

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2025-2026

N° 33-34

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

MAILLARD Rayan et MEMAIN Quentin

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 29 mai 2026

L'état de l'art des mécanismes d'action pharmacologiques et indications émergentes des inhibiteurs du Cotransporteur Sodium/Glucose de Type 2 (iSGLT2)

**JURY**

Président : M. BREDELOUX Pierre, Maître de Conférences HDR, Faculté de Pharmacie – TOURS

Membres :

M. PASQUALIN Côme, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie - TOURS

M. BORDY Romain, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie - TOURS

M. MABROUQUE Alexandre, Pharmacien d'officine - MONTLOUIS-SUR-LOIRE

**ANNEE : 2025 - 2026**

**Directeur : Pr Denys BRAND**

**Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE**

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER,  
M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON  
Stéphanie**

## **ENSEIGNANTS**

### **18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

|                     |               |                                                     |
|---------------------|---------------|-----------------------------------------------------|
| ALLARD-VANNIER      | Emilie        | PHARMACIE GALENIQUE                                 |
| ALLOUCHI            | Hassan        | CHIMIE PHYSIQUE                                     |
| BOUDESOCQUE-DELAYE  | Leslie        | PHARMACOGNOSIE                                      |
| BRAND               | Denys         | MICROBIOLOGIE                                       |
| BRAIBANT            | Martine       | MICROBIOLOGIE                                       |
| CHEVALIER           | Stéphane      | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE                    |
| CHOURPA             | Igor          | CHIMIE ANALYTIQUE                                   |
| CLASTRE             | Marc          | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| DENEVAULT           | Caroline      | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                |
| DIMIER-POISSON      | Isabelle      | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI- |
| DUMAS               | Jean-François | BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE                   |
| ENGUEHARD-GUEIFFIER | Cécile        | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                |
| MAHEO               | Karine        | PHYSIOLOGIE                                         |
| MAUPOIL-DAVID       | Veronique     | PHARMACOLOGIE                                       |
| MUNNIER             | Émilie        | PHARMACIE GALENIQUE                                 |
| TAUBER              | Clovis        | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                       |
| VELGE-ROUSSEL       | Florence      | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                             |
| VIAUD-MASSUARD      | Marie-Claude  | CHIMIE ORGANIQUE                                    |

### **6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

|           |          |                                                |
|-----------|----------|------------------------------------------------|
| ANTIER    | Daniel   | PHARMACIE CLINIQUE                             |
| ARLICOT   | Nicolas  | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                  |
| EMOND     | Patrick  | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                  |
| GIRAUDEAU | Bruno    | SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE |
| LANOTTE   | Philippe | MICROBIOLOGIE                                  |
| POUPLARD  | Claire   | HEMATOLOGIE                                    |

### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

|         |         |               |
|---------|---------|---------------|
| BARIN   | Francis | MICROBIOLOGIE |
| THIBAUT | Gilles  | IMMUNOLOGIE   |

### **31 MAITRES DE CONFÉRENCES**

|                         |          |                                          |
|-------------------------|----------|------------------------------------------|
| AUBREY                  | Nicolas  | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE         |
| BESSION                 | Pierre   | PHYSIOLOGIE                              |
| BIRER-WILLIAMS          | Caroline | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| BONNIER (disponibilité) | Franck   | CHIMIE ANALYTIQUE                        |

|                    |                |                                                     |
|--------------------|----------------|-----------------------------------------------------|
| BORDY              | Romain         | PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE                         |
| BREDELOUX          | Pierre         | PHARMACOLOGIE                                       |
| DAVID              | Stéphanie      | PHARMACIE GALENIQUE                                 |
| DEBIERRE-GROCKIEGO | Françoise      | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI- |
| DELAYE             | Pierre-Olivier | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                |
| DOUZIECH-EYROLLES  | Laurence       | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE   |
| GERMON             | Stéphanie      | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI- |
| GLEVAREC           | Gaëlle         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| HERVE-AUBERT       | Katel          | CHIMIE ANALYTIQUE                                   |
| JUSTE              | Matthieu       | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI- |
| LAJOIE             | Laurie         | IMMUNOLOGIE                                         |
| LANNOY             | Damien         | GALENIQUE                                           |
| LANOUE             | Arnaud         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| MARC               | Jillian        | BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES           |
| MAVEL              | Sylvie         | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                |
| ODIN               | Audrey         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| POUPET             | Cyril          | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| PASQUALIN          | Côme           | PHARMACOLOGIE                                       |
| PRIE               | Gildas         | CHIMIE ORGANIQUE                                    |
| SAHLI              | Ramla          | PHARMACOGNOSIE                                      |
| SIEROCKI           | Pierre         | CHIMIE ORGANIQUE                                    |
| SOUCE              | Martin         | CHIMIE ANALYTIQUE                                   |
| VERCOUILLIE        | Johnny         | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                       |
| VERGER             | Alexis         | PHARMACIE GALENIQUE                                 |
| VERGOTE            | Jackie         | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE   |
| VIERRON            | Emilie         | SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie      |
| ZHANG              | Bei-Li         | PHARMACOLOGIE                                       |

## 1 MAST

|               |          |                         |
|---------------|----------|-------------------------|
| CAMUS GABRIEL | Mathilde | <i>Filière Officine</i> |
|---------------|----------|-------------------------|

## 1 EAST

|                     |                   |                                              |
|---------------------|-------------------|----------------------------------------------|
| CHOTTIN<br>SENECHAL | Emilie<br>Olivier | <i>Pharmacologie</i><br><i>Pharmacologie</i> |
|---------------------|-------------------|----------------------------------------------|

## 5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

|                   |           |                                                |
|-------------------|-----------|------------------------------------------------|
| FOUCAULT-FRUCHARD | Laura     | PHARMACIE CLINIQUE                             |
| FOUCAULT          | Amélie    | HEMATOLOGIE                                    |
| MARLET            | Julien    | MICROBIOLOGIE                                  |
| POUPIN            | Pierre    | SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie |
| VEYRAT DUREBEX    | Charlotte | BIOCHIMIE CLINIQUE                             |

## 3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

|         |          |                     |
|---------|----------|---------------------|
| BOULARD | Pierre   | IMMUNOLOGIE         |
| DOUEZ   | Emmanuel | PHARMACIE GALENIQUE |
| TULOUP  | Vianney  | PHARMACIE CLINIQUE  |

## 2 ATER

|          |        |                               |
|----------|--------|-------------------------------|
| DUSSART  | Romain | CHIMIE ANALYTIQUE             |
| PIATELLI | Emma   | MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE |

## **1 PRAG**

**WALTERS-GALOPIN**

**Susan**

ANGLAIS

## **1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT**

**THIERNEY**

**Mégane**

ANGLAIS

## **3 CHARGÉS DE RECHERCHE**

**EPARDAUD**

**Mathieu**

INRAE

**MEVELEC**

**Marie-Noëlle**

INRAE

**MOIRE**

**Nathalie**

INRAE



## SERMENT DE GALIEN

**En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;**

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;**

**De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;**

**De coopérer avec les autres professionnels de santé ;**

**Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.**

Date : 09/06/2026

Les étudiants

MAILLARD Rayan

MEMAIN Quentin

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

## Remerciements

Tout d'abord nous tenons à remercier la personne qui nous a aidé à porter ce projet et nous a accompagné tout au long de nos études, notre maître de thèse M. Côme Pasqualin.

Nous remercions également M. Romain Bordy et M. Pierre Bredeloux, deux professeurs qui ont su nous transmettre la passion de la pharmacie et ont égayés nos études, cela nous tenait particulièrement à cœur qu'ils soient dans notre jury de thèse.

Merci à Alexandre Mabrouque notre ami et confrère d'être présent dans notre jury de thèse pour mettre un point final à cette étape de vie que nous avons partagé.

Un grand merci à nos amis, pharmaciens comme non pharmaciens : Nicolas qui nous en sommes sûr soutiendra bientôt sa thèse, Fanny notre grande amie partie trop tôt... vers Sanofi, Laura de notre grand trio d'épiciers, Tifenn, Adrien et Guillaume nos trois internés préférés.

De la part de Quentin :

Je remercie mon ami, éternel binôme et co-auteur de cette thèse Rayan, j'espère continuer avec lui pour peut-être finir binôme de titulaires !

Je remercie mon père Nicolas d'avoir planifié mon budget pour m'aider à survivre pendant ces études et ma mère Cécile de m'avoir supporté émotionnellement durant nos nombreux appels téléphoniques. Mon frère Maël et ma sœur Alix une vraie bouffée d'air frais quand les choses devenaient compliquées.

Je remercie ma compagne, Camille avec qui nous nous sommes soutenus mutuellement pendant toutes ces années et qui m'a permis d'en arriver là.

Je tiens à remercier mes chers amis : Anthony, Julien et Marius des amis pour la vie, toujours présents pour moi !

Enfin je remercie Isabelle et toute l'équipe de la Pharmacie de l'Alouette qui ont fait de moi un pharmacien, un vrai de vrai.

De la part de Rayan :

J'adresse ma profonde reconnaissance à mon ami et co-rédacteur Quentin, présent depuis le tout début de la deuxième année, toujours disponible pour m'inciter à jouer au lieu d'étudier, et toujours présent dans les moments les plus exigeants comme dans les instants de convivialité.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à ma famille pour son soutien indéfectible et ses encouragements constants tout au long de mes études.

Merci à Camille de veiller quotidiennement sur Quentin, ainsi que pour ton aide à la rédaction (et pour les cookies !).

Merci à l'ensemble des équipes officinales qui m'ont accompagné au cours de mes études, avec une pensée particulière pour Monsieur et Madame NICOLAS, dont la bienveillance et le soutien constant ont été précieux.

Merci à Lucie, grâce à ta relecture, je n'ai eu que 140 commentaires.

Je souhaite également remercier celles et ceux qui ont partagé une partie de mon parcours et qui demeurent présents dans ma mémoire ainsi que dans la trace qu'ils ont laissée dans cette histoire.

Je remercie Anne DANSOU et Sophie RAMBOURG-HUGO, même bref, le temps passé à leurs côtés m'a profondément marqué et m'a permis d'évoluer.

# **Table des matières**

## **Partie 1 : les indications des gliflozines**

|       |                                                                                                 |    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1     | Introduction.....                                                                               | 1  |
| 2     | Les Gliflozines : Les différentes molécules existantes .....                                    | 2  |
| 2.1   | Classe pharmacologique des gliflozines .....                                                    | 2  |
| 2.2   | Indications des gliflozines.....                                                                | 4  |
| 2.2.1 | Indications des gliflozines ayant une commercialisation autorisée et remboursée en France ..... | 4  |
| 2.2.2 | Indications des autres gliflozines listées. ....                                                | 8  |
| 2.3   | Posologies des gliflozines dans leurs différentes indications .....                             | 11 |
| 2.4   | Propriétés pharmacocinétiques des iSGLT2 .....                                                  | 18 |
| 2.5   | Effets indésirables des inhibiteurs du cotransporteur glucose sodium de type 2 ...              | 22 |
| 2.5.1 | Echelle de fréquence des effets indésirables : .....                                            | 22 |
| 2.5.2 | Effets indésirables communs à toutes les gliflozines .....                                      | 22 |
| 2.5.3 | Effets indésirables inhérents à chaque molécule .....                                           | 24 |
| 2.6   | Contre-indications, mise en garde et précautions d'emploi .....                                 | 24 |
| 2.7   | Interactions médicamenteuses .....                                                              | 26 |
| 2.8   | Grossesses et allaitement.....                                                                  | 28 |
| 2.9   | Surdosage. ....                                                                                 | 28 |
| 2.10  | Modalités de Prescription des gliflozines.....                                                  | 29 |
| 2.11  | Sécurité préclinique.....                                                                       | 29 |
| 3     | L'utilisation des gliflozines dans le Diabète de Type 2.....                                    | 32 |
| 3.1   | Introduction : le diabète.....                                                                  | 32 |
| 3.2   | Résumé des autres thérapeutiques .....                                                          | 32 |
| 3.2.1 | Le traitement non médicamenteux.....                                                            | 32 |
| 3.2.2 | Le traitement médicamenteux non insulinique .....                                               | 32 |
| 3.2.3 | Les insulines.....                                                                              | 34 |
| 3.3   | Indications des gliflozines dans le diabète de type 2 .....                                     | 34 |
| 3.3.1 | Fonctionnement des gliflozines dans le diabète de type 2 .....                                  | 34 |
| 3.3.2 | Place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 .....                                | 34 |
| 3.4   | Risques liés au mécanisme d'action .....                                                        | 38 |
| 3.5   | Différences d'efficacité entre les 3 gliflozines remboursées en France .....                    | 38 |
| 3.6   | Contrôle du poids dans le diabète .....                                                         | 40 |

|       |                                                                                                                           |    |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.7   | Rôle neuroprotecteur des gliflozines dans le diabète de type 2.....                                                       | 41 |
| 3.8   | Conclusion de l'utilisation des gliflozines dans le diabète de type 2 .....                                               | 43 |
| 4     | L'Utilisation des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque .....                                                         | 45 |
| 4.1   | L'insuffisance cardiaque .....                                                                                            | 45 |
| 4.2   | Indications des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque .....                                                           | 46 |
| 4.2.1 | Fonctionnement .....                                                                                                      | 46 |
| 4.2.2 | Place dans la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque chronique                                               | 48 |
| 4.3   | Risques liés au mécanisme pharmacologique de la dapagliflozine et de l'empagliflozine dans l'insuffisance cardiaque ..... | 51 |
| 4.4   | Différence d'efficacité entre la dapagliflozine et l'empagliflozine dans l'insuffisance cardiaque .....                   | 51 |
| 4.4.1 | Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite .....                                             | 52 |
| 4.4.2 | Dans le cadre d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée ou légèrement réduite.....                     | 53 |
| 4.5   | Conclusion de l'utilisation des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque .....                                           | 54 |
| 5     | L'utilisation des gliflozines dans la maladie rénale chronique .....                                                      | 55 |
| 5.1   | La maladie rénale chronique .....                                                                                         | 55 |
| 5.2   | Prise en charge de la maladie rénale chronique .....                                                                      | 56 |
| 5.3   | Indications des gliflozines dans la maladie rénale chronique .....                                                        | 57 |
| 5.3.1 | Fonctionnement de gliflozines dans la maladie rénale chronique .....                                                      | 57 |
| 5.3.2 | Utilité dans la néphroprotection .....                                                                                    | 58 |
| 5.3.3 | Place dans la stratégie thérapeutique de la maladie rénale chronique.....                                                 | 59 |
| 5.4   | Risques liés au fonctionnement .....                                                                                      | 61 |
| 5.5   | Différence d'efficacité potentielle entre la dapagliflozine et l'empagliflozine dans la maladie rénale chronique .....    | 62 |
| 5.6   | La potentielle utilisation des gliflozines dans la réduction des calculs rénaux .....                                     | 62 |
| 5.7   | Conclusion de l'utilisation des gliflozines dans la maladie rénale chronique .....                                        | 64 |
| 6     | Perspectives d'indications futures des gliflozines .....                                                                  | 65 |
| 6.1   | Les gliflozines dans le post-infarctus du myocarde .....                                                                  | 65 |
| 6.2   | Les perspectives d'utilisation des gliflozines dans le contrôle de l'hypertension artérielle .....                        | 66 |
| 6.3   | Les gliflozines et l'hypertension pulmonaire (HTAp).....                                                                  | 68 |
| 6.4   | Indication possible dans la cirrhose avec ascite réfractaire .....                                                        | 69 |
| 6.5   | Syndrome métabolique ovarien poly endocrinien.....                                                                        | 70 |
| 6.6   | Utilité potentielle en chirurgie bariatrique, des avantages et inconvénients .....                                        | 72 |

|   |                                                                                                      |    |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 7 | Conclusion de la partie indications des inhibiteurs du cotransporteur glucose-sodium de Type 2 ..... | 74 |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## **Partie 2 : mécanismes d'action pharmacologiques des iSGLT2**

|       |                                                                                  |    |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1     | Introduction.....                                                                | 76 |
| 2     | Le co-transporteur sodium/glucose de type 2 et le rein.....                      | 77 |
| 2.1   | Anatomie des reins.....                                                          | 77 |
| 2.1.1 | L'appareil urinaire .....                                                        | 77 |
| 2.1.2 | Structure globale d'un rein.....                                                 | 77 |
| 2.1.3 | Les néphrons .....                                                               | 78 |
| 2.2   | Rôles du rein.....                                                               | 79 |
| 2.3   | Glucose Human transporteur 1 (GLUT1) et 2 (GLUT2).....                           | 80 |
| 2.4   | Cotransporteur sodium-glucose (SGLT).....                                        | 80 |
| 1.    | SGLT et néphron .....                                                            | 80 |
| 2.4.1 | Fonctionnement SGLT .....                                                        | 82 |
| 2.5   | Réabsorption glucidique rénale chez un sujet diabétique .....                    | 83 |
| 3     | Effets glycémiques.....                                                          | 84 |
| 1.    | Inhibition de co-transporteur glucose sodium de type 2.....                      | 84 |
| 3.1   | L'hémoglobine glyquée .....                                                      | 84 |
| 3.2   | Un mécanisme de compensation.....                                                | 85 |
| 3.3   | Activité $\beta$ et $\alpha$ pancréatique .....                                  | 85 |
| 1.    | Cellules $\beta$ .....                                                           | 85 |
| 3.3.1 | Cellules $\alpha$ .....                                                          | 86 |
| 3.4   | Réduction de la glucotoxicité .....                                              | 86 |
| 3.5   | Réduction des résistances à l'insuline.....                                      | 86 |
| 3.6   | Production de glucose endogène.....                                              | 86 |
| 4     | Effets sur le poids .....                                                        | 87 |
| 4.1   | Une perte d'énergie à relativiser .....                                          | 87 |
| 4.2   | Perte de poids.....                                                              | 87 |
| 4.2.1 | Une perte de masse .....                                                         | 87 |
| 4.2.2 | Des modifications adipeuses.....                                                 | 88 |
| 4.3   | Mécanismes potentiels de la perte pondérale induite par les Inhibiteurs du SGLT2 | 88 |
| 4.3.1 | La déshydratation et l'utilisation des acides gras.....                          | 88 |

4.3.2 Des hypothèses mécanistiques expliquant la lipolyse des tissus adipeux blanc  
89

|       |                                                                         |     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5     | Effets sur le métabolisme lipidique .....                               | 91  |
| 5.1   | Modification des taux de HDL, TG et LDL .....                           | 91  |
| 5.1.1 | Lipoprotéine de haute densité (HDL) .....                               | 91  |
| 5.1.2 | Triglycérides (TG) .....                                                | 91  |
| 5.1.3 | Lipoprotéine de basse densité (LDL) .....                               | 92  |
| 5.1.4 | Dyslipidémie .....                                                      | 93  |
| 5.2   | Mécanismes de la régulation lipidique .....                             | 94  |
| 5.2.1 | Les PPAR (Récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes) ..... | 94  |
| 5.2.2 | ISGLT2 et PPAR.....                                                     | 94  |
| 5.2.3 | Le Facteur de croissance fibroblastique 21 .....                        | 94  |
| 5.2.4 | AMPK, ACC, mTOR.....                                                    | 95  |
| 5.3   | Impacts sur le métabolisme .....                                        | 95  |
| 5.4   | Résumé .....                                                            | 96  |
| 6     | Effets sur l'uricémie .....                                             | 97  |
| 6.1   | L'acide urique.....                                                     | 97  |
| 6.2   | ISGLT2 et uricémie.....                                                 | 97  |
| 6.3   | Hypothèses mécanistiques.....                                           | 97  |
| 6.3.1 | Glucosurie et uricosurie .....                                          | 97  |
| 6.3.2 | Rôle de GLUT9 .....                                                     | 97  |
| 6.3.3 | Rôle de SGLT2 .....                                                     | 98  |
| 6.3.4 | Rôle d'URAT .....                                                       | 99  |
| 7     | Effets rénaux.....                                                      | 100 |
| 7.1   | Diabète et hyperfiltration.....                                         | 100 |
| 7.1.1 | L'hyperfiltration chez le diabétique.....                               | 100 |
| 7.1.2 | Hyperfiltration et ISGLT2 .....                                         | 101 |
| 7.2   | Maladie rénale chronique et ISGLT2 .....                                | 102 |
| 7.2.1 | Débit de filtration glomérulaire (DFG) .....                            | 102 |
| 7.2.2 | Effets diurétiques.....                                                 | 103 |
| 7.3   | L'hypoxie rénale diabétique .....                                       | 104 |
| 7.3.1 | ISGLT2 et modulation de la charge oxique .....                          | 104 |
| 7.3.2 | ISGLT2 et hypoxie .....                                                 | 105 |
| 7.4   | La natriurèse.....                                                      | 107 |

|       |                                                  |     |
|-------|--------------------------------------------------|-----|
| 7.4.1 | Natriurèse sous ISGLT2 .....                     | 107 |
| 7.4.2 | Lien MAP 17 et SGLT2.....                        | 107 |
| 7.4.3 | Une inhibition de NHE3 .....                     | 107 |
| 7.5   | Modifications mitochondriales rénales.....       | 108 |
| 7.5.1 | Vers une glycolyse anaérobie accrue .....        | 108 |
| 7.5.2 | ISGLT2 et énergétique mitochondriale.....        | 108 |
| 7.5.3 | Autophagie et mitophagie.....                    | 109 |
| 7.6   | Fibrose rénale.....                              | 110 |
| 7.6.1 | Atteintes rénales du diabète .....               | 110 |
| 7.6.2 | ISGLT2 et fibrose.....                           | 110 |
| 7.7   | Inflammation et stress oxydatif.....             | 111 |
| 7.7.1 | Observations générales .....                     | 111 |
| 7.7.2 | Un effet anti-inflammatoire.....                 | 111 |
| 7.7.3 | Un effet anti-oxydant.....                       | 112 |
| 8     | Effets cardiaques .....                          | 115 |
| 8.1   | Modification de la pression artérielle .....     | 115 |
| 8.1.1 | ISGLT2 et tension artérielle .....               | 115 |
| 8.1.2 | Mécanismes antihypertenseurs principaux .....    | 116 |
| 8.1.3 | Mécanismes controversés .....                    | 116 |
| 8.1.4 | Un effet trop modeste .....                      | 117 |
| 8.2   | Oxygénation cardiaque.....                       | 118 |
| 8.3   | Athérosclérose.....                              | 118 |
| 8.4   | Acide urique .....                               | 119 |
| 8.5   | Contractilité myocardique .....                  | 119 |
| 8.5.1 | Preuves d'effets .....                           | 119 |
| 8.5.2 | Mécanismes impliqués.....                        | 120 |
| 8.6   | Remodelage cardiaque et fibrose .....            | 121 |
| 8.6.1 | Preuves d'effets .....                           | 121 |
| 8.6.2 | Mécanismes impliqués.....                        | 122 |
| 8.7   | L'hypothèse de l'énergique cétonique .....       | 124 |
| 8.7.1 | Piste de la cétoxydation .....                   | 124 |
| 8.7.2 | Utilisation cardiaque des corps cétoniques ..... | 125 |
| 8.8   | Postcharge /Précharge .....                      | 128 |
| 8.9   | Homéostasie ionique cardiaque.....               | 128 |

|        |                                                                    |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-----|
| 8.9.1  | Physiologie et insuffisance cardiaque .....                        | 128 |
| 8.9.2  | Mécanismes de régulations homéostasiques des ISGLT2 .....          | 129 |
| 8.10   | Inflammation et stress oxydatif .....                              | 131 |
| 8.10.1 | Conséquences cardiaques .....                                      | 131 |
| 8.10.2 | Mécanismes impliqués .....                                         | 132 |
| 8.11   | Autophagie et adipokines .....                                     | 134 |
| 8.11.1 | Autophagie et cœur .....                                           | 134 |
| 8.11.2 | Adipokines .....                                                   | 134 |
| 8.12   | Modulations mitochondriales .....                                  | 135 |
| 8.12.1 | La dysfonction des mitochondries.....                              | 135 |
| 8.12.2 | Une meilleure efficacité énergétique .....                         | 135 |
| 8.12.3 | Fusion et fission mitochondriale .....                             | 135 |
| 8.12.4 | Biogenèse mitochondriale.....                                      | 136 |
| 8.12.5 | Chaîne respiratoire mitochondriale .....                           | 136 |
| 8.13   | Microbiote intestinal .....                                        | 137 |
| 8.13.1 | Lien entre le microbiote et le cœur .....                          | 137 |
| 8.13.2 | ISGLT2 et microbiote .....                                         | 137 |
| 8.14   | ISGLT2 et mort cellulaire .....                                    | 138 |
| 8.14.1 | Apoptose myocardique .....                                         | 138 |
| 8.14.2 | Pyroptose myocardique .....                                        | 139 |
| 8.15   | Stress du réticulum endoplasmique (SRE) .....                      | 141 |
| 8.15.1 | Réponse aux protéines mal repliées (UPR) .....                     | 141 |
| 8.15.2 | ISGLT2 et réponse aux protéines mal repliées (UPR) .....           | 141 |
| 9      | La protection de l'axe cardio rénale .....                         | 143 |
| 9.1    | Lien cœur et rein .....                                            | 143 |
| 9.2    | Schéma global et récapitulatif de la protection cardio-rénale..... | 144 |
| 9.3    | Tableau récapitulatif détaillé .....                               | 145 |
| 10     | Conclusion .....                                                   | 147 |

## **Liste des abréviations**

8-iso-PGF2 $\alpha$  : 8-isoprostane prostaglandine F2 alpha  
8-OHdG : 8-hydroxy-2'-désoxyribonucléoside  
AA : Acide aminé  
AASI : Indice de rigidité artérielle ambulatoire  
ACC : Acétyl-CoA carboxylase  
ACC-CoA : Acétyl-CoA carboxylase  
ADH : Hormone antidiurétique ou vasopressine  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
AG : Acide gras  
AGCC : Acide gras à chaîne courte  
AGNE : Acides gras non estérifiés  
AIT : Accident ischémique transitoire  
Akt : Protéine kinase B  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
AMPK : Protéine kinase activée par l'AMP  
ANP : Hormone natriurétique auriculaire  
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs  
APOP : produits d'oxydation des protéines  
ARA2 : Antagoniste des récepteurs à l'Angiotensine 2  
ARNI : Inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine  
ASC ou AUC : Surface ou Aire sous la Courbe  
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu  
AT1/2 : Récepteur de l'angiotensine 1/2  
ATF6 : Facteur de transcription 6  
ATP : Adénosine triphosphate  
AVC : Accident vasculaire cérébral  
BCAA : Acide Aminé à chaîne ramifiée  
BCRP : Protéine de résistance au cancer du sein  
BHE : Barrière Hémato-encéphalique  
BNP : Peptide Natriurétique  
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive  
CaMKII : Kinase dépendante du calcium/calmoduline II  
Cana : Canagliflozine  
CAT : Catalase  
cGMP : GMP cyclique  
Cmax : Concentration plasmatique maximale.  
CoA : Coenzyme A  
CPT : Carnitine palmitoyltransférase  
CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes.  
CRP : Protéine C réactive  
CS : Cellule souche

CYP : Cytochrome P450  
Dapa : Dapagliflozine  
DC : Débit Cardiaque  
DCI : Dénomination Commune internationale  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire  
DGAT2 : Diacylglycérol acyltransférase 2  
DM : dorsomorphine  
DMP : Donnée moyenne pondérée  
DPP4 : Dipeptidyl peptidase-4  
DRP : Protéine liée à la dynamine  
DSR : Débit sanguin rénal  
DT1/2 : Diabète de Type 1 ou 2  
EMA : Agence Européenne du Médicament.  
EMT : Transition épithéliale-mésenchymateuse  
eNOS : NO synthase endothéliale  
EPO : Erythropoïétine  
ERK : Kinase régulée par le signal extracellulaire  
FC : Fréquence Cardiaque  
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche  
FGF : Facteur de croissance fibroblastique  
GIP : Glucose dependent insulintropic polypeptide  
GLP1 : Glucagon-peptide like 1  
GLUT : Transporteur du Glucose  
GLUT1/2 : Transporteur de glucose 1 / 2  
GMP : Guanosine monophosphate  
GRP78 : Protéine régulée par le glucose 78  
H<sup>+</sup> : Proton  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HbA1c : Hémoglobine glyquée A1c  
HDL : Lipoprotéine de haute densité  
HDL-c : Cholestérol HDL  
HIF : Facteur inductible par l'hypoxie  
HMGCS2 : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA synthase 2  
HNF : Facteur nucléaire hépatocytaire  
HR : Hazard Ratio  
HTA et HTAp : Hypertension artérielle et Hypertension artérielle pulmonaire  
IC et ICC : Insuffisance Cardiaque et Insuffisance Cardiaque Chronique  
IDM : Infarctus du Myocarde  
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion  
IL : Interleukine  
IMVG : Indice de masse ventriculaire gauche  
iNOS : NO synthase inductible  
IR : Insuffisance rénale  
IRC : Insuffisance rénale chronique

IRE1 $\alpha$  : Enzyme 1 requérante d'inositol  $\alpha$   
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
iSGLT2 : Inhibiteur du Cotransporteur Sodium Glucose de Type 2  
ISO : Isoprénaline  
K : Potassium  
KCNE1 : Sous-unité du canal potassique voltage-dépendant  
KCNQ1 : Canal potassique voltage-dépendant  
Lb-LDL : LDL large et flottant  
LDL : Lipoprotéine de basse densité  
L-HDL : HDL de grande taille  
LPS : Lipopolysaccharide  
MAP17 : Protéine membranaire associée 17  
MCD : Malonyl-CoA décarboxylase  
MDA : Malondialdéhyde  
MEC : Matrice extracellulaire  
Mfn : Mitofusine  
M-HDL : HDL de taille moyenne  
MHGCR : hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase (HMG-CoA réductase)  
MPO : Myéloperoxydase  
MRC : Maladie Rénale Chronique  
mTOR : Cible de la rapamycine chez les mammifères  
mtTFA : Facteur de transcription mitochondrial A  
Na : Sodium  
NCX : Echangeur sodium-calcium  
NHE : Échangeur sodium-hydrogène  
NLRP3 : protéine 3 contenant le domaine pyrine du récepteur de type NOD  
NO : Monoxyde d'azote  
NOX4 : NADPH oxydase 4  
NRF : Facteur érythroïde nucléaire  
NT-proBNP : Fragment du Peptide Natriurétique  
NYHA : Classification fonctionnelle de la New York Heart Association  
OAT : Organic Anion Transporter  
OPA : Atrophie optique  
PA : Pression Artérielle  
PAD : Pression artérielle diastolique  
PARP : Poly(ADP-ribose) polymérase  
PAS : Pression artérielle systolique  
PDZK1 : Protéine rénale contenant un domaine PDZ 1  
pERK : Kinase régulée par le signal extracellulaire phosphorylée  
pFEVG/HFpEF : Fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée  
PGC-1 $\alpha$  : coactivateur 1 $\alpha$  du récepteur  $\gamma$  activé par le proliférateur du peroxyosome  
Pg-P : Glycoprotéine P  
pH : Potentiel hydrogène  
PKC : Protéine kinase C

PKG : Protéine kinase G  
PO : Per Os  
PPAR : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyssomes  
RCP : Résumé des caractéristiques produit  
RE : Réticulum endoplasmique  
Récepteurs A1 et A2 : Récepteurs à l'Adénosine de Type 1 et 2  
rFEVG/HFrEF : Fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite  
ROS : Espèces réactives de l'oxygène  
RS : Réticulum sarcoplasmique  
RVS : Résistances Vasculaires systémiques  
SC : Sous-cutané  
Sd-LDL : LDL petit et dense  
sGC : guanylate cyclase soluble  
SGK : Kinase régulée par le sérum et les glucocorticoïdes  
SGLT2 : co-transporteur sodium-glucose de type 2  
S-HDL : HDL de petite taille  
SMOP : syndrome métabolique ovarien poly endocrinien  
SMR : Service Médical Rendu  
SN : Système nerveux  
SNS : Système nerveux sympathique  
SOD : Superoxyde dismutase  
SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone  
SRE : Stress du réticulum endoplasmique  
STAT : Transducteur de signal et activateur de transcription  
STZ : Streptozotocine  
TA : Tension artérielle  
TAE : tissu adipeux épicardique  
TG : Triglycérides  
TGF : Facteur de croissance transformant  
TLR : Récepteur de type Toll  
Tmax : Temps nécessaire pour l'atteinte de la concentration plasmatique maximale Cmax  
TNF $\alpha$  : Facteur de Nécrose Tumorale Alpha  
TRIB3 : Tribbles homologue 3  
UGT 1A9 : UDP Glucuronosyltransferase 1-9  
UPR : Réponse aux protéines mal repliées  
URAT : Transporteur de l'acide urique  
VD : Ventricule droit  
VES : Volume d'éjection systolique  
VG : Ventricule gauche  
VL-HDL : HDL très grande taille  
VTD : Volume télédiastolique  
VTS : Volume télésystolique  
WT : Type sauvage  
 $\beta$ -HB : Beta-hydroxybutyrate

## **Glossaires des figures**

Figure 1 : Stratégie thérapeutique du Diabète de Type 2 en Monothérapie et Bithérapie

Figure 2 : Stratégie thérapeutique du Diabète de Type 2 en trithérapie avec ou sans insuline

Figure 3 : Stratégie thérapeutique non médicamenteuse du Diabète de Type 2

Figure 4 : Classification des traitements non insulinique du diabète de type 2 selon la perte de poids des patients

Figure 5 : Différents effets plus ou moins avérés des iSGLT2 au niveau cérébral

Figure 6 : Schéma de l'effet d'une surexpression de NHE (a) et effet des gliflozines (b)

Figure 7 : Représentation de l'appareil urinaire

Figure 8 : Représentation d'un rein en coupe

Figure 9 : Représentation des sections S1, S2 et S3 du tube proximal

Figure 10 : Représentation simplifié d'un néphron

Figure 11 : Localisation de SGLT1 et SGLT2 au niveau du néphron

Figure 12 : Processus d'absorption rénale du glucose

Figure 13 : Hypothèse en 2 temps du lien ISGLT2 et lipolyse

Figure 14 : Effet des ISGLT2 sur le métabolisme lipidique

Figure 15 : Proposition de lien entre ISGLT2 et GLUT9

Figure 16 : Modifications cellulaires induites par le diabète

Figure 17 : Evolution DFG entre les groupes en fonction du temps

Figure 18 : Graphique des différences moyennes pondérées avec IC 95% pour la PAS et PAD sous ISGLT2

Figure 19 : Indice de masse ventriculaire gauche (LV mass index) avant traitement et 3 mois après sur les 10 patients

Figure 20 : Représentation des potentiels effets des ISGLT2 sur NLRP3

Figure 21 : Relation ISGLT2 et biogenèse mitochondriale

Figure 22 : Mécanisme anti pyroptose des ISGLT2

Figure 23 : ISGLT2 et amélioration du stress du réticulum endoplasmique

Figure 24 : Synthèse globale des effets protecteurs des ISGLT2

## **Glossaires des tableaux**

Tableau I : Tableau des différentes gliflozines existantes, de leurs noms commerciaux, de leurs dosage, formes pharmaceutiques et de leur disponibilité en France avec prise en charge ou non par l'assurance maladie

Tableau II : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Forxiga®

Tableau III : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Jardiance®

Tableau IV : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Invokana®

Tableau V : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Xigduo®

Tableau VI : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Synjardy®

Tableau VII : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Vokanamet®

Tableau VIII : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Glyxambi®

Tableau IX : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Steglatro®

Tableau X : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Stegluomet®

Tableau XI : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Steglujan®

Tableau XII : Caractéristiques de l'absorption des gliflozines

Tableau XIII : Risque de progression de la maladie rénale chronique en fonction du DFG et de l'albuminurie

Tableau XIV : Récapitulatif des effets de la dapagliflozine sur des rats en insuffisance rénale

Tableau XV : Comparaison des marqueurs de stress oxydatifs et anti oxydants avec la canagliflozine

Tableau XVI : Mesures à J +3 post-IDM « aiguë »

Tableau XVII : Comparaison de différents paramètres sous dapagliflozine sur des rats en post IDM

Tableau XVIII : Observations des modifications de l'homéostasie ionique par empagliflozine

Tableau XIX : Comparaison de paramètres apoptotiques avec de l'empagliflozine

Tableau XX : Mécanismes impliqués dans la protection cardio-rénale par les ISGLT2

# **Partie I : les indications des gliflozines**

## **1 Introduction**

Dans le paysage complexe de la pharmacothérapie moderne les iSGLT2 apparaissent comme une classe médicamenteuse prometteuse, en effet cette classe a montré un intérêt dans diverses indications principalement le diabète de type 2, l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale chronique. Devant l'émergence de ces nouvelles indications, nous avons pu observer une effervescence des études portant sur les iSGLT2, et de nombreux articles sont régulièrement publiés et offrent de nombreuses perspectives quant aux multiples possibilités de l'utilisation de cette classe.

Cette thèse a pour objectif de réaliser une synthèse de l'état global des connaissances pharmacologiques de cette classe sur un plan mécanistique dont découle les indications de cette classe. Ainsi après avoir réalisé un bilan des indications dans une première partie, l'aspect mécanistique des iSGLT2, que ce soit au niveau cardiaque, rénal ou tout autre mécanisme pertinent sera étudié dans une seconde.

Ainsi dans cette première partie, nous prendrons connaissances de tous les iSGLT2 déjà existants ainsi que leurs indications.

Nous aborderons ensuite la commercialisation de ces molécules afin de sélectionner celles disponibles en France. Pour ensuite étudier le résumé de leurs caractéristiques produits (RCP), que ce soient les posologies, propriétés pharmacocinétiques, effets indésirables...

Enfin les indications spécifiques seront étudiées au cas par cas :

En commençant par le diabète de type 2, sur lequel seront abordés quelques sujets complémentaires tel que le contrôle du poids, ou la neuroprotection.

Puis un état de l'intérêt des iSGLT2 dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque sera réalisé.

Nous continuerons sur les bénéfices de l'utilisation des iSGLT2 dans la maladie rénale chronique et une ouverture sur un potentiel intérêt dans la prise en charge des calculs rénaux sera abordée.

Enfin pour terminer, cette classe étant en pleine effervescence nous pourrons étudier de multiples ouvertures telles que le post Infarctus du Myocarde (post-IDM), l'Hypertension Artérielle, La Fibrillation Atriale ou encore les Cirrhoses Hépatiques...

## 2 Les Gliflozines : Les différentes molécules existantes

Les Gliflozines sont les molécules d'une classe médicamenteuse émergente aux indications potentielles nombreuses. Nous présenterons ici des différentes molécules en abordant la classe des iSGLT2.

