

# Une nouvelle classe d'antihyperglycémiant: les inhibiteurs du SGLT2

**Jean-François Yale**, MD, FRCPC  
Endocrinologue  
Centre de nutrition McGill

**26 novembre 2013**

# Divulgations Jean-François Yale

- **Comité adviseur**

- **Sanofi-aventis, Merck, GSK, Eli Lilly, Bayer, Pfizer, Novo-Nordisk, Innodia, Lifescan, Roche, Novartis, BMS, Astra Zeneca**

- **Conférences**

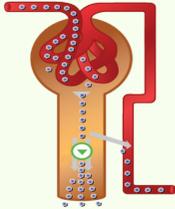
- **Sanofi-aventis, Merck, GSK, Eli Lilly, Bayer, Pfizer, Novo-Nordisk, Roche, Abbott, BMS, Astra Zeneca, Medtronic, Takeda**

- **Fonds de Recherche**

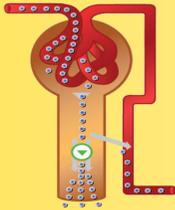
- **NIH, CIHR, Sanofi-Aventis, Pfizer, NovoNordisk, Merck, Novartis**

# EN BREF: INHIBITEURS DU SGLT2

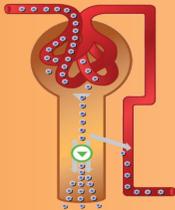
3



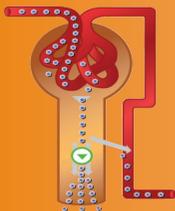
L'inhibition du SGLT2 chez les patients diabétiques entraîne une baisse de la réabsorption du glucose et une augmentation de la glycosurie.



La glycosurie entraîne une baisse de la glycémie sans hypoglycémie, une perte de poids par perte de calories, et une baisse de la tension artérielle.



La glycosurie peut causer une augmentation des infections génitales mycotiques, et peut entraîner des effets secondaires attribuables à une perte volémique.

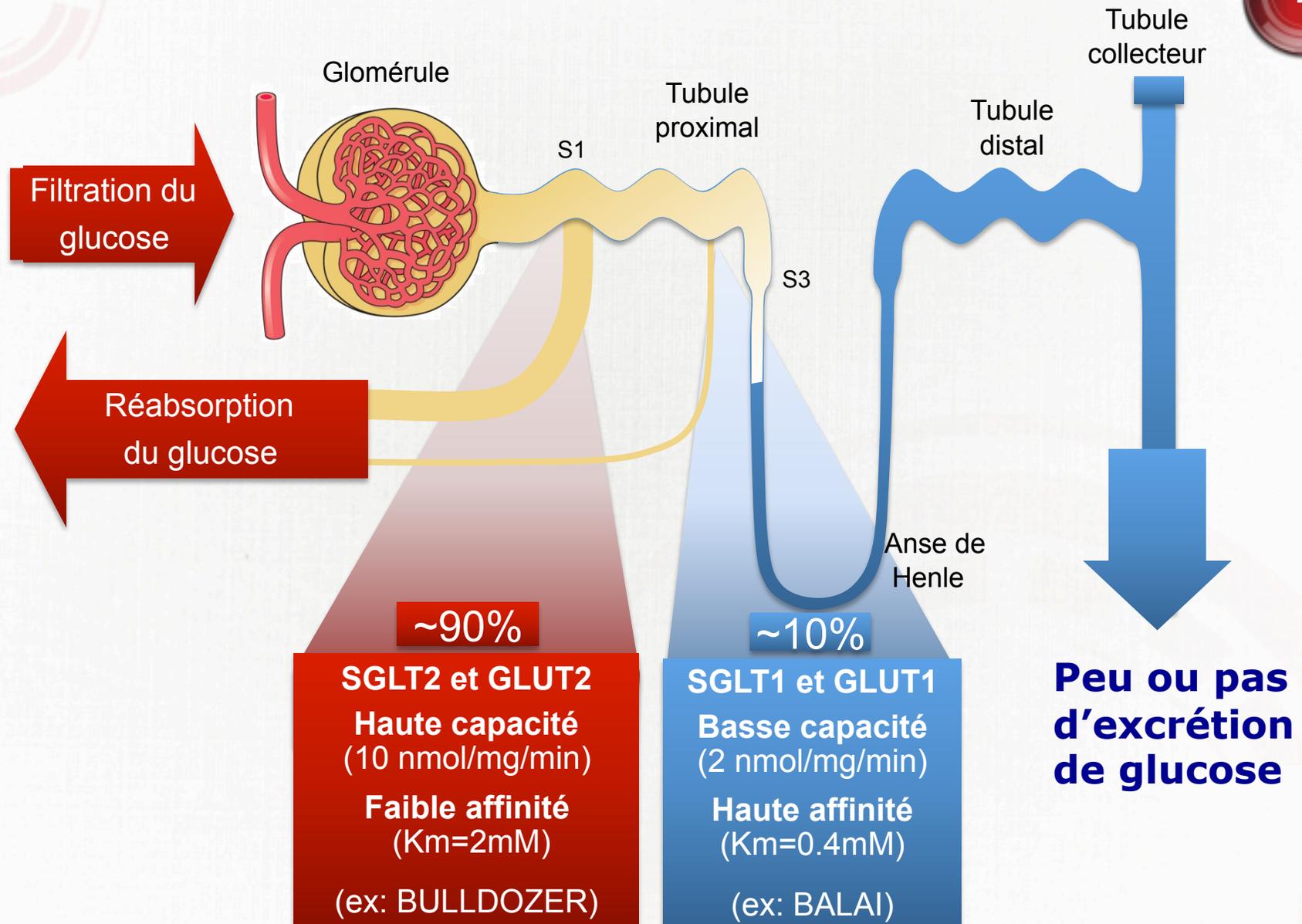


L'inhibition du SGLT2 constitue une nouvelle approche thérapeutique pour prendre en charge le diabète de type 2.

SGLT2 = (SODIUM/GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2)

# MÉCANISME D'ACTION DES INHIBITEURS du SGLT2

4



SGLT=Sodium/GLucose co-Transporter; GLUT=GLucose Transporter.

Abdul-Ghani MA, DeFronzo, RA. Endocr Pract. 2008;14(6):782-790. Bays H. Curr Med Res Opin. 2009;25(3):671-681.

MENU

# MÉCANISME D'ACTION DES INHIBITEURS du SGLT2

SGLT2 = SODIUM/GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2

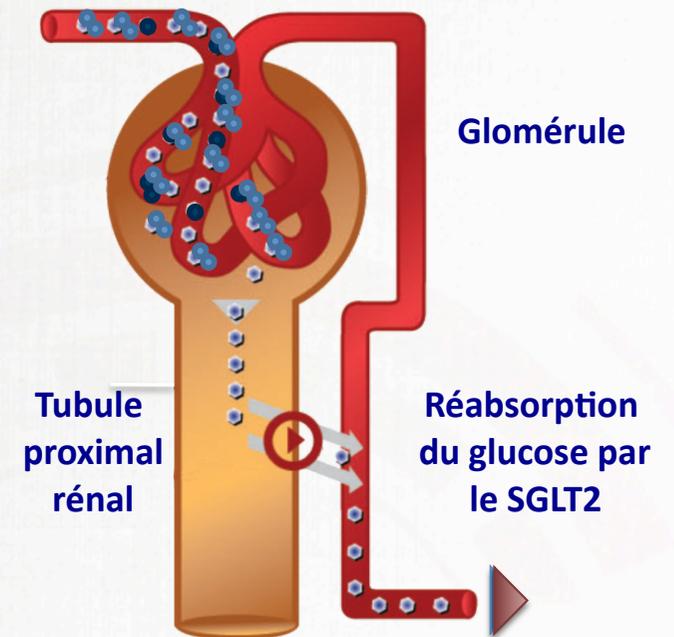
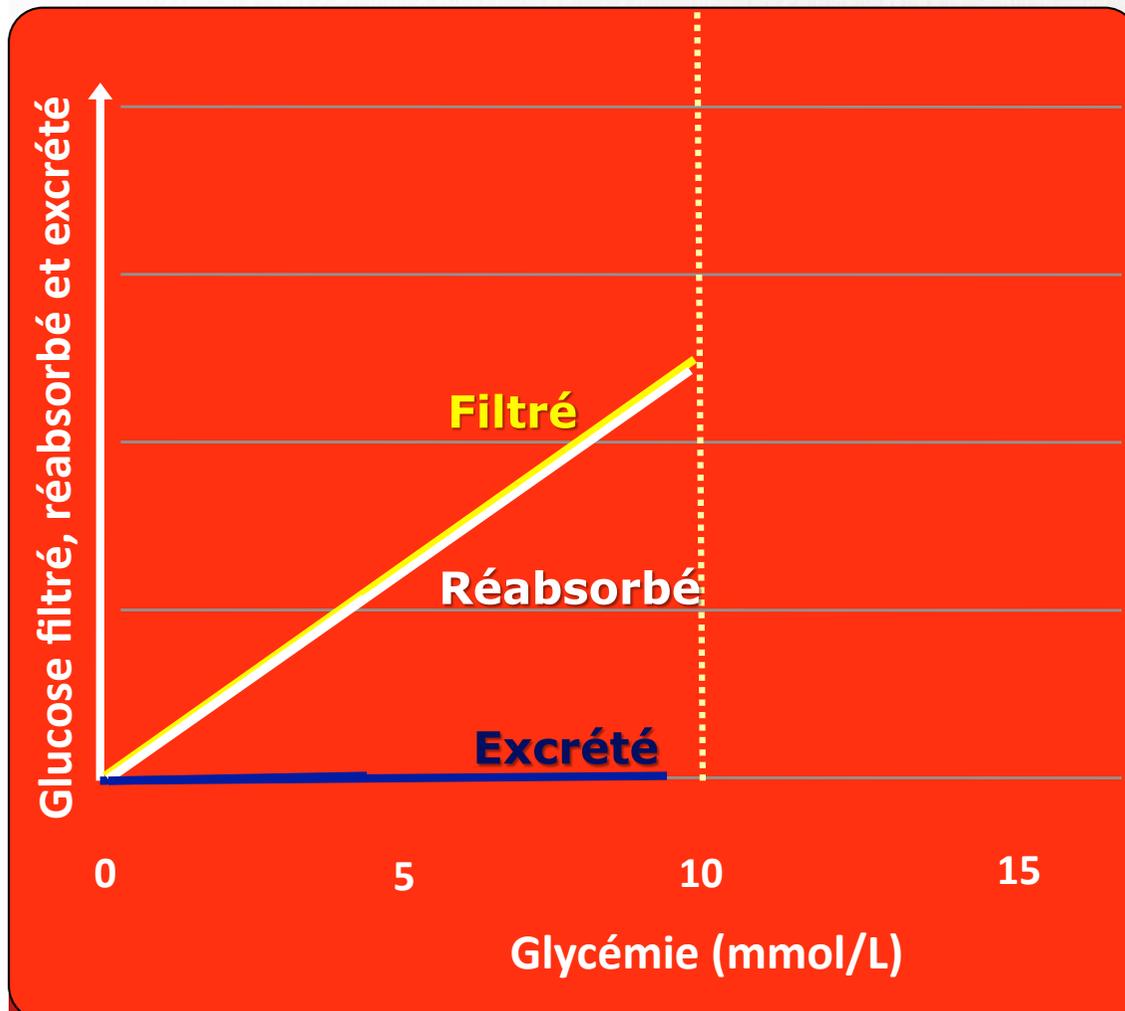
0

