couplé à l'ion sodium [1]. Le mécanisme d'action des SGLTs est différent de celui des transporteurs de glucose par diffusion facilitée, appelés GLUTs, qui sont impliqués dans le passage du glucose à travers la membrane plasmique des cellules musculaires, hépatiques et de l'adipocyte (GLUT1, GLUT2, GLUT4...). L'absorption intestinale et la réabsorption tubulaire du glucose sont donc médiées par les co-transporteurs Na^+ -glucose SGLTs. Il a été décrit au moins trois isoformes de récepteurs SGLT : SGLT1, SGLT2 et SGLT3. SGLT1 est surtout exprimé dans l'intestin grêle, mais est également présent au niveau du tube contourné proximal.

- SGLT1 est un transporteur de haute affinité, mais de faible capacité de transport du glucose et du galactose. SGLT1 a un rôle important dans l'absorption intestinale du glucose et du galactose. Son rôle dans la réabsorption rénale du glucose est considéré comme modeste [2]. Les patients porteurs d'une mutation non-sens du gène de SGLT1 ont une malabsorption du glucose et du galactose avec des symptômes digestifs, mais ont une glycosurie modérée [3].

- Le récepteur SGLT2 est un transporteur de faible affinité, mais de haute capacité de transport du D-glucose. Son expression est essentiellement rénale, au niveau du tube proximal. Les patients qui présentent des mutations non-sens du gène de SGLT2 ont une glycosurie rénale permanente (diabète dit « rénal »), ce qui

témoigne de l'importance fonctionnelle du récepteur SGLT2 dans le transport rénal du glucose [4, 5].

- SGLT3 jouerait un rôle de « *glucose sensor* » au niveau de la membrane plasmique des neurones cholinergiques [3].
- SGLT4, SGLT5 et SGLT6 ne sont pas spécifiques du D-glucose et leur rôle physiopathologique est moins établi pour l'instant.

Le blocage/inhibition de SGLT2 : données expérimentales

Le rôle de SGLT2 dans l'homéostasie glucidique rénale en fait une cible pharmacologique appropriée pour le traitement du diabète.

Le premier inhibiteur connu du récepteur SGLT2 a été la **phlorizine** qui avait

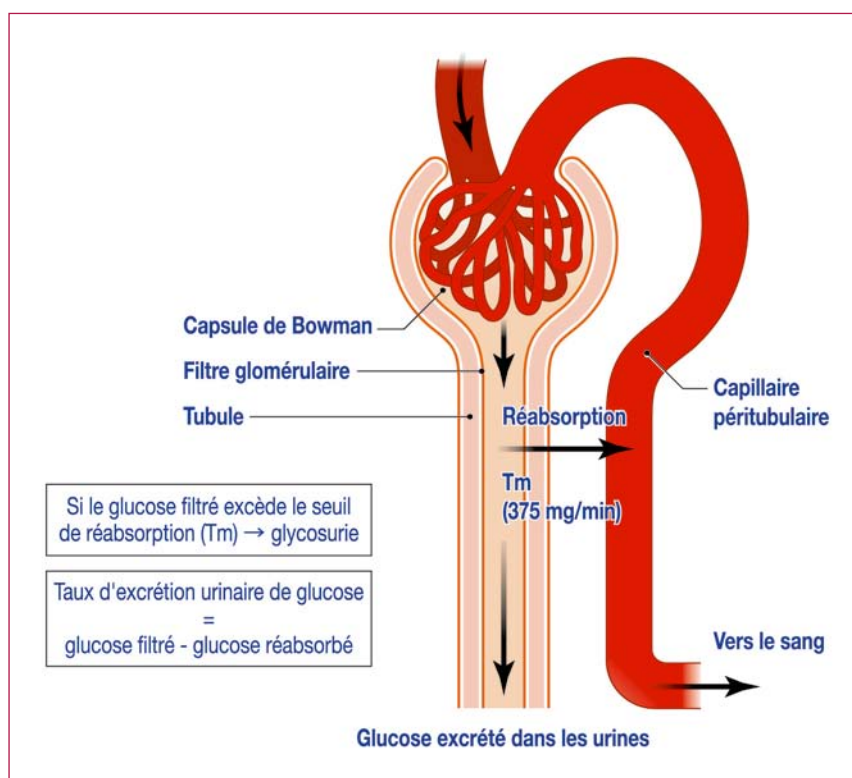


Figure 1 : Schéma de la réabsorption rénale du glucose.

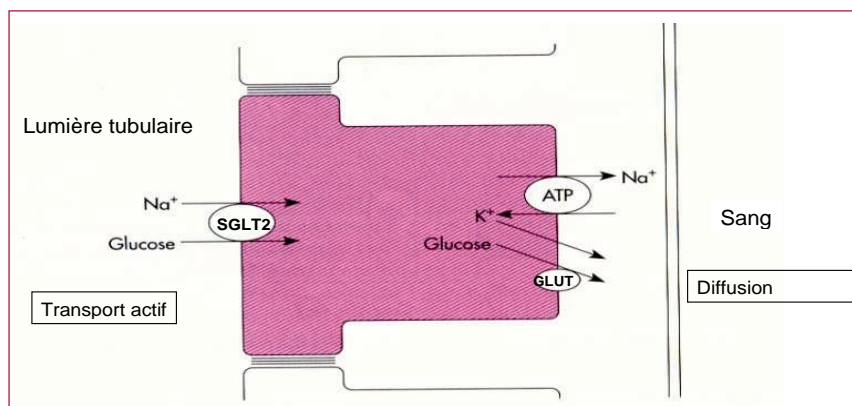


Figure 2 : Transport du glucose au niveau du tube rénal proximal.