En bref une approche globale avant de s'intéresser plus en détail aux indications spécifiques de ces molécules puis à leurs différentes perspectives.

### 2.1 Classe pharmacologique des gliflozines

La classe pharmacologique des Gliflozines est Inhibiteur du Co-transporteur Glucose/Sodium de Type 2 également appelé iSGLT2.

Nous allons présenter les différentes gliflozines dans le tableau ci-dessous, certaines de ces molécules sont disponibles en France et certaines sont prises en charge par la sécurité sociale ce qui sera également notifié dans ce tableau.

Enfin les gliflozines sont souvent utilisées en association notamment avec la metformine, les spécialités en association seront également notées dans le tableau I.

*Tableau I : Tableau des différentes gliflozines existantes, de leurs noms commerciaux, de leurs dosage, formes pharmaceutiques et de leur disponibilité en France avec prise en charge ou non par l'assurance maladie*

| Dénomination Commune internationale (DCI) | Nom(s) de spécialité                             | Dosage(s)                                                    | Forme pharmaceutique | Disponibilité en France | Prise en charge en France par l'Assurance Maladie |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------------------------------|
| Canagliflozine                            | Invokana® (1)                                    | 100mg<br>300mg                                               | Comprimés            | Oui                     | Prise en charge à 65% (2)                         |
|                                           | Vokanamet® (3)<br>(Canagliflozine et Metformine) | 50mg/850mg,<br>50mg/100mg,<br>150mg/850mg et<br>150mg/1000mg |                      | Oui                     | Non Remboursé (4)                                 |
| Dapagliflozine                            | Forxiga® (5),<br>Valens® ou<br>Divinus®          | 5mg<br>10mg                                                  |                      | Oui                     | Prise en charge à 65% (6)                         |
|                                           | Xigduo® (7)<br>(Dapagliflozine et Metformine)    | 5mg/850mg<br>5mg/1000mg                                      |                      |                         | Prise en charge à 65% (8)                         |

|                 |                                                                             |                                                            |           |                              |                            |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------|----------------------------|
| Empagliflozine  | Jardiance® (9)                                                              | 10mg<br>25mg                                               | Comprimés |                              | Prise en charge à 65% (10) |
|                 | Synjardy® (11),<br>Jardiance Met®<br>(Empagliflozine et Metformine)         | 5mg/850mg<br>5mg/1000mg<br>12.5mg/850mg<br>12.5mg/1000mg   |           | Oui                          | Prise en charge à 65% (12) |
|                 | Glyxambi® (13)<br>(Empagliflozine et Linagliptine)                          | 10mg/5mg<br>25mg/5mg                                       |           | Non                          |                            |
| Ertugliflozine  | Steglatro® (14)                                                             | 5mg<br>15mg                                                |           | Oui                          | Non Remboursé (15)         |
|                 | Stegluromet® (16)<br>(Ertugliflozine et Metformine)                         | 2.5mg/850mg<br>7.5mg/850mg<br>2.5mg/1000mg<br>7.5mg/1000mg |           |                              |                            |
|                 | Steglujan® (17)<br>(Ertugliflozine et Sitagliptine)                         | 5mg/100mg<br>15mg/100mg                                    |           |                              |                            |
| Sotagliflozine  | Inpefa® (18),<br>Zynquista® (19)                                            | 200mg                                                      |           | Non                          |                            |
| Ipragliflozine  | Suglat® (20)                                                                | 25mg<br>50mg                                               |           | Non<br>(uniquement au Japon) |                            |
| Luseogliflozine | Lusefi® (21) et<br>Luseco®                                                  | 2.5mg<br>5mg                                               |           | Non                          |                            |
| Tofogliflozine  | Apleway® et<br>Deberza® (22)                                                | 20mg                                                       |           | Non<br>(uniquement au Japon) |                            |
| Remogliflozine  | Remo® ou<br>Remozen® ou<br>Zomelis® (23)                                    | 100mg                                                      |           | Non                          |                            |
|                 | Remo M®,<br>Remozen M®<br>ou Zomelis M®<br>(Remogliflozine et Metformine)   | 100mg/500mg<br>100mg/1000mg                                |           |                              |                            |
|                 | Remo V®,<br>Remozen V®,<br>Zomelis SG®<br>(Remogliflozine et Vildagliptine) | 100mg/50mg                                                 |           |                              |                            |

|                |                                                                       |                  |                                      |     |                                     |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------|-----|-------------------------------------|
|                | Remo MV® et Remozen MV® (Remogliflozine, Metformine et Vildagliptine) | 100mg/500mg/50mg |                                      |     |                                     |
| Bexagliflozine | Bexacat® (24)                                                         | 15mg             | Comprimés à usage vétérinaire        | Non |                                     |
| Velagliflozine | Senvelgo® (25)                                                        | 15mg/mL          | Solution buvable à usage vétérinaire | Oui | Non Remboursé car usage vétérinaire |

## 2.2 Indications des gliflozines

Les gliflozines étant des molécules émergentes elles sont, en France, actuellement le plus souvent indiquées en complément d'une thérapie préexistante, même si depuis quelques années plusieurs AMM en première indication ont été obtenues. Elles sont indiquées en diabétologie et en cardiologie plus spécifiquement dans le cadre de l'insuffisance cardiaque et enfin dans la maladie rénale chronique.

### 2.2.1 Indications des gliflozines ayant une commercialisation autorisée et remboursée en France

#### ➤ Forxiga® 10mg PO est indiqué (5):

Dans le Diabète de Type 2 (DT2) :

Forxiga® est indiqué à partir de l'âge de 10 ans chez les adultes et les enfants souffrant d'un diabète de type 2 soit en monothérapie dans le cadre d'une intolérance à la Metformine, soit en association avec d'autres médicaments destinés à la prise en charge du diabète de type 2.

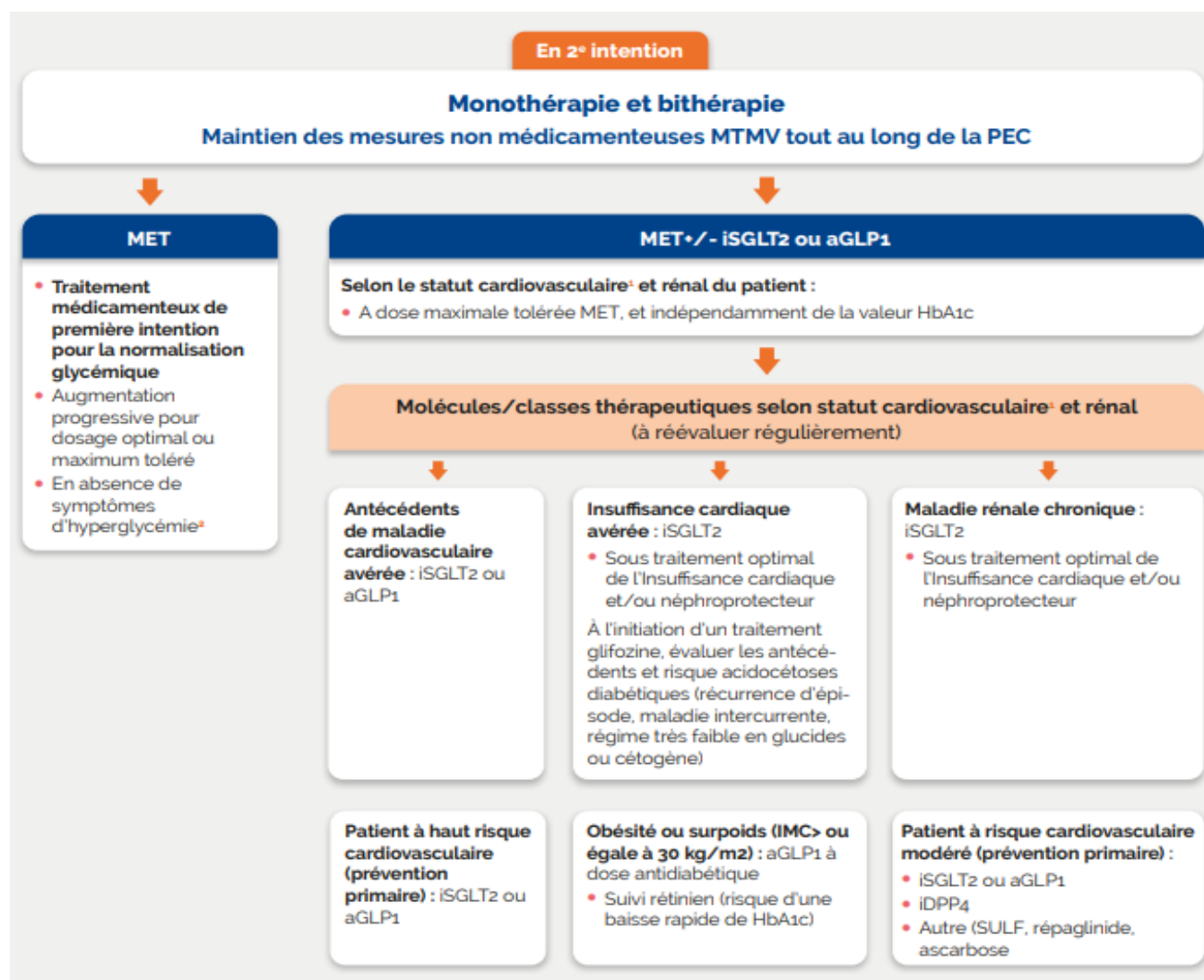


Figure 1 : Stratégie thérapeutique du Diabète de Type 2 en Monothérapie et Bithérapie. D'après : (26)

En 2<sup>e</sup> intention

### Trithérapie avec ou sans insulinothérapie

Maintien des mesures non médicamenteuses tout au long de la PEC



#### MET

- /- iSGLT2 ou aGLP1
- /- autre molécule

##### En trithérapie, schémas thérapeutiques possibles :

- iSGLT2 ou aGLP1 (si non déjà incluses)
- IDPP4i
- SULF (surveillance poids et hypoglycémies)
- Répaglinide (en cas de maladie rénale)

Selon la situation et préférences, un traitement par voie orale peut être privilégié au traitement injectable  
Association aGLP1 et IDPP4, ou molécule de même mécanisme d'action non recommandée



#### Trithérapie avec insuline INS

##### Insuline intermédiaire/analogue lente :

- Mise en place en ambulatoire et prudente : une injection quotidienne, avec accompagnement thérapeutique (patient, entourage)
- Règles de pratiques proposées :
  - Dose initiale faible (en général de 0,1 unité/kg par 24 heures),
  - Définition d'objectif de glycémie à jeun au réveil,
  - Adaptation des doses tous les 3 jours selon glycémies au réveil et de l'objectif fixés (à titre indicatif, +/- 1 ou 2 UI sauf cas particulier),
  - Réévaluation du traitement (ADO et/ou INS) régulièrement et selon besoin.

##### Intensification (en absence de résultat glycémique) :

- Schéma basal-bolus : INS ou analogue d'action lente et INS ou analogue d'action rapide ou ultra-rapide avant un ou plusieurs repas de la journée
- Schéma de 1 à 2 injections par jour d'insuline biphasique

- Si voie injectable, envisager l'avis du spécialiste EDN
- Favoriser et accompagner à l'autosurveillance glycémique et apprentissage
- Encourager lecteur glycémique en continu
- Discussion avec le patient (et/ou son entourage) dans le cadre de l'éducation

Figure 2 : Stratégie thérapeutique du Diabète de Type 2 en trithérapie avec ou sans insuline. D'après : (26)

#### Dans l'insuffisance Cardiaque :

Forxiga® est indiqué chez l'adulte pour les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque qui doit être chronique et symptomatique.

#### Dans la Maladie rénale chronique :

Forxiga® est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique.

#### ➤ Jardiance® 10mg et 25mg PO est indiqué (9) :

#### Dans le Diabète de Type 2 (DT2) :

Jardiance® est indiqué à partir de l'âge de 10 ans chez les adultes et les enfants souffrant d'un diabète de type 2 soit en monothérapie dans le cadre d'une intolérance à la Metformine, soit en association avec d'autres médicaments destinés à la prise en charge du diabète de type 2.

Dans l'insuffisance Cardiaque :

Jardiance® est indiqué chez l'adulte pour les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque qui doit être chronique et symptomatique.

Dans la Maladie rénale chronique :

Jardiance® est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique.

- **Invokana® 100mg et 300mg PO est indiqué (1):**

Dans le Diabète de Type 2 exclusivement en France :

Seule ou en association avec d'autres traitements du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé et est réservé à l'adulte.

- **Xigduo® 5mg/1000mg et 5mg/850mg PO est indiqué (7):**

Dans le traitement du Diabète de Type 2 :

En complément du respect des règles hygiéno-diététiques soit chez des patients adultes insuffisamment contrôlés par la Metformine seule à dose maximale tolérée (usuellement 3g/j) ou par la Metformine en association avec d'autres molécules.

Ou par un patient qui serait déjà traité par la Dapagliflozine et la Metformine séparément pour réduire son nombre de comprimés et assurer une bonne observance.

- **Synjardy® 12.5mg/1000mg et 5mg/1000mg ainsi que 5mg/850mg et 12.5mg/850mg PO est indiqué (11):**

Dans le traitement du Diabète de Type 2 :

En complément du respect des règles hygiéno-diététiques soit chez des patients adultes ou enfants de plus de 10 ans insuffisamment contrôlés par la Metformine seule à dose maximale tolérée (usuellement 3g/j) ou par la Metformine en association avec d'autres molécules.

Ou par un patient qui serait déjà traité par l'Empagliflozine et la Metformine séparément pour réduire son nombre de comprimés et assurer une bonne observance.

### **2.2.2 Indications des autres gliflozines listées.**

- **Vokanamet® 50mg/1000mg et 150mg/1000mg ainsi que 50mg/850mg et 150mg/850mg PO est indiqué (3):**

#### **Dans le traitement du Diabète de Type 2 :**

Chez les adultes traités par la metformine seule ou en association à d'autres hypoglycémiants mais n'obtenant pas un contrôle glycémique satisfaisant, ou, chez les patients déjà traités par une association de Canagliflozine et de metformine mais séparément.

Ce médicament n'est pas remboursé en France.

- **Glyxambi® (13):**

#### **Dans le traitement du Diabète de Type 2 :**

Cette association n'est actuellement pas disponible en France, elle est plutôt utilisée chez les patients prenant l'Empagliflozine et la Linagliptine séparément.

La commercialisation de ce médicament a néanmoins été autorisée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 2016, aucune demande de remboursement en France.

- **Steglatro® (14):**

#### **Dans le traitement du Diabète de Type 2 :**

Ce médicament n'est pas remboursé en France à la suite de l'estimation d'un intérêt clinique insuffisant selon la HAS. (15)

Il est indiqué en cas de contre-indication à la metformine, seul ou en association (il possède une AMM pour cela).

- **Stegluromet® (16):**

#### **Dans le traitement du Diabète de Type 2 :**

En association à la Metformine chez les patients mal contrôlés ou à dose maximale de Metformine, ainsi que chez les patients traités par Metformine et Ertugliflozine séparément.

Le médicament possède une AMM pour cette indication mais n'est pas remboursé à la suite d'un avis défavorable de la HAS. (27)

➤ **Steglujan® (17) :**

Dans le traitement du Diabète de Type 2 :

Seul en cas d'intolérance à la Metformine ou en association en cas de mauvais contrôle glycémique par la Metformine, un sulfamide hypoglycémiant et l'un des composants du Steglujan® (Sitagliptine ou Ertugliflozine), ou pour des patients déjà traités par les deux molécules séparément.

Ce médicament possède une AMM pour cette indication mais il n'est pas remboursé en France à la suite d'un avis défavorable de la HAS pour son remboursement. (28)

➤ **Inpefa® (18) :**

Prise en charge de l'insuffisance Cardiaque :

Inpefa® est indiqué dans l'Insuffisance Cardiaque pour réduire le risque de mortalité cardiovasculaire néanmoins aucune AMM, ou demande de remboursement ne sont trouvables au niveau de l'EMA ou de la HAS. Les informations trouvées proviennent de l'Agence Américaine du Médicament.

➤ **Zynquista® (19) :**

Prise en charge du Diabète de Type 1 :

Le Zynquista possédait une AMM à l'EMA dans le diabète de Type 1 pour les patients en surpoids ou l'insuline ne suffit pas au contrôle glycémique mais le laboratoire a demandé un retrait du marché.

➤ **Suglat® (20) :**

Prise en charge du Diabète de Type 2 :

Ce traitement est indiqué dans le DT2 au Japon, il ne possède aucune AMM en Europe.

➤ **Lusefi®/Luseco® (21) :**

Prise en charge du Diabète de Type 2 :

Ces spécialités à base de Luseogliflozine sont indiquées au Japon dans la prise en charge du DT2 seules ou en association, elles ne possèdent pas d'AMM en Europe.

➤ **Apleway®/Deberza® (22) :**

**Prise en charge du Diabète de Type 2 :**

Ces traitements sont indiqués au Japon dans la prise en charge du DT2 et ne possèdent aucune AMM en Europe.

➤ **Remo® (23) :**

**Prise en charge du Diabète de Type 2 :**

Seul ou en association dans la prise en charge du DT2, ne possède pas d'AMM en Europe.

➤ **Zucator® (23) :**

**Prise en charge dans le Diabète de Type 2 :**

Seul ou en association dans la prise en charge du DT2, ne possède pas d'AMM en Europe.

➤ **Zomelis® RT (23) :**

**Prise en charge dans le Diabète de Type 2 :**

Seul ou en association dans la prise en charge du DT2, ne possède pas d'AMM en Europe

➤ **Bexacat® (24) :**

**Indiqué dans le Diabète du chat :**

Indiqué pour le contrôle glycémique chez le chat diabétique sucré non insulino-dépendant.

➤ **Senvelgo® (25) :**

**Indiqué dans le Diabète du chat :**

Indiqué pour le contrôle glycémique chez le chat diabétique sucré non insulino-dépendant.

## 2.3 Posologies des gliflozines dans leurs différentes indications

Pour cette partie nous nous focaliserons sur les gliflozines ayant une commercialisation ou ayant fait une demande d'AMM ou de remboursement en France ainsi que des différentes associations avec ces molécules.

### **Forxiga® 10mg PO (5) :**

Dans le DT2, la maladie rénale chronique ou l'insuffisance cardiaque la posologie recommandée est de 10mg de dapagliflozine par jour en une prise.

La dapagliflozine n'est pas un traitement hypoglycémiant à proprement parler, mais ce traitement empêche la réabsorption du glucose, ce qui peut accroître le risque d'hypoglycémie chez un patient diabétique en insulinothérapie, ainsi en cas de prise concomitante d'insulines et de dapagliflozine, une adaptation posologique des insulines peut être envisagée.

Aucun ajustement posologique n'est à prévoir dans le cadre d'une Insuffisance Rénale ou d'une Insuffisance hépatique néanmoins il n'est pas recommandé d'initier un traitement par Forxiga® avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 25mL/min en raison d'une expérience limitée et sachant qu'il y a déjà une perte d'efficacité pour un DFG < 45mL/min.

Pour la population pédiatrique il n'y a pas non plus d'adaptation posologique. Dans le DT2 aucune donnée n'est disponible en dessous de l'âge de 10 ans et dans l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale chronique aucune donnée n'est disponible chez les patients de moins de 18 ans.

Il n'y a pas de moment de prise préférentiel pour la dapagliflozine il est possible de la prendre pendant ou en dehors des repas et à n'importe quel moment de la journée le tout étant de le prendre au même moment de la journée à chaque prise.

En cas d'oubli il ne faut pas doubler la prise le lendemain, si le patient s'en aperçoit le jour même il peut prendre son comprimé.

Dans le cadre d'une insuffisance rénale voici les recommandations à suivre :

*Tableau II : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Forxiga®*

| DFG en mL/min/1,73 m <sup>2</sup> | Posologie selon la fonction rénale.                                                        |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| DFG > 25                          | La posologie est de 10mg/j et par prise qu'elle que soit l'indication.                     |
| DFG < 25                          | Le Traitement par Forxiga® ne devrait pas être initié chez les patients ayant un DFG < 25. |

### **Jardiance® 10mg et 25mg PO (9) :**

Dans le DT2 la posologie journalière recommandée d'empagliflozine est de 10mg/j en une seule prise, en initiation, que ce soit en monothérapie ou en association. Si le patient tolère

ce dosage et qu'il à un DFG supérieur à 60mL/min alors il est possible de passer à une posologie de 25mg/j en une seule prise.

Pour les patients ayant un DFG < 60mL/min la posologie est limitée à 10mg/j ou l'on changera de molécule.

Dans le cadre d'une insuffisance cardiaque ou d'une maladie rénale chronique une posologie de 10mg/j est recommandée en une prise par jour.

En association avec un sulfamide hypoglycémiant il est possible de devoir réduire la posologie de ce dernier pour limiter le risque d'hypoglycémie.

Pour les populations particulières :

Dans le cadre d'une insuffisance rénale avec un DFG < 20mL/min il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par Jardiance®, de plus pour les patients ayant un DFG < 60mL/min il ne faut pas excéder une posologie de 10mg/j dans le cas où le patient est traité pour un Diabète de Type 2.

Tout comme la dapagliflozine, l'empagliflozine perd en efficacité en dessous de 45mL/min de DFG. Aucune spécificité chez les sujets âgées ou jeunes, ni même chez les insuffisants hépatiques, néanmoins dans le DT2 il n'y a pas de données avant l'âge de 10 ans et dans l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale chronique avant l'âge de 18ans.

Dans le cadre d'une insuffisance rénale voici les recommandations à suivre :

*Tableau III : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Jardiance®*

| DFG en mL/min/1,73 m <sup>2</sup> | Posologie selon la fonction rénale.                                                                              |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DFG > 60                          | Entre 10 et 25mg par jour et par prise selon l'indication.                                                       |
| 20 < DFG < 60                     | La dose quotidienne de Jardiance® est de 10mg/j et par prise qu'elle que soit l'indication.                      |
| DFG < 20                          | Aucune initiation de Jardiance®, les patients préalablement traités pourront maintenir leur traitement à 10mg/j. |

**Invokana® 100mg et 300mg PO (1):**

La canagliflozine est indiquée exclusivement dans le DT2 avec une dose initiale recommandée de 100mg/j en une prise par jour sans moment de prise préférentiel. Pour les patients ayant un DFG > 60mL/min ainsi qu'une bonne tolérance du traitement il sera possible d'augmenter la posologie au second dosage existant, c'est-à-dire 300mg/j en une seule prise.

Il faudra rester précautionneux à l'égard de patients présentant une insuffisance cardiaque, ou une déplétion volémique étant donné les effets pharmacologiques des gliflozines.

En association avec l'insuline ou un insulinosécréteur une diminution de la posologie de ces derniers peut être envisagée pour limiter le risque d'hypoglycémie concomitant à la diminution du taux de glucose circulant sous gliflozine.

Chez certaines populations particulières une adaptation de la posologie peut être nécessaire.

Dans le cadre d'une insuffisance rénale voici les recommandations à suivre :

*Tableau IV : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Invokana®*

| DFG en mL/min/1,73 m <sup>2</sup> | Posologie selon la fonction rénale.                                                                                           |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DFG > 60                          | Entre 100 et 300mg selon le contrôle glycémique.                                                                              |
| 30 < DFG < 60                     | 100 mg par jour en une seule prise.                                                                                           |
| DFG < 30                          | Pas d'initiation d'Invokana®, il est néanmoins possible de maintenir Invokana à 100mg/jour chez les patients le prenant déjà. |

**Xigduo® 5mg/1000mg et 5mg/850mg PO est indiqué (7) :**

Cette association de dapagliflozine et de metformine est indiquée exclusivement dans le diabète de type 2 à une posologie journalière de deux comprimés par jour, l'idée étant d'avoir une posologie de dapagliflozine de 10mg par jour et une posologie identique ou la plus proche possible de celle prise avant l'association.

Il peut être nécessaire de réduire la posologie des insulines ou sulfamides hypoglycémiantes associés pour limiter le risque d'hypoglycémie.

Dans le cadre d'une insuffisance rénale une adaptation posologique peut être nécessaire néanmoins cette adaptation est liée à la prise de metformine et non de dapagliflozine comme vu ci-avant avec le Forxiga®, le DFG devra être évaluée une fois par an, voir tous les 6 mois chez le sujet âgé.

*Tableau V : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Xigduo®*

| DFG en mL/min/1,73 m <sup>2</sup> | Posologie selon la fonction rénale :                                           |                                                                                                        |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | De la metformine :                                                             | De la dapagliflozine :                                                                                 |
| DFG > 60                          | 3g par jour au maximum.                                                        | 10mg par jour au maximum.                                                                              |
| 45 < DFG < 59                     | 2g par jour au maximum avec une posologie d'initiation n'excédant pas 1g/j.    | 10mg par jour au maximum.                                                                              |
| 30 < DFG < 44                     | 1g par jour au maximum avec une posologie d'initiation n'excédant pas 500mg/j. | 10mg par jour au maximum.                                                                              |
| DFG < 30                          | La metformine est contre-indiquée.                                             | 10mg par jour au maximum, ne pas initier de traitement si le DFG < 25 en raison de l'absence d'études. |

Le traitement ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique.

Chez les sujets âgés la fonction rénale doit être surveillée tandis que les traitements est contre-indiqué si l'âge est inférieur à 18 ans en raison de l'absence d'études sur le sujet.

Le traitement doit être pris au cours des repas pour limiter les effets indésirables gastro-intestinaux en lien avec la metformine (majoritairement les diarrhées)

**Synjardy® 12.5mg/1000mg et 5mg/1000mg PO (11) :**

Cette association d'empagliflozine et de metformine est indiquée dans le diabète de type 2 à une posologie de 10mg ou 25mg/j d'empagliflozine en 2 prises par jour sans excéder la posologie maximale autorisée de metformine.

Soit pour des patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule ou en association en réduisant éventuellement les posologies d'insulines et de sulfamides hypoglycémiants associés.

Mais aussi pour traiter les patients prenant déjà séparément l'empagliflozine et la metformine en restant aux mêmes posologies journalières.

Pour les patients initiant l'empagliflozine avec cette association cela doit être initié à une posologie de 10mg/j puis augmenté à 25mg/j si la tolérance et la fonction rénale le permettent.

Pour les populations particulières :

Pour les insuffisants rénaux une adaptation posologique est nécessaire, ainsi qu'une surveillance du DFG annuelle ou tous les 6 mois chez les sujets âgés, comme notifié dans le tableau ci-dessous :

*Tableau VI : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Synjardy®*

| DFG en mL/min/1,73 m <sup>2</sup> | Posologie selon la fonction rénale :                                           |                                                                                      |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | De la metformine :                                                             | De l'empagliflozine :                                                                |
| DFG > 60                          | 3g par jour au maximum.                                                        | Commencer à 10mg et augmenter à 25mg si nécessaire et qu'il y a une bonne tolérance. |
| 45 < DFG < 59                     | 2g par jour au maximum avec une posologie d'initiation n'excédant pas 1g/j.    | Commencer à 10mg qui sera la posologie maximale.                                     |
| 30 < DFG < 44                     | 1g par jour au maximum avec une posologie d'initiation n'excédant pas 500mg/j. | La posologie est exclusivement de 10mg/j.                                            |
| DFG < 30                          | La metformine est contre-indiquée.                                             | L'empagliflozine n'est pas recommandée.                                              |

Le traitement ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique.

Chez les sujets âgés il faudra surveiller la fonction rénale et le risque d'hypovolémie.

Pour les sujets de moins de 18ans le traitement est adapté selon le besoin, la tolérance et la fonction rénale sans excéder 25mg/j d'empagliflozine et 2g/j de metformine.

Avant 10 ans l'absence de données contre-indique l'utilisation du Synjardy®.

**Vokanamet® 50mg/1000mg et 150mg/1000mg ainsi que 50mg/850mg et 150mg/850mg (3) :**

Cette association de canagliflozine et de metformine est indiquée dans le diabète de type 2 à une posologie de 100mg ou 300mg de canagliflozine en 2 prises par jour sans excéder la posologie maximale autorisée journalière de metformine.

Ce médicament est indiqué chez les patients insuffisamment contrôlé par metformine seule ou en association en se rapprochant le plus possible de la posologie de metformine prise antérieurement en initiant à 100mg/j avec possibilité d'augmenter à 300mg/j

Il est aussi indiqué chez les patients traités par les deux molécules séparément.

Chez les sujets de plus de 75 ans il faut être vigilant à la fonction cardiovasculaire, la diurèse initiale induite par les 100mg/j de canagliflozine. Chez les patients présentant des signes de déplétion volémique, la problématique devra être réglée avant instauration.

Pour les populations particulières :

Pour les insuffisants rénaux une adaptation posologique est nécessaire, ainsi qu'une surveillance du DFG annuelle ou tous les 6 mois chez les sujets âgés. Les adaptations posologiques selon la fonction rénale sont notifiées dans le tableau ci-dessous :

*Tableau VII : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Vokanamet®*

| DFG en mL/min/1,73 m <sup>2</sup> | Posologie selon la fonction rénale :                                           |                                                                                                        |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | De la metformine :                                                             | De la canagliflozine :                                                                                 |
| DFG > 60                          | 3g par jour au maximum.                                                        | Dose maximale journalière de 300mg/j.                                                                  |
| 45 < DFG < 59                     | 2g par jour au maximum avec une posologie d'initiation n'excédant pas 1g/j.    | Le canagliflozine ne devrait pas être introduite. Ceux qui la tolèrent peuvent la continuer à 100mg/j. |
| 30 < DFG < 44                     | 1g par jour au maximum avec une posologie d'initiation n'excédant pas 500mg/j. | La canagliflozine ne devrait pas être utilisée.                                                        |
| DFG < 30                          | La metformine est contre-indiquée.                                             | La canagliflozine n'a pas été étudiée dans l'insuffisance rénale sévère.                               |

Le traitement n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique.

Aucune donnée chez les sujets de moins de 18 ans.

### **Glyxambi® 10mg/5mg et 25mg/5mg (13) :**

Cette association de linagliptine et d'empagliflozine n'est pas remboursée en France mais possède une AMM pour la prise en charge du diabète de type 2 à une posologie d'une fois par jour quel que soit le dosage, sachant que le dosage le plus élevé est indiqué en cas de contrôle insuffisant avec une bonne tolérance du dosage à 10/5mg par jours, les deux posologies étant 10mg ou 25mg d'empagliflozine et 5mg de linagliptine.

Soit chez des patients traités par les deux molécules séparément ou étant insuffisamment contrôlé par une trithérapie metformine, sulfamide hypoglycémiant ainsi que l'un des deux composants de l'association.

Il est possible de devoir adapter la posologie du sulfamide hypoglycémiant à la baisse, mais pas celle de la metformine qui doit rester identique.

Pour les populations particulières :

Pas de données avant 18 ans, le traitement est contre-indiqué, au-delà de 75 ans il faut éviter les initiations de traitement.

Le traitement n'est pas recommandé chez les insuffisants hépatiques sévères car les patients sont plus exposés à l'empagliflozine et il y a peu de données.

En cas d'insuffisance rénale des adaptations posologiques peuvent être à prévoir selon le tableau ci-dessous :

*Tableau VIII : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Glyxambi®*

| DFG en mL/min/1,73 m <sup>2</sup> | Posologie selon la fonction rénale :                                                                             |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DFG > 60                          | Aucune adaptation posologie, posologie maximale de 25mg/5mg une fois/j                                           |
| 45 < DFG < 59                     | Réduction posologique du traitement à 10mg/5mg une fois/j, ne pas instaurer de nouveau traitement par Glyxambi®. |
| 15 < DFG < 44                     | Le traitement doit être arrêté si le DFG est continuellement inférieur à 45ml/min/1.73m <sup>2</sup>             |
| DFG < 15                          | Contre-indication absolue, absence totale d'efficacité du traitement                                             |

### **Steglatro® 5mg ou 15mg (14) :**

Ce traitement à base d'ertugliflozine est indiqué en cas de contre-indication à la metformine seul ou en association à une posologie de 5mg en une prise par jour pouvant être augmentée à 15mg en une prise par jour si la tolérance est bonne.

Pour les populations particulières :

Contre-indication chez les patients de moins de 18ans devant l'absence de données, le traitement doit être évité en cas d'insuffisance hépatique sévère ou chez les patients de plus de 75ans notamment pour le risque de déplétion volémique et devant l'absence de données.

En cas d'insuffisance rénale des adaptations posologiques peuvent être à prévoir selon le tableau ci-dessous :

*Tableau IX : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Steglatro®*

| DFG en mL/min/1,73 m <sup>2</sup> | Posologie selon la fonction rénale :                                         |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| DFG > 60                          | Aucune adaptation posologie, posologie maximale de 15mg en une fois par jour |
| 45 < DFG < 59                     | Initiation à 5mg, augmentation possible à 15mg/j                             |
| 30 < DFG < 44                     | L'initiation n'est pas recommandée dans ce cas                               |
| DFG < 29                          | Le traitement doit être arrêté                                               |

**Stegluromet® 2.5mg/850mg, 2.5mg/1000mg ou 7.5mg/850mg et 7.5mg/1000mg (16) :**

Ce traitement est indiqué chez les patients insuffisamment contrôlé par metformine seule ou par une association de traitements antidiabétiques ou chez les patients traités par les deux molécules séparément à une posologie et ce quel que soit le dosage d'un comprimé deux fois par jour. Cela nous donne 5mg ou 15mg par jour d'ertugliflozine.

Il y a une contre-indication absolue en cas d'insuffisance hépatique.

Pour les populations âgées de moins de 18ans le médicament est contre-indiqué, pour les personnes de plus de 65ans les précautions sont plutôt liées à l'état de la fonction rénale.

En cas d'insuffisance rénale des adaptations posologiques peuvent être à prévoir selon le tableau ci-dessous :

*Tableau X : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Stegluromet®*

| DFG en mL/min/1,73 m <sup>2</sup> | Posologie selon la fonction rénale :                                          |                                                         |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                   | De la metformine                                                              | De l'ertugliflozine                                     |
| DFG > 60                          | 3g par jour au maximum                                                        | Dose maximale journalière de 15mg/j.<br>Initier à 5mg/j |
| 45 < DFG < 59                     | 2g par jour au maximum avec une posologie d'initiation n'excédant pas 1g/j    | Dose maximale journalière de 15mg/j.<br>Initier à 5mg/j |
| 30 < DFG < 44                     | 1g par jour au maximum avec une posologie d'initiation n'excédant pas 500mg/j | Initiation déconseillée.                                |
| DFG < 30                          | La metformine est contre-indiquée                                             | Administration déconseillée.                            |

### **Steglujan® 5mg/100mg ou 15mg/100mg (17):**

Ce traitement est indiqué chez des patients traités pour un diabète de type 2 soit lorsque la glycémie n'est pas suffisamment contrôlée avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ainsi que l'un des composants du Steglujan® que sont l'ertugliflozine ou la sitagliptine. Ou si les deux composants sont déjà prescrits mais séparément. La posologie est d'un comprimé par jour soit une posologie de 100mg de sitagliptine par jour et de 5 ou 15mg d'ertugliflozine selon le besoin de contrôle glycémique et la tolérance.

Populations particulières :

Le traitement est déconseillé en cas d'insuffisance rénale sévère, sinon aucune adaptation posologique nécessaires.

Pour les populations âgées de moins de 18 ans le médicament est contre-indiqué, pour les personnes de plus de 65 ans les précautions sont plutôt liées à l'état de la fonction rénale.

En cas d'insuffisance rénale une adaptation posologique est à prévoir pour l'ertugliflozine uniquement, selon le tableau suivant :

*Tableau XI : adaptation posologique selon la fonction rénale pour Steglujan®*

| DFG en mL/min/1,73 m <sup>2</sup> | Posologie selon la fonction rénale :                                          |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| DFG > 60                          | Aucune adaptation posologie, posologie maximale de 15mg en une fois par jour. |
| 45 < DFG < 59                     | L'initiation n'est pas recommandée.                                           |
| DFG < 44                          | Le traitement doit être interrompu.                                           |

## **2.4 Propriétés pharmacocinétiques des iSGLT2**

Dans cette partie nous allons nous intéresser à l'aspect pharmacocinétique de chacune des quatre gliflozines évoquées ci-dessus en évoquant l'absorption, la distribution, le métabolisme ou biotransformation et l'élimination (5) (9) (1) (14).

### **L'absorption :**

*Tableau XII : Caractéristiques de l'absorption des gliflozines. C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale après une prise*

| Molécule       | Temps pour atteindre la C <sub>max</sub> * (T <sub>max</sub> ) | Biodisponibilité par voie orale | Influence du moment de prise  |
|----------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Dapagliflozine | 2h                                                             | 78%                             | Pas d'influence significative |
| Empagliflozine | 1.5h                                                           | 78% (29)                        |                               |
| Canagliflozine | 1h à 2h                                                        | 59%                             |                               |
| Ertugliflozine | 1h                                                             | Proche de 100%                  |                               |

Concrètement les gliflozines analysées ici ont toutes un Tmax assez similaire, en effet les différences se jouent plutôt sur la biodisponibilité, une bonne biodisponibilité signifie une meilleure absorption de la dose administrée, donc une dose administrée plus faible et un risque d'effets indésirables plus faible.

Ainsi un facteur 1.7 est observé entre la canagliflozine et l'ertugliflozine, il est normal de s'attendre à une meilleure tolérance de l'ertugliflozine que de la canagliflozine hors c'est la seconde qui est remboursée car la différence se joue ici sur l'effet thérapeutique (2), (15).

Pour l'influence du moment de prise c'est la prise au moment d'un repas ou non qui nous intéresse, et l'influence du repas sur la Cmax et Tmax, mais surtout de la surface sous la courbe (ASC) qui reflète directement l'exposition à la molécule, pour toutes les molécules la prise entraîne des différences mais considérées comme non significatives :

- Pour la dapagliflozine un repas riche en graisse réduit Cmax de 50% et augmente Tmax d'une heure mais cela ne change pas l'ASC.
- Pour l'empagliflozine Cmax est réduite de 37% et l'ASC de 16% ce qui est considéré comme non significatif.
- Pour la canagliflozine aucune modification pharmacocinétique n'est observée.
- L'ertugliflozine voit son Cmax réduit de 29% et pas de modification de l'ASC.

### **La distribution :**

Ce facteur correspond à la distribution d'une molécule dans le corps que ce soit dans les tissus ou dans le sang, il est caractérisé par le volume de distribution (Vd) volume virtuel permettant de déterminer la dose à administrer pour atteindre une concentration efficace de notre molécule.