5

10

15

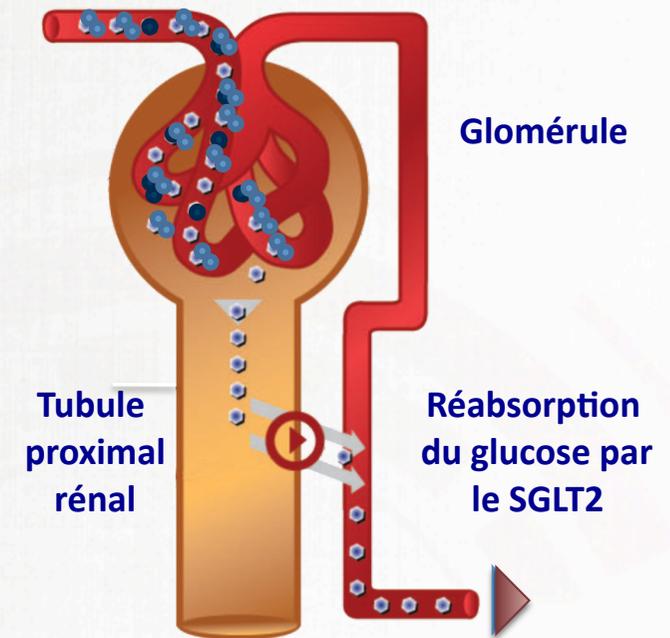
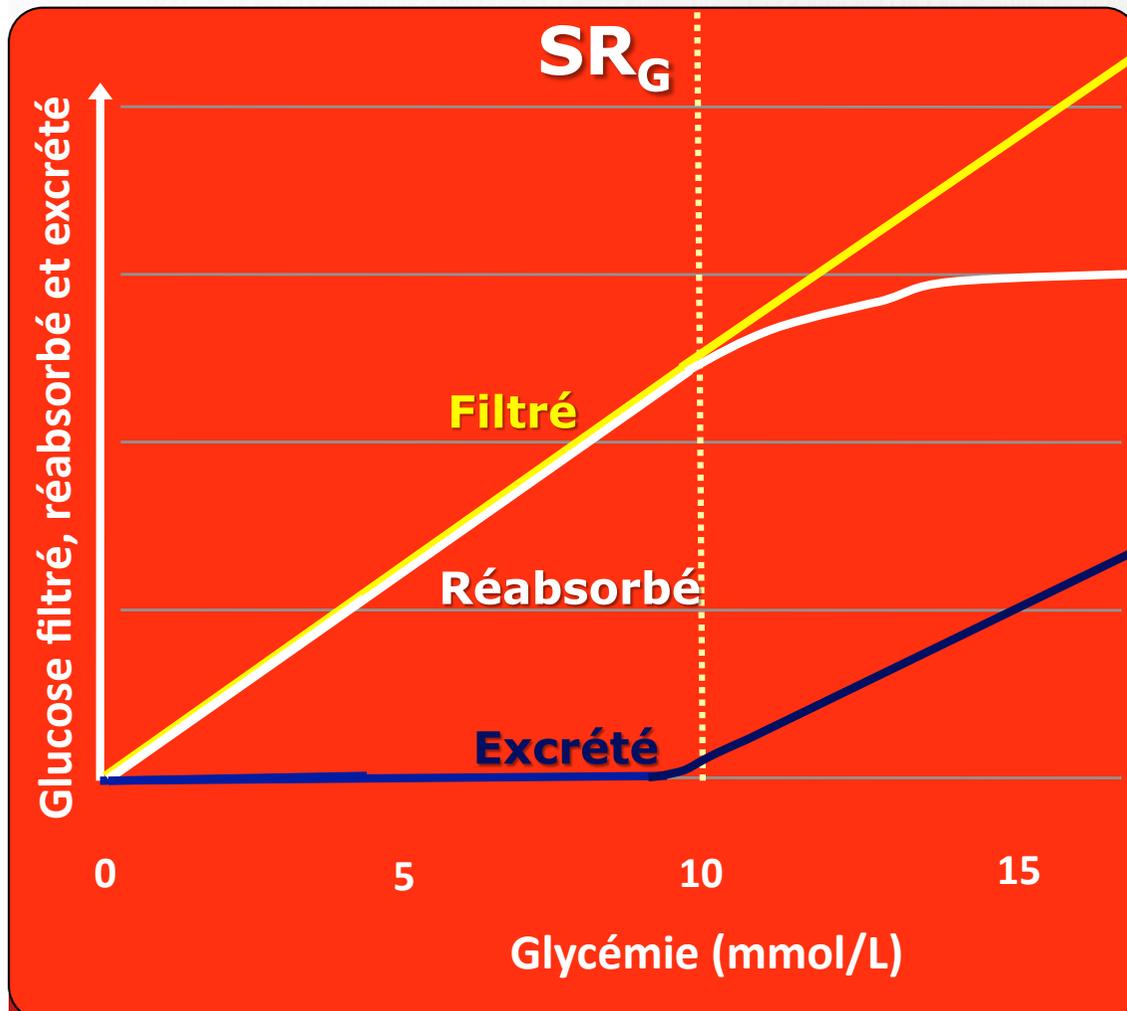
A des glycémies normales, le glucose filtré augmente avec la glycémie, puis est entièrement réabsorbé du tubule proximal par les transporteurs SGLT2: aucune glycosurie



D'après :

1. Chao EC et Henry RR. *Nature Reviews Drug Discovery* 2010;9:551-559.
2. DeFronzo RA, et al. *Diab Obes Metab* 2012;14:5-14.
3. Washburn WN. *J Med Chem* 2009;52:1785-1794.

Au-delà d'une certaine glycémie, appelée le seuil rénal du glucose ( $SR_G$ ), ce mécanisme de réabsorption devient saturé, et du glucose commence à être excrété dans l'urine: la glycosurie. Il s'agit d'un mécanisme de défense contre l'hyperglycémie.

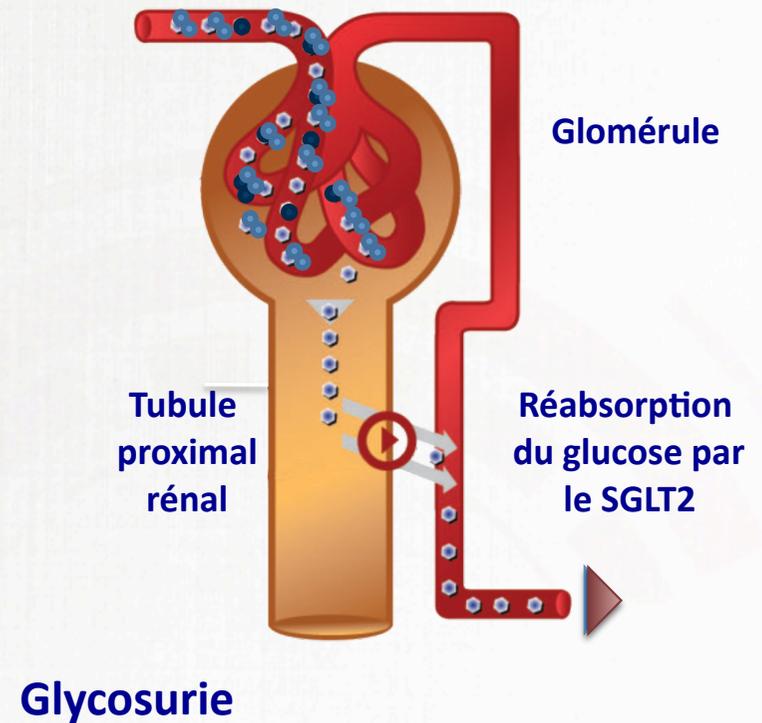
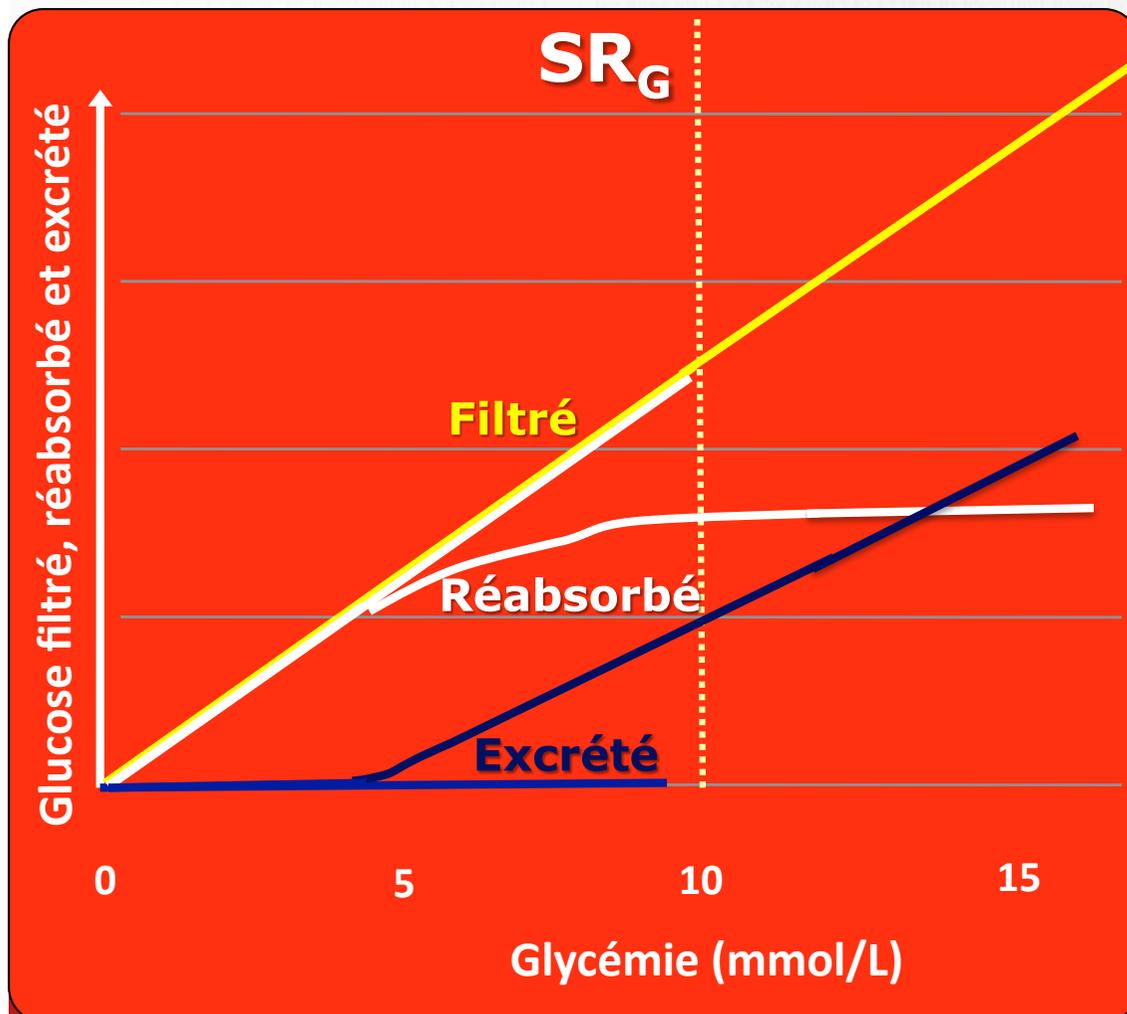