été isolée de l'écorce d'un pommier dès 1835. La phlorizine avait démontré, dans plusieurs modèles animaux, un effet antidiabétique avec une augmentation de l'excrétion urinaire du glucose, une diminution de la glycémie à jeun et postprandiale, sans stimulation de la sécrétion d'insuline, donc sans hypoglycémie et une amélioration de l'insulinorésistance. La phlorizine n'a cependant pas été développée comme médicament en raison d'une mauvaise absorption intestinale, d'un catabolisme (hydrolyse) trop rapide et de sa non-sélectivité [6].

Cependant, pratiquement tous les inhibiteurs de SGLT2 actuellement en développement sont des glycosides de structure dérivée de celle de la phlorizine [2, 3, 7]. À la fin des années 1990, **T-1095** (Tanabe), le premier inhibiteur oral absorbable par voie digestive, suscita des espoirs, montrant dans plusieurs modèles animaux diabétiques l'induction d'une augmentation de l'excrétion urinaire de glucose, se traduisant par une suppression rapide de l'hyperglycémie postprandiale et, à long terme, une amélioration du profil glycémique et du taux d'HbA1c, associée selon les modèles animaux, à la restauration de l'insulinosécrétion, à une réduction de la production hépatique de glucose, à une diminution de l'hyperinsulinisme et de l'insulinorésistance, de l'hypertriglycéridémie et à une diminution ou une prévention de la microalbuminurie [3, 8, 9] ; mais son effet non spécifique, entraînant une inhibition à la fois de SGLT1 et de SGLT2, a conduit à l'arrêt de son développement en 2003, au stade de la phase 2, l'intérêt de cette double inhibition demeurant un sujet de controverses [3].

La **dapagliflozine** (découverte par Bristol-Myers Squibb) est l'inhibiteur de SGLT2 dont le développement clinique est le plus avancé à ce jour. La dapagliflozine diminue la réabsorption tubulaire du glucose, que ce soit chez le rat normal ou chez le rat diabétique, sans avoir d'effets sur la réabsorption intestinale du glucose liée à SGLT1 [10]. La dapagliflozine a une structure chimique de C-aryl glucoside, permettant une demi-vie plasmatique et une durée d'action pharmacologique prolongée par rapport à la phlorizine [11]. Les études dans des modèles animaux [10, 11]

ont montré qu'en administration unique, la dapagliflozine à la dose de 0,1 à 1,0 mg/kg, induisait une excrétion urinaire du glucose chez le rat normal et diabétique, améliorait la tolérance au glucose chez le rat normal, et induisait une diminution significative de la glycémie à jeun et postprandiale. Dans un modèle de rats obèses insulinorésistants (rat ZDF, *Zucker diabetic fatty*), la dapagliflozine améliore la tolérance au glucose et l'utilisation périphérique du glucose évalué à l'aide du clamp euglycémique-hyperinsulinique avec une diminution de la production hépatique de glucose. À ces mêmes doses, en administration journalière répétée pendant 14 jours, les glycémies à jeun et après prise alimentaire étaient significativement réduites et il résultait une augmentation significative du taux d'utilisation du glucose accompagnée par une réduction significative de la production de glucose, sans inhibition de la facilitation du transport du glucose vers les adipocytes.

Les effets du **remogliflozine étabonate** (Kissei et GlaxoSmithKline), métabolisé en remogliflozine, sa forme active, dans divers modèles expérimentaux (cellules isolées humaines ou de rats) et animaux (souris *db/db* ; rats normaux, Goto-Kakizaki [GK] et ZDF) ont été rapportés. Par rapport à la phlorizine, l'effet inhibiteur sur le SGLT2 humain est approximativement trois fois plus important, alors que sur SGLT1, il est environ 20 fois plus faible. Les études dans des modèles animaux ont confirmé ses effets métaboliques à court terme (augmentation dose-dépendante de l'excrétion urinaire du glucose, inhibition de l'hyperglycémie induite par une charge glucosée, sans lien avec la sécrétion d'insuline, effet anti-hyperglycémique lors de tests de tolérance au glucose) et à long terme (diminution de la glycémie à jeun et du taux d'HbA1c et, secondairement, réduction de la glycosurie), et chez les rats GK soumis à un régime riche en graisse, une réduction de l'hyperglycémie, de l'hyperinsulinémie, de l'hypertriglycéridémie et de la résistance à l'insuline [12, 13].

Il est à noter que les inhibiteurs de SGLT2 diminuent l'hyperglycémie, à la fois dans des modèles expérimentaux de diabète de type 1 ayant subi une destruction complète des cellules bêta (rats streptozotocine) et dans des modèles de diabète de type 2 avec obésité (rats ZDF ou GK) [12].

Existe-t-il un intérêt à une double inhibition des récepteurs SGLT1 et SGLT2 pour le traitement du diabète ?