Ainsi plus ce volume est important plus la dose à administrer sera élevée. Pour nos gliflozines les volumes de distribution sont assez similaires.

- La dapagliflozine possède un Vd de 118 litres le plus important de nos 4 molécules
- Pour l'empagliflozine le Vd est de 73.8L.
- La canagliflozine possède un Vd de 83.5L.
- Enfin l'ertugliflozine a un Vd de 86L.

Toutes les quatre ont également une liaison aux protéines importante, respectivement de 91%, 86%, 99% et 93.6%. Ce facteur joue également sur la distribution, dans tous les cas ici cette liaison est très élevée et des conditions pathologiques comme une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas d'influence sur ce facteur ici.

L'empagliflozine est également liée à 37% à l'hémoglobine.

### **Le métabolisme :**

Le métabolisme correspond à un ensemble de transformations enzymatiques servant la plupart du temps à favoriser l'élimination d'une molécule, dans notre cas les gliflozines sont des molécules plutôt lipophiles avec une solubilité modérée dans un milieu aqueux. Ainsi le

métabolisme permet ici de rendre les molécules plus solubles dans l'eau pour permettre leur élimination par voie rénale.

Ici le métabolisme des 4 gliflozines citées est majoritairement réalisé par le biais d'une glucuronidation, c'est-à-dire l'ajout d'acide glucuronique (dérivé du glucose) sur la molécule, cette réaction est médiée par les UDP Glucuronosyltransférase ou UGT :

- Pour la dapagliflozine c'est surtout UGT1A9, ce qui la convertira en métabolite inactif le 3-O-glucuronide.
- Pour l'empagliflozine via les uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 et UGT1A9 en 2-,3- et 6-O-glucuronides principalement.
- La canagliflozine via UGT1A9 et UGT2B4 en métabolites inactifs.
- Enfin l'ertugliflozine via UGT1A9 et UGT2B7, les métabolites sont inactifs.

En plus de cela la dapagliflozine, la canagliflozine et l'ertugliflozine sont métabolisés minoritairement par les cytochromes p450 (CYP) dont elles ne sont pas inductrices ou inhibitrices.

L'ertugliflozine est également un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

### **L'élimination :**

Cela correspond à l'excrétion de la molécule ou de ses métabolites obtenus par biotransformation. Dans le cas des gliflozines cette élimination est soit rénale grâce aux glucuronidations, soit fécale. Les proportions des voies d'élimination sont les suivantes :

- La dapagliflozine est éliminée à 75% par voie urinaire, 21% par voie fécale et 2% est non métabolisée.
- L'empagliflozine est éliminée à 54% par voie urinaire après métabolisation et 41% par voie fécale sous forme inchangée.
- La canagliflozine est éliminée à 33% sous forme de métabolites et par voie urinaire à 51.7% via les fèces sous forme inchangée.
- Enfin l'ertugliflozine est éliminée à 50% par voie urinaire après métabolisation et 41% par voie fécale sous forme inchangée.

Dans tous les cas l'élimination par voie rénale est largement majoritaire ce qui explique les adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale.

Un facteur permet de refléter la durée d'élimination de la molécule : c'est la demi-vie moyenne qui est respectivement de 12.9h, 12.4h, 10.6h et 17h. La demi-vie correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique de la molécule administrée soit réduite de moitié.

Les durées sont toutes similaires ici, cela signifie qu'en cas d'intolérance, ou d'effets indésirables grave la molécule sera rapidement éliminée par l'organisme.

## **Facteurs modifiants la pharmacocinétique des gliflozines :**

La dapagliflozine :

- Dans l'insuffisance hépatique, si le patient est insuffisant hépatique léger, modérée ou sévère une augmentation de l'exposition de respectivement 12%, 36% et 40% est observée et considérée comme cliniquement non significative.
- Dans l'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère l'exposition à la gliflozine est augmentée respectivement de 32%, 60% et 87%, pour autant les effets de cette classe dépendant directement de la fonction rénale cela a paradoxalement diminué la quantité de glucose excrétée.

Ainsi comme vu dans la partie précédente une insuffisance rénale trop sévère entraîne l'arrêt ou la diminution de la dose du traitement étant donné que ce dernier perd en efficacité, mais le patient y étant plus exposé est à risque d'expérimenter des effets indésirables.

- Aucune autre modification importante de la pharmacocinétique n'a pu être observée.

L'empagliflozine :

- Pour les patients insuffisants hépatiques léger, modérés et sévères, la C<sub>max</sub> a augmenté de 4%, 23% et 48% respectivement ce qui est considéré comme non significatif.
- En cas d'insuffisance rénale légère, modérée, sévère ou terminale l'ASC est augmentée respectivement de 18%, 20%, 66% et 48%.
- Une réduction de l'ASC légère et non significative est observable avec un IMC jusqu'à 45kg/m<sup>2</sup>
- L'ASC est plus élevée de 13.5% chez les sujets asiatiques.

La canagliflozine :

- Dans l'insuffisance hépatique aucune différence cliniquement significative n'a pu être observée
- Dans l'insuffisance rénale légère, modérée et sévère la C<sub>max</sub> a augmenté de 13%, 29% et 29% respectivement pour 200mg d'Invokana®.
- La pharmacogénomique des UGT n'a pas d'influence significative sur les concentrations de canagliflozine.

L'ertugliflozine :

- L'insuffisance hépatique n'entraîne pas de modification significative de l'exposition à l'ertugliflozine.
- Pour l'insuffisance rénale une augmentation de l'ASC par un facteur 1.7 est observée mais considérée cliniquement non pertinente.
- L'ertugliflozine n'est pas inhibitrice ou inductrice d'une quelconque manière.

## **2.5 Effets indésirables des inhibiteurs du cotransporteur glucose sodium de type 2**

### **2.5.1 Echelle de fréquence des effets indésirables :**

La fréquence de ces effets indésirables varie selon l'échelle suivante (30) :

- Très fréquent (> ou égal à 1/10).
- Fréquent (> ou égal à 1/100 et < à 1/10).
- Peu fréquent (> ou égal à 1/1000 et < à 1/100).
- Rare (> ou égal à 1/10 000 et < à 1/1000).
- Très rare (< à 1/10 000).

### **2.5.2 Effets indésirables communs à toutes les gliflozines**

#### **2.5.2.1 Infections et infestations**

Un risque supérieur d'infections génitales ou du tractus urinaire a été observé au cours des études faites sur les gliflozines que ce soient des infections fongiques (*candidoses vaginales, vulvovaginite, balanite*) mais également tout type d'infections génitales, ou, des infections des voies urinaires (*cystite, infection des voies urinaires par escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite*) (31).

La fréquence de ces événements indésirables varie de fréquent à peu fréquent selon la molécule concernée.

Quelques rares cas d'infections graves ont été référencées ayant justifiées l'arrêt du traitement.

Les infections du tractus urinaire ont d'ailleurs été montrés comme plus fréquentes avec les iSGLT2 qu'avec les autres classes d'antidiabétiques oraux.

Un risque accru de fasciite nécrosante du périnée, également nommée gangrène de fourmier a été observé lors de la prise de gliflozines, cet effet est classifié de rare à très rare et est l'un des effets indésirables graves des gliflozines pouvant justifier l'arrêt du traitement.

#### **2.5.2.2 Troubles du métabolisme et de la nutrition.**

Un risque accru d'hypoglycémie a été observé de manière très fréquente en cas d'association d'une gliflozine avec un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline comme cité ci-avant dans la partie posologies, pouvant justifier des adaptations posologiques.

A la suite d'une diurèse osmotique directement liée au mécanisme d'action des gliflozines un risque accru de déplétion volémique et de soif a été observé, notamment chez les personnes âgées. Ce risque étant fréquent à peu fréquent.

Enfin un risque accru d'acidocétose diabétique a été observé, uniquement dans le cas où le patient traité est diabétique, cet effet indésirable est peu fréquent à rare.

### **2.5.2.3 Affections du système nerveux**

Il est possible d'observer des sensations vertigineuses posturale (notamment liées à la déplétion volémique). De même certains patients peuvent expérimenter des syncopes.

Les effets indésirables du système nerveux sont peu fréquents.

### **2.5.2.4 Affections vasculaires**

Il est possible pour les patients d'observer des hypotensions et hypotensions orthostatiques qui sont peu fréquentes à très fréquentes selon la molécule. Ces effets sont notamment liés à la diminution de la volémie.

### **2.5.2.5 Affections gastro-intestinales**

Le seul effet observé dans cette catégorie sont les constipations, qui sont classées de peu fréquent à très fréquent selon la molécule.

### **2.5.2.6 Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Plusieurs effets indésirables ont été observé que ce soient des rashes, urticaires, prurits ou éruptions cutanées, qui sont classées de peu fréquent à fréquent. De plus pour la canagliflozine il est possible d'observer de la photosensibilité de manière peu fréquente.

Enfin il est dans de rares cas possible d'observer des angioœdèmes classés de très rare à peu fréquent.

### **2.5.2.7 Affections du rein et des voies urinaires**

Les patients peuvent être exposés à différents effets indésirables : augmentation des mictions, dysurie, nycturie, polyurie et pollakiurie qui sont peu fréquentes à très fréquentes.

Plus rarement il a été observé des néphrites tubulo-interstitielles qui sont très rares.

Enfin une insuffisance rénale directement liée à la déplétion volémique peut survenir, ces insuffisances rénales sont peu fréquentes.

### **2.5.2.8 Autres effets indésirables**

D'autres effets indésirables ont pu être associés aux gliflozines que ce soient des dyslipidémies peu fréquentes à fréquentes, un hémocrite augmenté peu fréquent à fréquent et enfin une augmentation de la créatinémie et diminution du DFG à l'initiation de peu fréquent à fréquent (32).

### **2.5.3 Effets indésirables inhérents à chaque molécule**

Les différentes molécules possèdent des spécificités concernant les effets indésirables que nous allons lister ici (5) (9) (1) (14).

#### La dapagliflozine :

- N'est pas concerné par les effets indésirables cardiovasculaires.
- Entraîne également des sécheresses buccales qui sont peu fréquentes.
- Entraîne des douleurs dorsales qui sont fréquentes.
- Entraîne du prurit vulvo-vaginal qui est peu fréquent.

#### L'empagliflozine :

- N'entraîne pas d'affections du système nerveux.

#### La canagliflozine :

- Entraîne un symptôme de soif fréquemment.
- Entraîne des fractures osseuses qui sont peu fréquentes.
- Entraîne de manière peu fréquente, chez les patients diabétiques de type 2 et à haut risque de maladie cardiaque un risque accru d'amputation des membres inférieurs.

#### L'ertugliflozine :

- Entraîne un risque accru de prurit vulvo-vaginal de manière fréquente.

### **2.6 Contre-indications, mise en garde et précautions d'emploi**

Quelle que soit la gliflozine concernée il n'y a aucune contre-indication absolue à son utilisation en dehors de l'allergie à la molécule ou à l'un des composants.

Néanmoins de nombreuses précautions d'emploi notamment en lien avec les effets indésirables sont à prendre en compte (1) (5) (9) (14) :

- Les gliflozines ne doivent pas être utilisées en cas de diabète de type 1 en raison d'un risque accru d'acidocétose.  
L'acidocétose diabétique est une urgence liée au diabète qui doit impérativement être surveillée.  
Elle se caractérise par une consommation d'acides gras par le métabolisme plutôt que de sucres notamment à cause de l'incapacité d'internaliser le sucre dans les cellules pour le consommer (car il n'y a pas ou peu de production d'insuline).  
Comme les gliflozines éliminent le sucre, ce dernier est encore moins internalisable et il y a donc un risque accru d'acidocétose, de plus la diminution de la volémie accroît le risque d'acidocétose par augmentation de la concentration des corps cétoniques, or les gliflozines entraînent une diminution de la volémie.

En cas d'acidocétose le traitement par gliflozine doit être interrompu, et il sera même déconseillé de le remettre en place si un facteur déclenchant indépendant des gliflozines n'a pu être identifié clairement.

D'autant que l'acidocétose liée aux gliflozines est associée à une glycémie qui n'est pas particulièrement élevée par conséquent ces symptômes nécessitent une investigation :

- Nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif excessive, difficultés à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence.

- Un risque accru d'amputation des membres inférieurs (majoritairement des orteils) a été observé sur la canagliflozine de manière peu fréquente. Pour l'ertugliflozine le risque est accru d'un facteur 1.2 à 1.6 ce qui est notamment l'un des arguments pour le refus de prise en charge par l'assurance maladie car le risque est plus important que pour la canagliflozine.

A l'heure actuelle ce risque n'est pas expliqué, une attention particulière doit donc être portée aux soins des pieds.

- L'Insuffisance rénale entraîne une perte d'efficacité des traitements par gliflozines d'où les restrictions de posologies ou d'instauration, vu ci-dessus dans la partie « posologies », une surveillance de la fonction rénale peut être à prévoir.
- La fasciite nécrosante du périnée ou gangrène de fourrier est retrouvée chez les individus de sexe masculin et féminin, cet effet indésirable est grave et peut mettre en jeu le pronostic vital.

Les symptômes à surveiller sont donc des douleurs, sensibilité, érythème ou tuméfaction de la zone génitale ou périnéale avec fièvre et malaises. Un abcès ou une infection urogénitale peu précéder cette gangrène.

Ainsi le moindre de ces symptômes nécessite l'arrêt du traitement par gliflozine et l'instauration d'une antibiothérapie.

- Une déplétion volémique peut être observée chez les patients traités par gliflozine. Ces dernières entraînent une diminution du DFG et doivent être instaurées avec prudence chez les patients traités par diurétiques ou tout traitement réduisant la volémie, ainsi que chez des patients ayant une maladie aigue entraînant une perte hydrique (gastro-entérite par exemple).

Il est parfois possible d'interrompre le traitement jusqu'à restaurer la volémie.

Les sujets âgés sont à risque de ce type de problématique et doivent donc être surveillés.

- Des infections des voies urinaires ont été observés, majoritairement compliquées comme des pyélonéphrites ou avec des urosepsis pouvant nécessiter un arrêt temporaire du traitement.

Les mycoses génitales sont également plus fréquentes, les patients doivent donc avoir une hygiène appropriée ainsi qu'une surveillance accrue.

- Des hypoglycémies liées à l'utilisation concomitante d'insulines ou de sécrétagogue d'insuline peuvent être observées et nécessiter une adaptation posologique de ces deux derniers.
- Les comprimés des gliflozines étudiées contiennent tous du lactose et ne devraient donc pas être instauré chez les patients ayant des intolérances ou malabsorption au galactose, ou un déficit en lactase.

## **2.7 Interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses sont classées en 4 niveaux de gravité (33) :

- La contre-indication, elle ne doit pas être outrepassée et nécessite une modification du traitement.
- L'association déconseillée nécessite une surveillance étroite du patient et ne peut être ignorée qu'après un examen du rapport bénéfice/risque.
- La précaution d'emploi, elle permet l'association tant que les recommandations permettant d'éviter la survenue de l'interaction sont respectées.
- Le à prendre en compte, il y a un risque d'interaction qui est faible et souvent lié à une addition d'effets indésirables.

Les gliflozines ont peu d'interactions médicamenteuses avec d'autres familles de médicaments et ces interactions sont de l'ordre de la précaution d'emploi (1) (5) (9) (14).

Les gliflozines interagissent avec les diurétiques thiazidiques et de l'anse en raison d'une action diurétique concomitante entraînant un risque accru de déshydratation et d'hypotension, cette interaction reste de l'ordre de la précaution d'emploi.

Elles interagissent également avec les sécrétagogues d'insulines (les sulfamides hypoglycémisants notamment) ainsi que les insulines, en effet par blocage de réabsorption du glucose ces dernières entraînent une diminution de la glycémie et par conséquent un risque accru d'hypoglycémie est à observer. Une adaptation posologique des sécrétagogues et des insulines peut être envisagée. Cette interaction est de l'ordre de la précaution d'emploi.

Certaines molécules peuvent avoir un effet sur les concentrations de gliflozines et inversement, ces effets sont molécules-dépendants, nous allons les détailler :

Pour la dapagliflozine :

- N'interagit pas avec les cytochromes P450 (CYP) que ce soit par inhibition ou induction, ou pour son métabolisme, il est majoritairement éliminé par une glucuronoconjugaison par l'UDP Glucuronosyltransferase 1-9 (UGT1A9).
- Certaines molécules vont avoir un effet sur la dapagliflozine, ainsi la rifampicine (puissant inducteur enzymatique) et l'acide méfénamique (inhibiteur de UGT1A9) vont respectivement réduire l'exposition à la dapagliflozine de 22% et l'augmenter de 55%, cela sans aucun effet clinique.
- La dapagliflozine peut augmenter l'élimination rénale du lithium dont les taux doivent être surveillés en cas de prescription de ce dernier. Une augmentation de l'exposition à la simvastatine sans conséquences cliniques a pu être observée.

Pour l'empagliflozine :

- Est éliminé par glucuronidation également via diverses UGT, c'est également un substrat de transporteurs humains de type Organic Anion Transporter (OAT) et un substrat de la Glycoprotéine P (Pg-P) ainsi que de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), pour autant aucun inducteur ou inhibiteur de ces substrats ayant été testés avec l'empagliflozine n'a entraîné d'effet clinique significatif.
- N'interagit pas avec les CYP.
- Peut augmenter l'élimination rénale du lithium dont les taux doivent être surveillés en cas de prescription de ce dernier.
- Ne semble pas pouvoir entraîner d'autre modification des concentrations plasmatiques d'une autre molécule au point d'induire un effet clinique significatif.

Pour la canagliflozine :

- Est éliminé par glucuronidation par certaines UGT, est un substrat de la Pg-P et de la BCRP
- Des inducteurs enzymatiques tels que le millepertuis, la rifampicine et autres diminuent l'exposition à la canagliflozine, ce qui peut entraîner une perte d'efficacité. En cas d'administration concomitante, le patient doit être surveillé. Pour un patient traité par 100mg de canagliflozine une augmentation à 300mg peut être envisagée.
- Les chélateurs de l'acide biliaire (cholestyramine) peuvent diminuer l'exposition à la canagliflozine et doivent être pris 1h avant ou 4-6h après la prise du traitement.
- La canagliflozine peut entraîner une augmentation de la concentration de digoxine, en cas de traitement concomitant le patient devra être surveillée. Elle peut aussi diminuer les concentrations sériques de lithium ce qui nécessite une surveillance en cas de traitement.

Pour l'ertugliflozine :

- Sa clairance est également liée aux UGT.

- Aucun inducteur ou inhibiteur n'a d'effet cliniquement significatif sur sa concentration dans les études réalisées.
- Idem pour l'hypothétique effet de l'ertugliflozine sur les concentrations plasmatiques d'autres molécules.

## **2.8 Grossesses et allaitement**

Pour la grossesse aucune études n'a été faite chez la femme enceinte, les gliflozines sont donc interrompues en cas de grossesse. De plus l'ertugliflozine et la dapagliflozine ont montré une toxicité pour le développement du système rénal chez l'animal et la canagliflozine une toxicité sur la reproduction.

Pour l'allaitement les gliflozines passent toutes dans le lait maternel avec notamment des effets pharmacologiques, le rein se développant jusque dans la deuxième année de vie et une absence d'étude rendent l'utilisation de gliflozines pendant l'allaitement hasardeux et elles seront donc à éviter.

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité animale, aucune étude n'a été réalisé chez l'Homme. (1) (5) (9) (14)

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) ne donne aucune information sur les iSGLT2.

## **2.9 Surdosage.**

Selon les molécules des doses plus ou moins élevées ont été testées chez le sujet sain et malade d'un diabète de type 2, aux doses testées, aucune toxicité ou effet indésirable significatif n'a pu être observé, le seul événement observé étant logiquement une augmentation de l'excrétion urinaire de glucose (1) (5) (9) (14).

Les doses testées sont les suivantes :

- Pour les patients sains :
  - La dapagliflozine à 500mg en 1 prise soit 50 fois la dose recommandée.
  - L'empagliflozine 800mg en 1 prise.
  - La canagliflozine 1600mg en 1 prise.
  - L'ertugliflozine 300mg en une prise et 100mg deux fois par jour pendant 2 semaines.
- Pour les patients atteints de diabète de type 2 :
  - La dapagliflozine 100mg par jour pendant deux semaines.
  - L'empagliflozine 100mg par jour sur des doses réitérées.
  - La canagliflozine 300mg deux fois par jour pendant douze semaines.

Ainsi en cas de surdosage il n'y a pas de conduite à tenir particulière. La prise en charge sera celle d'une intoxication aigue classique (34) :

- Elimination du produit non absorbé au niveau digestif par exemple.
- Traitements symptomatiques.
- Surveillance clinique.

## **2.10 Modalités de Prescription des gliflozines**

Les gliflozines autorisées en France peuvent être prescrites par tout médecin dans le respect de leurs indications pour permettre leur remboursement (sauf Steglatro® dont l'intérêt n'a pas été jugé suffisant pour justifier un remboursement).

Si le traitement est prescrit hors AMM cela devra être précisé (1) (5) (9) (14).

## **2.11 Sécurité préclinique**

Nous nous intéressons ici rapidement aux études portant sur la pharmacologie de sécurité, la toxicologie en administration répétée, la génotoxicité, la cancérogénèse, les fonctions de reproduction et le développement analysées dans les RCP.

- Pour la dapagliflozine aucune de ces études n'a révélé de risque chez l'Homme. (5)

Chez les rats et la souris pour la dapagliflozine une dilatation pelvienne a pu être observées chez la descendance de mères exposées à une dose 1415 fois supérieure à la norme et chez les petits 137 fois supérieure à celles recommandée chez l'Homme.

Une dose 19 fois supérieure à celle recommandée chez l'Homme induisait une perte de poids dose dépendante et des pertes d'appétit.

Aucune Embryolétalité ni tératogénicité pour des doses 1441 fois supérieures à celle chez l'Homme.

- Pour l'empagliflozine aucune de ces études n'a révélé de risque chez l'Homme. (9)

A des doses 10 fois plus élevées que chez l'Homme une toxicité liée à l'effet pharmacologique du médicament a pu être observée chez le chien et les rongeurs, globalement une augmentation du métabolisme, des pertes de poids et déshydratations des désordres électrolytiques, une glycosurie... des effets cohérents avec le mécanisme d'action de l'empagliflozine.

A des doses respectivement 26 fois et 18 fois supérieures des hémangiomes bénins et des tumeurs à cellules interstitielles ont été observées chez les rats mâles. Ces deux tumeurs sont fréquentes chez les rats et donc ces données sont considérées comme non pertinentes chez l'Homme.

A des doses 11 fois supérieures à l'Homme des tumeurs rénales ont été observées chez le rat mâle à cause d'une prédisposition du rat aux tumeurs rénales et par le biais d'une voie

métabolique non retrouvée chez l'Homme. Par conséquent ces informations ont été jugées non pertinentes chez l'Homme.

Aucune tumeur chez les femelles à des doses 72 fois supérieures à l'Homme.

A des doses toxiques chez la mère rate une incurvation des os des membres a été observée et chez le lapin une augmentation des pertes embryofœtales.

A des doses 4 fois supérieurs une diminution du gain de poids de la progéniture a été observée.

A des doses 11 fois supérieures une dilatation pelvienne et tubules rénaux a été observée.

➤ Pour la canagliflozine aucune de ces études n'a révélé de risque chez l'Homme. (1)

Des retards d'ossification ont été observés chez les rats à des doses 19 fois et 12 fois plus élevées que chez l'Homme.

A une dose 5.9 fois supérieure à celle recommandée chez des rates, une diminution du poids de la progéniture a été observée. Une dilatation du pyélon à 0.5 fois l'exposition recommandée qui n'était pas totalement réversible, pour une dose de 300mg c'est-à-dire à une dose sans effet observable. Cela a été imputé au fait que le rein des rats juvéniles n'était pas mature mais aucune autre exploration n'a été réalisé. Cela aurait pu justifier de plus amples recherches. A noter que la canagliflozine est réservée à l'adulte et qu'elle ne sera donc pas utilisée chez des individus dont le rein n'est pas mature.

Chez les rats des doses allant de 1.5 fois à 4.5 fois la dose recommandée ont accrues la fréquence de tumeurs tubulaires, de phéochromocytomes et de tumeurs de cellules de Leydig notamment liées à des malabsorptions de glucose, ces tumeurs considérées comme inhérentes aux rats rendent les données non pertinentes pour l'Homme.

➤ Pour l'ertugliflozine aucune de ces études n'a révélée de risque chez l'Homme. (14)

A des doses 77 fois plus élevées que chez l'Homme une toxicité liée à l'effet pharmacologique du médicament a pu être observée chez le chien et les rongeurs, globalement une augmentation du métabolisme, des pertes de poids et déshydratations des désordres électrolytiques, une glycosurie... des effets cohérents avec le mécanisme d'action de Steglatro®.

Chez le chien les vomissements sont la seule manifestation indésirable toxique observée.

Chez la souris un risque de phéochromocytome bénin accru a été observé lié à une malabsorption de glucides entraînant une perturbation de l'homéostasie calcique, sans intérêt clinique chez l'Homme.

À des doses toxiques pour la mère chez le rat (250 mg/kg/jour), une baisse de la viabilité fœtale et une augmentation de l'incidence des malformations viscérales ont été observées à une exposition maternelle 510 fois supérieure à la dose clinique maximale.

La maturation sexuelle était retardée pour les deux sexes à la dose de 250 mg/kg/jour (dose estimée 620 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme).

Lors des études de développement prénatale et post-natale, une diminution de la croissance et du développement postnataux a été observée après administration d'ertugliflozine chez la rate à des doses 239 fois supérieures à celle chez l'Homme.

Chez les jeunes rats (21 à 90 jours) une augmentation du poids des reins, une dilatation du bassin et des tubules rénaux, et une minéralisation tubulaire rénale ont été observées à une exposition 13 fois supérieure à la dose. Également un retard pubertaire à 817 fois la dose.

### **3 L'utilisation des gliflozines dans le Diabète de Type 2**

#### **3.1 Introduction : le diabète**

Le diabète est une pathologie chronique caractérisée par une hyperglycémie. Les paramètres le définissant sont les suivants : une hyperglycémie à jeun qui est supérieure à 1.26g/L de glucose dans le sang ou > 7mmol/L mais également une glycémie supérieure à 2g/L et enfin une hémoglobine glyquée (Hb1Ac) supérieure à 6.5% ce qui correspond à la proportion de l'hémoglobine sur laquelle est fixée un glucose.

Les symptômes du diabète sont la polyurie, la polydipsie, la polyphagie, une perte de poids, une asthénie, mais aussi une soif intense, une cicatrisation lente, des engourdissements ...

Il existe différents diabètes, le diabète de type I qui est une maladie auto-immune se manifestant chez des sujets souvent jeunes et qui ne peut être traité que par insuline compte tenu de la perte totale de fonctionnalité des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans.

Le diabète gestationnel, faisant suite à une hyperglycémie physiologique lors de la grossesse et pouvant évoluer en diabète de type II.

Le diabète de type II, qui va nous intéresser ici. Ce dernier représente 85% des diabètes et se manifeste souvent à partir de 40 ans. D'évolution lente et silencieuse il est dit non-insulino-dépendant car il se caractérise par une insulino-résistance (les cellules réagissent moins bien à l'insuline) induisant un hyperinsulinisme réactionnel et entraînant *in fine* une insulino-pénie relative.

Il est donc possible de le traiter autrement que par insuline qui sera le traitement de dernier recours. (35)

#### **3.2 Résumé des autres thérapeutiques**

##### **3.2.1 Le traitement non médicamenteux.**

Avant tout traitement médicamenteux, il faut agir sur l'hygiène de vie du patient et son alimentation car le changement du mode de vie à lui seul peut permettre de traiter la pathologie (36).

- L'éducation thérapeutique du patient est prioritaire avec une modification de l'alimentation et potentiellement la mise en place d'un régime par une diététicienne.
- La nécessité de promouvoir une activité physique régulière (20-30 min de marche/jour).
- On juge l'efficacité de la méthode non médicamenteuse.

Si jamais le traitement non médicamenteux n'est pas suffisant alors il devient nécessaire de mettre en place un traitement médicamenteux en plus des mesures non médicamenteuses qui peut être plus ou moins important et que nous allons voir ci-dessous.

##### **3.2.2 Le traitement médicamenteux non insulinique**

Les normoglycémiantes qui normalisent la glycémie sans action sur la production d'insuline.  
(37) (36) (38)

- Les inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases intestinales ralentissent l'absorption des glucides complexes qui doivent être découpés en glucides simples pour être absorbés, il en existe deux molécules commercialisées, l'acarbose (Glucor®) et le miglitol (Diastabol®) les deux ralentissent l'action des  $\alpha$ -glucosidases via leurs sites catalytiques. Ils sont peu efficaces donc souvent en utilisés en association.
- Les biguanides, c'est-à-dire la metformine sous différents sels : le chlorhydrate de metformine (Glucophage®) ou l'embonate (Stagid®). C'est le traitement de première intention.
  - C'est une molécule anti-hyperglycémiant qui augmente la capacité des transports de tous les types de transporteur du glucose (GLUT).
  - Diminue la néoglucogénèse hépatique et donc la production de glucose.
  - Augmente la sensibilité des muscles à l'insuline et donc la glycogénogénèse.
  - Retarde l'absorption intestinale de glucose.

Les insulinosécréteurs qui stimulent la sécrétion de l'insuline pour faire baisser la glycémie.  
(37) (36) (38)

- Les sulfamides hypoglycémiantes stimulent la sécrétion d'insuline pancréatique sous réserve de la présence de cellules  $\beta$  dans les îlots de Langerhans et sont par conséquent directement hypoglycémiantes et donc déconseillés notamment chez les sujets âgés. Il en existe différentes molécules : le gliclazide (Diamicron®), le glimépiride (Amarel®), le glipizide (Glibenese®), le glibenclamide (Daonil®).
- Le répaglinide (Novonorm®) est une molécule possédant le même mécanisme que les sulfamides hypoglycémiantes c'est donc un stimulateur direct de la sécrétion d'insuline.
- Les inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) sont des analogues des incrétines qui sont le glucose dépendant insulino-tropique polypeptide (GIP) et le glucagon-peptide like 1 (GLP1) des peptides rapidement dégradés par le DPP4 qui stimulent la sécrétion d'insuline et inhibent la sécrétion de glucagon. Ces derniers permettent donc une sécrétion d'insuline indirecte par augmentation de la durée d'action des incrétines. Les molécules sont la sitagliptine (Januvia®), la vildagliptine (Galvus®) et la saxagliptine (Onglyza®) et peuvent être en association avec la metformine.
- Enfin les analogues du GLP1 ou des incrétines qui sont des traitements en injection sous-cutané une fois par semaine et miment l'action du GLP1 (car il est plus spécifique que le GIP). Les molécules sont les suivantes : le liraglutide (Victoza®), le sémaglutide (Ozempic®) et le dulaglutide (Trulicity®).

### **3.2.3 Les insulines**

Il existe deux grands types d'insuline, les insulines prandiales ou insulines rapide et les insulines basales ou lentes (37) (36) (38).

- Les insulines prandiales sont à administrer à chaque repas pour mimer le pic d'insuline post-prandial en réaction à l'hyperglycémie (Insuline Lispro ou Asparte notamment).
- Les insulines basales sont à administrer une ou deux fois par jour selon le type d'insuline pour mimer le taux basal d'insuline (Insuline glargine, dégludec ou détémir notamment).

## **3.3 Indications des gliflozines dans le diabète de type 2**

### **3.3.1 Fonctionnement des gliflozines dans le diabète de type 2**

Nous allons brièvement parler du mécanisme d'action des gliflozines et de son intérêt dans le diabète de type 2 étant donné qu'il sera détaillé beaucoup plus précisément dans la partie mécanistique de cette thèse.

Les gliflozines sont des inhibiteurs du transporteur glucose-sodium de type 2 ou SGLT2, un transporteur permettant une élimination de sodium pour réabsorber du glucose, il est majoritairement présent au niveau du rein (tubule rénal proximal).

L'utilisation d'un inhibiteur de ce transporteur va induire une augmentation de l'excrétion urinaire de glucose concomitante à une diminution de la réabsorption de sodium ce qui va entraîner une augmentation de la diurèse osmotique.

Comme il y a une augmentation de l'excrétion urinaire de glucose, il y a diminution en conséquence de la glycémie, le tout sans effet hypoglycémiant (globalement sans effet sur la sécrétion d'insuline). Pour autant associé à un traitement hypoglycémiant une gliflozine accroîtra le risque d'hypoglycémie par rapport à un hypoglycémiant seul (39).

### **3.3.2 Place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2**

Nous allons nous intéresser à la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, l'ordre d'utilisation des différentes thérapeutiques, leurs priorisations et la place des gliflozines dans cette stratégie.

#### **3.3.2.1 Objectifs de la stratégie thérapeutique du diabète de type 2**

Dans le diabète de type 2 le but est d'atteindre un objectif d'Hb1Ac (pour rappel la proportion d'hémoglobine fixant du glucose) en pourcentage, défini par la vulnérabilité du patient concerné (38) (37) (36) :

- Pour les enfants et sujets de moins de 75ans :
  - A 6.5% pour un patient dont le DT2 est récent, qui n'a pas de comorbidité ou d'antécédents (notamment cardiovasculaire), avec une espérance de vie > 15 ans
  - A 7% chez la plupart des patients.
  - Si le patient à des comorbidités ou notamment des complications microvasculaires, un diabète ancien (> 10 ans), une espérance de vie < 5ans ou un diabète difficile à contrôler alors l'objectif sera de 8%.
- Pour les patients de plus de 75ans :
  - 7% pour les personnes âgées « sans comorbidités » même traitement que chez le sujet plus jeune, néanmoins certaines précautions sont à prendre selon la classe médicamenteuse si le traitement non médicamenteux n'est pas suffisant.
  - 8% pour les personnes âgées « fragiles ».
  - 9% pour les personnes âgées « malades » en présence de polyopathologies chroniques.
- Cas particuliers :
  - Pour les complications macro-vasculaires non évoluées et ou si maladie rénale chronique modérée l'objectif est de 7% et si elles sont évoluées et sévères ou terminale l'objectif est de 8%.
  - Pour les femmes enceintes ou envisageant de l'être, objectif à 6.5% et une glycémie entre 0.95g/L et 1.2 g/L.

### **3.3.2.2 Stratégie thérapeutique non médicamenteuse.**

Pour cela, la première intention est systématiquement la mise en place d'un traitement non médicamenteux :

- Avec une adaptation de l'alimentation par un nutritionniste, selon le poids initial, les habitudes alimentaires...
- La mise en place d'une activité physique régulière et individualisée au patient donc le type, durée, intensité et fréquence sont définis pour correspondre au patient et aux éventuelles contre-indications dont il pourrait faire l'objet.
- Enfin une éducation thérapeutique du patient doit être mise en place pour lui permettre de gérer au mieux le quotidien de sa pathologie pour qu'elle puisse être contrôlée.

Des bilans médicaux récurrents (annuels ou plus fréquemment selon le patient) seront effectués pour surveiller l'évolution de la pathologie.

Leur fréquence dépendant de ses facteurs de risque (cardiovasculaire, néphropathie...), de son environnement social, économique et culturel et enfin de son profil médico-psychologique (ses connaissances en santé, sa situation personnelle, une notion de précarité...).

La stratégie doit être évaluée entre 3 et 6 mois, si l'objectif d'Hb1Ac n'est pas atteint alors un traitement médicamenteux est à envisager (38) (37) (36).

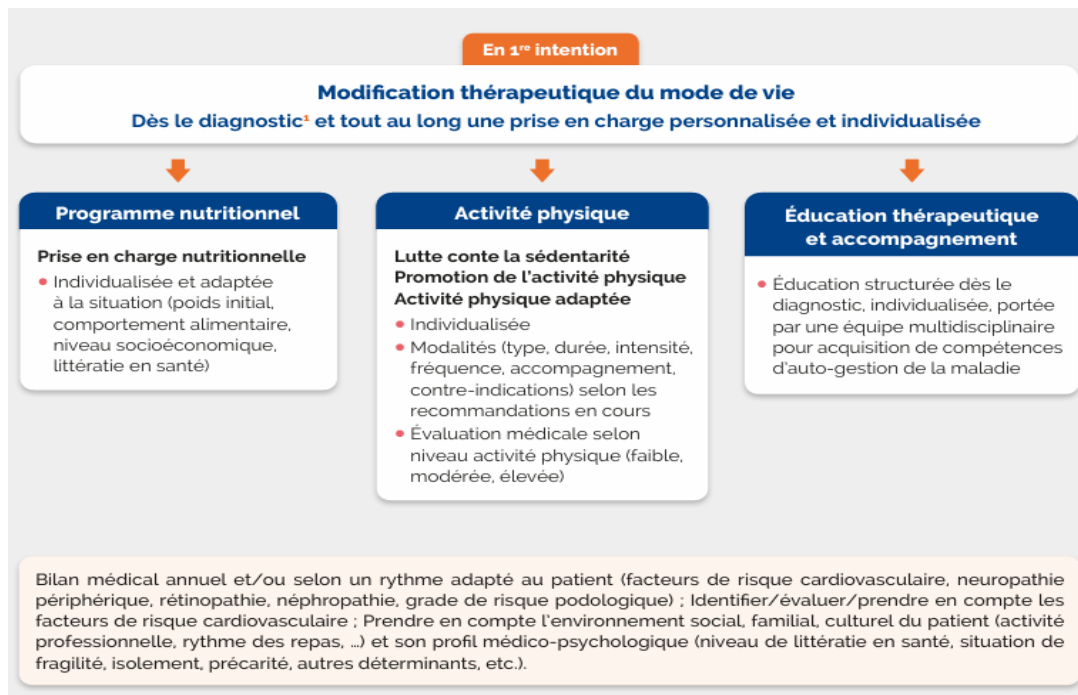


Figure 3 : Stratégie thérapeutique non médicamenteuse du Diabète de Type 2. D'après : (36)

### 3.3.2.3 Traitement médicamenteux du diabète de type 2

Le cas échéant la mise en place d'un traitement médicamenteux peut se révéler nécessaire dans ce cas la stratégie thérapeutique est la suivante (38) (37) (36) :

#### 3.3.2.3.1 La monothérapie

- La première intention est systématiquement la metformine, à moins qu'elle ne soit contre-indiquée notamment par l'état de la fonction rénale, son instauration est progressive et selon la tolérance et notamment la fonction rénale du patient.
- En cas de contre-indication à la metformine ou d'intolérance : iSGLT2, analogue du GLP1 ou iDPP4.
- En cas de haut risque cardiovasculaire, d'insuffisance cardiaque, de maladie cardiovasculaire athéromateuse ou de néphropathie rénale les iSGLT2 et analogue du GLP1 seront les deux seules options car elles présentent un meilleur bénéfice au regard de ces comorbidités.