**Glycosurie**

D'après :

1. Chao EC et Henry RR. *Nature Reviews Drug Discovery* 2010;9:551-559.
2. DeFronzo RA, et al. *Diab Obes Metab* 2012;14:5-14.
3. Washburn WN. *J Med Chem* 2009;52:1785-1794.

L'inhibition du SGLT2 diminue la capacité du tubule rénal à réabsorber le glucose, entraînant une baisse du SRG et une glycosurie même à des glycémies normales ou peu élevées.

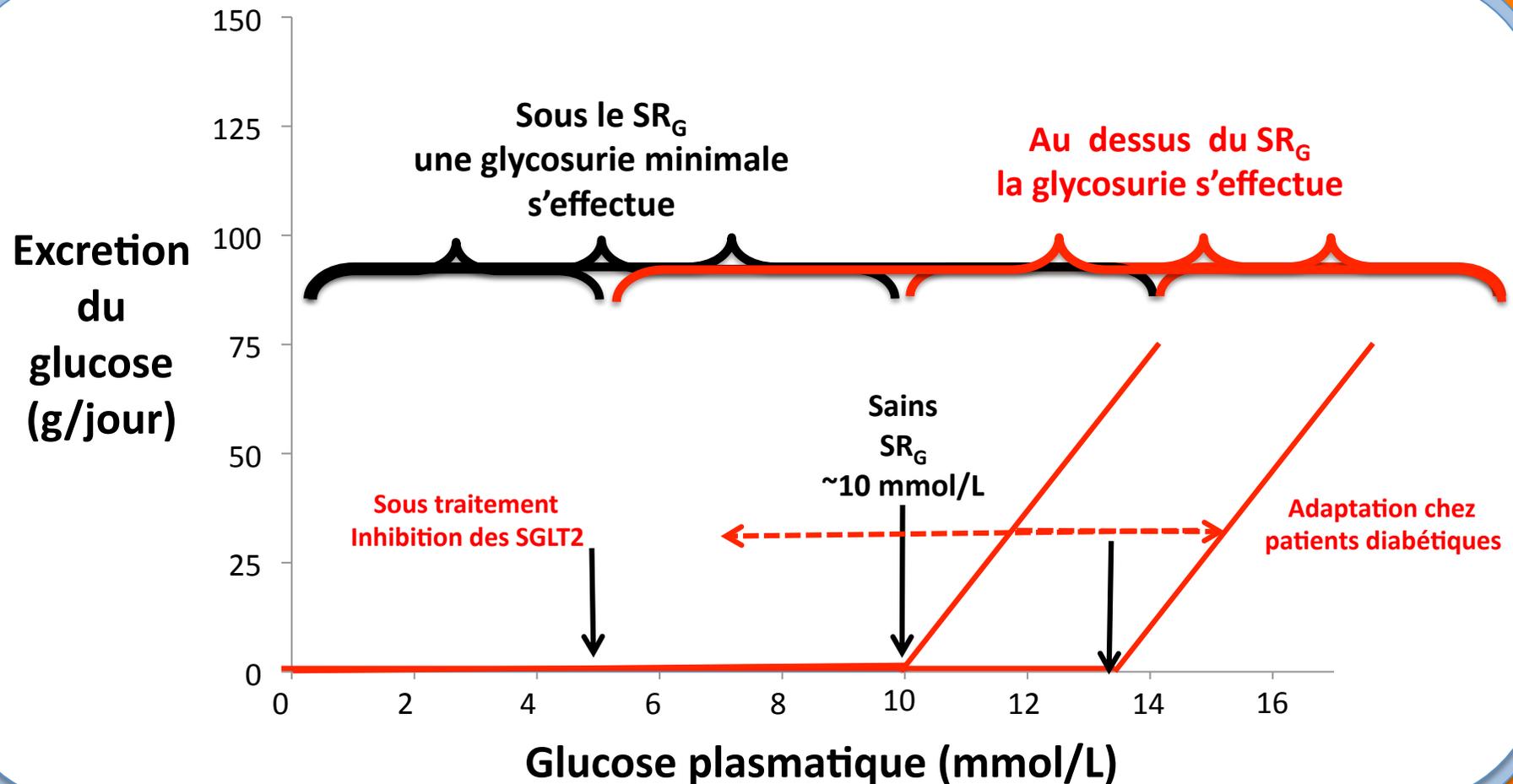


D'après :

1. Chao EC et Henry RR. *Nature Reviews Drug Discovery* 2010;9:551-559.
2. DeFronzo RA, et al. *Diab Obes Metab* 2012;14:5-14.
3. Washburn WN. *J Med Chem* 2009;52:1785-1794.

# Effets des inhibiteurs du SGLT2 sur le $SR_G$

9



Nair S & Wilding J. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:34-42.

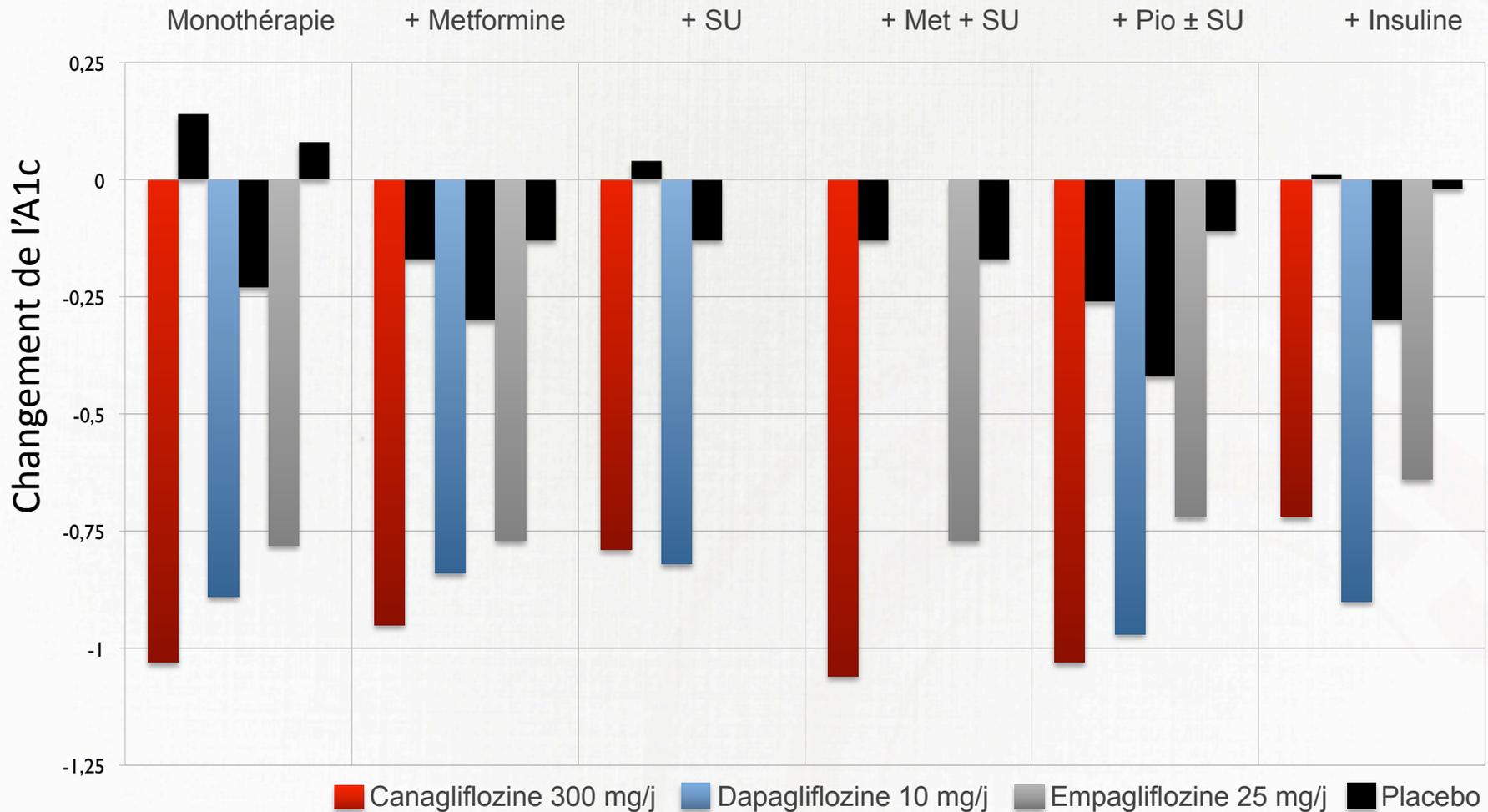
Polidori D, et al. American Diabetes Association Meeting, June 25-29, 2010, Orlando, Florida; Abstract 2186-P0

