

Place des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du patient diabétique de type 2

Positioning SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes

A.-J. Scheen

Université de Liège, Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, et Unité de pharmacologie clinique, Département de médecine, CHU Liège, Belgique.

Résumé

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ; gliflozines) agissent en forçant une glucosurie. Ils améliorent le contrôle glycémique tout en exerçant d'autres effets métaboliques et hémodynamiques potentiellement favorables. L'empagliflozine (EMPA-REG OUTCOME) et la canagliflozine (CANVAS) ont démontré une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des événements rénaux chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. La dapagliflozine (effets favorables préliminaires dans le registre observationnel CVD-REAL) est actuellement évaluée dans l'essai DECLARE-TIMI 58. Les gliflozines sont positionnées en combinaison avec la metformine ou un sulfamide, en triple thérapie orale, ou en association avec l'insuline basale dans les dernières recommandations internationales. Les gliflozines doivent sans doute occuper une place préférentielle chez les patients avec maladie cardiovasculaire établie, à risque d'insuffisance cardiaque et/ou avec insuffisance rénale légère. Leur utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale plus sévère et d'infections uro-génitales récidivantes. Non encore commercialisés en France, les iSGLT2 n'ont pas pu être inclus dans la prise de position de la Société francophone du diabète (SFD) 2017. Cet article analyse leurs divers positionnements potentiels et préférentiels au vu des données de la médecine factuelle et de l'expérience clinique des pays francophones où ils sont déjà disponibles.

Mots-clés : Antidiabétiques oraux – gliflozine – inhibiteur des SGLT2 – insuffisance cardiaque – protection cardiovasculaire – protection rénale.

Summary

Sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors (SGLT2i; gliflozins) exert their glucose-lowering effect by enhancing glucosuria. Beyond improving glucose control, they are associated with other metabolic and haemodynamic effects that are potentially beneficial. Empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME) and canagliflozin (CANVAS) have shown significant reductions in major cardiovascular events, hospitalisation for heart failure and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk. Dapagliflozin (preliminary positive effects reported in the observational CVD-REAL registry) is currently evaluated in the DECLARE-TIMI 58 cardiovascular outcome trial. Gliflozins may be used in combination with metformin or a sulphonylurea, in triple oral therapy or in combination with basal insulin according to recent international guidelines. They should most probably be preferred in patients with established cardiovascular disease, at high risk of heart failure and/or with mild renal impairment. Their use is contra-indicated in case of more severe renal insufficiency and in patients with recurrent urinary or genital infections. As they are not commercialized in France yet, SGLT2i were not included in the position statement published by the French-speaking diabetes society (SFD) late 2017. This article analyses the different potential and preferential uses of SGLT2i according to recent data of evidence-based medicine and the clinical experience in French-speaking countries where they are already available.

Key-words: Cardiovascular protection – gliflozin – heart failure – renal protection – SGLT2 inhibitor – type 2 diabetes.

Correspondance

André Scheen
Département de médecine
CHU Sart Tilman (B35)
4000 Liège - Belgique
andre.scheen@chu.ulg.ac.be

Introduction

Le traitement du diabète de type 2 (DT2) peut désormais faire appel à une grande variété de médicaments anti-hyperglycémiant, et de nombreux progrès ont été réalisés dans la pharmacothérapie du DT2 au cours des dernières années [1, 2]. Néanmoins, dans toutes les recommandations, la metformine est proposée comme premier choix. Par contre, en cas d'échec de la metformine en monothérapie, diverses solutions peuvent être considérées en ajout à la metformine, sans véritable hiérarchie proposée jusqu'à présent. Une approche personnalisée en fonction des caractéristiques des patients et des médications est généralement mise en avant [3-6]. Parmi les antidiabétiques oraux (ADOs), sachant que les inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose, miglitol) sont relativement peu utilisés en dehors des pays asiatiques, les sulfamides hypoglycémiant (ou les glinides) sont concurrencés par la pioglitazone (mais retirée du marché en France), les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4, ou gliptines) et, plus récemment, les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2, ou gliflozines). Ces derniers ne sont cependant pas encore commercialisés en France. Ils n'ont donc pas pu être pris en compte dans la prise de position de la Société francophone du diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient DT2, publiée fin 2017 [6]. Pourtant, trois iSGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) sont déjà commercialisés dans plusieurs autres pays francophones, dont la Belgique, la Suisse et le Québec, comme dans la plupart des pays européens d'ailleurs (tableau I).