Comme toutes les thérapeutiques du diabète de type 2 une réévaluation est à prévoir au bout de 3 à 6 mois afin de vérifier les objectifs d'Hb1Ac, s'ils ne sont pas atteints, il est possible de passer sur une bithérapie.

### 3.3.2.3.2 La Bithérapie

Le choix de la molécule est variable selon le type de comorbidités du patient :

- En cas de maladie cardiovasculaire ou de haut risque cardiovasculaire en toute logique il est ajouté un iSGLT2 ou un aGLP1 (aGLP1 plutôt pour les AVC notamment).
- En cas d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique les recommandations (38) préconisent l'ajout d'un iSGLT2 étant donné ces avantages pour la prise en charge de ces pathologies. Notamment pour la maladie rénale chronique l'iSGLT2 est ajouté si le DFG est supérieur à 20 mL/min.
- En cas d'obésité ou de surpoids il faut ajouter un aGLP1 car ce dernier entraîne une perte de poids.
- En cas de risque cardiovasculaire modéré il faut privilégier les iSGLT2 ou aGLP1, puis un DPP4, et enfin les autres molécules (sulfamides, répaglinide, inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases).
- En cas de contre-indication/ intolérance à la metformine, l'on associe deux autres molécules en évitant l'associant aGLP1 et IDPP4.

Enfin si la bithérapie n'est pas suffisante il est possible de passer à une trithérapie ou de varier les molécules de la bithérapie.

### 3.3.2.3.3 La Trithérapie

Le choix des molécules est à privilégier dans cet ordre :

Pour la Trithérapie sans insuline :

- iSGLT2 ou aGLP1 si non déjà présent dans la bithérapie.
- IDPP4 en l'absence d'aGLP1 (absence de bénéfice car redondance dans l'effet)
- Sulfamide hypoglycémiant ou répaglinide (on évite ces deux classes car elles ont un risque accru d'hypoglycémie notamment chez le sujet âgé pouvant favoriser le risque de chute) ou inhibiteur des alphaglucosidases intestinales (effet thérapeutique limité).

Il ne faut jamais associer deux molécules de la même classe.

Pour la Trithérapie avec insuline :

- Ajout d'insulines lente et rapide ou ultra-rapide pour soit un schéma basal-bolus ou bien un schéma en 2 injections par jour.
- Les sulfamides hypoglycémiants et le Répaglinide doivent être suspendus (car les deux classes induisent des hypoglycémies comme les insulines).
- Les iSGLT2 peuvent influencer la dose d'insuline nécessaire si elles sont maintenues.
- La metformine est maintenue (sauf en cas de grossesse).

Chez l'enfant la metformine, les aGLP1 et les iSGLT2 (exclusivement le Forxiga® et le Jardiance®) sont indiqués à partir de 10ans. C'est surtout la Metformine et les insulines qui sont recommandées en priorité et éventuellement ajouter un iSGLT2 en cas de nécessité d'augmenter l'intensité du traitement.

### 3.3.2.4 Cas Particulier

Si le patient présente des comorbidités notamment de l'insuffisance cardiaque, une néphropathie diabétique ou simplement un haut risque cardiovasculaire une monothérapie peut être directement associée avec le traitement non médicamenteux, soit par metformine ou par iSGLT2, analogue du GLP1 ou Inhibiteur du DPP4 en cas de contre-indication.

Pour un patient ayant des symptômes importants de son diabète (amaigrissement, polyuropolydipsie) ou des hyperglycémies importantes, un traitement sera ajouté au traitement non médicamenteux, soit l'un des 3 cités précédemment ou de l'insuline, reflétant un diabète de Type 2 avancé (38) (37) (36).

### 3.4 Risques liés au mécanisme d'action

Les gliflozines sont des molécules plutôt sûres d'utilisation dans le diabète de type 2, il est à noter néanmoins que le mécanisme d'action dans le diabète de type 2 est à l'origine de plusieurs risques pour le patient.

L'élimination de sucre au niveau urinaire entraîne un risque de prolifération de pathogènes et augmente ainsi le risque d'infections qu'elles soient urinaires ou génitales de manière générale. En effet le patient ayant déjà une immunité réduite à cause de sa pathologie voit l'ajout d'un substrat pour le développement des bactéries. L'une des conséquences grave peut être une gangrène de fourrier, une fasciite nécrosante. Le risque de mycoses est également accru.

Dans le diabète de type 2, la carence d'insuline accroît le risque d'acidocétose dites diabétique car le corps devient incapable d'internaliser le sucre pour le consommer et se repose donc sur la consommation d'acides gras. Les gliflozines éliminent le sucre et diminuent la volémie ce qui diminue encore plus la disponibilité de glucose et augmente l'éventuelle concentration de corps cétoniques ce qui accroît donc le risque d'acidocétose.

Les gliflozines diminuent le glucose circulant, donc, associées à des médicaments hypoglycémisants (sulfamides, répaglinide, insulines ...) cela accroît le risque d'hypoglycémie (40) (41).

### 3.5 Différences d'efficacité entre les 3 gliflozines remboursées en France

Nous allons dans cette partie nous intéresser à l'efficacité des 3 gliflozines prise en charge en France dans le diabète de type 2 et les comparer sur la base de l'Hb1Ac à 3 mois, la perte de poids et la glycémie à jeun.

Pour cela nous intéresser à différentes études et notamment l'étude Comparison of Efficacy and Safety Profile of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors as Add-On Therapy in Patients With Type 2 Diabetes et al. 2021 (42).

Cette étude (42) a été réalisé sur deux groupes de patients diabétiques de type 2 (des groupes de 171 personnes), le groupe A ayant été traité par empagliflozine pendant 12

semaines (16 perdus de vue) et le groupe B par dapagliflozine pendant 12 semaines (21 perdus de vue).

Les critères analysés étaient la perte de poids, la glycémie à jeun et l'Hb1Ac à 3 mois ce qui est le délai nécessaire pour étudier ce critère.

- Pour le poids les résultats semblent peu fiables, 3.2kg +/- 5.5kg pour l'empagliflozine et 2.1kg +/- 4.6kg pour la dapagliflozine avec respectivement  $p = 0.003$  et  $0.008$ . Pas de différence significative entre les deux molécules.
- Pour la glycémie à jeun 0.88 g/L +/- 0.4 de réduction pour l'empagliflozine ( $p = 0.003$ ) et 0.6g/L +/- 0.485g/L pour la dapagliflozine ( $p=0.007$ ). La réduction de la glycémie est donc significativement plus importante pour l'empagliflozine ( $p = 0.001$ ) après 12 semaines.
- Pour l'Hb1Ac les résultats sont respectivement pour l'empagliflozine et la dapagliflozine d'une réduction de 2.1% +/- 1.1% ( $p = 0.002$ ) et de 1,4% +/- 0.9% ( $p = 0.004$ ). Il y'a donc une réduction significativement plus importante pour l'empagliflozine par rapport à la dapagliflozine ( $p = 0.001$ ).

Pour la canagliflozine n'ayant pas trouvé d'étude pertinente comparant les 3 molécules, ou la comparant à l'une des 2 autres molécules nous avons pris une étude (43) s'intéressant aux mêmes critères (principalement la réduction d'Hb1Ac). La taille des groupes est du même ordre de grandeur soit autour de 190 à 200 patients par groupe avec un groupe placebo, un traité par canagliflozine 100mg et un autre par de la canagliflozine 300mg. Environ 20 perdus de vue par groupe. Nous mettons néanmoins un point de vigilance car les résultats de perdus de vue ont tous de même été analysés.

Les patients sont diabétiques de type 2 mal contrôlé comme dans l'étude ci-dessus mais n'ont pas d'autre traitement médicamenteux contre le diabète de type 2 contrairement à une partie des patients ci-dessus. Une autre problématique est que l'étude dure 26 semaines contre 12 ci-dessus nous pouvons néanmoins estimer les résultats à 12 semaines via la figure 2 de l'étude.

- A 26 semaines nous avons une diminution en moyenne de l'Hb1Ac de 1.06% +/- 0.3%, à 12 semaines la diminution semblerait être d'environ 0.85%. Même à 26 semaines la réduction d'Hb1aC reste inférieure à celle des deux autres molécules.
- Pour la glycémie à jeun la réduction à 26 semaines est en moyenne de 2.2 mmol/L soit 0.4g/L et semble être d'environ 0.27g/L en 12 semaines et par conséquent également moins efficace que les deux autres molécules y compris à 26 semaines.
- Enfin la réduction de poids et en moyenne de 2.4kg en 26 semaines +/- 1.4kg, les résultats de l'étude comparant les deux gliflozines étant médiocres et ceux de cette étude ayant été obtenus sur 26 semaines il n'est pas possible de conclure à une supériorité de l'une ou l'autre des molécules.

### 3.6 Contrôle du poids dans le diabète

L'article que nous allons étudier est une méta-analyse s'intéressant à la notion de perte de poids dans le diabète étant donné que 85% des diabétiques de Type 2 ont à minima un surpoids (44).

L'article étudie les classes médicamenteuses non insuliniq dans le traitement du diabète de type 2 et les classifient par molécules et selon trois catégories :

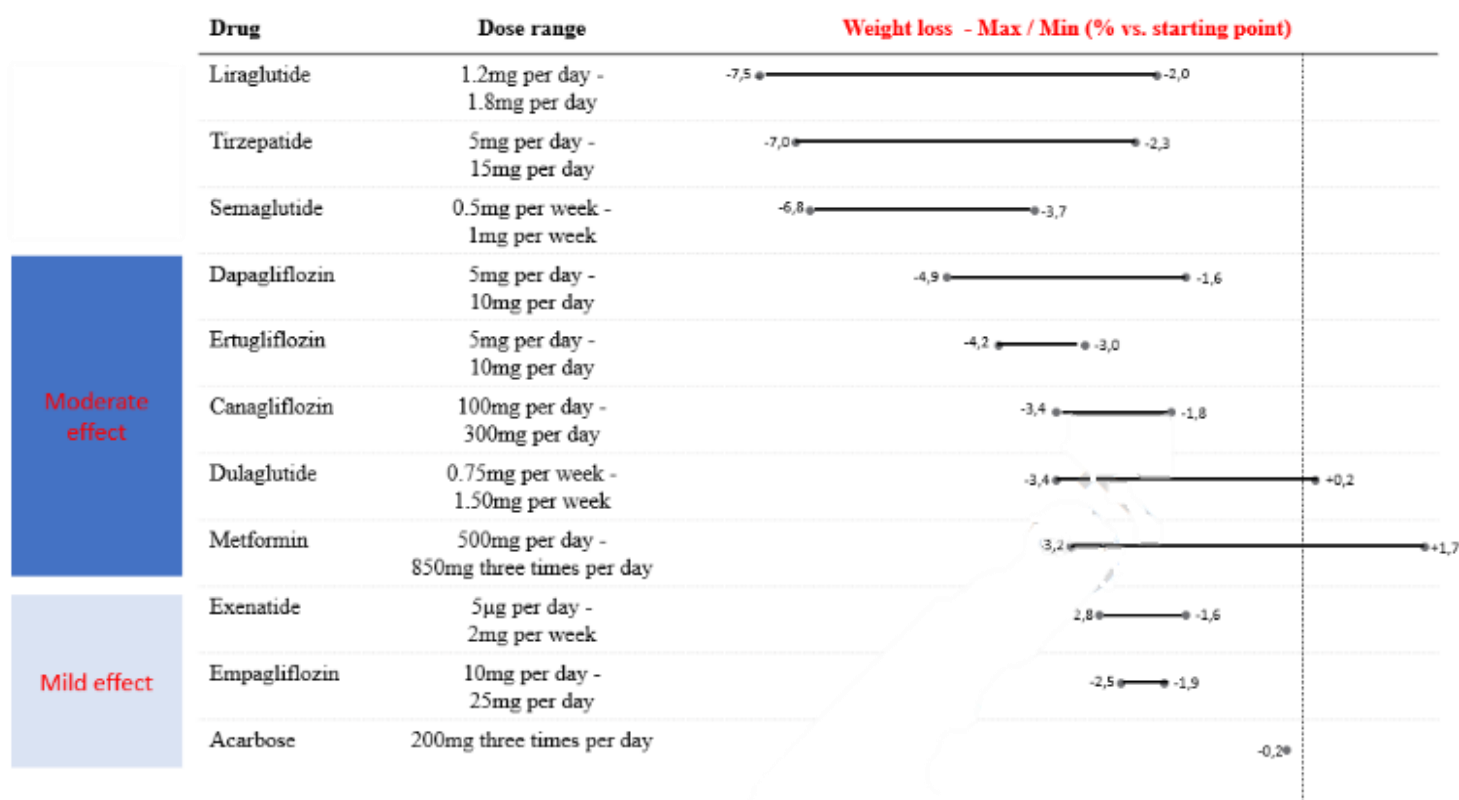


Figure 4 : Classification des traitements non insuliniq du diabète de type 2 selon la perte de poids des patients. D'après : (44)

L'article semble pertinent car il recoupe et cite de nombreuses données de différents articles et détaille la perte de poids pour chaque molécule avec à chaque fois plusieurs articles cités ainsi que la variation possible de perte de poids.

De plus dans les articles comparatifs de la sous-partie précédente les données sur le poids semblaient plutôt mauvaises, cet article va donc nous offrir des données plus fiables sur ce point que nous n'avons pas pu observer dans des articles comparant les gliflozines.

Ainsi nous allons voir les données pour les différentes molécules :

Pour la dapagliflozine :

- On observe une perte de poids variant de 1.6 à 4.9 kg sur des périodes allant de 18 semaines (perte de 3.2kg) à plusieurs années. La dapagliflozine est notifiée comme entraînant une perte de poids assez importante dans ces études. Attention néanmoins car l'une des études montrant une perte de poids de 3.3kg n'a pas montrée de différence

statistique avec le placebo, les autres néanmoins semblent montrer une perte de poids supérieure au comparatif que ce soit avec des placebos, ou d'autres molécules comme le glipizide.

Pour la canagliflozine :

- La perte de poids est variable de 1.8kg à 3.4kg. Sur une étude compilant des données sur plus de 10 000 participants sur une longue durée de 188 semaines, une perte de poids moyenne de 1.6kg, supérieure statistiquement à celle du groupe placebo a pu être observée (CANVAS Program) pour de la canagliflozine 100mg. Une autre étude sur 12 semaines a montré une perte de poids sur des dosages de 50,100,200 et 300mg/j avec d'autres patients sous placebo ou sitagliptine. Tous les groupes sous canagliflozine ont montrés une perte de poids à 12 semaines allant jusqu'à 3.2kg pour le groupe prenant 300mg contre 0.4 à 0.8kg pour les groupes placebo et sitagliptine.

Pour l'empagliflozine :

- La perte de poids varie entre 1.9kg et 2.5kg. Majoritairement étudié sur une étude de 24 semaines sur les deux dosages (en complément de la metformine) avec une perte de poids de 1.6kg pour le 10mg et 2kg pour le 25mg. Le EMPA-REG PIO sur 168 patients montrent une perte de poids de 1.6kg pour les deux dosages contre une prise de poids de 0.3kg avec le placebo. L'effet semble plus modéré pour cette molécule que les précédentes.

Enfin pour l'ertugliflozine, non remboursée en France :

- La perte de poids semble importante variant de 4,2kg à 3kg mais les données sont moindres car la molécule est plus récente. Sur une étude à un dosage de 5mg et 15mg en comparatif à la sitagliptine 100mg durant 26 semaines la perte de poids observée est respectivement de 2.7kg et 3.7kg contre 0.7kg.

En conclusion de cet article la perte de poids due aux gliflozines est modérée voir même plus faible pour l'empagliflozine. Pour autant la variabilité des résultats selon les études et les écarts de perte de poids au sein de certaines études ne permet pas d'obtenir de chiffres semblant réellement fiable mais une perte de poids est observée pour toutes les gliflozines disponibles citées.

### **3.7 Rôle neuroprotecteur des gliflozines dans le diabète de type 2**

Les effets du diabète de type 2 sur le système nerveux et leurs mécanismes ne sont pas totalement élucidés, mais cette pathologie induit notamment un déclin cognitif probablement par une inflammation chronique, un stress oxydatif, mais aussi des modifications de concentration intracellulaires de neurotransmetteurs ou encore une augmentation de la présence de récepteurs aux GABA et même un effet sur l'athérosclérose. Tout cela semble notamment jouer sur la mémoire et la plasticité cérébrale et affecter négativement le patient.

Comme les iSGLT2 sont une classe émergente et qu'il y a présence au niveau neurologique central de SGLT (1,2,3,4,5 et 6) il semble logique de s'intéresser à un éventuel effet neuroprotecteur des gliflozines.

Par conséquent nous allons ici voir un article en lien avec la neuroprotection des gliflozines.

Dans cet article l'on nous parle de la présence au niveau cérébral de nombreux SGLT de tous types. Concrètement ils semblent jouer un rôle permettant le déplacement de glucose contre le gradient de concentration. Dans certains modèles murins il a même été observé des effets positifs à la suite d'un accident ischémique ainsi qu'une augmentation de l'expression des SGLT 1 et 2 dans ce type d'accident.

Les iSGLT2 sont liposolubles et peuvent donc traverser la barrière hémato-encéphalique pour agir au niveau cérébral (BHE).

Les iSGLT2 semblent présenter différents intérêts dont majoritairement :

- Une diminution d'effets oxydatifs, nocifs pour le cerveau car ils induisent de la neurodégénérescence, de l'inflammation, de l'athérosclérose ...
- Une réduction de l'inflammation notamment au niveau cérébral (notamment dus à la diminution d'effets oxydatifs).
- Une réduction de l'athérosclérose (notamment dus à la diminution d'effets oxydatifs).
- Une régulation des voies de signalisation de mTOR un facteur de croissance qui peut être surexprimé notamment chez des patients diabétiques ou sédentaires avec des dysfonctions endothéliales, induisant de l'athérosclérose, mais aussi une BHE plus « poreuse ». Une surexpression est aussi observée dans certaines pathologies neurodégénératives comme Alzheimer.
- En réduisant la dysfonction vasculaire cérébrale qui correspond à une altération de la microcirculation cérébrale induisant des anomalies endothéliales, pertes de myélines ou de neurones et donc un déclin cognitif tout cela à cause de l'hypoglycémie du diabète de type 2. Les iSGLT2 qui jouent sur la glycémie, l'hypertension, l'obésité, l'athérosclérose ou encore les dyslipidémies permettent la réduction de ces altérations en en réduisant les principales causes et facteurs de risque.

|                                                | Sotagliflozin                             | Canagliflozin                                                                            | Dapagliflozin                               | Empagliflozin                               | Ertugliflozin                               |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| SGLT2 Selectivity over SGLT1                   | 20 fold<br><a href="#">[28]</a>           | 250 fold<br><a href="#">[28]</a>                                                         | 1200 fold<br><a href="#">[28]</a>           | 2500 fold<br><a href="#">[28]</a>           | 2500 fold<br><a href="#">[28]</a>           |
| Brain/Serum Ratio                              | n/a                                       | 0.3                                                                                      | 0.3                                         | 0.5                                         | n/a                                         |
| AChE Inhibition                                | $K_i$ 5.6 $\mu$ M<br><a href="#">[29]</a> | The most potent, even called a dual inhibitor $K_i$ 0.13 $\mu$ M<br><a href="#">[29]</a> | $K_i$ 25.02 $\mu$ M<br><a href="#">[29]</a> | $K_i$ 0.177 $\mu$ M<br><a href="#">[30]</a> | $K_i$ 31.69 $\mu$ M<br><a href="#">[29]</a> |
| BDNF Increase                                  | n/a                                       | n/a                                                                                      | n/a                                         | Yes<br><a href="#">[31]</a>                 | n/a                                         |
| Anti-epileptic Potential                       | n/a                                       | n/a                                                                                      | Yes<br><a href="#">[32]</a>                 | n/a                                         | n/a                                         |
| CIMT Regression                                | n/a                                       | n/a                                                                                      | Yes<br><a href="#">[33]</a>                 | Yes<br><a href="#">[34]</a>                 | n/a                                         |
| Anti-inflammatory                              | n/a                                       | Yes<br><a href="#">[35]</a>                                                              | Yes<br><a href="#">[36]</a>                 | Yes<br><a href="#">[37]</a>                 | No n/a<br><a href="#">[38]</a>              |
| Blood-brain Barrier Protection                 | n/a                                       | n/a                                                                                      | n/a                                         | Yes<br><a href="#">[37]</a>                 | n/a                                         |
| NLRP3 Inflammasome Inhibition                  | n/a                                       | n/a                                                                                      | Yes<br><a href="#">[39]</a>                 | Yes<br><a href="#">[40]</a>                 | n/a                                         |
| Promoting M2 Macrophages Polarization          | n/a                                       | Yes<br><a href="#">[41]</a>                                                              | Yes<br><a href="#">[42]</a>                 | Yes<br><a href="#">[43]</a>                 | n/a                                         |
| Oxidative Stress Reduction                     | Yes<br><a href="#">[44]</a>               | Yes<br><a href="#">[45]</a>                                                              | Yes<br><a href="#">[46]</a>                 | Yes<br><a href="#">[47]</a>                 | Yes<br><a href="#">[48]</a>                 |
| Neurovascular Unit Remodeling                  | n/a                                       | n/a                                                                                      | n/a                                         | Yes<br><a href="#">[49]</a>                 | n/a                                         |
| Cerebral Ischemia/Reperfusion Damage Reduction | n/a                                       | n/a                                                                                      | n/a                                         | Yes<br><a href="#">[50]</a>                 | n/a                                         |
| Reduced mTOR Signaling                         | n/a                                       | Yes<br><a href="#">[51]</a>                                                              | Yes<br><a href="#">[51]</a>                 | Yes<br><a href="#">[52]</a>                 | Yes<br><a href="#">[53]</a>                 |

*Figure 5 : Différents effets plus ou moins avérés des iSGLT2 au niveau cérébral. D'après (45)*  
 Concrètement le sujet est en développement et il est complexe de conclure à un effet neuroprotecteur évident, mais les effets directs des gliflozines induisent une neuroprotection par les pathologies qu'ils permettent de traiter, il semble donc évident que de plus grandes investigations seraient intéressantes et que la présence de SGLT au niveau cérébral doit être exploré pour mieux comprendre les éventuels effets neuroprotecteurs de ces molécules (45).

### 3.8 Conclusion de l'utilisation des gliflozines dans le diabète de type 2

En conclusion pour cette partie sur l'une des indications des gliflozines, le diabète de type 2, l'on peut dire que ce sont des molécules qui se révèlent très intéressantes, en effet elles permettent une réduction de la glycémie en évitant certains effets très gênants d'autres classes notamment les hypoglycémies tout en offrant une diminution de la glycémie, et, au long terme de l'Hb1Ac.

Ce sont également des molécules qui offrent d'autres intérêts thérapeutiques notamment néphroprotecteur ou dans l'insuffisance cardiaque ce qui peut se révéler pertinent

notamment chez des patients polypathologiques mais aussi parce que le rein est souvent atteint chez le diabétique.

Elles jouent également sur plusieurs facteurs de cette pathologie en jouant notamment sur la microcirculation ou encore sur la perte de poids ce qui semble essentiel car n'étant pas un traitement de première intention leur ajout signifie un diabète mal contrôlé et donc potentiellement des complications déjà présentes offrant encore plus d'intérêts à leur utilisation.

Ce ne sont pas les molécules de première intention mais leurs nombreux effets bénéfiques semblent offrir une alternative notamment chez des patients peu observants ou polypathologiques.

## 4 L'Utilisation des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque

### 4.1 L'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie caractérisée par l'incapacité du cœur à assurer sa fonction de pompe et par conséquent à couvrir les besoins du corps que ce soit au niveau métabolique ou fonctionnel (46).

Ainsi les patients concernés par cette pathologie auront une altération de la qualité de vie avec des limitations physiques que ce soit dans une situation d'effort ou de repos.

Concrètement il peut s'agir soit d'une altération du remplissage vasculaire et donc de la relaxation (on dit qu'elle est diastolique ou à fraction d'éjection conservée), soit d'une altération de la contraction et donc de l'éjection ventriculaire (on dit qu'elle est systolique ou à fraction d'éjection réduite). L'insuffisance cardiaque peut être droite, gauche ou étendue (même si elle concerne plus souvent le ventricule gauche). Enfin elles peuvent être aiguës (décompensation d'une IC chronique par exemple à la suite d'une myocardite) ou chroniques (classifiées en plusieurs stades selon la gravité).

Dans tous les cas le volume de sang éjecté par le ventricule gauche est réduit et ne permet pas d'assumer les besoins du corps. Un marqueur de l'insuffisance cardiaque est la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou FEVG ce qui correspond au pourcentage du volume de sang présent dans le ventricule au remplissage (volume télédiastolique) qui est éjecté :

$$\text{Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)} = \frac{VTD - VTS}{VTD} = 55\% \text{ (normalement comprise entre 50-60\%).}$$

*Le VTS ou volume télésystolique est le volume de sang résiduel dans le ventricule à la suite de l'éjection.*

*Le VTD ou volume télédiastolique est le volume de sang dans le ventricule à la suite du remplissage au cours de la diastole.*

Ce FEVG est réduit dans l'insuffisance cardiaque systolique (FEVG < 40%) car la vidange est moindre d'où le terme de fraction d'éjection réduite. En revanche elle n'est pas réduite dans l'insuffisance cardiaque diastolique car le remplissage est moindre mais la proportion de sang éjectée par rapport au volume total reste la même d'où le terme de fraction d'éjection conservée.

Les causes principales d'insuffisance cardiaque sont soit des causes qui vont augmenter le travail cardiaque comme l'hypertension artérielle, soit des causes qui vont réduire les capacités du cœur comme l'infarctus du myocarde.

Les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont variables selon le type :

- Dans l'insuffisance cardiaque gauche :
  - A cause de la réduction du débit cardiaque une asthénie, des insuffisances rénales, des défaillances de fonctions cognitives et d'organes.

- A cause de l'augmentation de la pression pulmonaire des dyspnées (voire orthopnée au repos), des toux avec crachats et dans le pire des cas un œdème aigu pulmonaire (concrètement un envahissement liquidien pulmonaire qui peut entraîner la mort par noyade).
- Dans l'insuffisance cardiaque droite :
  - Une augmentation de la pression veineuse et une diminution du débit cardiaque, entraînant des hépatomégalies et cholestases, éventuellement de la stase rénale et rétention hydrosodée et enfin des œdèmes des membres inférieurs pouvant induire de l'ascite et dans le pire des cas un épanchement pleural.
- L'insuffisance cardiaque mixte est l'association de tous ces symptômes.

Voici la classification NYHA des stades d'insuffisance cardiaque chronique :

- **Stade I** : ni dyspnée, ni asthénie pendant les activités de la vie courante voire asymptomatique.
- **Stade II** : gêne lors des activités intenses, peu d'altération de la qualité de vie.
- **Stade III** : gêne lors des activités mêmes modérées, de la vie courante, le patient n'est à l'aise qu'au repos.
- **Stade IV** : gêne même au repos, handicap important dans la vie quotidienne.

## 4.2 Indications des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque

### 4.2.1 Fonctionnement

Dans cette partie nous allons brièvement détailler le mécanisme d'action connus des gliflozines, sachant que comme la plupart des traitements de l'insuffisance cardiaque, les gliflozines concernent l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite mais en plus de cela cette classe médicamenteuse présente un intérêt dans l'insuffisance à fraction d'éjection conservée et partiellement réduite.

Le/les mécanisme(s) d'action n'est/ne sont pas totalement élucidé(s) et reste encore débattu(s), un article vient donc étayer ces explications complexes (47).

L'inhibition du SGLT2 par les gliflozines induit une diminution de la réabsorption de glucose depuis le filtrat glomérulaire dans le rein. Comme le SGLT2 est un co-transporteur cela réduit également la réabsorption de sodium au niveau de ce même filtrat. Cela augmente l'excrétion urinaire de glucose et de sodium et par conséquent la diurèse osmotique.

Comme il y a plus de sodium filtré, la quantité de sodium au niveau du tubule distal augmente, ce qui entraîne un rétrocontrôle tubulo-glomérulaire et donc une vasoconstriction de l'artériole afférente réduisant ainsi la pression intra-glomérulaire.

Cet effet se combine avec l'augmentation de la diurèse osmotique entraîne une diminution de la surcharge volumique et donc de la pression artérielle, une amélioration de la précharge et une réduction de la postcharge.

Cela permet une réduction du travail cardiaque et donc de son remodelage et améliore le remplissage vasculaire. Les gliflozines sont efficaces chez des patients non diabétiques dans le cadre d'une insuffisance cardiaque.

D'autres mécanismes d'action, moins bien expliqués ou peu démontrés sont étudiés :

- Il est suspecté que les gliflozines exercent une influence sur le métabolisme cardiaque. En effet en IC ce métabolisme est dérégulé, que ce soit par consommation excessive d'acide gras entraînant de la lipotoxicité et des dysfonctionnements de l'utilisation du calcium du cœur mais aussi par anomalie de dégradation des BCAA (acides aminés à chaîne ramifiée). Les iSGLT2 stimulent la synthèse de ketone  $\beta$ OHB un « supercarburant » qui semble être utilisé par le cœur de manière préférentielle et avoir un meilleur rendement que le glucose améliorant la fonction cardiaque et la mécanique du cœur. De plus les gliflozines semblent stimuler la dégradation des BCAA. Enfin une diminution de l'élimination de ketone par oxydation réduit la synthèse d'acétyl-CoA et donc l'hyperacétylation des mitochondries augmentant leur production énergétique.
- Une autre hypothèse est l'action des gliflozines sur l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (NHE1) présent à la membrane des cardiomyocytes. Dans l'insuffisance cardiaque il semble être surexprimé ce qui entraîne une augmentation de concentration de calcium et de sodium dans la cellule et détraque l'approvisionnement de la mitochondrie en calcium et donc la production d'ATP, les iSGLT2 semblent pouvoir s'opposer à cet effet délétère et ce sans agir sur des SGLT.

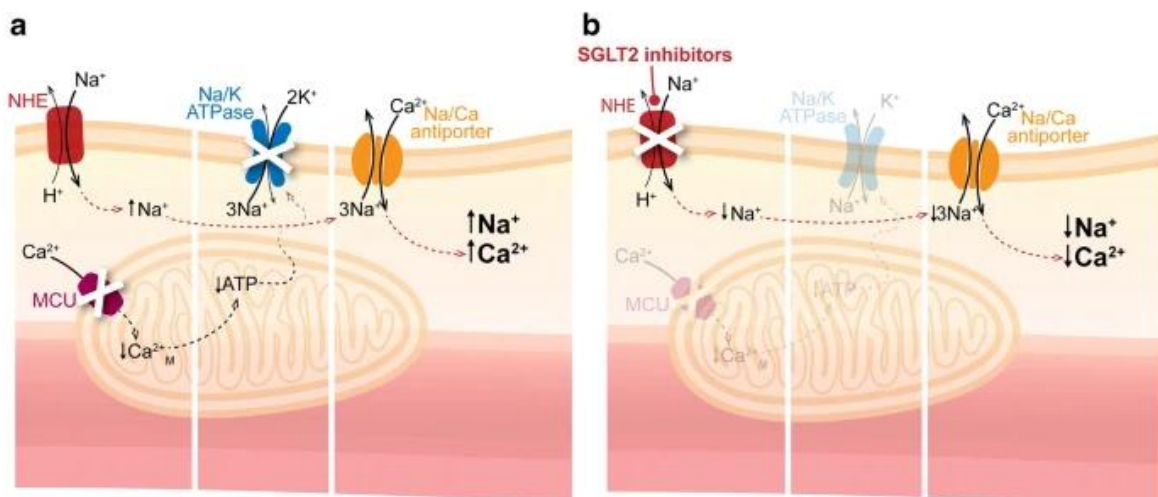


Figure 6 : Schéma de l'effet d'une surexpression de NHE (a) et effet des gliflozines (b).  
D'après (47)

- Des études sur des rats et des fibroblastes cardiaques humains semblent montrer une inhibition de la fibrose cardiaque par diminution de l'expression de fibroblastes et l'activation de macrophages qui dégradent le collagène. Ce qui permettrait de diminuer la fibrose cardiaque et donc le remodelage.

- Enfin il est suggéré que les gliflozines puissent rééquilibrer la balance entre adipokines pro- et anti-inflammatoires ce qui réduirait l'inflammation au niveau cardiaque et donc la fibrose et le remodelage, mais cela reste encore à l'état de théorie.

#### **4.2.2 Place dans la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque chronique**

Ici nous allons nous intéresser à la place des gliflozines dans la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque en commençant par l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

Contrairement au diabète de type 2, le traitement de l'insuffisance cardiaque est souvent un traitement médicamenteux auquel vont s'ajouter des mesures non médicamenteuses, il existe néanmoins des traitements non médicamenteux (48) (réadaptation cardiaque) pour certains cas particuliers ou avancés tels que la chirurgie (angioplastie, pontage, transplantation cardiaque ou valvuloplasties).

Le stade I de la pathologie étant asymptomatique, il est possible que la pathologie ne soit pas dépistée le patient n'aura alors aucun traitement médicamenteux.

##### **4.2.2.1 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ou insuffisance cardiaque systolique**

Un traitement médicamenteux est systématiquement indiqué dans une insuffisance cardiaque symptomatique (NYHA II à IV) en complément des mesures hygiéno-diététiques :

Les règles hygiéno-diététiques sont à suivre pour maintenir la meilleure santé possible :

- Contrôle du poids régulier (2 fois par semaine) pour surveiller les décompensations (prise de poids rapide et œdèmes des membres inférieurs).
- Un régime adapté en sel notamment en cas de rétention hydrosodée et selon l'âge et l'intensité de la pathologie. (4-6g/j selon l'assurance maladie). (49)
- En temps normal un apport hydrique de 1.5 à 2L/j est recommandé (hors poussées hypertensives ou insuffisance rénale chronique)
- Le tabac et l'alcool doivent être arrêtés.
- Une activité physique qui n'est pas trop intense mais néanmoins régulière doit être recommandée.
- Vaccination antigrippale et antipneumococcique.

Le traitement médicamenteux a pour but de réduire la morbi-mortalité et comprend systématiquement l'utilisation (50) (51) :

Soit d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (qui réduit le travail cardiaque et donc le remodelage cardiaque, diminuant la morbi-mortalité), d'un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (idem IEC, en cas d'intolérance ou d'inefficacité) ou de l'association sacubitril/valsartan (le sacubitril est vasodilatateur ce qui réduit le travail cardiaque) pour un patient naïf des IEC ou si les symptômes persistent malgré un IEC + bêta bloquant + diurétique épargneur de potassium.

- D'un bêta bloquant (réduction de la mortalité par effet antiarythmique et baisse du travail cardiaque) chez des patients cliniquement stables.

Et l'on peut voir s'ajouter au traitement ci-dessus :

- Un diurétique épargneur de potassium (diminution de la réabsorption de Na entraînant une augmentation de la natriurèse et de la diurèse, la diminution de la volémie qui en résulte réduit la mortalité et la congestion) (éplénérone ou spironolactone) chez un patient symptomatique avec une FEVG < 35% et ce malgré la présence des deux classes médicamenteuses ci-dessus
- Un diurétique de l'anse en cas de signes de congestion, donc, si la pathologie est symptomatique (permet de maintenir l'euvolémie, évite les essoufflement).
- Une gliflozine.

Dans cette stratégie la place des gliflozines est la suivante (48) :

- Seule la dapagliflozine et l'empagliflozine possèdent une indication et un remboursement dans l'insuffisance cardiaque en France. (52) (53)
- En association avec tous les traitements précédents dans le cas où l'on a une FEVG < 40% et que la pathologie reste encore symptomatique, en bref cela reste en 2021 des traitements de recours et non de première intention. Le SMR est tout de même considéré comme important mais pour l'instant l'amélioration de ce SMR est considérée comme mineure.
- Dans les recommandations de la société européenne de cardiologie en 2021, les gliflozines sont notifiées comme traitements de première intention de l'insuffisance cardiaque au même titre que les IEC ou les Bêta-Bloquants.

Concrètement les gliflozines sont désormais recommandées en première intention de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, bien qu'elles aient été premièrement indiquées en recours, les preuves sont suffisantes pour les ajouter systématiquement au traitement de référence.

#### **4.2.2.2 Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée**

Concrètement nous faisons face à deux cas :

Cas 1 : l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection légèrement réduite (entre 41% et 49%), dont la stratégie thérapeutique est la suivante :

- Utilisation d'un diurétique de l'anse dans le cadre de symptômes de congestion.
  - La spironolactone et l'association sacubitril/valsartan peuvent être prescrits dès le stade II
- Le reste des traitements est indiqué en grade II selon les comorbidités :
- Un inhibiteur de l'enzyme de conversion chez les patients atteints d'une maladie coronarienne, notamment le post-infarctus, ou chez les patients hypertendus.

- Un bêta-bloquant chez les patients ayant de l'angine de l'angor ou de la fibrillation atriale.

Ainsi dans cette stratégie thérapeutique les gliflozines viennent se positionner comme un traitement de première intention, en effet ce traitement améliore la morbi-mortalité (hospitalisation et décès combinés) de manière importante et est d'ailleurs la seule classe capable de diminuer la mortalité dans ce type d'insuffisance cardiaque.

Ainsi les gliflozines peuvent être prescrites dès le stade II, comme la plupart des autres traitements n'ont pas prouvés d'efficacité importante, cela en fait le seul traitement de fond de première intention (54) (55).

L'efficacité de l'empagliflozine a été démontrée dans l'étude Emperor-preserved, une étude réalisée sur 5988 patients avec une ICC à fraction d'éjection > 40%, il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle versus placebo (56).

Les critères étaient les hospitalisations ou les décès liés à l'insuffisance cardiaque.

Les résultats ont montré sur une moyenne de 26 mois, une réduction de la survenue d'un événement de 3.1% en différence absolue (une incidence de 17.1% dans le groupe placebo soit 511 patients sur 2991 et 13.8% dans le groupe traité par empagliflozine soit 415 patients sur 2997). Le hazard ratio (probabilité de l'occurrence de l'événement principal soit hospitalisation ou décès cardiovasculaire) est de 0.79 dans un intervalle de confiance à 95% avec  $p < 0.001$  soit une diminution de 21% de la survenue d'un événement.

Ainsi une diminution du nombre d'hospitalisations a pu être observé, mais pas de réduction des décès que ce soit d'insuffisance cardiaque ou d'une autre cause (manque de puissance).