MENU

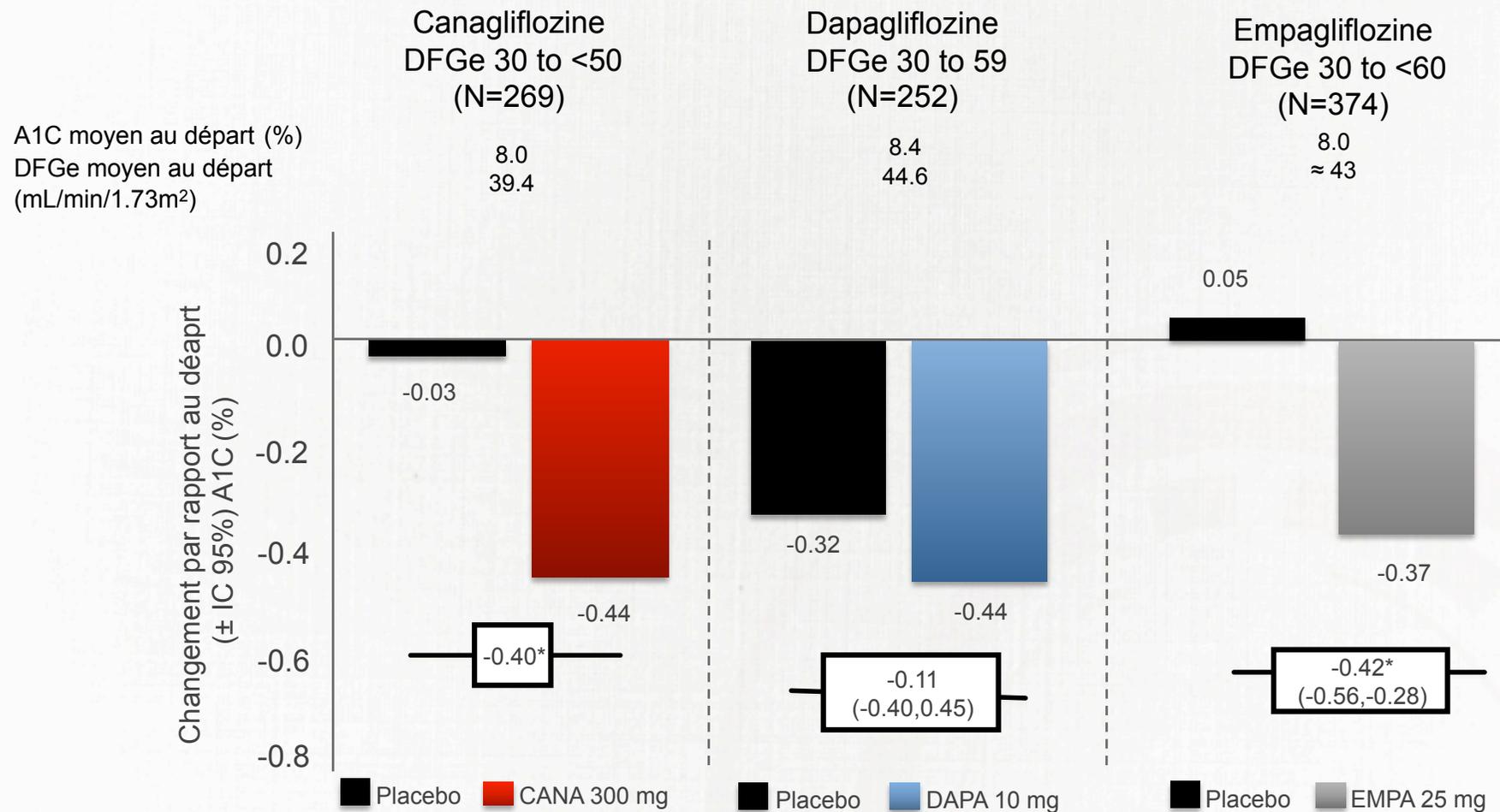
## INHIBITEURS DU SGLT2

Agent	Fabricant	Statut
Canagliflozine	Janssen	Approuvé aux États-Unis, en Australie et Europe
Dapagliflozine	Bristol-Myers Squibb/ AstraZeneca	Approuvé en Europe et Autralie
Empagliflozine	Boehringer Ingelheim/Eli Lilly	
Ertugliflozine	Merck/Pfizer	
Ipragliflozine	Astellas/Kotobuki	
Luséogliflozine	Taisho	
Tofogliflozine	Chugai/ Roche	

L'A1C diminue de 0.6 à 1.1% (0.5 à 1.2% par rapport au placebo)