Ce point fait toujours débat, d'autant que le rôle physiologique de SGLT1 semble modeste. En faveur d'une double inhibition, on peut avancer l'hypothèse qu'en présence d'une hyperglycémie, une inhibition sélective de SGLT2 puisse s'accompagner d'une augmentation compensatrice de l'expression rénale de SGLT1 qui limiterait à long terme l'efficacité glycosurique d'un inhibiteur spécifique de SGLT2. Par ailleurs, une inhibition de SGLT1 peut induire une réduction complémentaire de l'absorption intestinale du glucose qui amplifierait l'effet hypoglycémiant, mais pourrait alors induire des effets indésirables gastro-intestinaux potentiellement gênants, comme ceux observés sous inhibiteurs des α -glucosidases. De plus, SGLT1 est également et fortement exprimé sur les cardiomyocytes humains et on ignore quelles conséquences fonctionnelles sur la fonction cardiaque pourrait entraîner leur inhibition.

Développement clinique des inhibiteurs de SGLT2

Les premiers inhibiteurs

Comme indiqué précédemment, le premier inhibiteur de SGLT2 connu, la **phlorizine**, après avoir démontré son potentiel antidiabétique dans de nombreux modèles animaux, n'a pas été développée en raison de sa mauvaise absorption intestinale, de son hydrolyse rapide et de sa non-sélectivité [6].

Le **T-1095** (Tanabe et Johnson & Johnson), premier inhibiteur oral absorbable par voie digestive, a eu son développement arrêté en 2003, alors qu'il était en phase 2 de développement clinique [3].

Plus récemment, la **sergliflozine** (Kissei et GlaxoSmithKline), un inhibiteur sélectif de SGLT2 [14], a fait l'objet d'un développement clinique préliminaire dans le DT2. Les trois études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques [15, 16], en doses uniques (5 mg à 500 mg) ou en administration répétée (500 mg et 1 000 mg trois fois par jour, pendant 14 jours) vs placebo, en double insu, ont montré un effet dose dépendant sur l'excrétion urinaire de glu-

cose, une perte de poids moyenne de 1,5 kg environ entre l'inclusion et J14, et l'absence d'hypoglycémie et une augmentation des concentrations moyennes de GLP-1 dès le premier jour et se maintenant jusqu'à J14. Dans la limite de la courte durée de traitement (14 jours), la tolérance clinique a été globalement bonne (à noter : céphalées, gorge sèche, dyspepsie). Des augmentations modérées et transitoires de l'excrétion urinaire des électrolytes ont été rapportées, sans modification de la clairance de la créatinine calculée. Le développement clinique de la sergliflozine est actuellement arrêté.

Les inhibiteurs spécifiques de SGLT2 en développement clinique

Dapagliflozine

La dapagliflozine (Bristol-Myers Squibb), en co-développement avec AstraZeneca depuis janvier 2007, est l'inhibiteur sélectif de SGLT2 dont le développement clinique est le plus avancé. Les études de pharmacocinétique et pharmacodynamie ont été réalisées chez des sujets volontaires sains et chez des sujets ayant un DT2, en dose unique et après administration répétée. Chez les volontaires sains, à la dose progressivement ascendante de 2,5 à 500 mg en prise unique, la demi-vie moyenne (\pm écart-type) était de $17,3 \pm 19,8$ heures en administration à jeun et de $18,3 \pm 15,9$ heures en administration 5 min après un petit déjeuner hyperlipidique ; lors de la prise à jeun, la concentration maximale moyenne observée était plus élevée ($2\,510$ ng/ml vs $1\,532$ ng/ml) et atteinte plus rapidement (t_{max} médian : 1,5 h vs 4 h), mais sans effet notable sur l'aire sous la courbe moyenne ($13,34$ ng.h/ml vs $12,46$ ng.h/ml) [17]. L'administration répétée pendant 14 jours d'une dose journalière unique de 2,5 à 100 mg, à jeun, a montré des résultats consistants avec les précédents : à J14, t_{max} médian de 1,0 h et demi-vie moyenne de 14,3 h ; la quantité moyenne de glucose urinaire excrété était similaire à J1 et à J14 pour les doses de 20 mg et 100 mg qui sont apparues être les doses efficaces [18]. Dans l'étude d'administration répétée chez les volontaires sains, conduite avec une alimentation contenant des apports fixes en calcium et en sodium, la tolérance clinique et biologique a été bonne, sans effet

apparent à J14 sur l'excrétion urinaire des marqueurs étudiés (calcium, magnésium, sodium, potassium, phosphate, chlore, acide urique, oxalate, citrate, protéines, albumine, osmolarité, déoxyuridine télomères, N-acétyl-D-glucosaminidase et β 2-microglobuline) [18].