Pour la dapagliflozine c'est l'essai randomisé en double aveugle DELIVER qui a notamment été utilisé par la HAS pour rendre son avis. Cet essai regroupait 6263 patients avec une ICC avec FEVG > 40% et c'était en versus placebo (57).

Les critères principaux étaient l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (hospitalisation ou visite en urgence) ou un décès cardiovasculaire.

Les résultats ont montré sur une moyenne de 27 mois une réduction de la survenue d'un événement de 3.1% en différence absolue (soit 512 patients sur 3131 donc 16.4% pour le groupe traité par dapagliflozine et 610 sur 3132 patients soit 19.5% dans le groupe placebo). Le Hazard Ratio est de 0.82 dans un intervalle de confiance à 95% avec  $p < 0.001$  soit une réduction de 18% de la survenue d'un événement.

Contrairement à l'étude EMPEROR, DELIVER est assez puissante pour montrer une réduction des décès de causes cardiovasculaires.

Cas 2 : l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire préservée soit une FEVG supérieure ou égale à 50%.

Dans cette pathologie jusqu'à récemment aucun traitement n'avait montré d'amélioration du pronostic.

Néanmoins la dapagliflozine et l'empagliflozine sont désormais indiquées dans cette pathologie dès le stade II étant donné qu'une amélioration des décès cardiovasculaires et des aggravations d'insuffisance cardiaque a été montrée notamment dans les deux études vues ci-dessus. (56), (57)

Comme pour les autres types d'insuffisance cardiaque, les signes de congestions entraîneront la prescription d'un diurétique.

Sinon les règles hygiéno-diététiques doivent être scrupuleusement suivies, et certaines techniques non-médicamenteuses visant à réduire la congestion.

La société européenne de cardiologie a d'ailleurs mis à jour ses recommandations de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque notamment à la suite de la sortie des nouvelles études concernant les gliflozines dans les insuffisances cardiaques à fraction d'éjection conservée ou légèrement réduite pour y inclure les iSGLT2 comme traitement de première ligne. (58)

#### **4.3 Risques liés au mécanisme pharmacologique de la dapagliflozine et de l'empagliflozine dans l'insuffisance cardiaque**

Concrètement l'utilisation des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque étant récente elle reste peu documentée, il est notamment recommandé par la HAS la réalisation d'une étude sur les données de la vie réelle afin d'observer notamment l'efficacité au long-cours du traitement, mais aussi, une éventuelle perte d'efficacité partielle ou totale.

Ainsi en l'absence de données au long-cours et en l'absence d'une maîtrise totale des mécanismes d'action de cette classe dans l'insuffisance cardiaque, les risques connus restent proches de ceux retrouvés dans le diabète de type 2 et évidemment surtout dans le cas où le patient présente les deux pathologies simultanément.

Les effets indésirables graves mais rares de cette classe doivent donc être surveillés, les patients doivent être prévenus de leur éventuelle survenue. Avant l'instauration il est essentiel de contrôler l'absence de surrisque chez le patient concerné. Il s'agit du risque de gangrène de fourmier, d'une éventuelle amputation de membre inférieur, du risque accru d'infection génitale et d'acidocétose que nous avons déjà évoqué plus tôt.

La HAS explique d'ailleurs dans ses avis pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite que l'utilisation initiale (avant les nouvelles recommandations) en dernier recours des gliflozines et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) mineur/IV dans la stratégie thérapeutique est notamment dû à ces effets indésirables graves pour les deux spécialités Jardiance® et Forxiga®. (54) (55)

#### **4.4 Différence d'efficacité entre la dapagliflozine et l'empagliflozine dans l'insuffisance cardiaque**

Il n'existe à ce jour pas d'étude comparative de l'empagliflozine et la dapagliflozine dans l'insuffisance cardiaque que nous pourrions utiliser dans cette partie. Nous allons donc

regarder les résultats des différents essais ayant conduits au remboursement des deux molécules pour observer indépendamment l'efficacité des deux spécialités dans ces études.

#### **4.4.1 Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite**

Pour l'empagliflozine l'étude principale est emperor-reduced (59), un essai randomisé en double aveugle sur 3730 patients ayant une insuffisance cardiaque (sans s'intéresser à l'éventuelle présence d'un diabète de type 2, NYHA entre II et IV) sur une durée de 16 mois. Les patients sont majeurs et les insuffisances cardiaques plus graves sont favorisées (selon le taux de NT-pro BNP).

Evidemment et comme pour la dapagliflozine il s'agit d'un ajout au traitement de référence.

Les critères principaux sont les décès de cause cardiovasculaire et les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Le groupe placebo était composé de 1867 patients, 303 l'ont stoppé avant la fin de l'étude, 4 ne l'ont pas reçu et il y a eu 20 perdus de vue.

Le groupe traité par empagliflozine était composé de 1863 patients, 335 l'ont stoppé avant la fin de l'étude et il y a eu 22 perdus de vue.

Le hazard ratio est de 0.75 dans un intervalle de confiance à 95% avec  $p < 0.001$ .

Cela signifie une réduction de 25% des hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque et des décès cardiovasculaires (361 événements de ce type dans le groupe traité par empagliflozine soit 19.4% et 462 dans le groupe placebo soit 24.7%).

En conclusion une diminution de la survenue des hospitalisations et décès est clairement observable grâce à l'empagliflozine (il est à noter que la réduction des décès cardiovasculaires seule n'est pas significativement meilleure avec cette molécule). Dans la discussion il est décrit des résultats similaires à ceux de l'étude DAPA-HF.

Pour la dapagliflozine l'étude principale est DAPA-HF (60) un essai randomisé en double-aveugle réalisé sur 4744 patients souffrant d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (NYHA entre II et IV). Les patients étaient déjà traités par les traitements de référence de l'insuffisance cardiaque et il leur a été ajouté un placebo ou de la dapagliflozine à 10mg/j. Les patients sont majeurs et les insuffisances cardiaques graves sont favorisés.

Le critère principal est la réduction de la survenue de décès pour cause cardiovasculaire ou d'hospitalisation à la suite d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Le groupe placebo était composé de 2371 patients, 3 n'ont pas reçus le placebo, 258 l'ont stoppé avant la fin, il y'a eu 20 perdus de vue et 2 patients dont le statut vital était inconnu.

Le groupe traité par dapagliflozine était composé de 2373 patients, 5 n'ont pas reçus le traitement, 249 l'ont stoppé avant la fin, il y a eu 14 perdus de vu.

Les résultats ont montré un hazard ratio de 0.74 dans un intervalle de confiance à 95% avec  $p < 0.001$  ce qui signifie une réduction du critère principal de 26% (386 événements dans le groupe Forxiga® soit 16.3% et 502 dans le groupe placebo soit 21.2%).

Contrairement à Jardiance® la réduction de la mortalité cardiovasculaire est significative.

En conclusion dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite des études similaires avec des populations similaires ont été réalisés. En effet les tailles d'échantillons sont comparables. Les critères primaires étudiés sont identiques, les populations sont dans les deux cas des majeurs traités par un traitement de référence à l'insuffisance cardiaque (médicamenteux, mais aussi par exemple par chirurgie) et ce sont des populations triées pour avoir une probabilité de survenue du critère principal importante. De plus les deux études sont des essais randomisés en double aveugle.

Cela ne nous permet pas pour autant de pouvoir affirmer une équivalence entre l'empagliflozine et la dapagliflozine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque devant l'absence d'étude comparative directe entre les deux molécules. Mais le fait que l'efficacité entre les deux molécules semble équivalente pourrait expliquer le manque d'intérêt dans la réalisation d'une étude entre ces deux spécialités.

Il est à noter que dans les deux cas la réduction de survenue du critère principal très proche d'environ 25% ce qui peut laisser penser que les deux molécules pourraient avoir une efficacité similaire.

#### **4.4.2 Dans le cadre d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée ou légèrement réduite**

L'efficacité de l'empagliflozine a été démontré dans l'étude emperor-preserved comme vu dans la partie sur les indications. Pour rappel les résultats sur 26 mois ont montrés un hazard ratio de 0.79 soit une réduction de la survenue du critère principal de 21%. (56)

Pour la dapagliflozine c'est l'essai randomisé en double aveugle DELIVER qui a été vu ci-avant. Pour rappel les résultats sur 27 mois ont montrés un hazard ratio de 0.82 soit une réduction de 18% de la survenue du critère principal. (57)

Tout comme les deux études ci-dessus ce sont des études randomisées en double aveugle avec des populations similaires, les critères principaux sont identiques c'est-à-dire la réduction des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque et des décès cardiovasculaire. Au niveau de la taille des échantillons il faut noter une différence d'un facteur 2 (environ 3000 patients contre 6000)

Dans ce cas aussi il n'y a aucune étude comparant la dapagliflozine et l'empagliflozine directement. Les résultats des deux études versus placebo semblent montrer des résultats similaires en termes de réduction du critère principal sans pour autant pouvoir l'affirmer.

#### **4.5 Conclusion de l'utilisation des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque**

En conclusion l'utilisation des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque reste nouvelle mais semble être très prometteuse, en effet, les effets bénéfiques de cette classe médicamenteuse ne s'appuient pas seulement sur son inhibition du SGLT2 et de nombreux autres mécanismes d'action sont à l'étude dans l'objectif d'en découvrir le plein potentiel.

Les effets indésirables graves des iSGLT2 restent malgré tout un frein à son usage que l'on peut notamment observer par une indication initiale en dernier recours dans le cadre de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite lors de l'obtention de l'indication.

De plus le manque de recul sur leur utilisation nous empêche d'avoir une vision claire de leur efficacité au long-terme pour cette indication.

Cependant la récente obtention d'une indication en première intention dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée, et, l'évolution des recommandations vers une utilisation systématique en association à la stratégie BID pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite nous prouvent bien une efficacité importante de ces molécules.

Il semble donc plausible la classe des gliflozines, en plein essor, verra encore son utilisation et sa place dans la stratégie thérapeutique évoluer avec l'éclaircissement des mécanismes d'action et un plus grand recul de son utilisation.

## 5 L'utilisation des gliflozines dans la maladie rénale chronique

### 5.1 La maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique (MRC) est la diminution de la capacité du rein à filtrer correctement le sang de l'organisme. Il s'agit d'une pathologie d'évolution progressive, incurable et qui reste souvent silencieuse pendant de longues années avant d'être découverte. Elle est caractérisée par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60mL/min. L'on peut aussi parler d'insuffisance rénale chronique. Si la fonction rénale est très abaissée et qu'elle passe sous le seuil des 15mL/min il s'agit d'insuffisance rénale terminale, dans ce cas les alternatives restent la dialyse, voir la greffe rénale. (61)

Cette pathologie est également associée à une incapacité d'assurer les fonctions hormonales liés au rein :

- Synthèse de la vitamine D.
- Synthèse de l'érythropoïétine ou EPO, hormone de croissance de l'érythropoïèse
- Régulation du métabolisme phosphocalcique.

Il existe différents stades d'évolution de la pathologie basés sur l'albuminurie et le débit de filtration glomérulaire que nous allons résumer dans ce tableau ci-dessous :

*Tableau XIII : Risque de progression de la maladie rénale chronique en fonction du DFG et de l'albuminurie*

| Prise en charge de la pathologie selon les stades d'albuminurie et le DFG |       |                                     |       | Albuminurie                                             |                                                         |                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                                           |       |                                     |       | Stade A1                                                | Stade A2                                                | Stade A3                                                         |
|                                                                           |       |                                     |       | Normale/légère                                          | Modérée                                                 | Sévère                                                           |
|                                                                           |       |                                     |       | < 30mg/g<br>< 3mg/mmol                                  | 30-299mg/g<br>3-29mg/mmol                               | ≥ 300mg/g<br>≥ 30mg/mmol                                         |
| DFG                                                                       | Stade | Description                         | DFG   |                                                         |                                                         |                                                                  |
|                                                                           | G1    | MRC à fonction rénale normale       | ≥ 90  | Surveiller<br>Suivi : 1 fois/an                         | Traiter<br>Suivi : 1 fois/an                            | Traiter et adresser au néphrologue<br>Suivi : 3 fois/an          |
|                                                                           | G2    | Insuffisance rénale légère          | 60-89 | Surveiller<br>Suivi : 1 fois/an                         | Traiter<br>Suivi : 1 fois/an                            | Traiter et adresser au néphrologue<br>Suivi : 3 fois/an          |
|                                                                           | G3a   | Insuffisance rénale légère à modéré | 45-59 | Traiter<br>Suivi : 1 fois/an                            | Traiter<br>Suivi : 2 fois/an                            | Traiter et adresser au néphrologue<br>Suivi : 3 fois/an          |
|                                                                           | G3b   | Insuffisance rénale modéré à sévère | 30-44 | Traiter<br>Suivi : 2 fois/an                            | Traiter et adresser au néphrologue<br>Suivi : 3 fois/an | Traiter et adresser au néphrologue<br>Suivi : 3 fois/an          |
|                                                                           | G4    | Insuffisance rénale sévère          | 15-29 | Traiter et adresser au néphrologue<br>Suivi : 3 fois/an | Traiter et adresser au néphrologue<br>Suivi : 3 fois/an | Traiter et adresser au néphrologue<br>Suivi : au moins 4 fois/an |

|  |    |                               |      |                                                                  |                                                                  |                                                                  |
|--|----|-------------------------------|------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|  | G5 | Insuffisance rénale terminale | < 15 | Traiter et adresser au néphrologue<br>Suivi : au moins 4 fois/an | Traiter et adresser au néphrologue<br>Suivi : au moins 4 fois/an | Traiter et adresser au néphrologue<br>Suivi : au moins 4 fois/an |
|--|----|-------------------------------|------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|

#### Légende du tableau :

- Vert : risque faible de progression de la MRC.
- Jaune : risque modéré.
- Orange : haut risque.
- Rouge et bordeaux : très haut risque, selon le stade : 3 suivis par an ou plus.

Il est donc essentiel de comprendre que la dégradation progressive de la fonction rénale est à risque pour le patient, en effet une dégradation trop importante entraîne une filtration insuffisante du sang, avec accumulation de toxiques ce qui sans intervention pourrait entraîner la mort du patient.

Cela peut également conduire à des anomalies hormonales c'est-à-dire des anémies, des carences en vitamine D et une augmentation de la phosphatémie avec réduction de la calcémie ce qui entraîne des conséquences néfastes sur le métabolisme osseux.

Enfin si le patient est polypathologique, la dégradation de la fonction rénale peut poser un problème quant à l'utilisation de certains traitements qui seraient contre-indiqués dans le cas d'une fonction rénale trop diminuée.

Certains facteurs de risque comme le diabète de type 2 ou l'hypertension artérielle peuvent favoriser le développement de la pathologie et sont donc susceptibles de conduire à une découverte plus précoce de cette dernière.

Ainsi les traitements auront surtout l'objectif de réduire la progression de la pathologie, notamment en traitant les facteurs aggravants la pathologie.

## **5.2 Prise en charge de la maladie rénale chronique**

La maladie rénale chronique est une pathologie incurable, à ce jour il n'existe pas de traitement permettant à proprement parler de ralentir l'évolution de la pathologie, la plupart des traitements qu'ils soient médicamenteux ou non ou que ce soient des mesures hygiéno-diététiques ont pour but (62),(63):

- D'appliquer des mesures néphroprotectrices en limitant l'exposition aux néphrotoxiques, en adaptant les traitements pris par les patients à sa fonction rénale, et avec de l'éducation thérapeutique notamment pour limiter l'automédication.
- Limiter ou traiter les facteurs de risque cardiovasculaire, que ce soit le tabac, l'alcool, ou encore la prise en charge de l'hypertension artérielle.

- Maintenir une bonne hygiène de vie, que ce soit par une activité physique et un apport en eau suffisant, une alimentation équilibrée et sans excès de sel, maîtriser les aliments riches en calcium, phosphore et potassium ou encore maintenir à jour le carnet vaccinal.

Globalement le postulat est de bannir tout facteur qui accélérerait le développement de la pathologie ou qui serait à risque pour le patient.

Quelques traitements pharmacologiques ont une indication dans la maladie rénale afin d'atteindre des objectifs d'albuminurie et de contrôle de la pression artérielle en cas d'échec des règles hygiéno-diététiques.

La première intention sera systématiquement un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, si les objectifs ne sont toujours pas atteints alors une bithérapie par traitement antihypertenseur sera envisagée, jusqu'à éventuellement une trithérapie. Dans cette stratégie s'ajoutent désormais les gliflozines que nous verrons ci-après.

Dans le cas où l'insuffisance rénale atteint un stade terminal et qu'il n'est plus possible pour le patient de vivre avec une fonction aussi dégradée alors plusieurs solutions seront envisagées :

- La mise en place d'une dialyse (il en existe différents types), le but ici est de venir filtrer de manière artificielle le sang de certains toxiques qui ne sont plus éliminés par le rein.
- La mise en place d'une transplantation rénale, mais cela implique une immunosuppression médicamenteuse et des restrictions importantes à la vie du patient afin d'éviter le rejet de greffe et de préserver ce greffon.
- La mise en place d'un traitement conservateur si le patient refuse les deux autres afin de garantir la meilleure qualité de vie possible au patient durant la fin de sa vie.

## **5.3 Indications des gliflozines dans la maladie rénale chronique**

### **5.3.1 Fonctionnement de gliflozines dans la maladie rénale chronique**

Dans cette partie nous allons expliquer brièvement le mécanisme d'action connu des gliflozines dans la maladie rénale chronique (64) (65).

Ici nous nous intéressons au mécanisme d'action principal, c'est-à-dire l'inhibition du SGLT2 mais il est probable que les mécanismes d'action présentant un intérêt dans la MRC ne soient pas totalement élucidés.

L'inhibition du SGLT2 permet une diminution de la réabsorption de glucose et de sodium dans le filtrat glomérulaire, ce qui va accroître la diurèse osmotique et l'excrétion urinaire de glucose, ces modifications induisent plusieurs conséquences.

Tout d'abord une augmentation de la quantité de sodium au niveau du tubule distal, va entraîner une augmentation de la concentration de chlorure de sodium (NaCl) dans cette zone, or il existe un mécanisme de régulation du DFG et du débit sanguin rénal (DSR) qui via la macula densa est sensible à la présence de NaCl. Ce mécanisme dit rétrocontrôle tubulo-

glomérulaire induit une diminution du DFG et du DSR par vasoconstriction de l'artériole afférente (ce qui réduit le DSR) et une vasodilatation de l'artériole efférente (via l'adénosine pour les deux artérioles, via respectivement les récepteurs A1 et A2) et par augmentation de la pression hydrostatique dans la capsule de Bowman (car il y a moins de réabsorption de Na et donc plus de volume de filtrat) ce qui réduit la différence de pression entre les capillaires et la capsule de Bowman et donc la filtration glomérulaire.

### **5.3.2 Utilité dans la néphroprotection**

De ce mécanisme d'action découlent plusieurs effets positifs pour la fonction rénale que ce soit par effet direct ou indirect.

Comme nous l'avons vu l'inhibition du SGLT2 induit une diminution de la pression intra-capillaire au niveau rénal mais aussi de la filtration glomérulaire, ces deux effets permettent d'obtenir directement un effet néphroprotecteur, en quelque sorte une réduction de son utilisation sans effet délétère permet de préserver la fonction rénale au long-terme.

En plus de cela, le blocage de la réabsorption de glucose via SGLT2 permet de limiter l'hyperglycémie, c'est un effet supplémentaire, qui est évidemment, intéressant chez les sujets diabétiques de type 2. En effet un mauvais contrôle glycémique entraînerait une néphropathie diabétique (dégradation des petits vaisseaux rénaux/ microangiopathie) par hyperglycémie, ce qui, dégrade la fonction rénale et entraîne au long-terme une maladie rénale chronique.

Il s'avère également que l'hyperglycémie est toxique pour les tubules rénaux.

Un autre effet positif des gliflozines pour le rein est la réduction de la volémie notamment dans le cas d'une hypertension artérielle. Cette dernière est également à l'origine de microangiopathie rénale et donc de maladie rénale chronique si elle n'est pas prise en charge. En plus ces molécules permettent la prise en charge de l'insuffisance cardiaque par amélioration de la précharge et réduction de la postcharge via cette diminution volémique. Il reste néanmoins important de surveiller que cette réduction de la volémie n'est pas trop importante.

Comme nous l'avons vu avant il y a une réduction de la filtration glomérulaire lors de l'utilisation des gliflozines, cela permet donc une réduction de la filtration d'albumine et réduit donc l'albuminurie un des facteurs principaux du suivi de la MRC, et permet également de réduire la filtration de certains toxiques. L'élimination de ces toxiques est nécessaire mais dans le cas d'une MRC cela dégrade encore plus la fonction rénale.

Enfin une problématique qui peut être observée chez un patient insuffisant rénal est l'anémie à la suite d'une anomalie de la fabrication rénale d'érythropoïétine. Une anémie est synonyme de problèmes d'oxygénation, notamment au niveau des tubules rénaux. Si les gliflozines réduisent la filtration glomérulaire, elles réduisent le travail du tubule rénal et donc le besoin en oxygène, ce qui permet également d'apporter un effet néphroprotecteur.

En conclusion l'idée de l'utilisation des gliflozines dans l'insuffisance rénale est de réduire le « travail rénal » et le débit de filtration glomérulaire, sans pour autant que ce soit délétère afin de préserver la fonction rénale sur le long-terme et de repousser voire d'éviter des interventions plus invasives chez les patients.

### **5.3.3 Place dans la stratégie thérapeutique de la maladie rénale chronique**

Des différents effets de nos gliflozines découle leur place dans la stratégie thérapeutique de la maladie rénale chronique, Ainsi elles seront toujours en ajout d'un IEC ou d'un ARA2 et si la progression de la MRC continue malgré l'utilisation de la dose maximale tolérée de ces derniers, dans des populations particulières définies par les indications de la HAS. (66) .

Tout d'abord l'étude prise en compte par la HAS pour l'avis sur le remboursement de l'empagliflozine est EMPA-KIDNEY (67).

Il s'agit d'un essai randomisé en double-aveugle qui recrutait des patients ayant un DFG compris entre 20 et 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, ou des patients ayant un DFG compris en 45 et 90ml/min/1.73<sup>2</sup> avec une albuminurie (ratio d'albumine par rapport à la créatinine) d'au moins 200mg/g. Les patients recevaient soit un placebo soit 10mg d'empagliflozine par jour.

Les critères principaux étaient une mort cardio-vasculaire ou une progression de la maladie rénale chronique définie par :

- Une insuffisance rénale terminale.
- Une transplantation rénale.
- La mise en place d'une dialyse.
- Un DFG inférieur à 10ml/min/1.73m<sup>2</sup>.
- Une diminution de la fonction rénale de 40%.
- Une mort par cause rénale.

6609 patients ont participé à l'étude, soit 3304 patients dans le groupe traité par empagliflozine et 3305 patients dans le groupe placebo. La durée médiane de l'étude était de 2 ans.

Les résultats de l'étude ont permis de montrer une réduction significative de survenue des critères principaux, il y a eu un événement lié au critère principal chez 432 patients (13.1%) dans le groupe empagliflozine et 558 (16.9%) dans le groupe placebo, le hazard ratio et de 0.72 dans un intervalle de confiance à 95% avec p< 0.001 soit une réduction de la survenue des critères principaux de 28%.

De cette étude et de l'avis de la HAS découlent une extension de l'indication de l'empagliflozine permettant un ajout au traitement standard de la maladie rénale chronique dans le cadre (68) :

- De patients avec un DFG compris entre 20 et 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, ou des patients ayant un DFG compris en 45 et 90ml/min/1.73<sup>2</sup> avec un ratio d'albumine par rapport à la créatinine au moins de 200mg/g au niveau urinaire.

- Traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, ou un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 à la dose maximale tolérée.

Pour l'extension d'indication de la dapagliflozine c'est l'étude DAPA-CKD (69) qui a été analysée, il s'agit également d'un essai randomisé en double aveugle.

Cette étude incluait 4304 patients avec un débit de filtration glomérulaire compris entre 25 et 75ml/min/1.73m<sup>2</sup> et ayant un ratio d'albumine par rapport à la créatinine compris en 200 et 5000mg/g. la durée médiane de l'étude était de 2.4 ans.

Les critères principaux sont ici une mort cardiovasculaire ou par cause rénale ou une dégradation de la fonction rénale définie par :

- Une réduction du DFG de 50%.
- Une atteinte du stade d'insuffisance rénale terminale.

Sur les 4304 patients, 2152 patients ont été répartis respectivement dans le groupe placebo et dapagliflozine (à 10mg par jour).

Les résultats de l'étude ont permis de montrer une différence significative sur les critères principaux par rapport au groupe placebo. Ainsi sur le groupe placebo 312 patients ont eu un événement (14.5%) et sur le groupe dapagliflozine 197 patients (9.2%), Le HR observé est de 0.61 sur un intervalle de confiance à 95% avec  $p < 0.001$  soit une réduction de survenue des critères principaux de 39%.

Plus en détail le HR est de 0.56 pour les critères rénaux et de 0.71 pour les critères cardiovasculaires.

À la suite de l'analyse de cette étude et de l'avis de la HAS une extension de l'indication en découle dans la maladie rénale chronique en ajout au traitement standard chez des patients (70) :

- Ayant un DFG compris entre 25 et 75ml/min/1.73m<sup>2</sup> et ayant une albuminurie (ratio d'albumine par rapport à la créatinine) comprise entre 200 et 5000mg/g.
- Traités depuis au moins 4 semaines par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou par antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 à la dose maximale tolérée.

Enfin c'est sur l'essai CREDENCE que la HAS s'est appuyée pour l'indication de la canagliflozine (71) dans le diabète de type 2 chez des patients insuffisants rénaux, il s'agit également d'un essai randomisé en double aveugle.

C'est un essai incluant 4401 patients tous diabétiques de type 2 ayant un DFG compris entre 30 et 90ml/min/1.73m<sup>2</sup> avec une albuminurie comprise entre 301 et 5000 mg/g et traités par IEC ou ARA2. La population est donc différente des deux études précédentes. La durée médiane de l'étude était de 2.62 ans.

Les critères principaux sont la mort d'une cause cardiovasculaire, une insuffisance rénale terminale (avec une dialyse, une transplantation rénale ou un DFG < 15ml/min/1.73m<sup>2</sup>) ou un taux de créatinine sérique ayant doublé.

Le groupe traité par 100mg de canagliflozine par jour comprenait 2202 patients et le groupe placebo 2199.

Les résultats de l'étude ont montré une différence significative sur les critères analysés, avec 95 événements dans le groupe canagliflozine et 134 événements dans le groupe placebo nous offrant un hazard ratio de 0.7 soit une réduction de 30% des critères principaux dans un intervalle de confiance à 95% avec  $p < 0.001$ .

Cette étude et l'avis de la HAS ont permis à la canagliflozine d'obtenir (72) :

- Une indication pour le diabète de type 2 en bi ou trithérapie. (cf partie 3.3 sur le DT2)
- Dans une population classique mais également chez des patients ayant une MRC de stade II ou III et une albuminurie et traités par un traitement par IEC ou ARA2 à dose maximale toléré.

En conclusion de cette partie nous observons une bonne efficacité de l'empagliflozine et de la dapagliflozine dans la maladie rénale chronique avec une réduction importante de l'évolution de cette dernière.

Cette efficacité se retrouve avec la canagliflozine dans des populations diabétiques de type 2 et laisse penser qu'une demande d'extension d'indication à la maladie rénale chronique en général pourrait arriver, avec une étude portant sur une population moins spécifique de patients insuffisants rénaux.

#### **5.4 Risques liés au fonctionnement**

Tout comme cela pouvait être le cas en cardiologie, il est probable que les mécanismes relatifs à l'action rénale des gliflozines ne soit pas complètement élucidées, par conséquent la maîtrise du risque de ces traitements reste limitée.

Actuellement les risques connus dans le cadre de la maladie rénale chronique restent les mêmes que pour la cardiologie et la diabétologie, c'est-à-dire principalement les effets indésirables graves que sont :

- L'acidocétose diabétique.
- Les infections génitales de tout type.
- La gangrène de fournier.
- Les amputations.

Il reste donc essentiel de contrôler l'absence de risque accru de survenue de ces événements chez les patients que l'on souhaite traiter par gliflozine, notamment dans le cas d'un patient associant un diabète de type 2 à sa maladie rénale chronique.

## **5.5 Différence d'efficacité potentielle entre la dapagliflozine et l'empagliflozine dans la maladie rénale chronique**

L'extension d'indication dans la maladie rénale chronique étant extrêmement récente, il n'existe à ce jour pas d'étude, ou du moins d'essai randomisé permettant de conclure à une différence ou une équivalence entre les deux molécules.

Quelques études de cohorte semblent montrer des résultats similaires entre les deux mais dans des populations restreintes comme des diabétiques de type 2. (73)

Dans la partie cardiologie nous n'avons pas non plus d'étude comparatives entre les molécules, mais les études de référence versus placebo étaient extrêmement proches dans leurs critères, populations, et déroulement permettant au moins de regarder les résultats des deux études pour en observer les différences ou similitudes.

Dans notre cas ici même les essais randomisés de référence versus placebo sont assez différents, même si la taille des échantillons reste similaire, les critères qui sont analysés et les populations sont recrutées sur des critères qui varient selon l'étude, nous ne comparerons donc pas ici les différentes molécules.

Pour la canagliflozine le problème est le même avec en plus une population exclusivement diabétique de type 2.

Des études supplémentaires devront être réalisés avant que nous puissions conclure quant à leurs efficacités relatives.

## **5.6 La potentielle utilisation des gliflozines dans la réduction des calculs rénaux**

Plusieurs articles relatent d'une potentielle efficacité des gliflozines sur la limitation de la formation des calculs rénaux, aucune étude randomisée n'a spécifiquement été réalisée sur ce critère mais nous avons trouvé plusieurs articles résumant les données notamment des essais randomisés que nous avons pu voir ci-avant (notamment ceux ayant conduit aux indications dans la MRC).

Il est à noter que les patients concernés par les études citées sont tous diabétiques de type 2.

De plus l'une des études a été conduite sur des animaux (rats) et des études sur des cellules in vitro sur des cellules de tubule contourné proximal humain. Le/les mécanisme(s) d'action conduisant à cet effet reste(nt) à élucider, cependant l'étude citée ci-dessus évoque l'expression du gène Ogn, un gène essentiel à la formation des cristaux d'oxalate de calcium dans le rein. Il semblerait selon leurs observations que ce gène soit surexprimé ou du moins dérégulé lorsqu'il y a présence de cristaux et que l'administration de phlorizine (molécule de la classe des gliflozines abandonnée chez l'Homme à cause de ses effets indésirables) entrainerait un rétrocontrôle négatif sur l'expression du gène.

Lorsque l'expression du gène Ogn augmente, les SGLT2 semblent être moins exprimé chez les rats, et l'administration de phlorizine inverse cette tendance.

Un autre éventuel mécanisme cité serait la réduction de l'inflammation dans le tubule par blocage de la réabsorption du glucose, bien entendu dans le cadre d'une hyperglycémie donc plutôt chez des patients diabétiques de type 2.

Pour la première étude les données sur des hommes japonais, diabétique de Type 2 offrent un OR de 0.89 soit une réduction de 11% de la survenue des calculs rénaux. A savoir que les données chez les femmes ne sont pas analysées dans la conclusion, mais dans le tableau 1 un OR de 0.95 est notifié pour la population des femmes ce qui est beaucoup moins bon que chez les hommes. Les résultats de cette étude restent donc à considérer avec prudence (74).

La seconde étude suppose que l'augmentation de la diurèse permettrait de réduire les concentrations de substances lithogènes, et qu'en plus de cela l'augmentation de la concentration de sodium dans le tubule entraîne une diminution de la concentration rénale de phosphore et une augmentation de l'élimination urinaire de calcium. Ces mécanismes restent néanmoins à démontrer et sont des suppositions.

Pour cette étude, la méthode est l'analyse des résultats de 20 essais de phase I à IV pour l'empagliflozine (10 177 patients en tout) versus placebo (4904 patients en tout) et le critère est l'étude de la survenue de lithiase au niveau du tractus urinaire :

- Atteintes de la vessie, du rein, des uretères, de l'urètres.
- Colique néphrétique.
- Néphrocalcinose

Il y a eu 104 événements dans le groupe empagliflozine et 79 patients pour le groupe placebo, le taux de survenue pour 100 patients-an (ratio choisi pour limiter l'effet des différences de durée d'exposition dans les différentes études) était respectivement de 0.63 et 1.01 ce qui nous donne un ratio IRR (Incidence rate ratios) de 0.64 en faveur du groupe empagliflozine.

Il y a donc ici une réduction de 36% (l'article donne 40% dans la conclusion mais le ratio est bien de 0.64) de la survenue d'un événement, en éliminant les résultats de la colique néphrétique (car décrite subjective) et de la néphrocalcinose (qui ne correspond pas à une lithiase). Les résultats semblent encourageants mais il est clair que des essais spécifiques du sujet doivent être réalisés (75).

En conclusion il a été complexe de trouver une étude réellement fiable sur le sujet, néanmoins il semblerait intéressant de réaliser des essais spécifiques de cette question pour confirmer ces résultats. Les mécanismes d'actions restent obscurs et nécessiteront des investigations plus poussées, mais la piste du gène Opn observé chez le rat semble pertinente.

## **5.7 Conclusion de l'utilisation des gliflozines dans la maladie rénale chronique**

En conclusion de cette partie nous pouvons dire que les gliflozines ont obtenus une place importante dans la stratégie thérapeutique de la maladie rénale chronique. Notamment grâce à des effets qui sont à la fois néphroprotecteurs et capables de traiter certains facteurs de risque de la maladie rénale chronique comme le diabète de type 2 ou certaines pathologies cardiovasculaires, nous avons ainsi de multiples aspects utiles pour ralentir la progression de cette maladie incurable.

Il reste néanmoins à noter qu'encore une fois les effets indésirables et le manque de résultats robustes sur la qualité de vie ne permettent à la dapagliflozine que d'obtenir un ASMR de rang III et pour l'empagliflozine de rang IV notamment à cause de l'incapacité de l'étude à démontrer de différence significative sur plus d'un critère de jugement secondaire. Cela explique en partie le fait que ces molécules sont complémentaires à un traitement de référence et ne sont pas utilisées en première intention.

Néanmoins leur utilisation dans cette indication est nouvelle, et, tous les tenants et aboutissants de leurs mécanismes n'étant pas élucidés, il est probable d'observer des évolutions dans les années à venir, que ce soient des extensions d'indication à une population plus générale dans la maladie rénale chronique ou une évolution de la place dans l'arsenal thérapeutique de cette pathologie.

## 6 Perspectives d'indications futures des gliflozines

Dans cette partie, nous présenterons les différentes perspectives d'indications qui sont étudiés pour la classe des iSGLT2, certaines sont très prometteuses comme l'infarctus du myocarde.

### 6.1 Les gliflozines dans le post-infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde est une pathologie caractérisée par une destruction d'une zone du myocarde. La cause de cette ischémie est un syndrome coronarien aiguë, c'est-à-dire un rétrécissement important du diamètre ou l'obstruction totale d'une artère coronaire conduisant à une ischémie locale et à une nécrose (irréversible) si l'infarctus n'est pas traité urgemment.

Outre le décès les conséquences de l'infarctus du myocarde sont nombreuses, que ce soit une récurrence, des troubles du rythme cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou encore une insuffisance cardiaque.

Ainsi dans cette pathologie la prise en charge du post-infarctus du myocarde est essentielle pour éviter la survenue de ces complications et c'est dans ce contexte primordial de prise en charge que nous allons nous intéresser au rôle potentiel des gliflozines dans cette pathologie (76).

Le premier article est une méta-analyse qui s'intéresse à des patients adultes surveillés pendant au moins 12 semaines, uniquement dans des essais randomisés iSGLT2 vs placebo, les critères primaires étaient le décès, les décès cardiovasculaires, une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, et toutes causes d'hospitalisations. Cela donne 5 articles analysés.

Cette méta-analyse regroupe 11 211 patients, dont 5612 traités par iSGLT2 et 5599 par placebo pour une durée médiane de 43.8 semaines. 2 études utilisaient la dapagliflozine pour un total de 2069 patients traités par cette molécule, (77) (78), et 3 par de l'empagliflozine, (79) (80) (81), pour un total de 3543 patients.

Les résultats sont les suivants :

- Il n'y a eu aucune différence significative entre les gliflozines et le placebo pour la réduction de mortalité toutes causes et de la mortalité cardiovasculaire.
- Une différence significative a été observée pour les hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque avec un risque relatif (RR) de 0.76, c'est-à-dire une réduction de la survenue d'insuffisance cardiaque (du moins d'hospitalisation pour cette cause) de 24%, dans un intervalle de confiance à 95% avec  $p = 0.001$
- Pas de différence significative concernant les hospitalisations toutes causes.

L'article décrit donc une réduction des hospitalisations pour déclenchement d'insuffisance cardiaque, ce qui pourrait être dû à des effets antifibrotiques, anti-oxydants ainsi qu'une amélioration du métabolisme énergétique et une amélioration de la précharge et la postcharge (82).

La seconde étude, est une étude portant sur des souris ayant fait un infarctus du myocarde et qui peuvent être ou non diabétiques. Ici l'intérêt est plutôt de s'intéresser aux effets cardioprotecteurs de l'empagliflozine. L'administration des traitements était répartie entre un groupe contrôle, un groupe metformine, un groupe empagliflozine et un groupe empagliflozine post-traitement.

1 semaine après l'intervention le groupe l'empagliflozine offre une survivabilité significativement plus élevée de 87.5% contre 50% pour le groupe metformine et 23.8% dans le groupe contrôle.

En plus de cela l'administration de l'empagliflozine est responsable de nombreux effets intéressant en post infarctus du myocarde avec une meilleure récupération de la fonction systolique, un ratio poids du cœur/ poids du corps inférieur, une réduction de la taille de la cicatrice fibrotique et enfin une hypertrophie des cardiomyocytes de moindre importance.

Sur un modèle de culture cellulaire in-vitro avec privation de glucose, 70-80% des cellules meurent en 24h, si un prétraitement de 24h par empagliflozine est réalisé alors ce taux de mort cellulaire est réduit de manière importante comme vu sur les figures 3B de cet article. Le mécanisme et la cible de l'empagliflozine ne sont pas pleinement déterminé mais il est suspecté qu'il pourrait s'agir de NHE1 (un échangeur sodium/hydrogène).

Enfin il se pourrait que les gliflozines puissent atténuer le flux autophagique lors d'une privation de glucose pour préserver les cardiomyocytes.