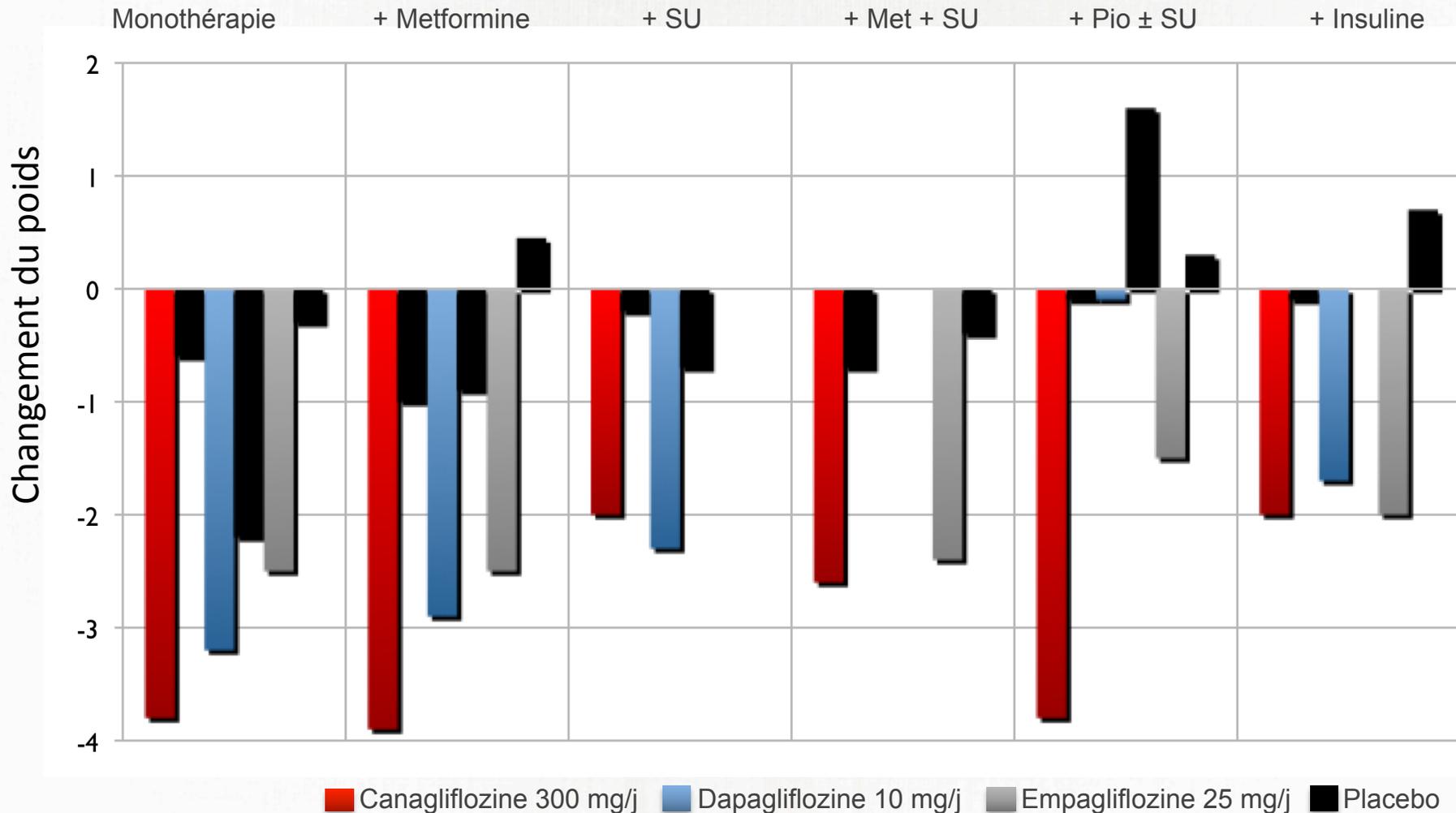


## Dans l'insuffisance rénale modérée, la baisse de l'A1c est réduite de moitié

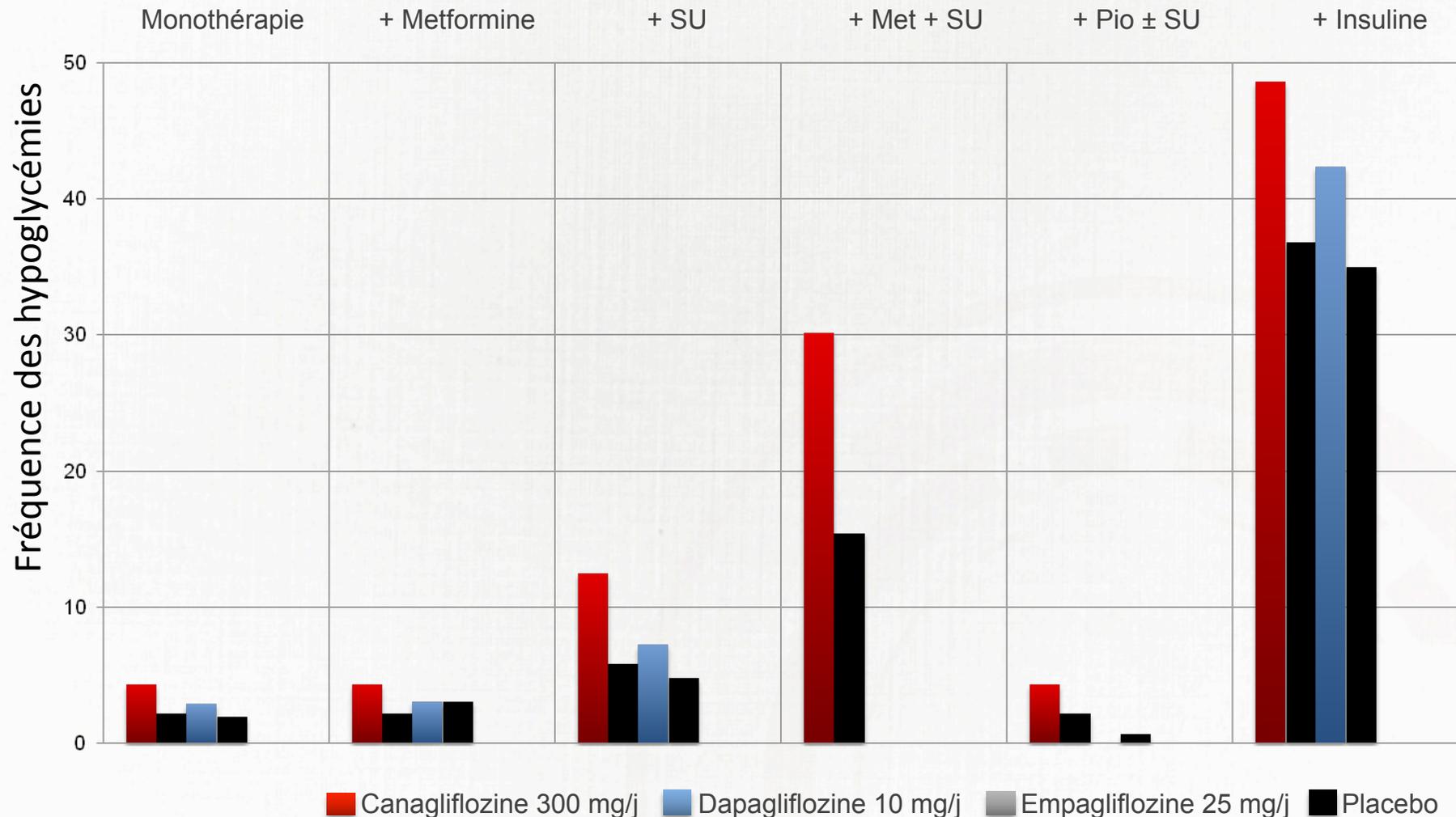


\* p < 0.001; †p < 0.05.

Le poids diminue de 0.1 à 3.9 Kg (1.0 à 3.7 Kg par rapport au placebo)



## Rares hypoglycémies sauf en présence de sécrétagogues ou insuline



Mécanisme: Induit  
une glycosurie

Réduit l'A1c:  
0.5 à 1.2%

Réduit le poids:  
1.0 à 3.7 Kg

Pas  
d'hypos

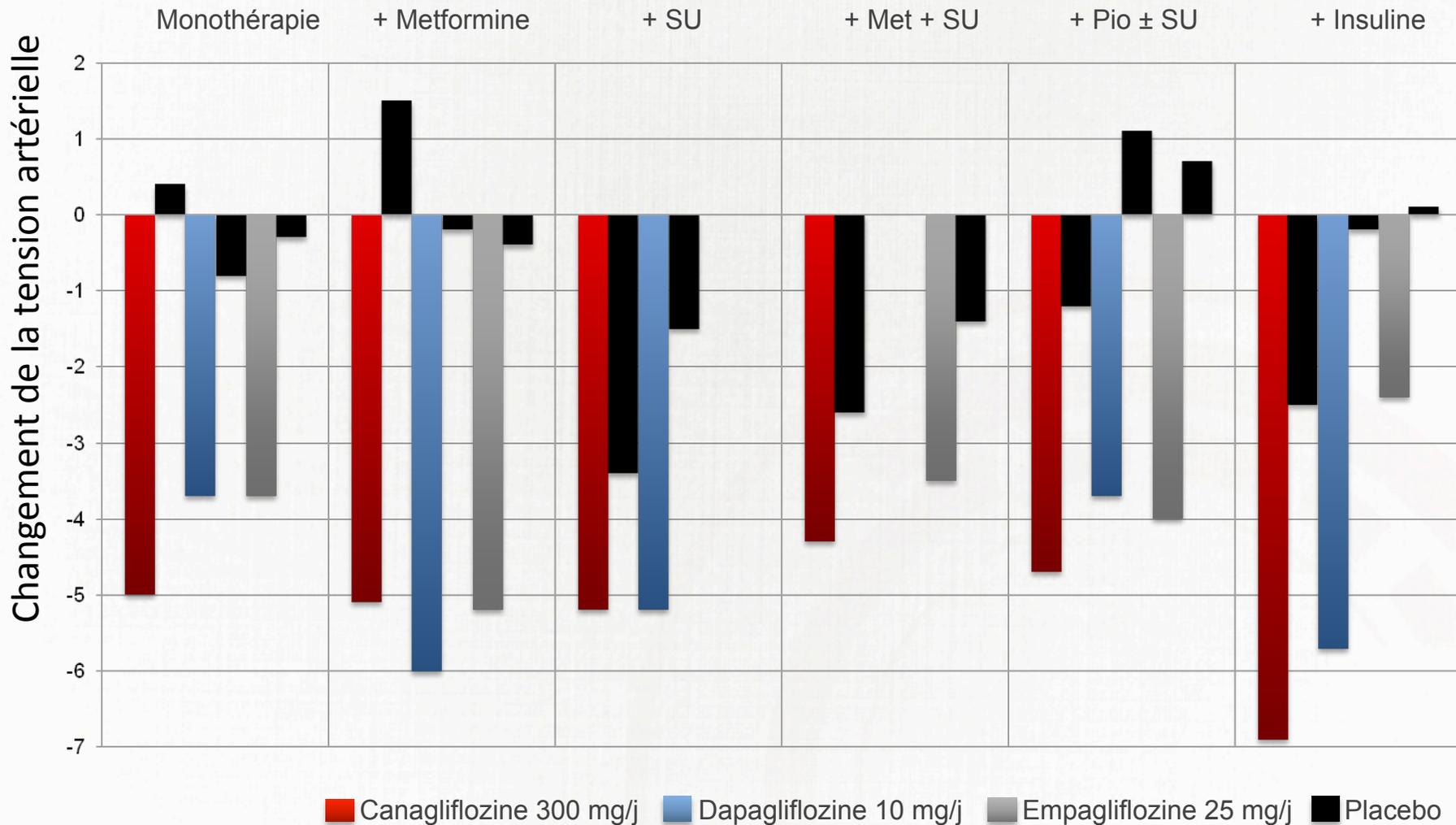
Baisse la TA:  
1.7 à 6.6

Effets  
secondaires

Résumé

15

TA diminuée de 2.4 à 6.9 mm Hg (1.7 à 6.6 par rapport au placebo)