Une étude a été conduite chez 47 patients obèses, ayant un DT2, naïfs de tout traitement ou traités depuis au moins 4 semaines par une dose stable de metformine, soumis à un régime contrôlé (2 200 Kcal/j, dont 60 à 70 % en glucides et lipides mono-insaturés, 15 à 20 % en protéines ; 1 g de phosphate, 1,3 g de calcium, 6 g de chlorure de sodium). Ils ont été randomisés, en double aveugle, à la dapagliflozine (5, 25 ou 100 mg/j) ou au placebo. L'IMC initial moyen était de $31,8$ à $33,9$ kg/m² et le taux d'HbA1c moyen de 7,0 à 7,5 % selon les groupes. Les données pharmacocinétiques ont montré que l'exposition à la dapagliflozine est dose-dépendante. La quantité moyenne de glucose urinaire excrété en 24 h après la première dose a été de 45,2 g, 75,3 g et 81,3 g, pour les doses de 5, 25 et 100 mg/j respectivement, sans modification notable après 14 jours d'administration (environ 35 g, 68 g et 66 g respectivement) (figure 3). Après la première dose, une inhibition de la réabsorption du glucose, dose dépendante (de 20 à 36 %) était observée, qui s'accroissait à J14 pour les doses répétées de 25 et 100 mg/j (41 % et 44 % respectivement) (figure 4). En parallèle, une diminution significative, dose-dépendante, de la glycémie à jeun, était observée vs J0 (réduction de -14,5 %, -17,3 % et -21,9 % pour les doses de 5, 25 et 100 mg/j respectivement vs -6,3 pour le placebo), ainsi que de la glycémie post-charge glucosée lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale – HGPO (réduction, vs J0, de l'aire sous la courbe de glycémie post-charge de -19,2 %, -22,9 % et -18,8 % pour les doses de 5, 25 et 100 mg/j respectivement vs -5,7 % pour le placebo), sans modifications notables du poids corporel, du volume urinaire ou de l'excrétion urinaire du sodium. La tolérance clinique est apparue bonne, les effets indésirables les plus fréquents, d'intensité modérée, étaient de type gastro-intestinaux chez les patients traités par la metformine [19]. Une étude multicentrique de phase 2 a comparé l'efficacité et la sécurité d'uti-

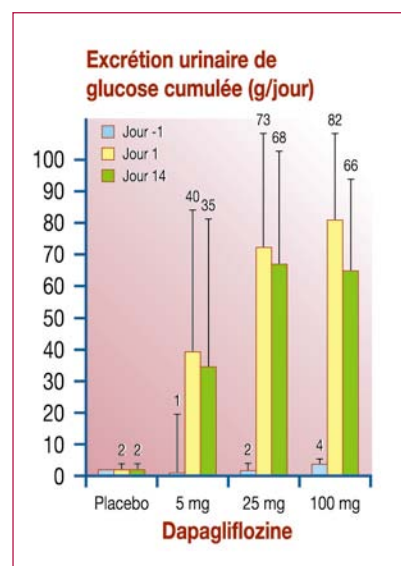


Figure 3 : Excrétion urinaire de glucose moyenne cumulée après administration orale de dapagliflozine ou de placebo, en prise unique quotidienne pendant 14 jours chez des patients ayant un diabète de type 2 [d'après 19].

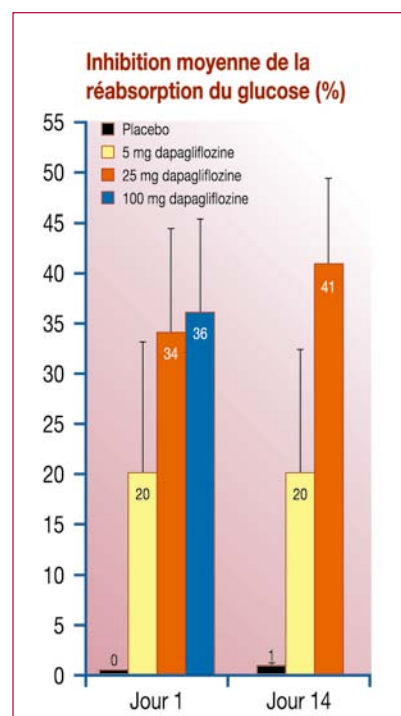


Figure 4 : Pourcentage moyen d'inhibition de la réabsorption rénale du glucose à J1 et à J14, vs J-1, après administration orale de dapagliflozine ou de placebo, en prise unique quotidienne pendant 14 jours chez des patients ayant un diabète de type 2 [d'après 19].

lisation de cinq doses de dapagliflozine, en monothérapie, vs metformine et vs placebo, administrés en double aveugle, pendant 12 semaines (S) à des patients ayant un DT2, naïf de tout traitement antidiabétique [20]. Au total, 389 patients DT2 ont été recrutés et randomisés, après 2 semaines de régime et activité physique, en groupes parallèles, à la dapagliflozine (une prise journalière de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 50 mg), à la metformine XR (titration forcée à 1 500 mg) ou au placebo. À l'inclusion, l'âge moyen était de 55 ans environ, l'IMC moyen de 32 kg/m² environ, le taux d'HbA1c moyen de 7,6 à 8,0 % selon les groupes. L'étude a été terminée par 348 patients ; les principales raisons de sortie d'étude ont été le retrait du consentement (12 des 41 sorties d'étude), des événements indésirables (un patient dans le groupe dapagliflozine 2,5 mg, trois dans le groupe dapagliflozine 10 mg, deux dans le groupe dapagliflozine 20 mg, deux dans le groupe dapagliflozine 50 mg, un dans le groupe metformine XR et un dans le groupe placebo) et une efficacité insuffisante (trois patients dans le groupe placebo et un dans le groupe dapagliflozine 5 mg).