Il s'agit donc d'un article portant sur des modèles animaux et cellulaires qui ne peut être appliqué à l'homme cependant il ouvre de nombreuses voies qui pourrait permettre de comprendre une éventuelle utilité des gliflozines dans l'infarctus du myocarde (83).

En conclusion de cette partie nous pouvons dire que l'étude de l'utilisation des gliflozines dans l'infarctus du myocarde semble très prometteuse, notamment par les nombreux effets cardioprotecteurs observés que ce soit la fibrose ou une meilleure récupération de la fonction systolique, cela mérite donc de plus amples investigations.

La première méta-analyse quant-à-elle montre déjà une réduction des hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque, d'autres essais randomisés devront être réalisés, mais cet effet pourrait justifier l'utilisation des iSGLT2 dans cette pathologie pour prévenir encore plus efficacement les risques de complications cardiovasculaires.

## **6.2 Les perspectives d'utilisation des gliflozines dans le contrôle de l'hypertension artérielle**

Les gliflozines sont utilisées dans l'insuffisance cardiaque notamment car elles permettent de diminuer la volémie et donc en conséquence le travail cardiaque. Nous nous demandons ici si elles peuvent exercer une influence sur d'autre pathologies cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle.

Pour rappel la mesure de la pression artérielle correspond à  $PA = DC \times RVS$ . Ou le  $DC$  = débit cardiaque,  $RVS$  = résistances vasculaires systémiques et  $PA$  = pression artérielle.

Et le  $DC = FC \times VES$  ou  $FC = \text{fréquence cardiaque}$  et  $VES = \text{volume d'éjection systolique}$  dépendant directement de la précharge et de la postcharge, or si un facteur influent sur la pression artérielle est modifié par les gliflozines, ici : la précharge et la postcharge alors il est probable les gliflozines aient un effet significatif sur la pression artérielle. Cet éventuel effet pourrait présenter un intérêt thérapeutique.

Nous allons ici nous intéresser à une méta-analyse ayant réunie 9 essais (84)(avec des tailles variant de 15 à 311 patients) sur le sujet soit un total de 2450 patients dont 1395 traités par iSGLT2 et 1055 par placebo. Cette méta-analyse inclut exclusivement des patients ayant une pression artérielle systolique supérieure à 120mmHg et/ou diastolique supérieure à 80 mmHg, ou des patients traités par anti-hypertenseur depuis au moins 4 semaines. Les patients étaient traités par placebo ou par un iSGLT2. Ce sont des patients hypertendus ou en pré-hypertension (pression artérielle systolique comprise entre 120 et 129 mmHg ou une pression artérielle diastolique entre 80 et 89 mmHg).

Etant donné que les études utilisent des gliflozines différentes à des dosages différents l'hétérogénéité a été surveillée via des sous-groupes d'analyses selon les doses classiques (10mg pour la dapagliflozine et l'empagliflozine et 100mg pour la canagliflozine) que nous appellerons sous-groupe 1 et les doses élevées (respectivement 25mg pour l'empagliflozine et 300mg pour la canagliflozine) que nous appellerons sous-groupe 2. Les essais avaient un poids différent dans l'analyse statistique en fonction de la taille des échantillons de population ce qui semble pertinent.

La méta-analyse ne décrit pas d'hétérogénéité significative entre les études. Pour les résultats une réduction significative de la pression artérielle a été observée :

- Pour la pression artérielle systolique la diminution est de 5.04mmHg dans un intervalle de confiance à 95% avec  $p < 0.01$  avec un effet hypotenseur plus important à plus haute dose avec une réduction de 6.12 mmHg pour le sous-groupe 2 et 4.7 mmHg pour le sous-groupe 1.
- Pour la pression artérielle diastolique la diminution est de 1.67mmHg avec une réduction de 2.55 mmHg pour le sous-groupe 1 et 1.32 pour le sous-groupe 2.

Les résultats ont également été analysés en classant les essais par molécule :

- Pour la dapagliflozine la réduction observée est de 4.71 mmHg dans un intervalle de confiance à 95%,  $p < 0.01$ .
- Pour l'empagliflozine la réduction est de 6.18 mmHg (à 95%,  $p < 0.01$ ).
- Pour la canagliflozine ou l'échantillon est le plus petit nous avons une réduction de 5.27 mmHg (à 95% avec  $p = 0.03$ ).

Attention néanmoins la petite taille des échantillons pour chaque molécule donne des résultats hétérogènes et donc peu fiables surtout pour la canagliflozine.

La pression artérielle systolique est réduite de manière plus importante en journée que la nuit.

Pour s'assurer de la fiabilité des résultats, chaque essai a été exclu individuellement, en effet si l'un des essais modifie les résultats de manière importante alors il ne devrait pas pouvoir être gardé. Il est notifié que deux essais entraînaient des modifications plus importantes que les autres mais qui restaient faibles, la cause a été imputée sans certitude à la petite taille de leurs échantillons ( $n = 30$  et  $n = 35$ ).

Il reste à noter certains défauts de cette méta-analyse, qui ne pouvait pas en raison du manque d'information étudier les effets hypotenseurs des gliflozines selon le stade de pré-hypertension ou d'hypertension. De plus des effets au long-terme n'ont pas pu être observés et le nombre d'essais inclus reste faible et donc moins fiable.

### **6.3 Les gliflozines et l'hypertension pulmonaire (HTAp)**

L'hypertension pulmonaire est une modification hémodynamique du système veineux pulmonaire caractérisée par une pression élevée dans les capillaires. L'hypertension artérielle pulmonaire est définie au-delà de 20mmHg de pression.

Il n'y a, à ce jour, pas de traitement curatif de cette pathologie, la prise en charge repose sur le traitement des causes ou facteurs de risque à l'origine de la pathologie, à savoir que l'un des principaux facteurs de risque est l'insuffisance cardiaque gauche.

Il a été observé sur différents modèles animaux ou cellulaires que des modifications métaboliques favorisent le développement de l'hypertension artérielle pulmonaire ainsi qu'un remodelage et une atteinte du ventricule droit.

Les modifications métaboliques (chez des sujets obèses, diabétiques de type 2 ...) sont notamment un déséquilibre du métabolisme énergétique cardiaque avec une réduction de la consommation de lipides au profit de la glycolyse ainsi qu'une modification du ratio lipidique au profit de lipides pro-inflammatoires.

Les dysfonctions métaboliques induisent aussi la production de nombreux facteurs tels que la protéine C réactive, des interleukines, le  $\text{TNF}\alpha$  qui sont des facteurs pro-inflammatoires.

Toutes ces atteintes métaboliques peuvent entraîner une hypertension artérielle pulmonaire et des dégradations du ventricule droit (85).

L'utilisation des gliflozines dans l'hypertension artérielle pulmonaire semble présenter plusieurs intérêts, la régulation de la glycémie permet de réduire l'insulinorésistance et améliore donc le métabolisme énergétique cardiaque avec une réduction de la glycolyse et une augmentation de l'oxydation des acides gras et rétablit donc un meilleur équilibre lipidique.

Les effets d'amélioration de l'insuffisance cardiaque et de la maladie rénale chronique présentent également un intérêt étant donné que ce sont des facteurs de risques majeurs de cette pathologie.

Comme vu avant dans la partie cardiologie, les gliflozines pourraient présenter un intérêt pour réduire l'inflammation et diminuer le remodelage cardiaque.

A cela s'ajoute plusieurs études citées dans notre article (86) :

- Une sur des modèles de souris diabétiques a montré que l'utilisation de gliflozines permettaient d'obtenir une vasodilatation des artères pulmonaires et donc une diminution de la pression à ce niveau. (87)
- Chez des rats pour lesquels une hypertension artérielle pulmonaire avait été induite, l'utilisation des gliflozines a permis de réduire la pression (10 à 20 mmHg de moins pour le groupe traité par gliflozine selon l'essai), l'hypertrophie myocardique droite et la mortalité (survivabilité médiane de 33 jours pour le groupe traité par gliflozine contre 24 jours pour le second groupe). (88)
- Un essai randomisé au japon sur 78 patients, diabétiques et hypertendus traités ou non par gliflozine pendant 6 mois a permis de montrer une réduction de la pression systolique du ventricule droit et de la pression diastolique du ventricule gauche au cours d'un exercice physique. (89)
- Enfin un essai randomisé de 65 patients insuffisants cardiaques ayant une pression artérielle pulmonaire diastolique en moyenne de 22mmHg dans le groupe placebo et le groupe traité par empagliflozine (stable, avec une fraction d'éjection réduite ou non) a montré une réduction de la pression de 1.7mmHg en moyenne sur 12 semaines ( $p = 0.07$ ) mais l'essai n'était pas suffisamment puissant pour montrer une différence significative sur la pression systolique. (90)

Ces études nous offrent des variations de pression artérielle pulmonaire très différentes chez les rats (10-20 mmHg) et chez l'homme (1.7mmHg), pour clarifier cela :

- La norme de pression artérielle pulmonaire est similaire chez l'homme et chez le rat d'où l'utilisation de ces animaux dans les études.
- Dans les essais portant sur les rats les pressions artérielles pulmonaires sont très élevées allant d'environ 45mmHg à 80mmHg, en effet les rats ne reçoivent aucun traitement pour l'HTAp. Cela explique que l'ajout d'un traitement à des valeurs aussi extrêmes entraîne des variations importantes de cette pression.
- Dans les études chez l'homme, les patients sont déjà traités pour ces hypertensions et ont des valeurs de pression beaucoup plus raisonnables (22mmHg en moyenne), ainsi les gliflozines arrivent en complément d'un traitement de référence ce qui explique un effet plus modeste.

Il est clair que les données dont nous disposons actuellement ne sont pas suffisantes pour démontrer une efficacité des gliflozines dans cette pathologie, mais étant donné les effets bénéfiques des gliflozines sur l'insuffisance cardiaque et la propension de cette pathologie à déclencher de l'hypertension artérielle pulmonaire, c'est une piste qui mérite d'être explorée.

#### **6.4 Indication possible dans la cirrhose avec ascite réfractaire**

Nous allons désormais nous intéresser à un article traitant des intérêts potentiels des gliflozines dans l'ascite réfractaire chez des patients cirrhotiques.

La cirrhose est une pathologie hépatique chronique et incurable qui se définit par des lésions hépatiques diffuses et est la conséquence d'une atteinte chronique, que ce soit l'alcoolisme, un foie trop chargé en graisses ou encore une hépatite virale chronique.

Ces atteintes sont en fait dues à une inflammation chronique du foie qui entraîne une fibrose hépatique et une insuffisance hépatocellulaire, c'est-à-dire l'incapacité du foie à assurer ses fonctions vitales. Cela favorise également le risque de cancer du foie et d'hypertension portale qui peut entraîner des varices œsophagiennes.

Une autre conséquence qui nous intéresse ici est l'ascite, une accumulation de liquide dans le péritoine due à l'augmentation de la perméabilité et de la pression capillaire splachnique. Les risques à part l'infection sont rares mais cette ascite entraîne une gêne fonctionnelle et peut devenir réfractaire ce qui nécessite la mise en place d'un traitement médicamenteux, souvent un diurétique que ce soit un anti-minéralocorticoïde comme la spironolactone, ou un diurétique de l'anse, comme le furosémide, si la première classe est inefficace.

L'article (91) s'intéresse ici à l'utilisation des iSGLT2 pour remplacer les diurétiques dans la prise en charge de l'ascite, grâce à différents effets :

- Certains effets sont actés comme l'augmentation de la natriurèse et de la diurèse osmotique. L'article décrit dans les cas observés une augmentation de la concentration sérique de sodium malgré la diurèse osmotique ce qui pourrait permettre de traiter les hyponatrémies dues à l'ascite sans entraîner ou aggraver une hypernatrémie. Il est possible que l'augmentation de la concentration de sodium ou le maintien d'une concentration normale de sodium pourrait être due à l'inhibition de l'hormone natriurétique auriculaire (ANP).
- D'autres plus flous comme une inhibition du système nerveux sympathique ou du système rénine-angiotensine-aldostérone.
- Certains effets découlant de l'action antidiabétique plus ou moins concrets dont nous avons déjà parlé avant. Par exemple l'amélioration de la fonction hépatique ou du statut nutritionnel.
- Enfin les gliflozines sont bien tolérées chez les patients insuffisants hépatiques.

En conclusion les données dont nous disposons ne sont pas suffisantes pour conclure à un intérêt des gliflozines dans cette problématique mais au vu du mécanisme connu des gliflozines et à la physiopathologie de l'ascite, couplé au fait que ce sont des traitements bien tolérés chez les insuffisants hépatique, il est clair que des investigations plus poussées seraient pertinentes.

## **6.5 Syndrome métabolique ovarien poly endocrinien**

Ici nous allons nous intéresser à la potentielle utilité des gliflozines dans le syndrome métabolique ovarien poly endocrinien (SMOP), notamment en parlant des risques de complications de cette pathologie dans lesquelles les iSGLT2 pourraient présenter un intérêt.

Le syndrome métabolique ovarien poly endocrinien est une pathologie que l'on retrouve chez la femme en âge de procréer est qui est caractérisée par une anomalie hormonale qui peut être d'origine ovarienne ou centrale. Ce syndrome entraîne une production excessive

d'hormones androgènes dont résulte un taux anormalement élevé de testostérone dans le sang.

Différentes problématiques résultent de ce syndrome :

- Des troubles de l'ovulation avec des cycles et ovulations irréguliers jusqu'à des ovulations totalement absentes, cela entraîne une infertilité chez environ 50% des patientes (souvent partielle).
- Une hyperandrogénie avec hyperpilosité, acné et chute de cheveux dans 70% des cas.
- Un syndrome métabolique, l'adiposité excessive entraîne des dérégulations énergétiques dans le corps pouvant favoriser l'insulinorésistance et notamment le diabète ainsi qu'un risque accru d'hypertension artérielle et de maladies cardiovasculaires. Or, cette adiposité est favorisée au long-terme par ce syndrome.
- La gravité du tableau clinique est corrélée avec le poids et la prise de poids.

A l'inverse l'obésité favorise également cette pathologie par hyperinsulinisme ce qui favorise l'hyperandrogénisme et donc la dysovulation.

Actuellement le traitement repose sur une perte de poids en cas de surpoids, des pilules oestro-progestatives pour l'hirsutisme voir des anti-androgènes et enfin les anomalies métaboliques sont traitées par des mesures hygiéno-diététiques voir des antidiabétiques oraux si nécessaires (92).

Nous nous intéressons donc ici à une méta-analyse (93) de 5 essais (94),(95),(96),(97),(98) portant sur l'utilisation d'iSGLT2 chez des patientes obèses ou en surpoids ayant un syndrome métabolique ovarien poly endocrinien. Plusieurs points sont à prendre en compte, en effet les essais concernent des molécules différentes sur des durées différentes et sont comparés à différents groupes (placebo, metformine...) les essais ne sont donc pas comparables les uns avec les autres. De plus chaque essai présente des échantillons assez faibles variant entre 10 et 33 patients par groupe.

Différents facteurs sont analysés dans cette méta-analyse, à savoir qu'ils ne sont pas tous étudiés par les 5 essais à la fois ce qui s'ajoute à nos problématiques précédentes :

- Les effets sur les irrégularités menstruelles semblent médiocres même si l'un des deux essais montre une différence significative sur 12 semaines sur les groupes canagliflozine et metformine (augmentation de 1.34 cycle/an et augmentation de 1.37 respectivement), cela ne permet que de suggérer une non-infériorité de la canagliflozine par rapport à la metformine.
- Plusieurs aspects de l'hyperandrogénisme au niveau biochimique comme le taux de testostérone ou encore d'androstènedione
  - Pour la testostérone, seul un essai nous offre une diminution significative sur les patients prenant de la dapagliflozine avec une diminution de 46 à 35 ng/dL après 24 semaines de traitement par dapagliflozine de la testostérone totale avec  $p < 0.001$  (98). A savoir qu'il n'y a pas de différence significative avec les autres groupes (exétanide, exétanide + dapa, dapa + metformine et phentermine-

topiramate) et que cela n'a pas conduit à des retours de fonction ovarienne significatifs.

- Pour l'androstènedione aucune variation significative n'a pu être observée.
- Pour l'obésité et l'indice de masse corporelle, les essais n'ont pas montré de pertes de poids significatives. Par exemple l'étude canagliflozine/metformine vs metformine ou les deux groupes observent une perte de poids similaire (2.88 kg vs 2.68kg respectivement).
- Pour l'indice de résistance à l'insuline ou HOMA-IR seul l'étude de l'empagliflozine n'a pas montré d'amélioration significative.
- Enfin pour les modifications métaboliques cela reste très mitigé et variable selon l'essai avec tantôt des diminutions de triglycérides et cholestérol totaux et tantôt une diminution de la pression artérielle (à noter que l'intérêt de la PA ici est encore plus limité par le fait que les patients sont normo-tendus) mais sans jamais que les gliflozines ne soient significativement meilleures ou moins bonnes que les autres groupes.

En somme, l'utilité des essais étudiés ici reste limitée, réalisées sur des échantillons de petites tailles et incomparable les uns avec les autres et donnant des résultats très hétérogènes qui ne permettent pas vraiment de conclure à quoi que ce soit.

Néanmoins il semble important de noter que cette pathologie est aggravée ou aggrave le surpoids et l'obésité et d'hypothétiques diabète de type 2, Hypertension artérielle et complications cardiovasculaires à long-terme, or les gliflozines présentent des intérêts qu'ils soient avérés ou potentiels dans tous les domaines cités, il semblerait donc intéressant que des études sur le sujet du syndrome métabolique ovarien poly endocrinien soient réalisés sur des échantillons plus importants.

## **6.6 Utilité potentielle en chirurgie bariatrique, des avantages et inconvénients**

La chirurgie bariatrique est réalisée au niveau intestinal ou de l'estomac et a pour but d'entraîner une perte de poids chez des personnes souffrant d'obésité sévère ou de troubles métaboliques comme le diabète de type 2. Cette chirurgie s'accompagne souvent d'un régime hypocalorique et peut entraîner certaines complications pour lesquelles il est possible de s'interroger sur la pertinence d'une hypothétique utilisation des iSGLT2.

Les deux complications qui nous intéressent sont notamment un risque accru d'acidocétose diabétique, en temps normal cette chirurgie ne favorise pas ce type de complication.

Il est cependant à noter que les gliflozines sont un traitement de plus en plus utilisé chez le patient diabétique de type 2 et qui favorise même si le risque de survenu est faible, l'acidocétose diabétique. Or certaines conditions peropératoires que ce soit la réduction d'apport calorique, le stress, ou une mauvaise gestion hospitalière de la prise d'insuline, avec dans le pire des cas un arrêt complet. Si ces conditions sont associées à la prise d'iSGLT2 entraînent un risque accru de la survenu de ces acidocétoses dites euglycémiques.

Il est donc recommandé de stopper la gliflozine avant l'intervention chirurgicale afin de limiter ce risque.

D'un autre côté les gliflozines peuvent présenter un intérêt dans la chirurgie bariatrique mais cette fois en période post-opératoire précoce. En effet l'un des risques de cette chirurgie est l'hypoglycémie postprandiale qui correspond à une sécrétion d'insuline en réaction à une prise de glucose en post-opératoire de manière trop prolongée ce qui entraîne une hypoglycémie et qui traduit une anomalie métabolique du glucose.

L'étude (99), cite plusieurs articles et études montrant une amélioration de la glycémie à la suite de la prise de gliflozine lors d'un apport de glucose post-opératoire sans augmenter la sécrétion d'insuline (ce qui logiquement découle du mécanisme d'action des gliflozines, qui ne sont pas insulinosécrétrices) et permettrait de limiter ce risque d'hypoglycémie postprandiale.

Encore une fois ce sont des études prospectives ou de petites tailles qui ne permettent pas de conclure à un effet thérapeutique, mais des études plus poussées permettraient peut-être d'offrir une solution thérapeutique à cet effet indésirable, il reste à noter que le risque d'acidocétose reste un frein important à cette voie.

## **7 Conclusion de la partie indications des inhibiteurs du cotransporteur glucose-sodium de Type 2**

Cette partie avait pour objectif de présenter les différentes indications des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2, en s'intéressant tout d'abord aux différentes caractéristiques générales de cette classe thérapeutique.

Pour ensuite voir plus en détail les différentes indications pour lesquelles les gliflozines possèdent une AMM en France, ainsi trois indications sont ressorties :

La prise en charge du diabète de type 2 pour les 4 gliflozines disponibles en France.

Ce sont des molécules qui se révèlent intéressantes, en effet elles permettent une réduction de la glycémie significative sans risque d'hypoglycémie, et, au moyen terme de l'Hb1Ac. Elles jouent également sur plusieurs facteurs de cette pathologie (microcirculation, perte de poids), ces effets les rendent d'autant plus prescrites dans des diabètes avec complications.

De plus ces molécules offrent d'autres intérêts thérapeutiques comme un effet néphroprotecteur ou dans l'insuffisance cardiaque ce qui peut se révéler intéressant notamment chez des patients polyopathologiques.

La dapagliflozine et l'empagliflozine sont indiquées pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, les résultats sont prometteurs du fait que les effets thérapeutiques ne reposent pas uniquement sur l'inhibition du SGLT2 mais aussi sur d'autres mécanismes actuellement à l'étude.

L'obtention d'indications en première intention dans certains types d'insuffisance cardiaque et l'ajout systématique à la stratégie initiale BID pour aller vers BID+sglt2 sont le reflet de l'efficacité de cette classe.

Enfin les effets néphroprotecteurs de cette classe observés dans ces deux pathologies amènent à la dernière indication :

La prise en charge de la maladie rénale chronique pour la dapagliflozine et l'empagliflozine. La canagliflozine est indiquée dans le diabète de type 2 chez l'insuffisant rénal.

C'est par des effets néphroprotecteurs et l'indication dans des pathologies qui sont des facteurs de risque de la maladie rénale chronique que les gliflozines ont obtenues une place dans l'arsenal thérapeutique de cette pathologie.

Pour le moment cela reste des molécules de seconde intention du fait que cette indication reste très récente (notamment avec des résultats sur la qualité de vie peu robustes), mais il est sûr que les avancées sur l'aspect mécanistique peuvent offrir des évolutions de leur place dans la stratégie thérapeutique.

Les perspectives portent désormais sur la compréhension de la mécanistique de cette classe chez le patient non diabétique, pour confirmer ces nouvelles indications. En effet il y a des incertitudes car reste à savoir, si, ces effets persistent sur le long-terme, s'ils varient selon la

molécule ou si c'est une constante pour cette classe et si les gliflozines sont pertinentes dans les autres pathologies que nous avons pu voir comme l'infarctus du myocarde.

Pour conclure, l'évolution rapide des données et du développement des molécules de cette classe, pourraient dans un futur proche apporter de nouvelles perspectives de prise en charge pour ces pathologies de plus en plus courantes.

## **Partie 2 : mécanismes d'action pharmacologiques des iSGLT2**

### **1 Introduction**

Le diabète de type 2 (DT2), l'insuffisance cardiaque (IC) et l'insuffisance rénale chronique (IRC), représentent un grand marché potentiel pour les laboratoires. En France près de 6,3% de la population était DT2 en 2022, 2,6% serait en IC en 2022 et entre 1,5 et 2,1% de personnes atteintes de maladie rénale chronique entre 2014 et 2016.

Les iSGLT2 (inhibiteurs du cotransporteur sodium/glucose de type 2) ou encore gliflozines, sont de plus en plus communs sur les prescriptions médicales délivrées en officine, pour leurs indications initiales à savoir le DT2 (diabète de type 2) avec le premier représentant de cette classe parut en France, le Forxiga® (dapagliflozine) autorisé au remboursement en 2020 pour le DT2. Par la suite, en 2021 la HAS (haute autorité de santé) publie un avis favorable au remboursement pour de l'IC avec FEVG < 40% puis 7 mois plus tard un avis favorable pour le remboursement dans la maladie rénale chronique. Fin 2023 une extension d'indication pour l'insuffisance cardiaque avec Fraction d'éjection ventriculaire gauche >40%. En parallèle de nouvelles molécules seules ou en associations sont arrivées sur le marché français avec Xigduo® (dapagliflozine + metformine), Synjardy® (empagliflozine + metformine), Jardiance® (empagliflozine)... et le dernier en date l'Invokana® (canagliflozine).

Bien que cette classe pharmacologique ait démontré une efficacité dans le contrôle de la glycémie via une non-réabsorption du glucose, une part significative de leurs mécanismes d'action demeure inconnue. En effet, l'action sur le cotransporteur sodium/glucose ne peut expliquer à lui seul les résultats bénéfiques observés dans l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale chronique, qui malgré les extensions d'indications et des résultats sur la morbi/mortalité plus qu'encourageants, les mécanismes pharmacologiques susceptibles de contribuer à ces effets restent encore partiellement élucidés et font l'objet de nombreuses investigations.

Ces mécanismes hypothétiques ou avérés pourraient ouvrir la porte vers d'autres indications.

Il est donc d'intérêt public d'explorer ces mécanismes. Cette thèse propose un bilan sur les divers mécanismes identifiés, qu'ils soient totalement avérés, supposés ou encore réfutés par la suite. De plus, elle explore les bénéfices découlant de ces mécanismes. La difficulté réside ici dans l'interconnexion étroite entre les mécanismes étudiés, leurs intérêts médicaux et les organes qui y sont associés.

## **2 Le co-transporteur sodium/glucose de type 2 et le rein**

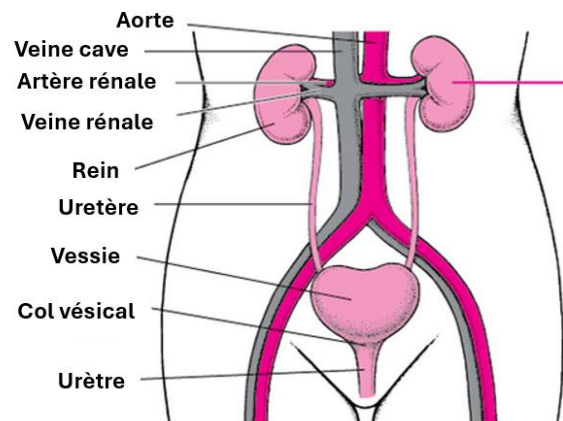
### **2.1 Anatomie des reins**

#### **2.1.1 L'appareil urinaire**

Les reins sont deux organes de l'appareil urinaire situés dans la région postérieure de l'abdomen, sous les dernières côtes, de part et d'autre de la colonne vertébrale (100)

Ils ont une forme singulière de haricot d'une taille d'environ 12x6cm avec une épaisseur de 3 cm. (101)

La suite de l'appareil urinaire est composée de deux uretères, des canaux qui vont faire la liaison entre les reins et la vessie. Puis l'urètre, un canal unique débouchant vers l'extérieur du corps (Figure 7). (102)



*Figure 7 : Représentation de l'appareil urinaire d'après (102)*

#### **2.1.2 Structure globale d'un rein**

Les reins sont recouverts d'une capsule, c'est une couche de tissu fibreux destiné à les protéger.

Dessous, il y a le parenchyme rénal, lui-même divisé en 2 zones : le cortex (en dessous de la capsule) et la médullaire (partie interne du rein), ces 2 zones constituent la partie fonctionnelle du rein. Le parenchyme contient les néphrons, des petits tubes au nombre d'un million par rein, c'est eux qui vont filtrer le sang et produire l'urine.

L'urine ainsi formée sera déversée dans des cavités nommées d'abord calices puis en confluent vont former le bassinet. Lui-même va donner suite à l'uretère ou sera évacué l'urine.

Pour filtrer le sang et évacuer l'urine, il faut une porte d'entrée/sortie, c'est le hile rénal. L'artère rénale vient apporter le sang à filtrer et la veine rénale permet sa sortie. Le hile est aussi la porte de sortie de l'uretère vers la vessie (Figure 8). (101,103)

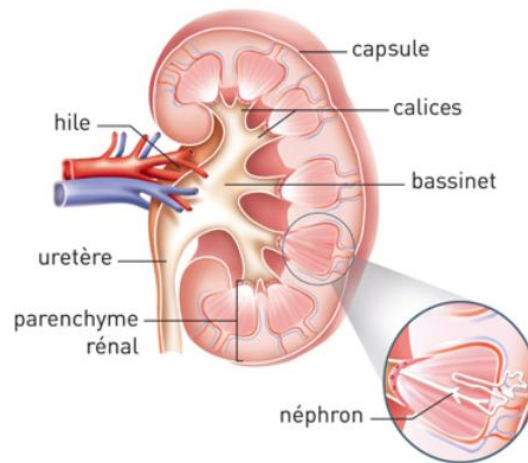


Figure 8 : Représentation d'un rein en coupe d'après (101)

### 2.1.3 Les néphrons

Ils sont divisés en 3 parties.

D'abord, le glomérule, zone où l'artère rénale vient se ramifier en artérioles afférente et efférente qui est entouré par la capsule de Bowman, c'est la zone de filtration du sang, le filtrat ainsi obtenu va parcourir le tubule.

Ensuite, le tubule ou tube, lui-même divisé en plusieurs zones. Le tube proximal, l'anse de Henlé et le tube contourné distal. Cette structure permet d'évacuer le filtrat et d'en faire de l'urine définitive. Le tubule est également la zone de réabsorption/sécrétion d'eau et minéraux.

Plus précisément, le tubule proximal est divisé en 2 sections. Le tubule contourné proximal et le tubule proximal droit. En fonction de l'architecture cellulaire retrouvée, ce tubule proximal est divisé en 3 segments nommés S1, S2 et S3 dans la littérature (Figure 9). (104–106)

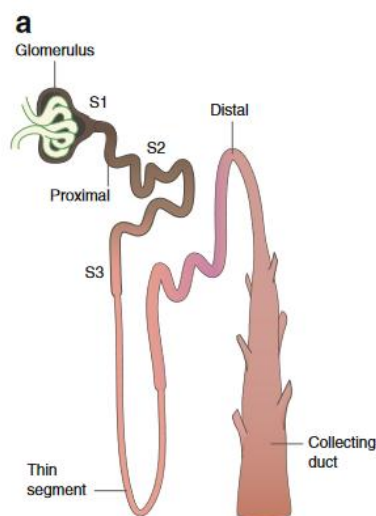


Figure 9 : Représentation des sections S1, S2 et S3 du tube proximal d'après (106)

Enfin, le canal collecteur, servant à collecter l'urine de tous les tubules avant de la libérer dans les calices (Figure 10).(103,107,108)

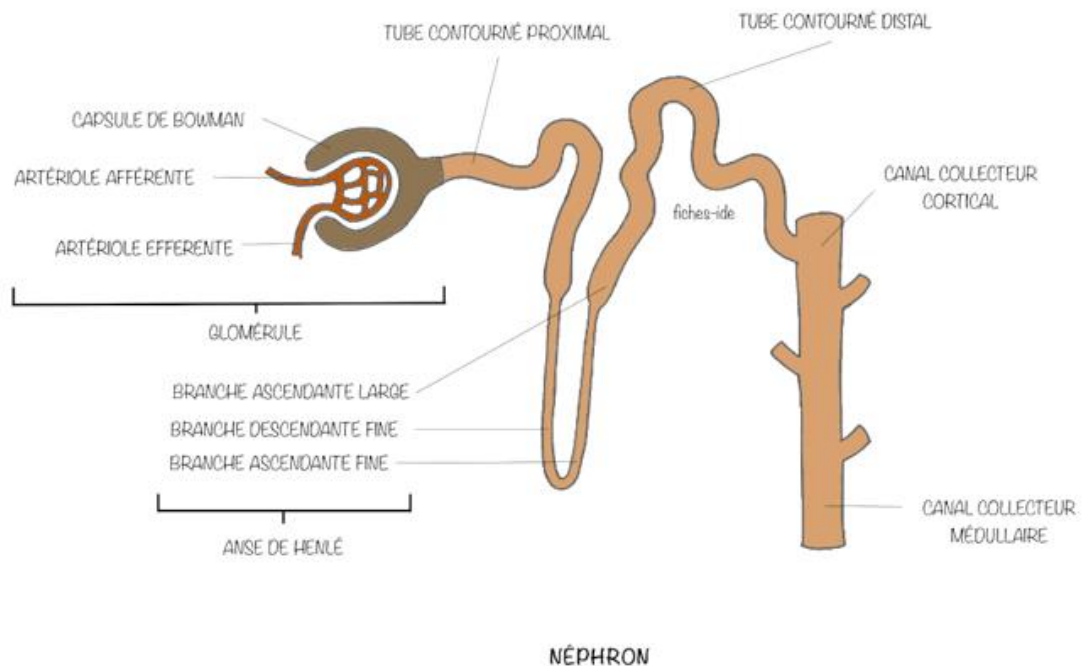


Figure 10 : Représentation simplifié d'un néphron d'après (108)

## 2.2 Rôles du rein

Les reins ont 5 principaux rôles : (107,109,110)

### 1-Assurer l'équilibre en eau et électrolytes

Les quantités entrantes et sortantes d'eau doivent être égales, trop d'eau ou pas assez dans l'organisme entraîne des désordres fonctionnels, il en va de même avec les électrolytes, c'est le rein qui assure cet équilibre.

Au niveau du glomérule a lieu la filtration initiale, seulement une partie de ce filtrat initial (1,5-2%) va constituer l'urine. Pour se faire, les parties du tubule vont avoir une perméabilité différente à l'eau, aux électrolytes ainsi que des transporteurs de nature variée.

En ce qui concerne le tube contourné proximal, il va permettre la réabsorption (donc un retour dans la circulation sanguine) d'eau, sodium, bicarbonate, glucose, acides aminés, chlore, potassium.... Dans l'anse de Henlé, l'eau, le sodium, le chlore et le potassium sont réabsorbés, ce qui entraîne un filtrat fortement dilué. Puis le tube contourné distal va permettre la réabsorption de sodium en échange de potassium. Ensuite, dans les canaux collecteurs, l'eau peut être réabsorbée grâce à la vasopressine (ADH), qui rend ces canaux perméables à l'eau, permettant ainsi la concentration de l'urine. En l'absence d'ADH, les urines seront plus diluées.

## 2-Filtration et excrétion

Les molécules considérées comme des déchets seront éliminées, comme l'urée qui n'est pas réabsorbée. Il y a également des principes actifs médicamenteux, toxines acides et autres déchets.

## 3-Régulation du pH

Par des mécanismes de réabsorption et excrétion d'ion bicarbonate, les reins permettent de maintenir un pH sanguin stable.

## 4-Régulation de la pression artérielle

L'élimination de l'ion sodium entraîne une baisse de la pression artérielle par mouvements de l'eau, qui suit le sodium. Le rein produit également de la rénine, une enzyme clé dans la régulation de la pression artérielle via le système rénine angiotensine aldostérone entraînant une augmentation de celle-ci.

## 5-Fonction hormonale

Les reins sécrètent de l'érythropoïétine (EPO) stimulant l'érythropoïèse. Ils métabolisent également la vitamine D en dérivé actif permettant d'absorber le calcium et du phosphore pour ainsi contribuer à l'équilibre osseux.

### **2.3 Glucose Human transporteur 1 (GLUT1) et 2 (GLUT2)**

Pour le moment, 10 transporteurs GLUT ont été identifiés au niveau rénal. Dans le cadre de SGLT, seul les transporteurs facilitateurs GLUT1 et GLUT2 sont intéressants.

Situé au pôle basal des cellules de l'épithélium rénal, ils permettent de transporter le glucose vers le sang, précédemment réabsorbé par SGLT1/2 au niveau apical.

GLUT1 est localisé au niveau S3 du tube contourné proximal, il est associé à SGLT1.

GLUT 2 est localisé plus largement au niveau tubulaire, cependant avec une expression plus dominante au niveau des segments S1 et S2, il est associé à SGLT 2.(111,112)

### **2.4 Cotransporteur sodium-glucose (SGLT)**

#### **1. SGLT et néphron**

Pour le moment, 9 co-transporteurs sodium dépendant ont été identifiés dont SGLT 2 et SGLT1, ces derniers sont portés par le même gène, à savoir SLC5A1. (112)

#### **SGLT2 :**

Le co-transporteur sodium glucose de type 2 est localisé au niveau du tube contourné proximal, au niveau de sa première portion (segments S1/S2), au niveau apical (Figure 11). (113)

SGLT2 a une affinité pour le glucose qui reste faible, cependant sa capacité de filtrage est élevée. 80 à 97% du glucose serait réabsorbé par celui-ci au niveau du tube contourné proximal. Il est donc responsable de la grande majorité de la réabsorption du glucose au niveau rénal soit environ 160g/24h. (112,113)

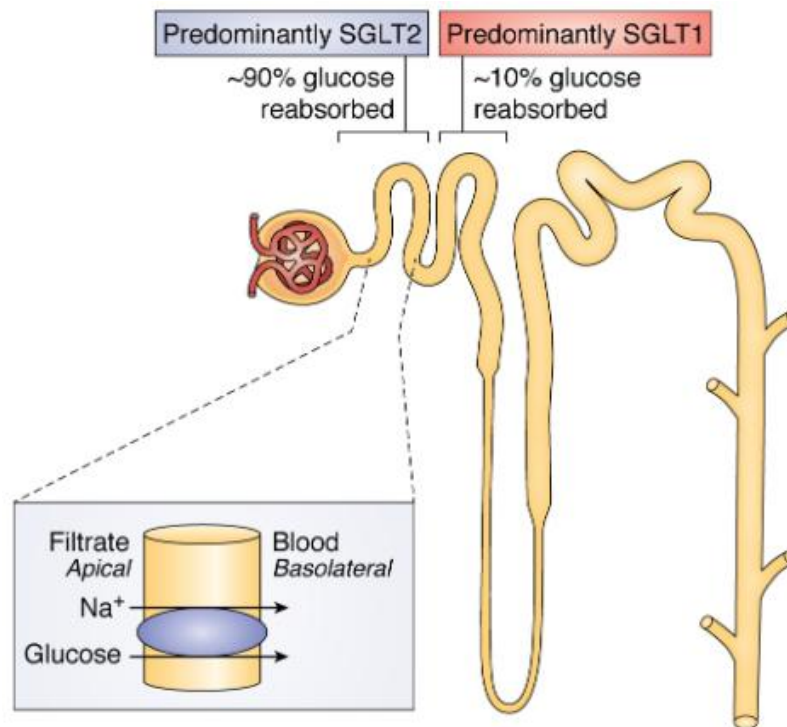


Figure 11 : Localisation de SGLT1 et SGLT2 au niveau du néphron d'après (113)

### SGLT1 :

Le co-transporteur sodium glucose de type 1 est également localisé au niveau du tube contourné proximal mais de façon plus distale (segments S2/S3) au niveau apical. Avec une expression plus forte au niveau S3 (Figure 11). (113)

Au niveau de la réabsorption du glucose, ce transporteur contribue de façon mineure à la réabsorption du glucose avec 3-20% de réabsorption au niveau du tube contourné proximal, son taux de réabsorption est très variable, SGLT1 est responsable de façon grandement minoritaire à la réabsorption de glucose en condition physiologique. (112)

Ces co-transporteurs œuvrent de concert, SGLT2 a une forte capacité de transport cependant, il a une moins bonne affinité pour le glucose que SGLT1, qui a donc une moins bonne capacité de transport mais une affinité meilleure pour le glucose. De plus, la position plus distale de SGLT1 par rapport à SGLT2 permet d'absorber le glucose ayant échappé au premier co-transporteur. (114)

Il existe également SGLT3, SGLT4, SGLT5, SGLT6, SGLT7...cependant leurs rôles sont encore à préciser.