Mécanisme: Induit  
une glycosurie

Réduit l'A1c:  
0.5 à 1.2%

Réduit le poids:  
1.0 à 3.7 Kg

Pas  
d'hypos

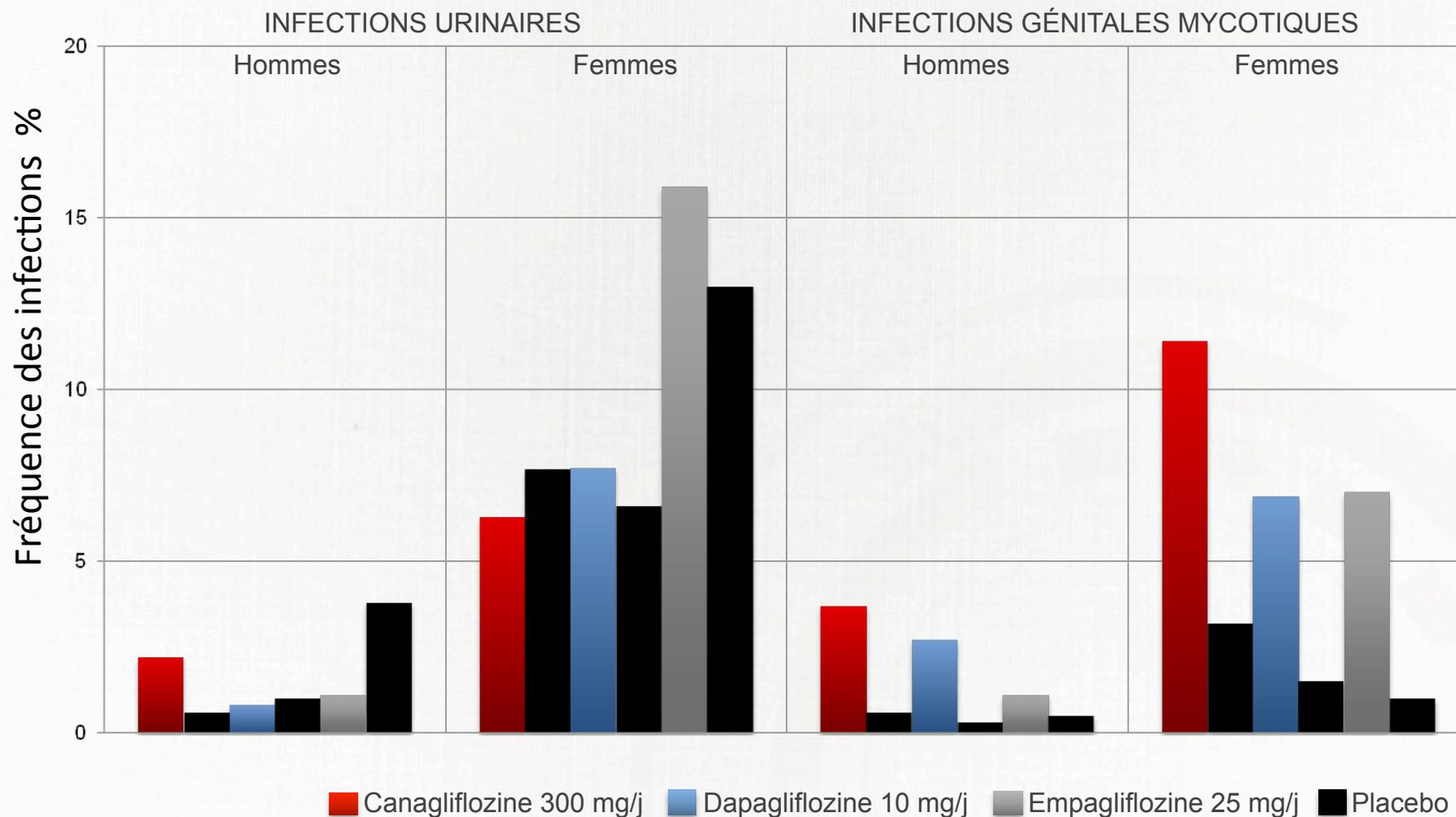
Baisse la TA:  
1.7 à 6.6

Effets  
secondaires

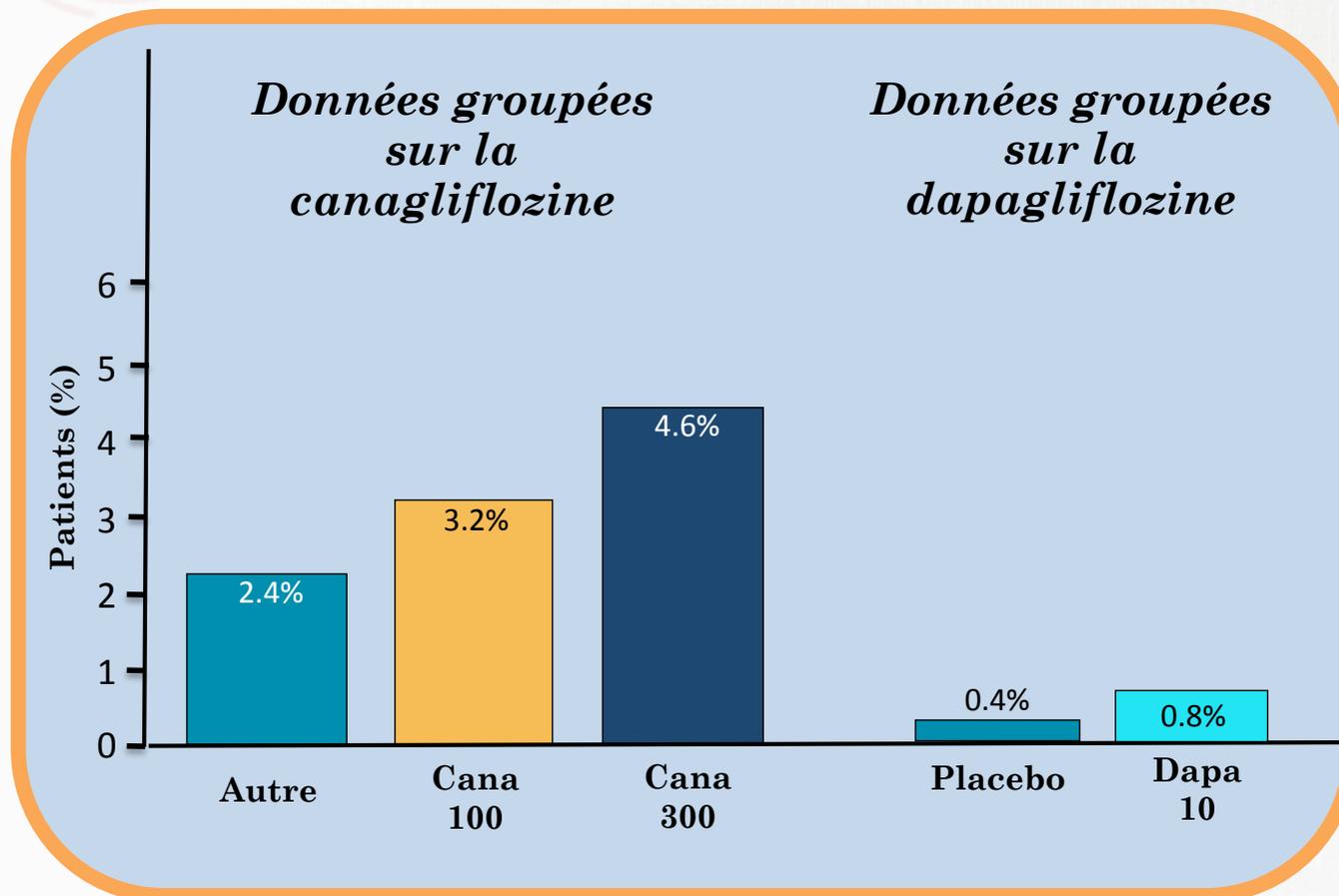
Résumé

16

## Augmentation des infections génitales mycotiques; urinaires?



## Symptômes de déplétion volémique rares



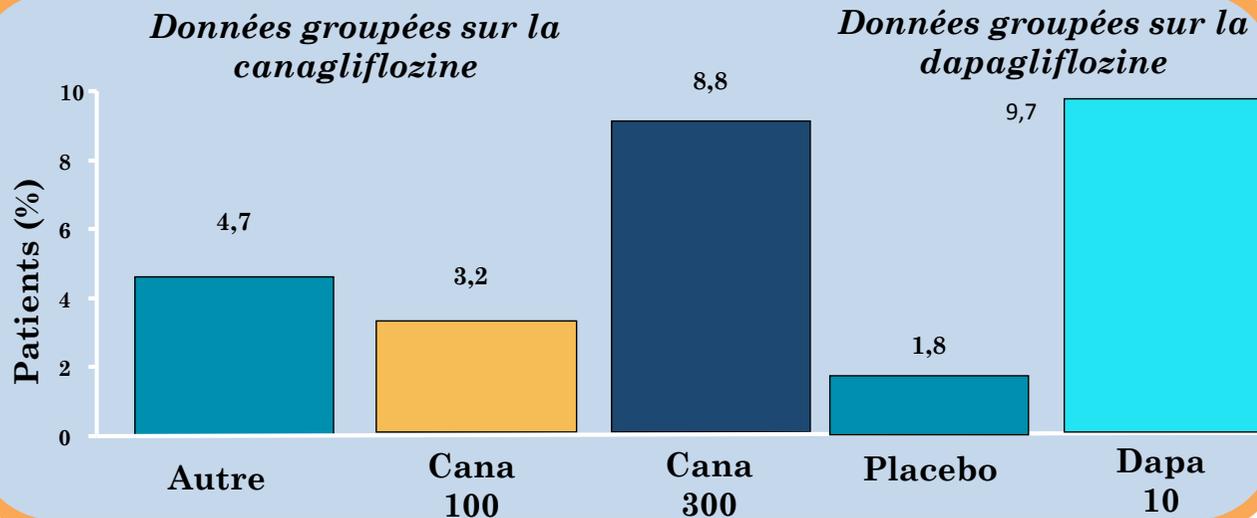
➤ Au nombre des effets indésirables :

- Hypotension
- Hypotension orthostatique
- Déshydratation
- Syncope
- Diminution du volume urinaire

# DÉPLÉTION VOLÉMIQUE: POPULATIONS À RISQUE

18

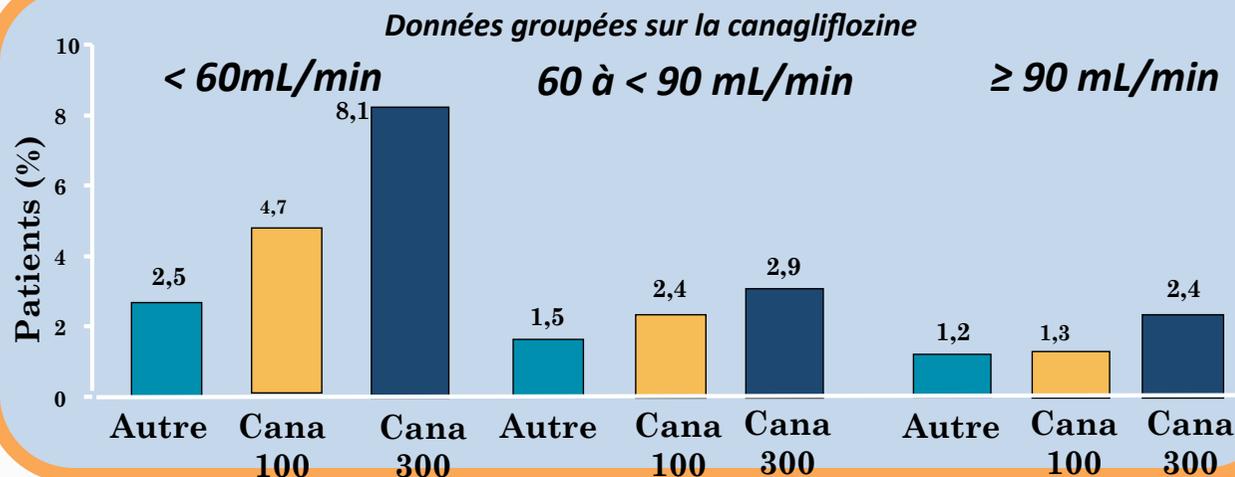
## Patients qui prennent des diurétiques de l'anse



## Population à risque > 75 ans

- Au nombre des effets indésirables :
  - Hypotension
  - Hypotension orthostatique
  - Déshydratation
  - Syncope
  - Diminution du volume urinaire

## Effets en fonction du TFGe initial



# Inhibiteurs du SGLT2 et cholestérol LDL

19

	C-LDL initial (mmol/L)	Variation en mmol/L	Variation en %
CANA 100 mg	2,76	0,11*	4,5*
CANA 300 mg	2,70	0,21*	8,0*

	C-LDL initial (mmol/L)	Variation en mmol/L	Variation en %
DAPA 10 mg	2,95	0,13*	4,6*