Le critère de jugement principal, le taux d'HbA1c à 12 semaines (S12), a significativement diminué dans tous les groupes dapagliflozine (baisse ajustée sur le taux à l'inclusion de -0,55 % à -0,90 %) sans relation effet dose, vs -0,73 % (metformine XR) et -0,18 % (placebo) (figure 5). La proportion de patients atteignant l'objectif d'HbA1c < 7 % était de 40 à 59 % (dapagliflozine), vs 54 % (metformine XR) et 32 % (placebo). La glycémie à jeun diminuait dès S1 dans tous les groupes dapagliflozine, et la diminution à S12, dose dépendante, était significative pour les doses de 5 à 50 mg/j vs placebo. À S12, la diminution de l'aire sous la courbe des glycémies postprandiales suivant une charge orale glucosée de 75 g (HGPO) était supérieure sous dapagliflozine (-7 053 à -10 149 mg.min/dl selon les doses, mais sans effet dose évident) vs celles sous metformine XR (-5 891 mg.min/dl) et sous placebo (-3 182 mg.min/dl).

L'excrétion urinaire de glucose était augmentée dans tous les groupes dapagliflozine, atteignant 51,8 à 85,0 g/j selon

la dose à S12, vs 5,8 à 10,9 g/j à l'inclusion (à S12 : metformine XR = 5,6 g/j et placebo = 5,7 g/j). La variation moyenne ajustée du rapport glucose/créatinine urinaire dès 24 h à S12 était de +32 à +65 g/g vs -0,2 g/g pour le groupe placebo ($p < 0,001$ pour chaque dose vs placebo). Une réduction pondérale était observée à S12 pour tous les groupes, la réduction moyenne à S12 était de -2,5 à -3,4 % (groupes dapagliflozine), vs -1,7 % (metformine XR) et -1,2 % (placebo), correspondant à une réduction moyenne sous dapagliflozine de -1,3 à -2,0 kg vs placebo. La proportion de patients ayant perdu plus de 5 % de leur poids initial à S12 était plus importante sous dapagliflozine (15,3 % à 29,1 % selon la dose) que sous metformine XR (16,1 %) ou sous placebo (7,7 %). Le tour de taille était également réduit, de -1,6 % à -3,5 % (groupes dapagliflozine), de -2,2 % (metformine XR) et de -1,2 % (placebo). L'appétit (évalué par échelle visuelle analogique) n'était pas modifié. La tolérance a été comparable dans tous les groupes, sans effets indésirables graves. Des symptômes hypoglycémiques ont été rapportés chez 6 à 10 % des patients traités par la dapagliflozine, sans relation avec la dose vs 9 % (met-

formine XR) et 4 % (placebo). Aucune hypoglycémie confirmée (< 0,50 g/l) n'a été constatée. L'événement indésirable le plus fréquemment rapporté sous dapagliflozine était des infections urinaires, chez 5 à 12 % des patients des groupes dapagliflozine, sans effet dose patent, vs 9 % (metformine XR) et 6 % (placebo) ; des infections génitales sont survenues chez 2 à 7 % des patients traités par la dapagliflozine, 2 % de ceux traités par metformine XR et aucune dans le groupe placebo. Des effets indésirables à type de polyurie/pollakiurie diurne ont été rapportés par quatre (1,4 %) des patients sous dapagliflozine. Une baisse de 2,6 à 6,4 mm Hg de la pression artérielle (PA) systolique a été observée sous dapagliflozine, sans relation évidente avec la dose, et sans modifications consistantes de la PA diastolique et de la fréquence cardiaque.

L'effet diurétique de la dapagliflozine est apparu modéré (à S12, augmentation modérée, dose dépendante, du volume urinaire de 24 h, de +107 ml (2,5 mg) à +470 ml (50 mg) au-dessus du volume à l'inclusion de 1,8 à 2,2 l, correspondant à une augmentation moyenne de 0,3 à 1,5 mictions par jour). Une augmenta-