### 2.4.1 Fonctionnement SGLT

Au niveau apical des cellules épithéliales du tubule contourné proximal, il y'a SGLT 1 et 2. A l'aide d'un gradient sodique, ils vont permettre de co-transporter vers l'intérieur de la cellule, sodium et glucose.

Le ratio de stœchiométrie est différent pour SGLT2 (1:1 donc 1 sodium pour 1 glucose) et SGLT1 (2:1 donc 2 sodiums pour 1 glucose). SGLT1 est donc plus énergivore.

Au niveau basolatéral, se trouve une pompe sodium/potassium ATPase. Elle va à l'aide d'ATP faire rentrer du potassium dans la cellule et sortir le sodium vers le sang. La concentration en sodium intracellulaire va décliner formant ainsi un gradient sodium entre la lumière tubulaire et de cytoplasme de la cellule. Ce gradient va permettre de co-transporter de façon passive via SGLT sodium et glucose. Le sodium suivant son gradient et le glucose à contre gradient.

L'entrée de glucose dans la cellule va générer un gradient glucidique entre les cellules péri tubulaire et les cellules épithéliales tubulaire. Les transporteurs facilitateurs GLUT1 et GLUT2 au niveau baso-latéral vont ainsi transporter de façon passive le glucose vers l'espace interstitiel pour in fine se retrouver dans le sang.

Le co-transporteur SGLT2 va fonctionner de concert avec GLUT2 et SGLT1 de concert avec GLUT1. Ce sont des binômes indissociables au niveau rénal (Figure 12). (114,115)

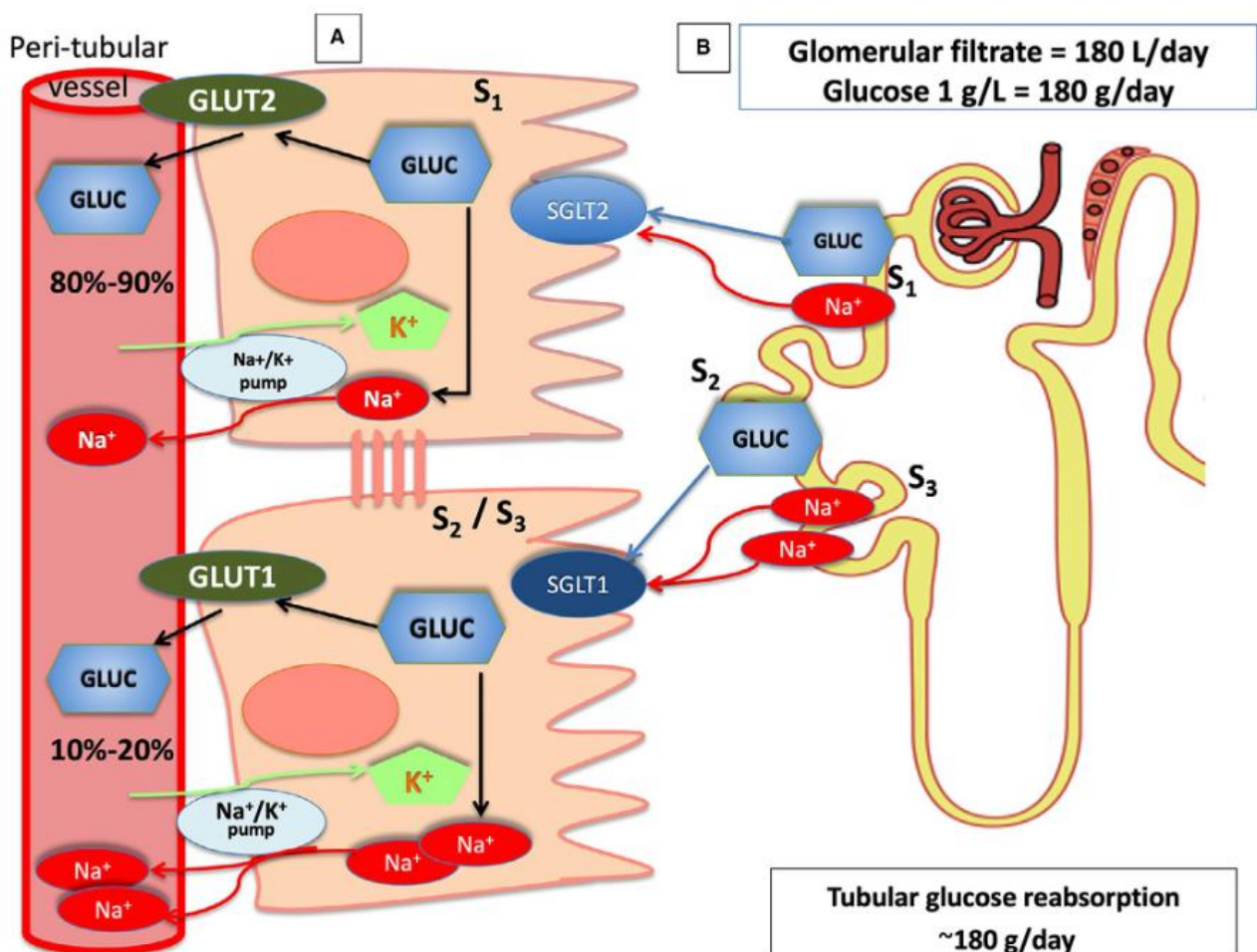


Figure 12 : Processus d'absorption rénale du glucose d'après (114)

## **2.5 Réabsorption glucidique rénale chez un sujet diabétique**

Les reins filtrent environ 140-180g de glucose par jour, qui, sans mécanismes de réabsorption va finir dans les urines, cependant, cela entraînerait une perte d'environ 30% de la dépense énergétique quotidienne. Une perte inacceptable pour l'organisme, environ 99% est réabsorbé avec seulement 0,5g de perte par jour, les reins seraient ainsi capables de réabsorber entre 400 et 500g/j de glucose chez un sujet sain.

Chez un sujet diabétique, l'hyperglycémie chronique va augmenter la capacité maximale de réabsorption, qui serait d'environ 500-600g/j soit environ 20% supplémentaire, mais également une augmentation du seuil limite avant glucosurie, ces 2 mécanismes vont former un cercle vicieux augmentant la glycémie. En effet, il est logique de vouloir éviter au maximum la perte de ce substrat énergétique essentiel, cependant cette boucle est délétère dans le cadre du diabète. (116,117)

### **3 Effets glycémiques**

#### **1. Inhibition de co-transporteur glucose sodium de type 2**

Sur le marché français, il y a des spécialités qui vont inhiber ce cotransporteur comme le empagliflozine (Jardiance®), dapagliflozine (Forxiga®) ou Canagliflozine (Invokana®) pour ne citer que les plus connus, tous indiqués en cas de diabète de type 2 et appartenant à la même classe thérapeutique. (118–120)

L'inhibition du cotransporteur sodium/glucose va entraîner une diminution de la réabsorption de glucose et de sodium conduisant à une élimination urinaire de glucose et de sodium donc une diminution de la glycémie et natrémie capillaire.

Utilisés en monothérapie dans le diabète, cette classe n'entraîne pas d'hypoglycémie. L'augmentation de la production du glucagon et la compensation par SGLT1 peuvent expliquer cette absence de risques. (116,121–124)

Une expression plus importante des SGLT2 est retrouvée chez les modèles animaux diabétiques par un phénomène de régulation positive, expliquant ainsi l'augmentation de la capacité maximale de réabsorption du glucose chez les patients diabétiques. Cette augmentation est également observée sur un autre modèle animal non diabétique et traité par ISGLT2. Une expression plus forte du SLGT2 va entraîner une réponse plus puissante aux thérapeutiques inhibant celui-ci. L'effet est également proportionnel à la glycémie capillaire et au débit de filtration glomérulaire. (116) La réciproque est vrai également, l'effet sur la glycémie va diminuer avec la chute de la glycémie capillaire, d'où une faible glycosurie chez les patients diabétiques équilibrés, une preuve supplémentaire de l'absence de risque d'hypoglycémie. (117) La diminution de la glycémie capillaire s'arrête quand la quantité de glucose filtrée chute vers 80g/j. (122) Une glycémie maîtrisée signifiera une glycosurie faible, c'est-à-dire à risque plus faible d'infections des voies urinaires

#### **3.1 L'hémoglobine glyquée**

Ou HbA1c, est un paramètre biologique mesurant le taux d'hémoglobine ayant fixé du glucose de manière irréversible. Chez une personne saine, ce taux est bas, la personne produit assez d'insuline pour garantir une glycémie dans les normes. Chez une personne diabétique, la glycémie est supérieure aux valeurs physiologiques en raison d'un défaut de sécrétion d'Insuline et/ou d'une diminution de la sensibilité des tissus périphériques à cette hormone.

Ce paramètre permet de refléter la glycémie moyenne d'un patient sur les 2-3 mois derniers mois. Une glycémie anormalement élevée et prolongée chez un patient va entraîner une augmentation de ce paramètre. (125)

Comparé au placebo, la baisse d'HbA1c chez des personnes diabétiques de type 2 traitées par ISGLT2, après 12, 24 et 52 semaines de traitement est située entre 0,5 et 0,7%. Un autre article aborde une baisse d'environ 1% sur 18 mois. Encore un autre article montre une

baisse située entre 0,7 et 1%. (126–128) Réduire l'hémoglobine glyquée est un objectif certain pour un traitement antidiabétique, et en même temps ces articles permettent d'avoir une vision à plus long terme de cette baisse.

### **3.2 Un mécanisme de compensation**

SGLT2 est responsable de la réabsorption du glucose en quasi-totalité, en cas d'inhibition, il n'y aurait donc presque plus de glucose réabsorbé, cependant sur des souris avec une expression du SGLT2 nulle, la réabsorption rénale du glucose était de 36+/-8% contre 99,7+/-0,1% chez les souris exprimant SGLT2. De plus, les souris ayant une expression SGLT2 nulle, avaient également une expression de SGLT1 réduite d'environ 40% .(129)

SGLT1 pourrait dans des conditions physiologiques, ne pas fonctionner à pleine capacité, l'inhibition de SGLT2 le forcerait à fonctionner au maximum. (113,130)

Sur des essais cliniques chez l'homme, les ISGLT2 inhibaient la réabsorption de glucose filtré entre 30 et 50%, et non 90% comme envisagé. (131)

### **3.3 Activité $\beta$ et $\alpha$ pancréatique**

#### **1. Cellules $\beta$**

Les cellules bêta pancréatiques sont responsables de la sécrétion d'insuline. Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, ces cellules vont être moins nombreuses car elles sont détruites par apoptose résultant de l'association de différents mécanismes délétères pour la cellule, il est également suggéré que cette perte de cellules serait en partie due à une différenciation en cellules alpha. Ces cellules sont également moins fonctionnelles et ont une charge de travail augmentée. Associés à la résistance à l'insuline, l'obésité et l'hyperglycémie, ces paramètres forment un cercle qui s'auto-entretient. (132,133)

La diminution de la glycémie induite par les iSGLT2 est indépendante de l'insuline et de la résistance à celle-ci, n'entraînant donc pas d'augmentation de sa sécrétion. Le déclin des cellules bêta n'entraîne donc pas de perte d'efficacité de cette classe thérapeutique. (116,123)

Un travail, comprenant deux études contrôlées versus placebo avec la canagliflozine, démontre qu'après un traitement de 6 à 12 mois, la fonction des cellules  $\beta$ -pancréatiques est améliorée. Parmi les améliorations observées, il y a une diminution globale mais modérée de la sécrétion d'insuline, une sécrétion d'insuline plus marquée lors de l'administration de glucose, une meilleure sensibilité des cellules à l'insuline, ainsi qu'une augmentation de la clairance rénale de l'insuline comprise entre 15 et 24 %. (117,128)

L'effet glucosurétique, chez une personne diabétique, diminue l'hyperglycémie, réduisant ainsi la glucotoxicité sur les cellules  $\beta$ -pancréatiques. (123)

### **3.3.1 Cellules $\alpha$**

Après la prise de ISGLT2, la chute de la glycémie par élimination urinaire, va stimuler les cellules alpha pancréatiques et ainsi augmenter la sécrétion de glucagon (134), cette augmentation sera impliqué dans plusieurs effets.

Il y aurait également un effet direct sur les cellules alpha pancréatiques des ISGLT2, cependant cette piste de fait pas l'unanimité (135,136), il est nécessaire d'apporter plus de preuves.

### **3.4 Réduction de la glucotoxicité**

L'hyperglycémie chronique conduit, par différents mécanismes, à des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie diabétique) et macrovasculaires (AVC, AOMI, cardiopathie ischémique) chez les patients diabétiques. Parmi ces mécanismes il y a, la glycation des protéines, l'accumulation de sorbitol, l'augmentation des radicaux libres et l'auto-oxydation du glucose, qui contribuent tous à altérer le bon fonctionnement de l'organisme. (137)

L'élimination urinaire du glucose, en réduisant la glycémie capillaire, diminue cette hyperglycémie et, par conséquent la glucotoxicité. (117)

### **3.5 Réduction des résistances à l'insuline**

De manière globale, la sensibilité à l'insuline est améliorée et ce, malgré une baisse de sécrétion de celle-ci comme vu sur les cellules  $\beta$ . Il y a plus spécifiquement, une amélioration de la sensibilité à l'insuline de l'hypothalamus, lui-même responsable de la sensibilité périphérique, de l'apport alimentaire, du stockage des graisses. (134,138)

### **3.6 Production de glucose endogène**

Sur cette étude, après l'administration de dapagliflozine pendant 2 semaines, comme vu précédemment il y a une diminution de la glycémie capillaire, de la sécrétion d'insuline et une augmentation de la sécrétion de glucagon mais aussi l'augmentation de la production endogène de glucose. En effet, le glucagon va stimuler la glycogénolyse hépatique et la néoglucogenèse.

Cette production endogène contribue à contrebalancer l'effet de la classe. (117,139)

#### **Résumé des effets de l'inhibition du SGLT2 sur la glycémie :**

- Une baisse de l'hémoglobine glyquée HbA1c.
- Amélioration de la fonction des cellules  $\alpha$  et  $\beta$  pancréatiques.
- Une diminution de la glucotoxicité.
- Une diminution de la résistance insulinaire.
- Une amélioration de la production endogène de glucose.
- Cependant, l'effet sur la glycémie capillaire est moindre qu'espéré en raison d'une compensation physiologique.

## **4 Effets sur le poids**

### **4.1 Une perte d'énergie à relativiser**

Par leurs mécanismes d'action, les ISGLT2 vont entraîner une perte d'eau ainsi que de glucose. Le glucose étant un substrat énergétique, une perte de celui-ci est synonyme de perte de poids par modification de la balance calorique. Dans une étude portant sur 86 patients diabétiques traités par empagliflozine 25 mg pendant 90 semaines, la perte de poids a été estimée en fonction de la perte énergétique induite par la glucosurie, puis comparée à la perte de poids réellement observée.

Le modèle mathématique a été modifié pour prendre en compte la perte énergétique via les urines, l'estimation de cette perte est d'environ 206 kcal/j. Cela correspondrait à une perte de poids sur 90 semaines d'environ 11Kg. La perte de poids fut significative par rapport au poids de base mais en moyenne que de 3,2Kg. Cela correspond à une perte calorique de 51kcal/j.

Les auteurs ont remarqué que l'apport énergétique des participants avait augmenté depuis la prise du traitement. Ils supposent que la glucosurie entraîne une réponse qui augmenterait l'appétit et l'envie de sucre. (140)

### **4.2 Perte de poids**

#### **4.2.1 Une perte de masse**

Une analyse de 29 études randomisées (environ 12 000 sujets), donne plus de chiffres sur la perte de poids. Elles comprennent toutes des patients diabétiques traités en monothérapie par des ISGLT2 pendant au moins 12 semaines. Le tout en comparant divers ISGLT2 entre eux mais aussi face à la metformine et au placebo.

Toutes les molécules de la famille des ISGLT2 testées ont présenté une différence statistiquement significative par rapport au placebo. La perte de poids variait de -2,78Kg pour la canagliflozine 300mg à -1,30Kg pour l'ipragliflozine 25mg après correction par rapport au placebo. La différence est également significative lors de la comparaison ISGLT2 avec la metformine. Un classement probabiliste a été réalisé sur le poids perdu par molécule par rapport à la valeur de base. Sur le marché français, les molécules courantes sont : l'empagliflozine 25mg et 10mg, classés 6 et 8<sup>ème</sup>, la dapagliflozine 10mg classée 11<sup>ème</sup> et la canagliflozine 100mg classée 4<sup>ème</sup>, le placebo étant 16<sup>ème</sup> et la metformine 14<sup>ème</sup>. Classement à relativiser car les études les plus nombreuses concernent la comparaison entre les 2 dosages d'empagliflozine, les 2 dosages de dapagliflozine et chacune d'elles face au placebo.

Enfin, la perte de poids est également associée à la dose, plus la dose est élevée, plus la perte de poids le sera. (141)

Une étude rétrospective sur des patients nouvellement traités par ISGLT2 pendant les 4 premières semaines a mis en lumière un lien statistique entre le taux d'hémoglobine glyquée et la perte de poids. La différence de perte de poids était statistiquement significative entre le groupe HbA1c  $\geq 7,7\%$  et le groupe HbA1c  $< 7,7\%$ . En effet, les patients avec une HbA1c plus élevée, avait une perte de poids plus importante que le groupe avec une hémoglobine glyquée plus faible. (142)

#### **4.2.2 Des modifications adipeuses**

Cette étude est réalisée en double aveugle, comparant un groupe traité par dapagliflozine 10mg et l'autre par placebo après 24 semaines de traitement. Les critères d'évaluation comprenaient la variation du poids, du tour de taille, de la masse grasse totale, ainsi que la proportion de patients ayant perdu au moins 5 % de leur masse corporelle totale. Le volume de tissu adipeux viscéral et sous cutanés ont également été évalués pour un sous-groupe.

Les 2 groupes ont perdu du poids, cependant, le groupe sous dapagliflozine a perdu significativement plus de poids.

De même schéma pour le tour de taille, la masse grasse totale et la proportion de patients avec une perte de 5% ou plus de poids 26,2% les différences sont statistiquement significatives par rapport au placebo. Le volume adipeux viscéral est réduit de 258,4 cm<sup>3</sup> et le volume adipeux sous cutané de 184,9cm<sup>3</sup>. (143)

Il y a donc une perte de masse totale, résultant d'une diminution de la masse grasse totale, viscérale et sous cutanée.

### **4.3 Mécanismes potentiels de la perte pondérale induite par les Inhibiteurs du SGLT2**

#### **4.3.1 La déshydratation et l'utilisation des acides gras**

Des rats obèses ont reçu une administration quotidienne d'ipragliflozine pendant 4 semaines. Dans un premier temps, il y a eu perte de poids, augmentation de l'élimination urinaire de glucose, du volume urinaire ainsi qu'une diminution de la glycémie.

La leptine (hormone produite par les adipocytes) a diminué en parallèle de la perte adipeuse. Sa diminution entraîne naturellement une augmentation de l'appétit, cette analyse soutient sur l'hypothèse de l'augmentation de l'appétit sous empagliflozine 25mg évoquée plus haut. Le volume urinaire augmentant pourrait laisser penser qu'un facteur de la perte de poids associé aux ISGLT2 serait la déshydratation, cependant en mesurant l'hématocrite (permettant d'évaluer la déshydratation plasmatique), le paramètre ne variait pas significativement, écartant ainsi l'hypothèse de la déshydratation.

Dans un second temps, les concentrations plasmatiques et urinaires d'AGNE (Acides gras non estérifiés) et de  $\beta$ -HB (3-hydroxybutyrate) sont statistiquement plus élevées chez le groupe traité. Cela suggère une augmentation de la  $\beta$ -oxydation des acides gras et de la cétonogénèse.

De plus, la calorimétrie indirecte met en évidence une baisse de l'utilisation du glucose et une augmentation du taux d'utilisation des acides gras.

Un dernier point évoqué est le lien entre insuline et lipolyse. Un article de 1980 étudiait les effets de l'inhibition de la sécrétion d'insuline, avec pour conséquences l'augmentation de la lipolyse et taux d'oxydation des acides gras. Comme vu plus haut, les ISGLT2 vont diminuer l'insulinémie et la glycémie, si le lien est fait avec les modifications des AGNE, de  $\beta$ -HB et un métabolisme qui s'oriente vers les acides gras et corps cétoniques comme sources d'énergie, un lien serait possible. (144)

Dans plusieurs autres études, chez des patients diabétiques traités par ISGLT2, une diminution de l'utilisation du glucose est également observée au profit (ou compensée) de l'oxydation lipidique. (145–147)

#### **4.3.2 Des hypothèses mécanistiques expliquant la lipolyse des tissus adipeux blanc**

Dans un premier temps, l'augmentation de la sécrétion de glucagon induite par les inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) pourrait favoriser la lipolyse au niveau du tissu adipeux blanc. Cependant, chez l'humain comme chez le rongeur, le glucagon, même à des concentrations physiologiques ou supraphysiologiques, ne joue pas de rôle direct significatif sur la lipolyse dans ces conditions

Les traitements par iSGLT2 entraînent une augmentation de la production endogène de glucose ainsi qu'une élévation de la production de corps cétoniques. Parallèlement, la lipolyse accrue favorise la libération d'acétyl-coenzyme A et de glycérol, deux métabolites qui participent à la néoglucogénèse, un phénomène observé de manière plus marquée sous traitement.

Ainsi, un lien étroit entre lipolyse, cétonogénèse et néoglucogénèse semble se dessiner sous ISGLT2. In vivo, une intensification de la lipolyse, supérieure à un facteur deux, a été observée chez des rats traités par la dapagliflozine. (148)

De là, une hypothèse a émergé, les ISGLT2 induisent une perte hydrique urinaire favorisant la déshydratation, cet état va stimuler la production de catécholamines et de corticostéroïdes endogènes favorisant ainsi la lipolyse du tissu adipeux blanc.

Chez les rats, cette déshydratation doit être associée à une réduction des concentrations plasmatiques d'insuline pour provoquer efficacement la lipolyse du tissu adipeux blanc. En effet, des rats traités par dapagliflozine puis perfusés en glucose pour augmenter artificiellement leur insulinémie ne présentaient ni élévation de la lipolyse, ni acidocétose, ni cétonogénèse. Il faudrait donc une association entre déshydratation et diminution de l'insulinémie pour avoir cet effet lipolytique, d'où la non-efficacité du furosémide pour augmenter la lipolyse. Cette lipolyse accrue favorise ensuite la cétonogénèse et la production

d'acétyl-CoA, contribuant in fine à l'augmentation de la néoglucogenèse observée sous traitement par iSGLT2 (Figure 13). (113)

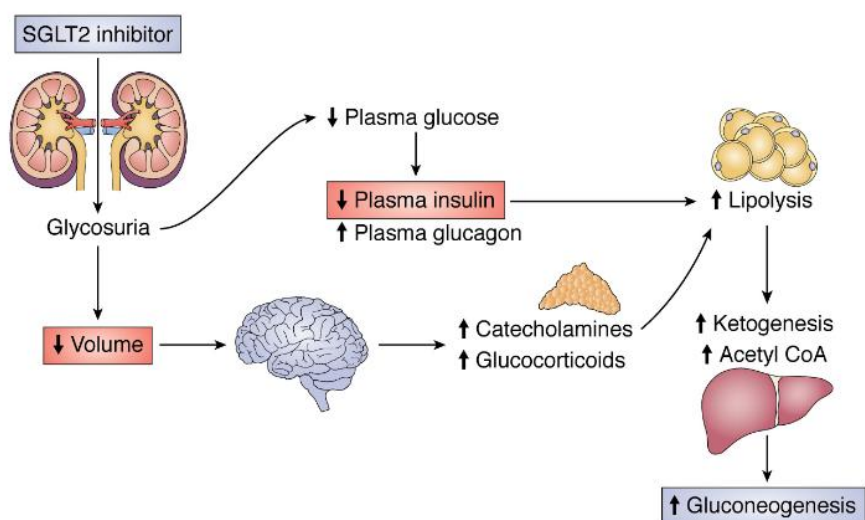


Figure 13 : Hypothèse en 2 temps du lien ISGLT2 et lipolyse d'après (113)

## **5 Effets sur le métabolisme lipidique**

### **5.1 Modification des taux de HDL, TG et LDL**

#### **5.1.1 Lipoprotéine de haute densité (HDL)**

Une étude prospective multicentrique est menée chez 22 sujets, tous diabétiques de type 2.

L'un des objectifs est d'évaluer les modifications du profil lipidique de ces sujets après 3 mois de traitements avec une dose journalière de 100mg de canagliflozine.

Dans un premier temps, il y a une perte de masse, une diminution de l'IMC et de l'HbA1c statistiquement significatifs et également une réduction significative la pression artérielle systolique.

Au niveau lipidique, les TG, HDL, LDL, VLDL, présentent des diminutions statistiquement non significatives. Les HDL totaux sont significativement augmentés. (117,149,150) Une augmentation des HDL est associée à une diminution du risque cardiovasculaire et du risque d'infarctus du myocarde. (151)

Une autre étude effectuée sur 3 groupes de 90 sujets DT2, compare, placebo, canagliflozine 100mg et 300mg après 26 semaines de traitement. Les niveaux de HDL ont significativement augmenté par rapport au placebo, cependant elle n'étudie pas les sous-types. (152)

Le mécanisme est encore inconnu, cependant les auteurs suggèrent que la stabilisation du diabète via le traitement pourrait être responsable de cette modification et qu'il ne s'agirait pas d'un effet direct de la molécule.

Il est nécessaire de préciser que ces patients pouvaient avoir un traitement hypolipémiant (hors fibrates, qui sont un facteur d'exclusion pour cette étude) mais qu'ils ne changent pas pendant la durée de l'étude.

Pour résumer, les HDL ont tendance à augmenter sous ISGLT2.

#### **5.1.2 Triglycérides (TG)**

Dans une étude post hoc de phase 3 (150), les chercheurs comparent la canagliflozine 100mg et 200mg en administration quotidienne pendant 52 semaines sur les sujets diabétiques. Les sujets sont répartis en sous-groupes en fonction de leur pression artérielle et LDL-C total.

Dans tous les groupes, la pression artérielle systolique (PAS) ou diastolique (PAD) ont légèrement diminué, peu importe la dose du traitement.

Concernant les groupes classés selon le taux de LDL-C, à savoir <120mg/dL et LDL-C ≥ 120mg/dL, pour les 2 groupes des 2 doses, une différence significative est observée concernant l'HbA1C qui a diminuée, ainsi qu'une perte de poids et une glycémie à jeun plus faible.

Pour le taux de HDL-C (sans tenir compte des sous fractions), ils ont tous diminué significativement.

Concernant les triglycérides, les groupes présentent des effectifs allant de 711 à 288 sujets, pour lesquels une baisse significative du taux de triglycérides est observée dans tous les cas. En rentrant dans les détails, la baisse est bien plus importante avec 200mg que 100mg. Le groupe à 200mg (confluent tous les taux de LDL-C) a diminué ses TG d'environ 21,7% et le groupe à 100mg d'environ 11,7%, une relation dose-effet est alors observée. Si l'on compare cette fois-ci les sous-groupes entre eux. Les groupes LDL-C  $\geq 120$ mg/dL ont une diminution plus forte des triglycérides que les groupes LDL-C  $<120$ mg/dL peu importe le dosage du traitement. Dans une autre étude sur de la canagliflozine, les TG vont diminuer ou augmenter. (152)

Pour résumer, les triglycérides ont tendance à diminuer sous ISGLT2.

### **5.1.3 Lipoprotéine de basse densité (LDL)**

Dans la même étude post hoc que la partie sur les TG (150), le LDL-C total est également évalué.

Si l'on prend le groupe traité par canagliflozine 100mg :

- Le sous-groupe LDL-C  $<120$ mg/L, il y a une augmentation significative du LDL-C.
- Le sous-groupe LDL-C  $\geq 120$ mg/dL, il y a diminution significative du LDL-C.
- Pour le groupe total traité à 100mg, aucune différence significative.

Si l'on prend le groupe traité par canagliflozine 200mg :

- Le sous-groupe LDL-C  $<120$ mg/L, il y a une augmentation significative du LDL-C.
- Le sous-groupe LDL-C  $\geq 120$ mg/dL, il y a une diminution significative du LDL-C.
- Pour le groupe total traité à 200mg, il y a une augmentation significative du LDL-C.

En se basant sur le LDL-C total, les résultats sont variables entre eux, une diminution si LDL-C  $\geq 120$ mg/dL et une augmentation si LDL-C  $<120$ mg/L (sans dépasser les 120mg/dL).

Le LDL-C est le cholestérol associé aux maladies cardiovasculaires, laissant penser que les ISGLT2 peuvent être associés à l'augmentation du risque cardiovasculaire et pourtant il est bien observé une protection cardio-rénale. Il est intéressant de regarder les sous-types de LDL-c.

Une étude prospective randomisée, monocentrique, menée chez des patients DT2 avec une glycémie insuffisamment contrôlée malgré les traitements et l'alimentation va étudier les sous-types. Ils ont reçu pendant 3 mois une dose quotidienne de dapagliflozine 5mg pour un groupe (40 sujets) et de la sitagliptine 50mg pour l'autre (40 sujets). Une analyse avant traitement et après traitement a été effectuée.

Il y a une augmentation significative des HDL-C (et du HDL2-C, qui correspond au L-HDL et VL-HDL).

La modification du LDL-C total est non significative sur l'échantillon. Concernant les sous-types, le lb LDL-C a augmenté de manière significative d'environ 17,7% et le sd LDL-C a diminué de manière significative d'environ 19,9%.

Les chercheurs ont analysé les données d'un sous-groupe, composé de 20 sujets, tous traités par dapagliflozine 5mg à la différence, du groupe initial, qu'ils ont tous des LDL-C augmentés. Le lb LDL-C a augmenté de manière significative d'environ 52,2% et le sd LDL-C a diminué de manière significative d'environ 30,2%.

Le lb LDL-C ou LDL de type A, est un cholestérol large et flottant, il est connu pour être moins athérogène que d'autres. Le sd LDL-C ou LDL de type B est un cholestérol petit et large, connu pour être bien plus athérogène que le type A.

Pour résumer, malgré une augmentation du LDL-C qui pourrait à première vue s'avérer néfaste pour l'individu, en regardant de plus près les sous-types, il y a une augmentation du LDL le moins athérogène au profit d'une diminution du LDL le plus athérogène (149).

Une méta-analyse regroupant 36 études confirme la diminution des triglycérides, l'augmentation des HDL-C et aussi des LDL-C (153)

#### **5.1.4 Dyslipidémie**

Avec toutes ces disparités, il est important de regarder s'il y a un risque de dyslipidémie associé aux ISGLT2. Cette méta-analyse a compilé des essais contrôlés randomisés comparant des sujets diabétiques de type 2 avec des cas de dyslipidémie traités par ISGLT2 contre placebo ou autres traitements anti-diabétique. Elle regroupe un total de 15 essais randomisés.

Les ISGLT2 inclus, à savoir la dapagliflozine et l'empagliflozine, ne sont statistiquement pas associés à un risque supérieur de dyslipidémie.(154)

Cependant, comme vu précédemment, des différences significatives ont été observées avec des augmentations significatives pour le cholestérol total, LDL-c, HDL-c et une diminution significative des triglycérides

Au niveau lipidique, il y a donc plusieurs éléments :

- Une augmentation des sous-types de HDL-c les plus protecteurs.
- Une diminution des triglycérides.
- Une augmentation des LDLc mais avec une diminution de sous type le plus athérogènes.
- Sans risque de dyslipidémie.

## 5.2 Mécanismes de la régulation lipidique

### 5.2.1 Les PPAR (Récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes)

Les PPAR (PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  et les PPAR- $\beta/\delta$ ) sont une famille de récepteurs nucléaires qui permettent la régulation d'expression de gènes impliqués dans le métabolisme et l'adipogenèse. Ils sont localisés au niveau des reins, du cœur, des tissus adipeux, du foie et du colon.

PPAR- $\alpha$  régule le métabolisme lipidique (il est la cible de certaines classes médicamenteuses comme les fibrates contre l'hypertriglycémie) en stimulant la lipolyse, la synthèse de HDL la  $\beta$ -oxydation des AG, en diminuant les triglycérides et favorise la cétogenèse.

PPAR- $\gamma$  joue plus un rôle de stockage énergétique, il va stimuler la lipogenèse, la sensibilité à l'insuline, la captation de glucose dans les adipocytes et muscles, la différenciation en adipocytes matures, la libération d'adiponectine en induisant le facteur de croissance des fibroblastes 21 (FGF21) et en régulant positivement l'enzyme du cluster de différenciation 36 (CD36). (155)

### 5.2.2 ISGLT2 et PPAR

Après un traitement par canagliflozine pendant 4 semaines chez la souris, les chercheurs ont observé une diminution des taux d'ARN-m correspondant au DGAT2 (diacylglycerol O-acyltransferase 2) mais également une augmentation de PPAR- $\alpha$  et diminution des PPAR- $\gamma$ . DGAT2 est une protéine favorisant la synthèse et le stockage des triglycérides dans les gouttelettes lipidiques. Ces résultats suggèrent donc une modification lipidique modulée par les ISGLT2. A savoir, une stimulation de la cétogenèse,  $\beta$ -oxydation des acides gras, une diminution de l'adipogenèse, de l'absorption lipidique, de la sensibilité à l'insuline mais également une baisse de la synthèse de triglycérides ainsi que leur accumulation dans les gouttelettes lipidiques. (156,157)

### 5.2.3 Le Facteur de croissance fibroblastique 21

Bien que FGF 21 devrait diminuer avec la baisse des PPAR- $\gamma$ , il a pourtant vu ses taux hépatiques et sanguins augmenter (sa régulation n'est pas dépendante que de PPAR- $\gamma$ ).

Ce facteur de croissance est stimulé lors des états de jeûne, favorisant l'absorption des glucides au niveau des adipocytes. Il peut également activer le système nerveux sympathique (état catabolique), et accroître l'oxydation, le brunissement ainsi que la lipolyse des tissus adipeux blancs. Les résultats suggèrent que la canagliflozine, entraîne un changement du métabolisme vers un métabolisme type jeûne, expliquant ainsi cette augmentation. FGF21 serait essentiel à la réduction du volume adipeux induite par les gliflozines.(117)

#### **5.2.4 AMPK, ACC, mTOR**

L'empagliflozine augmenterait la phosphorylation de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), de l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) et du substrat hépatique S6.

Concernant l'AMPK, elle inactiverait une enzyme clé dans la synthèse du cholestérol, la MHGCR (HMG-CoA réductase) mais l'AMPK pourrait diminuer les taux de malonyl-CoA en régulant la malonyl-CoA décarboxylase (MCD). En effet la phosphorylation de l'AMPK l'activerait, conduisant à une diminution de la synthèse de cholestérol et une augmentation de l'oxydation des acides gras.

Pour l'ACC, son rôle est de transformer l'acétyl-CoA en malonyl-CoA, qui est un inhibiteur de la carnitine palmitoyltransférase 1 (CPT-1) responsable du transport des acides gras vers les mitochondries pour leur oxydation. La phosphorylation d'ACC va l'inactiver, par conséquent augmenter l'oxydation mitochondriale. De plus, l'inhibition de la MCD va renforcer cet effet.

Enfin, la phosphorylation du substrat S6 diminuerait d'environ 56% après traitement par canagliflozine. Ce substrat est en aval de mTOR, diminuant ainsi l'activité de cette voie, avec pour conséquence une diminution de la croissance cellulaire adipeuse.

Pour résumer, la phosphorylation de ces protéines modulée par les gliflozines favorise l'oxydation des graisses, réduit la synthèse de lipides et de cholestérol. (158)

#### **5.3 Impacts sur le métabolisme**

Une étude sur une nouvelle molécule appartenant aux ISGLT2, nommée NGI001, préviendrait l'hypertrophie des adipocytes, améliorerait le métabolisme du glucose et régulerait la sécrétion d'adipokines liées à l'insulino-résistance chez des souris obèses induites par un régime riche en graisses. NGI001 réduirait l'accumulation de lipides et l'inflammation dans le foie, augmenterait la phosphorylation d'AMPK et ACC-CoA, et diminuerait le stockage des triglycérides dans le tissu adipeux et hépatique, tout en augmentant l'excrétion de lipides dans les selles. (159)

Dans la partie sur le poids, les gliflozines diminuaient la masse corporelle totale des sujets ainsi que la quantité totale de tissu adipeux viscéral, entraînent une augmentation de production de corps cétoniques, de la lipolyse et favorisent une perte de poids.

Les corps cétoniques comme le  $\beta$ -hydroxybutyrate sont utilisés préférentiellement par le cœur par rapport au glucose et acides gras. Cette source d'énergie mobiliserait moins de ressources pour le myocarde, tout en produisant moins d'espèces réactives de l'oxygène par rapport aux acides gras donc favorisant ainsi son bon fonctionnement. Le  $\beta$ -hydroxybutyrate aurait également des propriétés antioxydantes antiarythmiques. Ces effets suggèrent une potentielle cardioprotection, notamment par réduction du stress oxydatif et des effets délétères liés aux acides gras. (158,160)

## 5.4 Résumé

Voici un schéma synthétique de la partie sur les lipides (Figure 14). (158)

Il y figure le potentiel effet athéroprotecteur (modifications des lipoprotéines), l'augmentation de la lipolyse, de la cétogenèse via un ensemble de mécanismes variés sur la régulation lipidique.

Mais aussi les effets sur les adipocytes par effet des ISGLT2 sur le métabolisme lipidique.