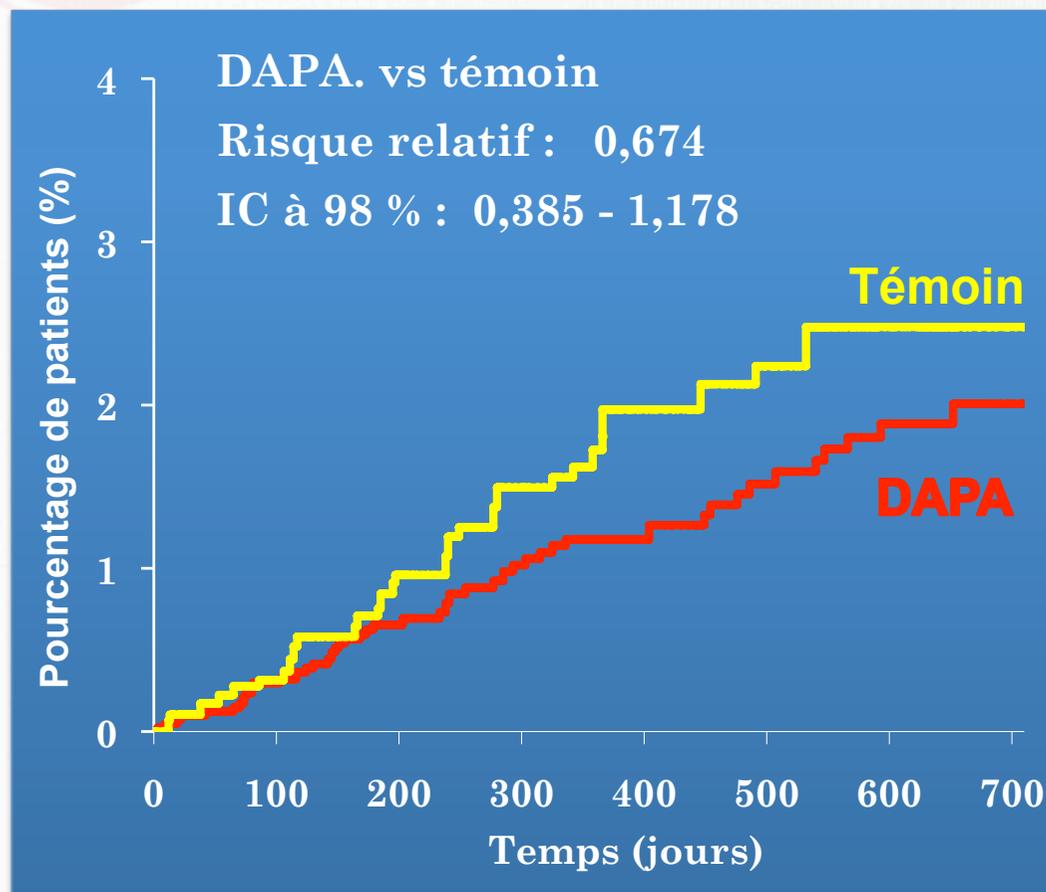
	C-LDL initial (mmol/L)	Variation en mmol/L	Variation en %
EMPA 10 mg	2,57	0,06	2,4
EMPA 25 mg	2,57	0,08*	3,1*

\* Différence significative par rapport au placebo

# Dapagliflozine: Risque cardio-vasculaire

20

## Études Phase 2/3 initiales seulement

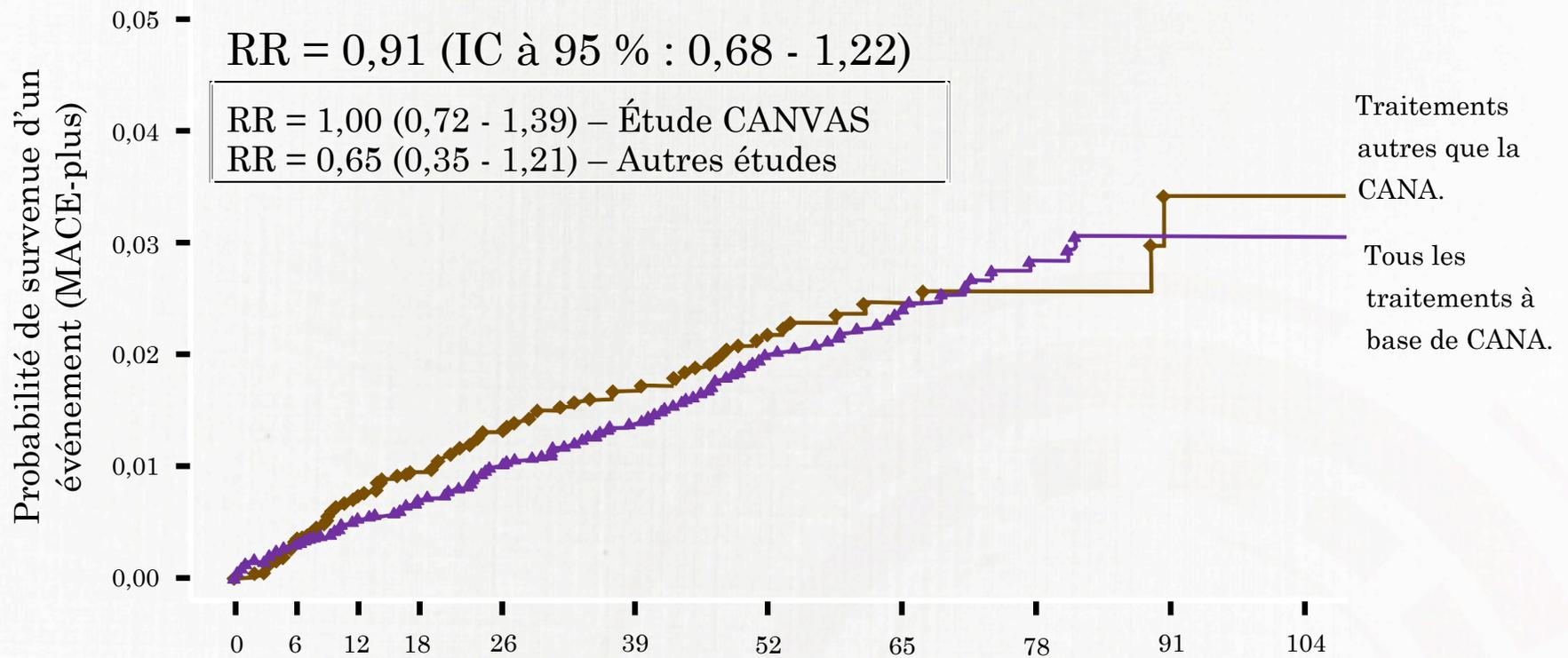


	DAPA.		Témoin	
	N <sup>bre</sup> de 1 <sup>er</sup> événement	Taux d'événement	N <sup>bre</sup> de 1 <sup>er</sup> événement	Taux d'événement
Patients ayant présenté un événement	48	1,13 %	30	1,66 %
Décès CV	8	0,19 %	4	0,22 %
IM	18	0,42 %	18	1,00 %
AVC	11	0,26 %	5	0,28 %
Angor instable	11	0,26 %	3	0,17 %

### Nombre de patients

<b>DAPA.</b>	<b>4 097</b>	<b>3 826</b>	<b>2 767</b>	<b>2 350</b>	<b>1 532</b>	<b>1 368</b>	<b>1 062</b>	<b>585</b>
<b>Témoin</b>	<b>1 850</b>	<b>1 696</b>	<b>1 197</b>	<b>1 004</b>	<b>622</b>	<b>538</b>	<b>415</b>	<b>233</b>

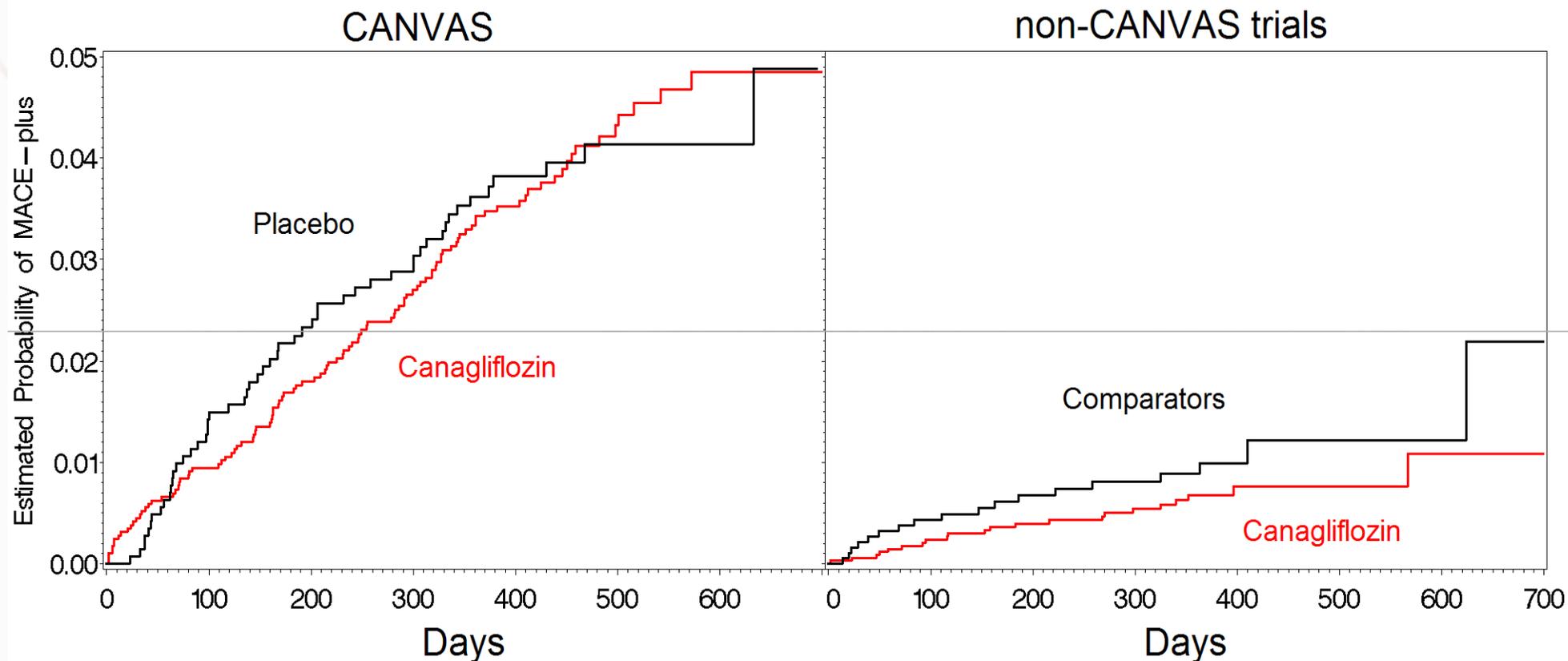
## Toutes les études de phases 2/3, incluant CANVAS Estimation de Kaplan-Meier



	Nombre de sujets à risque					Semaine de l'étude					
	0	6	12	18	26	39	52	65	78	91	104
Traitements sans CANA.	3 327	3 282	3 161	2 991	2 848	2 650	1 985	931	508	213	42
Traitements avec CANA.	6 305	6 224	6 000	5 715	5 539	5 227	4 065	1 935	1 039	462	91

**Remarque :** Comprend toutes les études dont la base de données a été clôturée avant le 31 janvier 2012; série d'analyses en intention de traiter; événements survenus dans les 30 jours suivant la prise de la dernière dose.