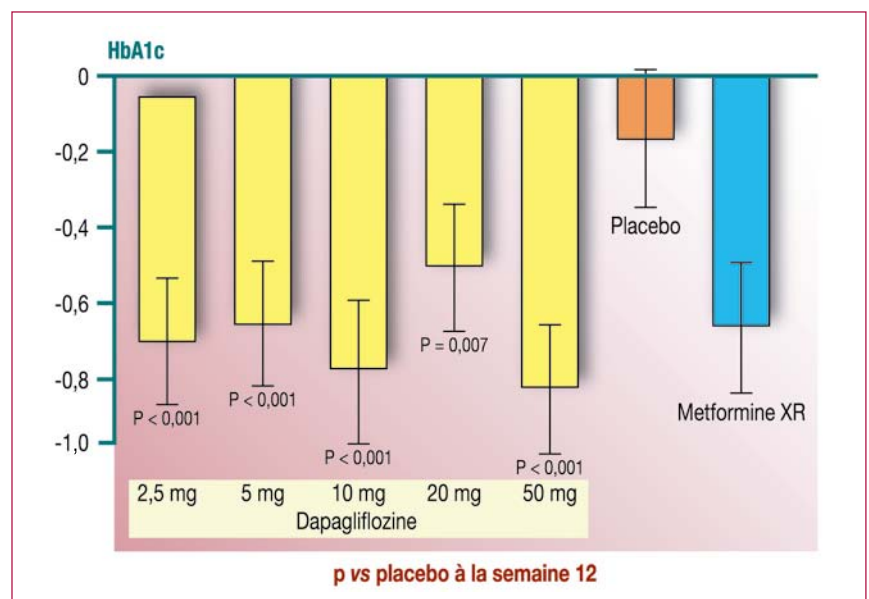


Figure 5 : Baisse du taux moyen d'HbA1c, vs taux moyen ajusté à l'inclusion, à l'issue de 12 semaines de traitement par dapagliflozine, metformine XR et placebo, chez des patients diabétiques obèses ayant un diabète de type 2, naïfs de tout traitement antidiabétique avant l'inclusion dans l'étude [d'après 20].

tion modérée de l'hématocrite (de 1,5 à 2,9 %), dose dépendante, a également été constatée, ainsi qu'une augmentation modérée de l'urée sanguine (augmentation moyenne du rapport urée/créatinine plasmatique de 10,4 à 18,3 % à S12 vs inclusion), sans modification de la créatininémie. Aucun signe de déshydratation n'a été observé. Tous ces paramètres étaient revenus aux valeurs d'inclusion à l'issue des 4 semaines de suivi post-étude. Le débit de filtration glomérulaire, calculé par l'équation de la MDRD (*Modification of diet and renal disease*) ne montrait pas de modifications cliniquement pertinentes, alors qu'une diminution modérée de la clairance de la créatinine de 24 h était constatée dans tous les groupes. Une augmentation modérée (d'environ 0,1 meq/l au-dessus de la moyenne de 1,7 meq/l à l'inclusion) du magnésium sérique, et une diminution, quantitativement plus importante, de l'uricémie (1,0 mg/dl au-dessous de la moyenne de 5,5 mg/dl à l'inclusion) ont été observées, disparaissant à l'arrêt de la dapagliflozine. La phosphatémie (phosphore inactif) augmentait de manière dose dépendante pour les doses > 5 mg (de -0,01 à +0,24 mg/dl par rapport à la moyenne de 3,6 à 3,8 mg/dl à l'inclusion), non significative vs placebo (+0,08 mg/dl). Les concentrations sériques de calcium, potassium et sodium ne présentaient pas de modifications cliniquement pertinentes par rapport à l'inclusion. Les marqueurs sériques de la synthèse de la vitamine D, 25-hydroxycholecalciférol et 1-25 dihydroxy-cholecalciférol (vitamine D), n'étaient pas modifiés. Les variations moyennes du rapport calcium/créatinine urinaire des 24 h étaient comparables à celle du groupe placebo, sans modification de la calciurie des 24 h. Des élévations modérées de la concentration moyenne de parathormone (PTH) ont été notées (de l'ordre de +0,6 à +7,0 pg/ml au-dessus de la valeur moyenne à l'inclusion de 31,1 à 35,0 pg/ml), généralement plus importantes que l'augmentation moyenne de 0,8 pg/ml constatée sous placebo. Les concentrations des lipides plasmatiques à jeun ne se sont pas modifiées.

D'autres études de tolérance (interaction avec le valsartan ou la simvastatine, effet sur l'espace QT, insuffisance rénale...)

sont terminées et de nombreuses études de pharmacodynamie (mécanisme d'action rénal, effet sur l'insulinosécrétion et la résistance à l'insuline) et d'efficacité (études de phase 2 et 3, en monothérapie, en association avec la metformine, le glimépiride, une glitazone ou l'insuline) sont en cours.

Remogliflozine

Si les effets de la remogliflozine étabonate (Kissei et GlaxoSmithKline), dans divers modèles expérimentaux et animaux ont été publiés [12, 13], ce n'est pas le cas chez l'homme. Une étude de pharmacodynamie et de tolérance (effets sur les concentrations sériques de sodium et de potassium) chez des volontaires sains, en administration orale concomitante avec un diurétique (furosémide ou hydrochlorothiazide) pendant 2 semaines est terminée mais ses résultats n'ont pas été communiqués.

AVE2268

AVE2268 (Sanofi-Aventis), un inhibiteur sélectif de SGLT2, administré par voie orale, est actuellement en phase 2 de développement clinique [21]. Une étude de recherche de dose (300 mg, 600 mg ou 1 200 mg, en administration orale quotidienne ou biquotidienne pendant 4 semaines), chez des DT2 insuffisamment contrôlés par la metformine (> 1,5 g/j depuis au moins 3 mois, HbA1c > 7,0 % et < 9 %) est terminée. Aucune donnée préclinique ou clinique n'a encore été publiée.

BI-10773

BI-10773 (Boehringer-Ingelheim) est en développement clinique de phase 2 chez les patients DT2. Une étude de recherche de dose de 4 semaines chez le DT2 est terminée. Deux autres études sont en cours : une étude de 12 semaines en monothérapie (5 mg, 10 mg et 25 mg, en prise unique quotidienne) vs metformine, et une étude en *add-on* à la metformine vs sitagliptine chez des DT2 insuffisamment contrôlés par la metformine.