Les iSGLT2 ont un mécanisme d'action unique en inhibant la réabsorption du glucose au niveau tubulaire rénal (figure 1) [7]. Ainsi, ils améliorent le contrôle de la glycémie, à jeun et post-prandiale, en forçant une glucosurie et sans induire d'hypoglycémie. Comme cette action est indépendante de l'insuline, que ce soit la réserve insulino-sécrétoire ou la sensibilité des tissus à l'action de l'hormone, l'effet

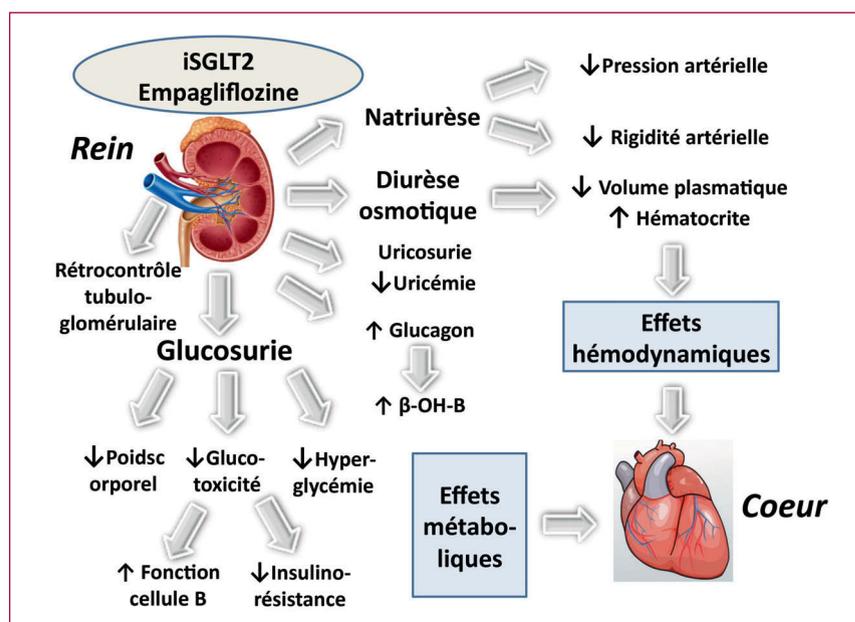
Tableau I. Inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 évalués dans des études cardiovasculaires et combinaisons fixes développées pour la pratique clinique.

DCI	Etude de sécurité cardiovasculaire	Nom commercial	Combinaison avec la metformine	Combinaison avec une gliptine
Canagliflozine	CANVAS	Invokana®	Invokamet®	ND
Dapagliflozine	DECLARE-TIMI 58	Forxiga®	Xigduo®	Qtern® (plus saxagliptine)
Empagliflozine	EMPA-REG OUTCOME	Jardiance®	Synjardy®	Glyxambi® (plus linagliptine)

DCI : dénomination commune internationale ; ND : non disponible.

anti-hyperglycémiant est remarquablement reproductible, quel que soit le phénotype du patient DT2 (peu – ou pas – de non-répondeurs), pourvu que la fonction rénale soit conservée. Par ailleurs, plus l'hyperglycémie est élevée, plus la glucosurie est importante et plus la réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) est marquée, ce qui est également appréciable [7, 8] ; cette différence est plus nette que celle observée avec les autres antidiabétiques, en particulier les iDPP-4. Par ailleurs, la glucosurie entraîne une perte calorique, ce qui provoque une certaine perte de poids (malgré le meilleur contrôle glycémique), à nouveau très reproductible d'une étude à l'autre, et une légère augmentation des concentrations

plasmatiques du β -hydroxybutyrate, considéré comme un meilleur substrat énergétique pour le myocarde et le rein. Il existe aussi une uricosurie, elle-même responsable d'une baisse de l'uricémie. Enfin, ces nouveaux médicaments provoquent également une natriurèse et une diurèse osmotique, avec, comme résultante, une diminution de la pression artérielle et de la surcharge volémique (figure 1) [8, 9]. La démonstration de la sécurité cardiovasculaire (CV) et, si possible, d'une protection vis-à-vis des principales complications CV est devenue une priorité pour les nouveaux traitements proposés pour la prise en charge du DT2 [10]. Les iSGLT2 ont acquis une notoriété évidente depuis les résultats du grand essai CV EMPA-REG



β -OH-B : bêta-hydroxybutyrate.

Figure 1. Effets métaboliques et hémodynamiques des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), au-delà de l'amélioration du contrôle glycémique.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8723428>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8723428>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)