# Canagliflozine: Résultats MACE+



	Cana	Comp	RR (IC 95%)
≤ 30 jours	13/2886	1/1441	6.49 (0.85, 49.64)
> 30 jours	95/2867	52/1435	0.89 (0.64, 1.25)

	Cana	Comp	RR (IC 95%)
	22/3510	18/1886	0.64 (0.34, 1.19)

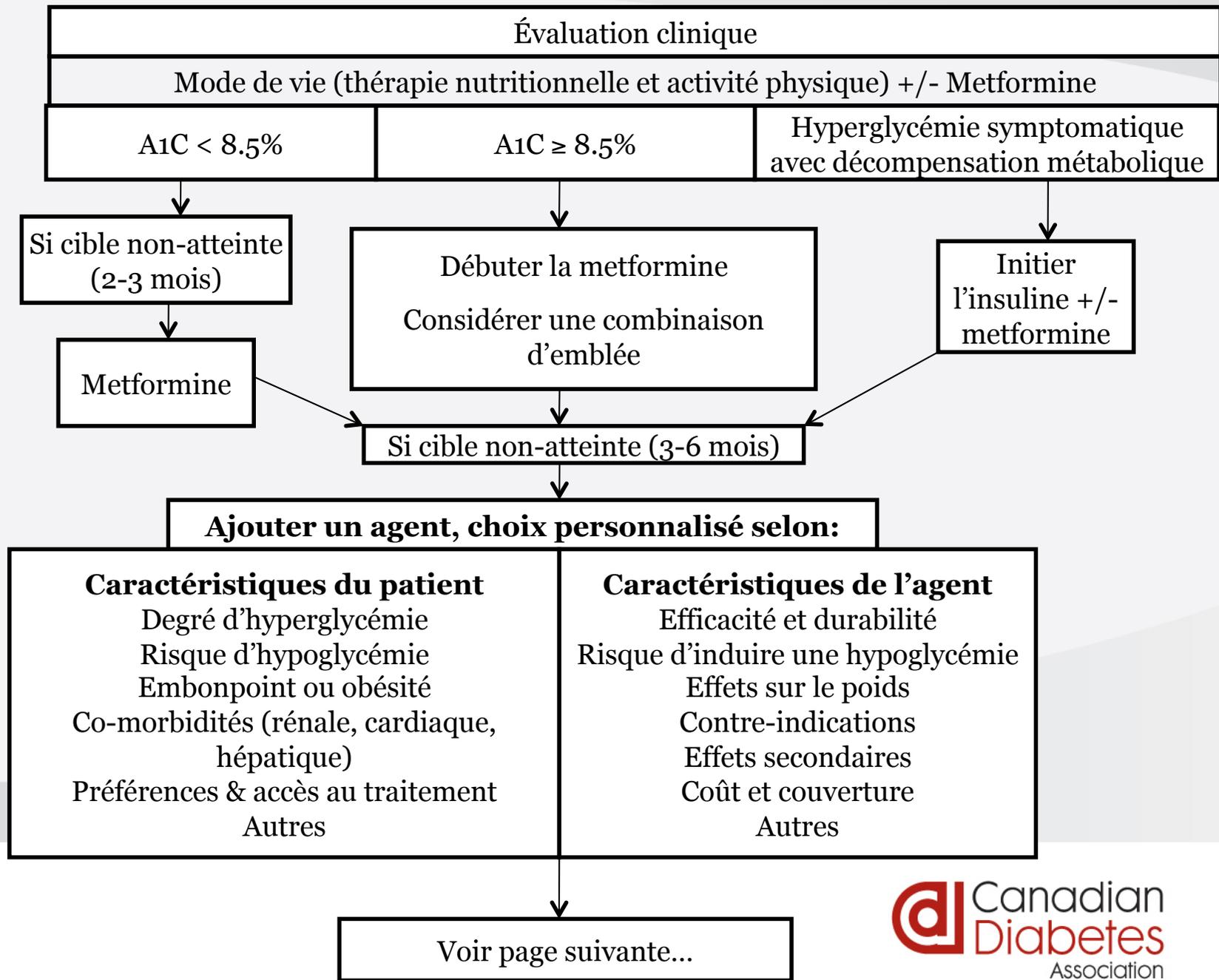
# Inhibiteurs du SGLT-2: Étude CV en cours

23

	Traitements	Nbre de sujets	Population	Paramètres d'évaluation	Résultats
CANVAS	Canagliflozine Vs Placebo	4 363	Maladie CV ou à risque élevé de maladie CV	Décès d'origine CV, IM non mortel ou AVC non mortel	Juin 2018
C-SCADE 8	Empagliflozine vs Placebo	7 000	Maladie CV	Décès d'origine CV, IM non mortel ou AVC non mortel	Mars 2018
DECLARE	Dapagliflozine vs Placebo	17 150	Maladie CV ou à risque élevé de maladie CV	Décès d'origine CV, IM non mortel ou AVC non mortel	Avril 2019

# Traitement pharmacologique du diabète type 2

**M  
O  
D  
E  
D  
E  
V  
I  
E**



Suite...

**M  
O  
D  
E  
D  
E  
V  
I  
E**

Ajouter un agent personnalisé (agents en ordre alphabétique):

Classe	Baisse de l'A1C	Hypo-glycémie	Poids	Autres considérations thérapeutiques	Coût
Inhibiteur de l'α-glucosidase (acarbose)	↓	Rare	Neutre à ↓	Contrôle postprandial amélioré, effets secondaires gastro-intestinaux	\$\$
Agents incrétines: Inhibiteurs des DPP-4 Agonistes du GLP-1R	↓↓ ↓↓ to ↓↓↓	Rare Rare	neutre ↓	Effets secondaires gastro-intestinaux	\$\$\$ \$\$\$\$
Insuline	↓↓↓	Oui	↑↑	Pas de dose maximale, protocoles flexibles	-\$-\$\$\$\$
Sécrétagogues de l'insuline: Meglitinide Sulfonylurées	↓↓ ↓↓	Oui* Oui	↑ ↑	*Moins d'hypoglycémies dans le contexte de repas sautés, mais nécessite dosage TID ou QID Gliclazide et glimepiride causent moins d'hypoglycémies que le glyburide	\$\$ \$
Thiazolidinediones	↓↓	Rare	↑↑	ICC, oédèmes, fractures, cancer de la vessie rare (pioglitazone), controverse cardiovasculaire (rosiglitazone), prends 6-12 semaines pour un effet maximal	\$\$
Agent amaigrissant (orlistat)	↓	Aucune	↓	Effets secondaires gastro-intestinaux	\$\$\$

Si cible non-atteinte (3-6 mois)

- Ajouter un autre agent d'une autre classe
- Ajouter/intensifier le régime insulinique

**Ajustements périodiques pour atteindre la cible d'A1c en 3 à 6 mois**

**Web**

# Médicaments anti-hyperglycémiant

27

Agent	A1c	Poids	Hypos	Commentaires
Biguanides	↓ ↓	↓	Rare	Diarrhée, Mortalité moindre
Inhibiteurs du DPP-4	↓ ↓	Stable	Rare	Innocuité long-terme
Analogues du GLP-1R	↓ ↓ ↓	↓ ↓	Rare	Injection, Innocuité long-terme
Thiazolidinediones	↓ ↓	↑ ↑	Rare	Oédèmes, fractures insuffisance cardiaque,
Sécrétagogues de l'insuline	↓ ↓	↑ ↑	+++	
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	↓	Stable	Rare	Gaz
Insuline	↓ ↓ ↓	↑ ↑	+++++	Injections

# Médicaments anti-hyperglycémiant

28

Agent	A1c	Poids	Hypos	Commentaires
<b>Inhibiteurs du SGLT2</b>	↓ ↓	↓ ↓	Rare	<b>Infections génitales, Innocuité long-terme</b>
Biguanides	↓ ↓	↓	Rare	Diarrhée, Mortalité moindre
Inhibiteurs du DPP-4	↓ ↓	Stable	Rare	Innocuité long-terme
Analogues du GLP-1R	↓ ↓ ↓	↓ ↓	Rare	Injection, Innocuité long-terme
Thiazolidinediones	↓ ↓	↑ ↑	Rare	Oédèmes, fractures insuffisance cardiaque,
Sécrétagogues de l'insuline	↓ ↓	↑ ↑	+++	
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	↓	Stable	Rare	Gaz
Insuline	↓ ↓ ↓	↑ ↑	+++++	Injections

# Critères de médicament d'exception

Code	Indication(s)	Produit(s)
EN23	Lorsqu'une sulfonylurée est non tolérée ou inefficace.	Gliclazide Glimépiride
EN24	Pour le traitement des personnes diabétiques non insulino-dépendantes présentant une insuffisance rénale.	Gliclazide Répaglinide
EN25	Lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.	Répaglinide
EN148 EN149	Pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>• En association avec la metformine, lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace; ou</li> <li>• En association avec une sulfonylurée, lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.</li> </ul>	Saxagliptine
	Indiquée pour le traitement des personnes diabétiques de type 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>• en association avec la metformine, lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.</li> <li>• en monothérapie comme traitement chez les adultes atteints de diabète de type 2 chez qui la metformine est inappropriée</li> </ul>	Sitagliptine Linagliptine
EN150	Pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>• lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace; et</li> <li>• lorsque les doses quotidiennes de metformine sont stables depuis au moins trois mois.</li> </ul>	Janumet Komboglyze Jentaduetto

## RÉSUMÉ:

- Les inhibiteurs du SGLT2 induisent une glycosurie, résultant en une perte de glucose dans l'urine.
- L'A1c est réduite de 0.5 à 1.2 %
- Le poids est réduit de 1.0 à 3.7 Kg
- Les inhibiteurs du SGLT2 induisent peu d'hypoglycémies, sauf lorsqu'utilisés en addition aux sulfonylurées ou à l'insuline.
- La tension artérielle est réduite de 1.7 à 6.6 mm Hg
- Les effets secondaires incluent les infections génitales mycotiques et les effets secondaires liés à une perte de volume (hypotension, étourdissements).