BI-44847

Une étude de tolérance de 4 semaines est terminée avec BI-44847 (Boehringer-Ingelheim), 100 mg, 400 mg ou 800 mg par jour en deux

prises quotidiennes vs placebo, chez des DT2 adultes traités par régime ou par un ou deux antidiabétiques oraux (autres que glitazones).

TA-7284

Une étude de pharmacocinétique, pharmacodynamie et de tolérance de 14 jours est en cours avec TA-7284 (Mitsubishi Tanabe), aux doses de 25 mg, 100 mg, 200 mg et 400 mg en monoprise quotidienne, vs placebo, chez des patients DT2.

ISIS-SGLT2Rx

ISIS-SGLT2Rx (ISIS Pharmaceuticals), est un oligonucléotide antisense composé de 12 séquences de nucléotides, utilisable par voie injectable, inhibant sélectivement l'expression de l'ARN messager de SGLT2 au niveau des cellules épithéliales du tubule proximal, sans effet sur le gène de SGLT1. Il est actuellement en développement clinique préliminaire (phase 1 de recherche de dose et de pharmacocinétique chez des volontaires sains). Les études précliniques en administration hebdomadaire dans des modèles de rats diabétiques ont montré une réduction de 80 % des taux de SGLT2 rénal, résultant en une augmentation significative de l'excrétion urinaire du glucose et une diminution marquée de la glycémie, sans hypoglycémies, ainsi qu'après 6 mois d'administration, une réduction de la formation de cataracte et de la détérioration cellulaire des îlots pancréatiques et des glomérules rénaux, sans effets aux niveaux intestinal, hépatique ou cardiaque [22, 23]. Une formulation orale est à l'étude.

Inhibition de SGLT2 dans le diabète de type 2 : les questions qui se posent

Hormis les habituelles questions posées pour un nouvel antidiabétique, le développement clinique de phase 3 et/ou des études spécifiques avec cette nouvelle classe des inhibiteurs de SGLT2, vont devoir répondre, ou apporter des éléments de réponses, à un certain nombre de questions qui se posent vis-à-vis de leur utilisation à long terme.

- Sécurité rénale à moyen/long terme, notamment en association avec les diurétiques. Des études complémentaires histologiques sont également nécessaires pour déterminer si l'augmentation de la glycosurie n'induit pas au long cours des altérations structurales des cellules tubulaires rénales avec un remodelage de type hypertrophique et/ou une inflammation chronique qui pourrait s'avérer délétère.
- Risque de déséquilibre électrolytique : excrétion urinaire du sodium, potassium, phosphore et risque de déshydratation (particulièrement chez les sujets âgés et/ou par fortes chaleurs).
- Effets, éventuellement bénéfiques, chez les patients ayant, ou à risque, d'insuffisance cardiaque.
- Effets à long terme sur le métabolisme osseux et la densité osseuse, conséquences possibles d'une diminution de la réabsorption tubulaire et/ou d'une excrétion urinaire augmentée de calcium, voire d'une hyperparathyroïdie secondaire.
- Effets à long terme sur l'hyperfiltration glomérulaire (réduction, comme suggéré par Han *et al.* sur la base des études chez le rat [10]), sur la pression artérielle.
- Effets sur le poids : effet immédiat sur la diurèse et la perte énergétique

qui accompagne l'excrétion urinaire du glucose augmentée vs effets sur la masse grasse (études de composition corporelle) ; éventuel effet de rebond pondéral à l'arrêt du traitement. La littérature vétérinaire suggère que l'administration prolongée de la phlorizine induit une lipolyse chez la vache durant la lactation allaitante [24] ; d'autre part, chez le rat obèse, la dapagliflozine induit une réduction de l'adiposité [25].

- Effets cliniques et/ou confort d'utilisation en cas de maladies rénales, vésicales ou d'adénome de la prostate : conséquences de la polyurie/polydipsie, de l'augmentation du nombre de mictions diurnes (et éventuellement nocturnes, avec un risque accru de chutes chez le sujet âgé) et risque infectieux.

- Signification et conséquences des infections urinaires et/ou génitales récurrentes qui semblent plus fréquentes au vu des essais cliniques menés à court terme.

Certaines des réponses devront être incluses dans le dossier d'enregistrement de la dapagliflozine soumis à la FDA (*Food and Drugs Administration*) lors du dépôt de ce dossier aux États-Unis [26].

Conflits d'intérêt

Les auteurs ont perçu des honoraires en tant que consultant pour les Laboratoires Bristol-Myers Squibb qui développent un inhibiteur de SGLT2. Aucune firme pharmaceutique n'a été impliquée, ni n'est intervenue, dans la rédaction de cet article.

Références

- [1] Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007;261:32-43.
- [2] Jabbour SA, Goldstein BJ. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes. *Int J Clin Pract* 2008;62:1279-84.
- [3] Isaji M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8:285-92.
- [4] Van den Heuvel LP, Assink K, Willemsen M, Monnens L. Autosomal recessive renal glucosuria attributable to a mutation in the sodium glucose cotransporter (SGLT2). *Hum Genet* 2002;111:544-7.
- [5] Magen D, Sprecher E, Zelikovic I, Skorecki K. A novel missense mutation in SLC5A2 encoding SGLT2 underlies autosomal-recessive renal glucosuria and aminoaciduria. *Kidney Int* 2005;67:34-41.
- [6] Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:31-8.
- [7] Dudash J Jr, Zhang X, Zeck RE, et al. Glycosylated dihydrochalcones as potent and selective sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2004;14:5121-5.
- [8] Oku A, Ueta K, Arakawa K, et al. T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes* 1999;48:1794-800.
- [9] Harrington WW, Milliken NO, Binz JG, et al. Evidence for sustained metabolic effects in Zucker diabetic fatty rats treated with sergliflozin (GW869682), a sodium-dependent glucose transporter 2 antagonist. *Diabetologia* 2007;50(Suppl.1):S317 [Abstract PS767].
- [10] Han S, Hagan DL, Taylor JR, et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes* 2008;57:1723-9.
- [11] 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;51:1145-9.
- [12] Fujimori Y, Katsuno K, Nakashima I, et al. Remogliflozin etabonate, a novel category of selective low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;327:268-76.
- [13] Harrington WW, Milliken NO, Binz JG, et al. Remogliflozin etabonate, a potent and selec-

Les points essentiels

- Le rein joue un rôle central dans le métabolisme du glucose et la régulation de la glycémie.
- Le cotransporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2) rénal a un rôle clé dans le transport actif du glucose en régulant la réabsorption rénale du glucose.
- L'inhibition spécifique de SGLT2 représente donc une cible pharmacologique potentielle pour le traitement du diabète.
- Dans les modèles animaux, les études conduites avec des inhibiteurs de SGLT2, montrent un effet antidiabétique avec une augmentation de l'excrétion urinaire du glucose, une diminution de la glycémie à jeun et postprandiale, sans stimulation de la sécrétion d'insuline et donc sans hypoglycémie, une amélioration de l'insulinorésistance et/ou une diminution de l'insulinorésistance.
- Plusieurs inhibiteurs spécifiques de SGLT2 sont actuellement en développement clinique (phases 2/3). Les résultats rapportés confirment, à court terme (12 semaines au maximum, actuellement), les effets sur l'homéostasie glucidique observés dans les modèles animaux, s'accompagnant d'une perte de poids.
- Des études cliniques prolongées, ainsi que des études ciblées spécifiques, sont nécessaires, afin de répondre aux interrogations concernant la tolérance clinique et les éventuelles modifications métaboliques et/ou structurales, potentiellement délétères, susceptibles d'apparaître en utilisation à long terme de ces traitements.

tive sodium-dependent glucose transporter 2 antagonist, produced sustained metabolic effects in Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes* 2008;57(Suppl.1):A157-158 [Abstract 529-P].

[14] Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y, et al. Sertgliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:323-30.

[15] Hussey EK, Clark RV, Amin DM, et al. Early clinical studies to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of sertgliflozin, a novel inhibitor of renal glucose reabsorption, in healthy volunteers and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2007;56(Suppl.1):A49 [Abstract 189-OR].

[16] Hussey EK, Dobbins RL, Stolz RR, et al. A double-blind randomized repeat dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of three times daily dosing of sertgliflozin, a novel inhibitor of renal glucose reabsorption, in healthy overweight and obese subjects. *Diabetes* 2007;56(Suppl.1):A131 [Abstract 491-P].

[17] Li L, Komoroski B, Boulton D, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dapagliflozin (BMS-512148), a selective SGLT2 inhibitor, in an ascending, placebo-controlled, single-dose study in healthy adult subjects. *Diabetologia* 2007;50(Suppl.1):S315 [Abstract PS764].

[18] Boulton D, Komoroski B, Brenner E, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dapagliflozin (BMS-512148) in an ascending, placebo-controlled, multiple-dose study in healthy adult participants. *Diabetologia* 2007;50(Suppl.1):S316 [Abstract PS765].

[19] Komoroski BJ, Brenner E, Li L, et al. Dapagliflozin (BMS-512148), a selective SGLT2 inhibitor, inhibits glucose reabsorption and reduces fasting glucose in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2007;50(Suppl.1):S315 [Abstract PS763].

[20] List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:650-7.

[21] Diabetes Market Forecast to 2013. Cutting Edge Information Report (TA221). December 2008. www.cuttingedgeinfo.com

[22] Wancewicz EV, Siwkowski A, Meibohm B, et al. Long term safety and efficacy of ISIS 388626, an optimized SGLT2 antisense inhibitor, in multiple diabetic and euglycemic species. *Diabetes* 2008;57(Suppl.1):A96 [Abstract 334-OR].

[23] ISIS Pharmaceuticals, Inc. Isis initiates phase 1 clinical trial of SGLT2 antisense drug. February 5, 2009. www.isispharm.com

[24] Bradford BJ, Allen MS. Phlorizin induces lipolysis and alters meal patterns in both early- and late-lactation dairy cows. *J Dairy Sci* 2007;90:1810-5.

[25] Devenney J, Harvey S, Rooney S, et al. The effect of dapagliflozin, a highly selective SGLT2 inhibitor, on body weight in diet-induced obese rats. Obesity Society Annual Meeting 2007; 20-24 October 2007, New Orleans [Abstract 384-P].

[26] Food and Drugs Administration. Diabetes mellitus: Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. March 2009. <http://www.fda.gov/cder/guidance/8576f1.pdf>