Ces observations ouvrent la voie à des études plus approfondies, non seulement pour évaluer un éventuel rôle thérapeutique dans les dyslipidémies, mais également pour explorer les interactions avec d'autres organes, tels que le cœur et le rein

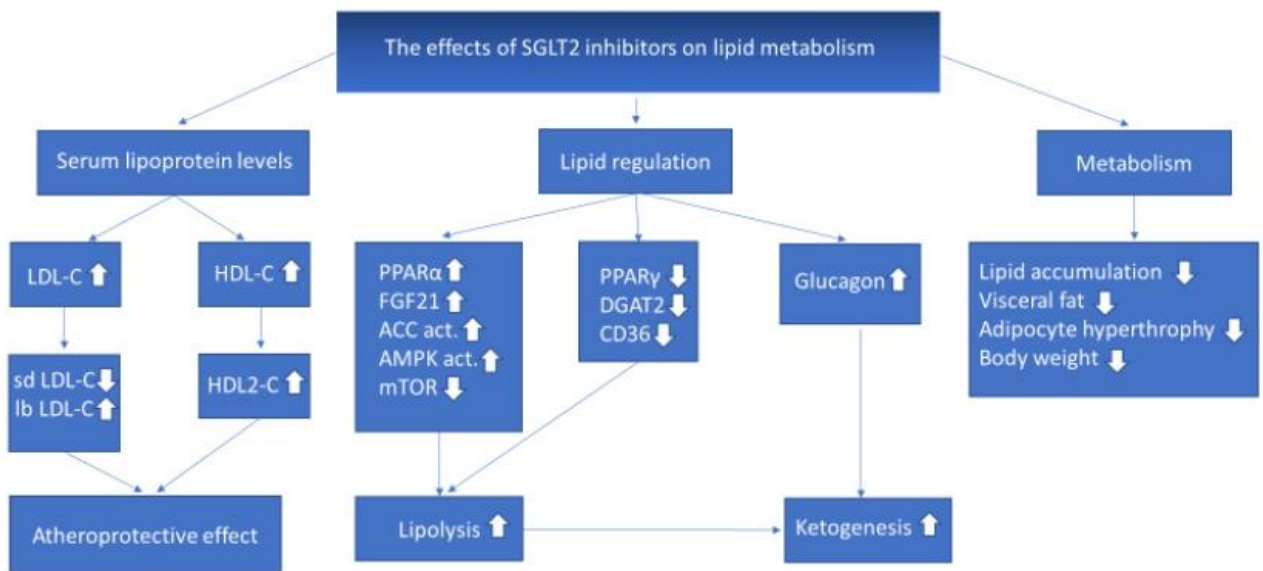


Figure 14 : Effet des ISGLT2 sur le métabolisme lipidique d'après (158)

## **6 Effets sur l'uricémie**

### **6.1 L'acide urique**

C'est un produit de dégradation des bases purines, éliminé par les reins. L'acide urique est responsable de la goutte et est également associé aux pathologies cardiovasculaire, insuffisance rénale chronique, l'hypertension, le diabète de type 2, le stress oxydatif et l'inflammation. (161)

### **6.2 ISGLT2 et uricémie**

Dans une métaanalyse sur des sujets DT2 traités par ISGLT2 (au moins 4 semaines) incluant 62 études avec presque 35 000 sujets. Toutes les molécules analysées, à savoir empagliflozine, canagliflozine, dapagliflozine, tofogliflozine, luseogliflozine et ipragliflozine sont associées à une baisse significative de l'uricémie par rapport aux témoins. La différence moyenne pondérée trouvée est (DM) de  $-37,73 \mu\text{M}$  une diminution conséquente par rapport aux normes courantes ( $240\text{-}360\mu\text{M}$  pour un homme et  $180\text{-}300\mu\text{M}$  pour une femme). A noter que pour la dapagliflozine, une relation dose effet est observée dans le sens de la diminution de l'uricémie avec des doses allant de 5 à 50mg.

Cependant, cette réduction de l'uricémie tend à diminuer avec l'évolution de certains paramètres. A savoir, la durée de l'état pathologique, l'augmentation de l'HbA1c, et le déclin de la fonction rénale. 4 études ont été effectuées sur des patients avec un DFG  $< 60 \text{ mL/min}$  pour lesquels il n'y avait de diminution significative de l'uricémie. (162)

Ces données démontrent un effet hypo-uricémiant venant des ISGLT2.

### **6.3 Hypothèses mécanistiques**

#### **6.3.1 Glucosurie et uricosurie**

Selon une première hypothèse, la glucosurie provoquée par les inhibiteurs du SGLT2 stimulerait l'élimination urinaire de l'acide urique. En effet, une uricosurie est observée chez plusieurs groupes de patients : ceux présentant une glycosurie familiale, les diabétiques de type 1 en hyperglycémie, ainsi que les patients euglycémiques traités par inhibiteurs du SGLT2

#### **6.3.2 Rôle de GLUT9**

Il a été observé, in vitro, avec de la luseogliflozine, une augmentation de la sécrétion d'acide urique par GLUT9 au niveau du tubule proximal. Il existe 2 isoformes, GLUT9a (isoforme 1) et GLUT9b (isoforme 2), la première permet la sortie d'acide urique des cellules tubulaires vers le sang et la seconde permet d'échanger le glucose de la lumière tubulaire contre de l'acide urique favorisant son excrétion.

La luséogliflozine entraîne une augmentation de la concentration de glucose dans la lumière tubulaire, saturant GLUT9b et le fait hyperfonctionner. Cela favorise ainsi l'excrétion de l'acide urique dans les urines, comme illustré par la figure 15 (116).

Cette étude peut être mise en relation avec une méta-analyse portant sur l'uricémie et les ISGLT2. Elle montre que pour les patients en IRC avec un DFG <60mL/min, l'effet des ISGLT2 sur l'uricémie disparaît. En IRC, moins de glucose est filtré, ce qui réduit sa concentration dans la lumière tubulaire et diminue l'effet des ISGLT2. La pression exercée par le glucose sur GLUT9 s'atténue alors, jusqu'à devenir non significative dans la méta-analyse. (62)

Une étude réalisée chez des souris non diabétiques, dont le phénotype GLUT9 a été modifié, montre que les souris au phénotype sauvage présentent une augmentation urinaire de l'acide urique limitée sous canagliflozine, contrairement aux observations chez les patients diabétiques, alors que leur excrétion d'acide urique reste normale en l'absence d'ISGLT2. En revanche, chez les souris dépourvues de GLUT9, la sécrétion urinaire d'acide urique augmente de manière significative sous canagliflozine, davantage que sans traitement. Par ailleurs, il semblerait que GLUT9 contribue au niveau rénal de façon plus importante que le transporteur URAT1 (Transporteur d'acide urique de type 1) à la réabsorption de l'acide urique.(163)

Il existe donc une discordance entre le mécanisme proposé pour la luséogliflozine et les résultats de l'étude chez les souris. Néanmoins, les deux s'accordent sur le fait que GLUT9 joue un rôle dans l'effet uricosurique des inhibiteurs du SGLT2.

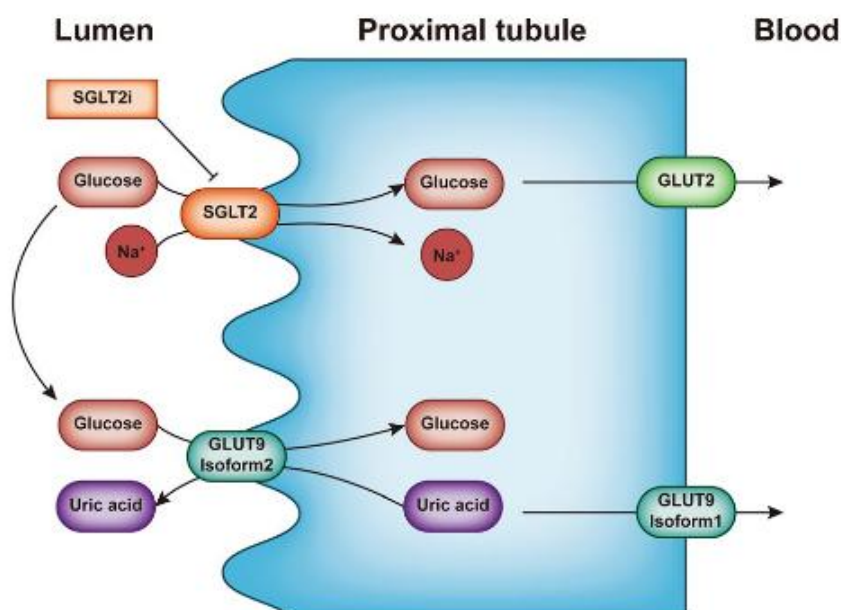


Figure 15 : Proposition de lien entre ISGLT2 et GLUT9 d'après (116)

### 6.3.3 Rôle de SGLT2

Chez un groupe de souris n'exprimant pas SGLT2 et ne recevant aucun traitement, l'excrétion urinaire d'acide urique était significativement augmentée, doublant même par rapport au

phénotype sauvage. L'augmentation de la concentration de glucose dans le tubule pourrait interférer avec les transporteurs de l'acide urique, notamment GLUT9 et URAT1. (163)

#### **6.3.4 Rôle d'URAT**

Cette même étude a montré que l'excrétion tubulaire d'acide urique chez des souris ne présentant pas d'expression de URAT1 n'était pas augmentée sous canagliflozine. Cela suggère que URAT1 est essentiel pour l'effet uricosurique, malgré le rôle plus important de GLUT9 dans la réabsorption de l'acide urique. Cependant, le mécanisme précis reste encore à élucider. (163)

In vitro, des chercheurs ont observé que l'insuline stimulait directement l'expression des transporteurs URAT1 au niveau rénal. Cela a également été observé chez des rats normaux recevant des injections d'insuline. (164) La baisse d'insulinémie médiée par les ISGLT2 comme vu plus haut pourrait donc contribuer à l'effet uricosurique.

En conclusion, GLUT9 et URAT1 contribuent à l'effet uricosurique des inhibiteurs de SGLT2, URAT1 apparaissant même comme indispensable. Cet effet est cependant bien établi chez l'humain.

## 7 Effets rénaux

### 7.1 Diabète et hyperfiltration

#### 7.1.1 L'hyperfiltration chez le diabétique

Plusieurs études soutiennent « l'hypothèse tubulaire de l'hyperfiltration diabétique », selon laquelle les sujets diabétiques présentent une hyperfiltration rénale progressive.

L'hyperglycémie chronique induit par des mécanismes encore mal compris, l'augmentation intra tubulaire de différentes molécules :

- Des espèces réactives de l'oxygène (ROS) → inhibition probable des SGLT.
- SGK1 (Kinase régulée par le sérum et les glucocorticoïdes) → augmente l'activité de SGLT1 et NHE3.
- Angiotensinogène → augmentation de l'expression de SGLT2, GLUT2 et Na/K ATPase.
- Angiotensine II → augmente l'expression des SGLT2 et GLUT 2.
- HNF-1 $\alpha$  (Facteur nucléaire hépatocytaire 1 $\alpha$ ) → augmente l'expression des SGLT2 et GLUT 2.

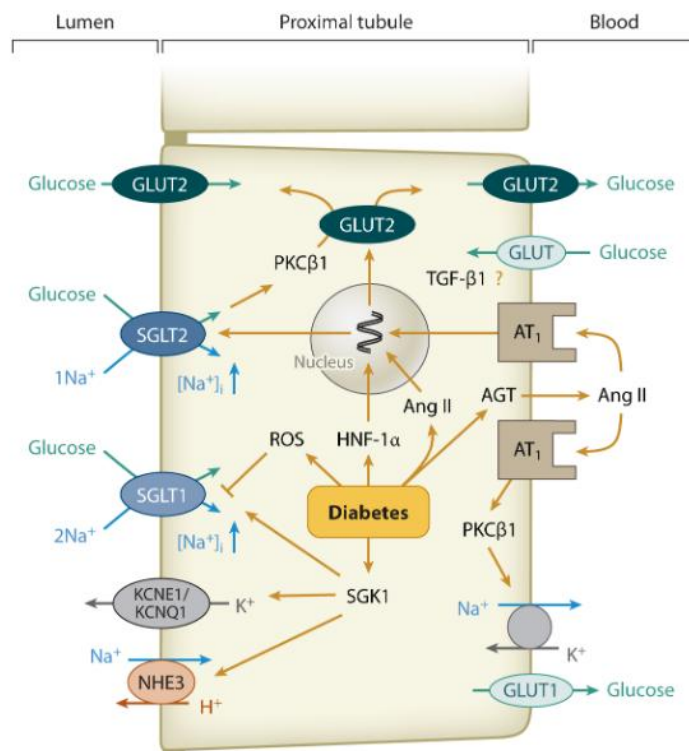


Figure 16 : Modifications cellulaires induites par le diabète d'après (165)

Ces modifications vont induire une augmentation de la réabsorption glucidique au niveau rénal mais aussi du sodium, du chlore et d'eau donc l'augmentation de concentration en glucose et de sodium intracellulaire dans les cellules tubulaire.

Cela réduit l'apport en chlorure de sodium et en eau pour la macula densa (capte la concentration sodique du filtrat glomérulaire au niveau du tubule distal) entraînant une augmentation du DFG par rétrocontrôle tubuloglomérulaire ainsi qu'une diminution de la pression capillaire glomérulaire. La macula densa va contrebalancer cet apport réduit en sels en stimulant la sécrétion de rénine par les cellules juxtaglomérulaires activant ainsi le (SRAA Système rénine-angiotensine-aldostérone), pour *in fine* provoquer une rétention hydro sodée et l'augmentation du DFG. L'objectif étant de maintenir l'équilibre électrolytique.

Le SRAA est également responsable de la sécrétion d'aldostérone, de l'activation du SN sympathique, de la vasoconstriction des artérioles, de la sécrétion d'ADH et de la réabsorption plus directe de Na, Cl, excrétion de K et rétention d'eau

De plus, il est observé une hypertrophie tubulaire, liée au sodium qui se concentre dans les cellules tubulaires et y attire l'eau. L'augmentation des Na/K ATPases basolatérales et l'induction du TGF- $\beta$ 1 qui serait un facteur de croissance sensible au glucose et les ROS qui contribueraient également à cette hypertrophie et remodelage tubulaire.

L'hyperfiltration constitue donc une hypothèse pouvant expliquer l'hypertrophie tubulaire, l'augmentation de la réabsorption de glucose chez les diabétiques et l'élévation du DFG. (116,165)

### **7.1.2 Hyperfiltration et ISGLT2**

Un essai clinique sur des sujets humains tous atteints de diabète de type 1 a été mené pour étudier cette hyperfiltration. L'objectif était d'évaluer la fonction rénale avant et après traitement par empagliflozine 25mg pendant 8 semaines. Il y a deux groupes : un premier de 27 sujets avec un DFG  $\geq 135$  mL/min (hyperfiltration) et un second de 13 sujets avec un DFG entre 90 et 134 mL/min.

Pour le groupe en hyperfiltration, après 8 semaines de traitement, il est observé une diminution significative du DFG de -33 mL/min, une baisse de NO plasmatique et débit plasmatique rénal. Pour l'autre groupe, aucun changement significatif n'a été observé. Pour les 2 groupes, l'HbA1c a diminué de façon significative. (166)

Des études menées chez des rats ont également mis en évidence d'autres changements. Des chercheurs ont remarqué, qu'après traitement des rats diabétiques par ISGLT2 (phlorizine injectée, un inhibiteur non sélectif de SGLT1 et SGLT2), la concentration en NaCl et potassium au niveau de la macula densa augmentait (effet natriurétique du traitement) ainsi que la pression hydrostatique dans l'espace de Bowman (diminution du DFG). (147) De plus, une baisse des concentrations d'ions Na, Cl et K situées entre 20 et 28% a été observée au niveau du tubule distale chez les rats diabétiques par rapport aux rats sains. (167)

Selon l'hypothèse de l'hyperfiltration, l'administration des inhibiteurs de SGLT2 entraîne les conséquences suivantes : (168)

- Augmentation de Na/Cl/K au niveau de la macula densa → rétrocontrôle tubuloglomérulaire → dilatation de l'artériole efférente et constriction de l'afférente → réduction de la pression des capillaires glomérulaires →  $\searrow$  DFG +  $\searrow$  filtration des composés tubulotoxiques comme l'albumine.
- L'augmentation de l'apport de liquide au néphron distal réduit le DFG en augmentant la contre-pression hydrostatique dans l'espace de Bowman.

Pour résumer, les ISGLT2 pourraient permettre de lutter contre l'état d'hyperfiltration rénal du sujet diabétiques par diminution du DFG en agissant de façon plus ou moins directe sur certains mécanismes responsables de cet état.

## **7.2 Maladie rénale chronique et ISGLT2**

### **7.2.1 Débit de filtration glomérulaire (DFG)**

Il est supposé que lors d'une insuffisance rénale chronique, les néphrons fonctionnels restants doivent hyperfiltrer pour compenser la perte néphrotique. Dans le cas d'un diabète, la quantité de glucose dans les tubules n'en serait que peu changée avec toujours un phénotype d'hyper réabsorption glucidique. Les effets des ISGLT2 seraient donc préservés.

Comme écrit plus haut, les ISGLT2 n'entraîneraient aucune baisse du DFG si les néphrons ne sont pas en hyperfiltration. Quel impact auraient ces molécules sur un rein hyperfiltrant avec un DFG d'insuffisance rénale ?

Un essai randomisé, double aveugle contre placebo avec 269 sujets DT2 en insuffisance rénale stade 3 (DFG  $\geq 30$  mL/min et  $< 50$  mL/min), s'est penché sur la question. Les sujets ont été traités 26 semaines avec de la canagliflozine 100 ou 300mg. Dans les 2 cas, l'HbA1c avait significativement diminuée.

Le premier groupe est composé de 90 sujets sous placebo, le second 90 sous canagliflozine 100mg et le troisième 89 sous 300mg.

Au bout de 26 semaines, en moyenne, le DFG a diminué de 4,5% pour le placebo, 9,1% pour 100mg et 10,1% pour le 300mg. Sachant qu'à 3 semaines, la baisse de DFG était maximale avant d'entamer une lente remontée (on peut supposer que l'effet sur la baisse de DFG est réversible avec le temps et le traitement) (Figure 17).

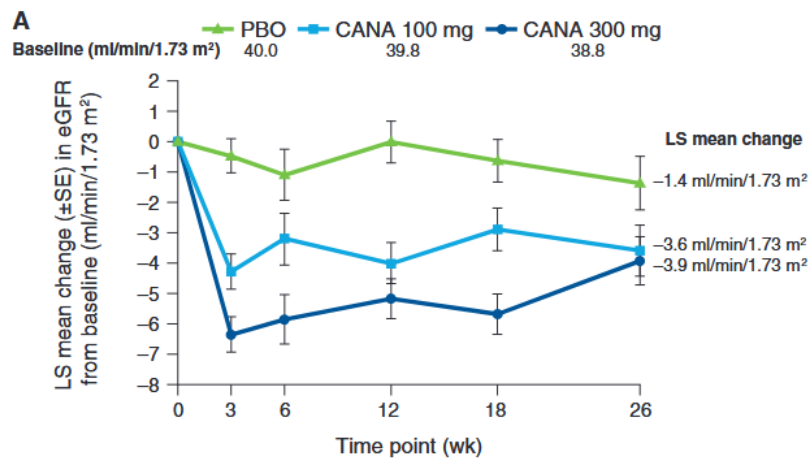


Figure 17: Evolution DFG entre les groupes en fonction du temps d'après (152)  
PBO : Placebo ; CANA : Canagliflozine ; eGFR : débit de filtration glomérulaire estimé ; LS : Moindres carrés

Concernant l'urémie, elle augmente de façon transitoire avant de diminuer. La progression de l'albuminurie est réduite dans les groupes canagliflozines avec un rapport albumine/créatinine urinaire qui diminue d'environ -30% pour le 100mg et -21% pour le 300mg mais aussi de -7,8% pour le placebo.

La proportion d'effets indésirables entre les 3 groupes est similaire. Cette diminution transitoire du DFG et la baisse de la protéinurie pourraient traduire un effet néphroprotecteur de ces molécules. (152)

Une étude similaire a été menée avec de l'emplagliflozine, sur des patients DT2 avec une IRC stage 2 et 3. Ils y ont observé une baisse du DFG avec un maintien de l'effet 52 semaines puis un retour à la normal 3 semaines après l'arrêt. Mais également une diminution du ratio albumine/ créatinine urinaire, tendant une nouvelle fois vers un effet protecteur. (116)

En résumé, cette baisse de la charge de travail rénale en cas d'insuffisance rénale, pourrait permettre un effet protecteur sur le long terme malgré une baisse du DFG en début de traitement réversible avec le temps.

### 7.2.2 Effets diurétiques

Dans un modèle informatique de néphron de rat, des chercheurs ont étudié l'effet des ISGLT2 avec un nombre de néphrons diminués donc représentant une insuffisance rénale chronique. Les effets natriurétique, diurétique et glycosurique sont préservés bien qu'amoindris. Ce serait grâce à l'augmentation de la charge de glucose au niveau des néphrons restants, ce qui a induit une sécrétion paracellulaire de sodium dans le tubule proximal, préservant ainsi un effet natriurétique, kaliurétique et diurétique malgré la réduction du nombre de néphrons. (169)

Ceci pourrait contribuer au maintien des effets protecteurs des ISGLT2 sur l'insuffisance cardiaque et rénale chez les patients atteints d'IRC.

## 7.3 L'hypoxie rénale diabétique

### 7.3.1 ISGLT2 et modulation de la charge oxique

Des chercheurs ont utilisé un modèle mathématique de néphron de rat pour prédire les variations de transports de sodium à travers celui-ci ainsi que la consommation en oxygène en fonction des zones, dans un modèle diabétique et un modèle avec traitement par ISGLT2. (117)

Dans ces modèles, le diabète entraîne une augmentation de la réabsorption de sodium via une hyperfiltration (concorde avec la partie plus haute) d'environ de moitié et une augmentation de la consommation d'oxygène presque au double.

En effet la surcharge d'absorption de glucose entraîne une hyperconsommation d'oxygène mitochondriale pour synthétiser de l'ATP et faire fonctionner les pompes Na/K ATPase. SGLT2 réabsorbe glucose et sodium, ce sodium doit ensuite être envoyé vers le sang contre son gradient de concentration par la pompe Na/K ATPase basolatérales. (117)

Le traitement en condition diabétiques entraîne 2 phénomènes :

- Une réduction du DFG (donc de la filtration de glucose et sodium), diminuant la réabsorption sodique du tubule proximal (cortex rénal) donc une diminution de la consommation d'oxygène (segments S1/S2).
- Une compensation partielle plus en aval (médulla rénale) avec une augmentation de la réabsorption de sodium ainsi que de la consommation d'oxygène augmentant d'environ 25% dans le segment S3, 9-24% dans les canaux collecteurs et 2-4% dans la partie ascendante de l'anse de Henlé. Ces zones du néphron sont de base, plus énergivores.

Des résultats concordant chez le rat in vivo sont retrouvés avec injection de phlorizine (inhibiteur non sélectif de SGLT1 et SGLT2). (70,71)

Chez des patients DT2 traités par ISGLT2, il est observé une augmentation de l'élimination urinaire d'adénosine (produit de dégradation de l'ATP lors de son utilisation), qui est le reflet d'une consommation d'ATP plus intense en aval du tubule proximal, corroborant avec la répartition de la charge de travail et la consommation d'oxygène. (122)

Pour résumer :

- Dans des conditions diabétiques (surconsommation d'oxygène et hyperfiltration), avec traitement par un ISGLT2, la consommation d'oxygène est modulée (utilisation plus faible au niveau S1/S2 et plus forte au niveau médullaire).
- Dans la portion corticale du néphron, la consommation d'oxygène diminue
- Dans la partie médullaire ; la consommation d'oxygène augmente.
- Cette augmentation pourrait accentuer l'état d'hypoxie de cette région déjà très sollicitée par un état diabétique, précipitant la néphropathie diabétique.

Ces potentielles conséquences sont à relativiser. La réabsorption du filtrat glomérulaire se fait en majorité dans le tubule proximal, soulager cette zone avec une meilleur répartition de

la charge de travail dans des conditions de surcharge pathologique pourrait au contraire préserver le rein. Le rapport altération de la partie distale et soulagement la partie proximale est bénéfique. SGLT1 utilise 2 fois plus d'énergie par molécule de glucose que SGLT2, pouvant ainsi accentuer l'hypoxie par compensation. SGLT1 a son expression réduite lorsque SGLT2 est inhibé, cela pourrait donc contribuer diminuer la charge de la partie plus distale du néphron. (122) De plus, cet état d'hypoxie médullaire aggravé est atténué par la baisse du DFG et de la glycémie par les ISGLT2. (17)

### 7.3.2 ISGLT2 et hypoxie

#### Qu'est-ce que HIF (Hypoxia-Inductible Factor) ?

C'est un facteur de transcription synthétisé lorsque les cellules sont en hypoxie. En conditions de normoxies, ce facteur est détruit rapidement et en conditions d'hypoxie, il va s'accumuler et activer les gènes nucléaires associés. Il y a HIF-1 $\alpha$  avec un rôle dans la glycolyse, la survie cellulaire, l'angiogenèse et la protection tissulaire. Et HIF-2 $\alpha$  qui stimule la production d'érythropoïétine (EPO) et favorise la formation de globules rouges pour améliorer le transport d'oxygène.

HIF-1 $\alpha$  est augmenté chez les patients diabétiques mais il serait partiellement fonctionnel à cause du stress oxydatif induit par l'hyperglycémie. (170) Une activation chronique est cependant délétère favorisant la fibrose et la progression de la néphropathie diabétique.

Des chercheurs ont étudié les effets de la dapagliflozine chez des souris sur un modèle d'ischémie puis reperfusion, c'est à dire en coupant l'afflux sanguin rénal, laissant ainsi une ischémie s'installer avant de reperfusionner les reins provoquant ainsi inflammation, stress oxydatif, nécrose, altération de la fonction rénale... l'idée étant de voir si la dapagliflozine protège de ces lésions en comparant des paramètres biologiques de 4 groupes.

Les 4 groupes vont subir la chirurgie mais 2 d'entre eux sans clampages (groupes contrôles). Il y a donc le groupe sans ischémie (Sham), le sans ischémie + traitement (Sham + Dapa), un groupe ischémie (IR) et un groupe ischémie avec traitement (IR + dapa). Il y a un cinquième groupe ischémie avec plusieurs traitement, IR + Dapa + albendazole (inhibiteur HIF-1 $\alpha$ ) (Tableau XIV). (171)

*Tableau XIV : Récapitulatif des effets de la dapagliflozine sur des rats en insuffisance rénale. Le groupes Sham + Dapa et IR sont comparés à Sham. Les groupes IR + Dapa et IR + Dapa + albendazole sont comparés au groupe IR. BUN : Azote uréique sanguin*

| <u>Groupe</u>           | <u>BUN et créatininémie</u> | <u>Histologie</u> | <u>Taux d'apoptose</u> | <u>HIF-1<math>\alpha</math></u> |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------|------------------------|---------------------------------|
| Sham                    | -                           | -                 | -                      | -                               |
| Sham + Dapa             | -                           | -                 | -                      | Légère augmentation             |
| IR                      | Augmentation                | Nécrose prononcée | Augmentation           | Augmentation                    |
| IR + Dapa               | Diminution                  | Lésions moindres  | Diminution             | Augmentation                    |
| IR + Dapa + albendazole | Pas d'amélioration          | Nécrose prononcée | Apoptose élevée        | Inhibition                      |

Pour le groupe IR avec dapagliflozine :

- Amélioration de la fonction rénale (diminution de la créatinémie et de l'urée sanguine).
- Diminution des lésions tubulaires histologiques.
- Augmentation de la proportion de cellules viables de façon dose dépendante.
- Diminution de l'apoptose.
  - Diminution du rapport bax/Bcl2, marqueur d'apoptose.
  - Diminution de l'expression de PARP (Poly ADP ribose nucléase), une enzyme qui augmente en cas de lésions d'ADN pour la réparer et protéger la cellule.
  - Diminution de la quantité de cellules en apoptose.
- Augmentation de l'expression d'HIF-1 $\alpha$ .

Lors de l'inhibition d'HIF-1 $\alpha$  par l'albendazole, il est observé une perte de tous les effets bénéfiques de groupe IR + Dapa précédents.

La stimulation aigue d'HIF-1 $\alpha$  de façon indirecte par les ISGLT2 aurait donc des effets néphroprotecteurs à court terme, voire même des effets positifs sur un rein ou cœur endommagé. Cependant l'expression de ce facteur pourrait être délétère au long terme. Pour nuancer, l'expression de HIF-1 $\alpha$  a diminué dans la zone tubulaire corticale sous traitement par SIGLT2, il est possible de supposer que l'augmentation globale est surtout localisée dans les parties distales. (122)

Il a également été observé au niveau des cellules péri-tubulaires, une augmentation du taux d'EPO associée à HIF-2 $\alpha$  pouvant ainsi augmenter l'oxygénation du néphron par érythropoïèse mais la relation ISGLT2/HIF-2 n'est pas encore claire. Une association entre synthèse d'EPO et effet diurétiques des ISGLT2 pourrait contribuer à l'augmentation de l'hématocrite et l'hémoglobine. Dans un essai randomisé l'augmentation du taux d'EPO et d'hémoglobine était associée à une augmentation de l'utilisation du fer, ces données suggèrent également que les bénéfices sur l'hémoglobine et l'hématocrite ne sont pas uniquement liée à l'effet diurétique de la classe. De plus dans un modèle animal, des lésions tubulaires proximales induisent la différenciation de fibroblaste producteur d'EPO en myofibroblaste (pro fibrotique), les ISGLT2 vont alors diminuer le stress et la charge glycémique et moduler la consommation d'oxygène conduisant à un retour de fibroblastes produisant de l'EPO. (117) Le tout, améliore l'oxygénation du rein, du cœur et des autres organes.

Plus globalement les modifications oxiques induites par les ISGLT2 pourraient simuler un état d'hypoxie général au niveau des capteurs d'oxygènes rénaux, entraînant ainsi une réponse stimulant la sécrétion d'HIF alors bénéfique pour le cœur et les reins. Un modèle suggère même que cet effet serait conservé malgré une insuffisance rénale chronique. (169)

## **7.4 La natriurèse**

### **7.4.1 Natriurèse sous SGLT2**

Comme énoncé plus haut, le co-transporteur sodium/glucose du type 2 permet de réabsorber du glucose mais aussi du sodium. Son inhibition aura donc un effet natriurétique.

Cependant, SGLT2 ne réabsorbe qu'environ 5% du sodium filtré (moins de 1% pour SGLT1).

Son inhibition ne provoquera qu'un faible effet natriurétique, qui pourrait être fortement atténué, voire devenir imperceptible, en raison de mécanismes physiologiques compensatoires, comme c'est le cas pour la glucosurie, souvent moins importante que prévu.

### **7.4.2 Lien MAP 17 et SGLT2**

Des chercheurs ont identifié en travaillant sur des oocytes de xénopes, la protéine accessoire MAP 17. Cette protéine multiplierait l'activité des SGLT2 par 100, sans pour autant augmenter son expression à la surface cellulaire. Pour avoir une confirmation clinique, ils ont remarqué que parmi 60 patients atteints de glycosurie familiale, l'un d'eux avait une mutation de MAP 17 (sans mutation SGLT2) démontrant ainsi le rôle de MAP17 sur SGLT2.

De plus au niveau du tubule proximal, MAP17 interagit avec PDZK1, une protéine d'échafaudage liée au NHE3 (mais aussi URAT1). L'inhibition des SGLT2 par des gliflozines pourrait alors indirectement affecter NHE3 et URAT1 ou d'autres par ce système de couplage (172)

### **7.4.3 Une inhibition de NHE3**

C'est l'échangeur sodium-proton 3, il permet l'entrée de sodium dans la cellule et la sortie d'hydrogène. Environ 70% du sodium est réabsorbé au niveau tubule proximal dont 30% par NHE3. Au niveau intestinal, l'absorption du glucose par SGLT1 active NHE3 par co-activation, c'est peut-être aussi le cas au niveau rénal pour SGLT2 et NHE3.

Une étude sur des rats a mesuré la bicarbonaturie sous phlorizine (Inhibiteur non sélectif de SGLT1 et SGLT2) pour vérifier l'inhibition de NHE3. Cet échangeur secrète des protons dans la lumière tubulaire lorsqu'il réabsorbe du sodium pour ensuite réagir avec le bicarbonate et former de l'acide carbonique. Cet acide, par action de l'anhydrase carbonique va devenir de l'eau et dioxyde de carbone qui vont diffuser ou être réabsorbés. Une augmentation de la bicarbonaturie traduira un manque de sécrétion de protons donc une inhibition de NHE3 et inversement si diminution.

Les rats ont reçu une dose par injection sous cutanée de phlorizine avant de mesurer des paramètres biologiques. Ils observent une augmentation de l'excrétion de glucose, de sodium et de bicarbonate de façon significative. Cela met en avant une inhibition de NHE3 par la phlorizine de façon plus ou moins indirecte.

Un autre groupe de rat a reçu des perfusions de solutions de glucoses. Les résultats montrent que plus il y'a une augmentation la concentration de glucose dans la lumière tubulaire, plus l'activité de NHE3 diminuait. Un parallèle avec la glycosurie par inhibition des SGLT2 est possible ou alors via un gonflement cellulaire par entrée d'eau accompagnant glucose et sodium dans la cellule qui inhiberait NHE3.

De plus, une expérience d'immunofluorescence montre que NHE3 et SGLT2 sont colocalisés au niveau du tubule proximal. Pas de colocalisation avec SGLT1 cependant.

Pour conclure cette partie, les ISGLT2 vont augmenter la natriurèse, bicarbonaturie, glycosurie et la diurèse par inhibition. Cette inhibition n'explique pas à elle seule la perte sodique, au vu du peu de sodium réabsorbé par SGLT2 ainsi l'échangeur NHE3 serait impliqué et lui-même inhibé au niveau rénal. (173)

## **7.5 Modifications mitochondriales rénales**

### **7.5.1 Vers une glycolyse anaérobie accrue**

Des études menées sur des souris DT1 et des patients DT2 montrent une augmentation dans les urines du rapport lactate/pyruvate témoignant d'un glissement métabolique mitochondrial passant de l'oxydation des acides gras (source d'énergie principale) vers une glycolyse accrue.

Comme vu plus haut, chez une personne diabétique, le glucose est filtré et réabsorbé en excès, causant un stress énergétique glucidique (besoin de plus d'énergie pour réabsorber plus de glucose) pour les mitochondries tubulaires, les poussant à produire plus vite de l'ATP. De plus, la glucotoxicité peut endommager les mitochondries diminuant l'efficacité de l'oxydation des acides gras.

On observe une augmentation de la glycolyse anaérobie dont le rendement est moindre (2 ATP contre 106 ATP en oxydation de palmitate) et génère du lactate contribuant à l'acidose tubulaire, au stress oxydant, à l'inflammation et à l'altération de l'autophagie, augmentant le risque de fibrose et de progression de la néphropathie diabétique. Cependant, cet effet serait inversé par les ISGLT2. (122)

### **7.5.2 ISGLT2 et énergétique mitochondriale**

Une étude post hoc d'un essai clinique en double aveugle sur 31 patients DT2, a mesuré des métabolites urinaires et sanguins après 6 semaines de dapagliflozine 10mg (ou de placebo). Ces métabolites témoignent de l'activité mitochondriale sous-jacente. Sur les 13 métabolites urinaires mesurés, 9 ont augmentés significativement par rapport au placebo mais aucun des paramètres sanguins ne sont augmentés. Il y a également une augmentation urinaire des corps cétoniques ( $\beta$ -hydroxybutyrate et acide acétoacétique).

D'autres résultats sur des souris DT1 traités par empagliflozine viennent étayer ces données, une augmentation d' $\alpha$ -cétoglutarate urinaire est observée (métabolite du cycle de Krebs fortement impliqué dans la phosphorylation oxydative).

L'augmentation des métabolites mitochondriaux urinaires suggère une amélioration de la production énergétique des mitochondries. De plus, l'augmentation des corps cétoniques, soutient l'hypothèse d'un changement métabolique vers la cétogenèse/cétolyse, une source plus efficace que le glucose pour produire de l'ATP.

Cette amélioration serait spécifique aux reins car les changements pour les métabolites sanguins ne sont pas significatifs (122,174).

### **7.5.3 Autophagie et mitophagie**

#### **L'autophagie et le diabète :**

C'est un processus fondamental de nettoyage et survie cellulaire, qui permet aux cellules d'éliminer et recycler leurs composants inutiles, défectueux ou toxiques.

Ces composants sont rassemblés dans un autophagosome qui va fusionner avec le lysosome chargé de dégrader son contenu. Les produits de dégradations (Acides aminés, acides gras, sucres) sont utilisés par la cellule ou éliminés par celle-ci. Cela va lui permettre d'éliminer les organites endommagés, recycler les composants, produire de l'énergie et protéger la cellule de l'inflammation, du stress oxydatif et l'apoptose.

Au niveau rénal, ce processus est protecteur pour les podocytes et l'épithélium avec notamment une implication plus précise de la mitophagie. Cependant le diabète peut altérer le bon fonctionnement de ce processus. Il est générateur de stress oxydant, d'inflammation, de glucotoxicité...responsable d'un dérèglement de l'autophagie ce qui accroît l'inflammation, la nécrose, la fibrose et le stress oxydatif pour le rein (175)

#### **Autophagie et SGLT2 :**

Une première observation a été faite sur des souris diabétiques traitées 6 semaines par empagliflozine ou non traitées. Une réduction de l'accumulation rénale de la protéine p62 a été observée. Cette protéine est à la fois réceptrice pour les protéines endommagées/ubiquitinées et transporteuses pour ces dernières vers un composant de l'autophagosome, c'est une « étiquette de recyclage ». Lorsque l'autophagie fonctionne correctement, p62 est utilisée et dégradée donc ses taux baissent. Inversement une accumulation de p62 est signe d'un processus altéré d'autophagie. Pour ces souris, l'autophagie rénale est donc améliorée.

Dans un modèle de souris similaire, la quantité d'acide azélaïque urinaire a augmenté avec l'empagliflozine pour les souris diabétiques mais aussi pour les non diabétiques. Ce composé favorise la genèse des mitochondries et l'autophagie. De plus il réoriente l'utilisation énergétique vers les graisses, réduisant l'adiposité. (122)

Une seconde observation sur des souris DT2 traitées par empagliflozine a été effectuée. L'idée étant de mesurer le taux de corps cétoniques, l'activité de mTORC1 ainsi que d'autres paramètres.

mTORC1 est une protéine kinase impliquée dans la croissance cellulaire, le métabolisme cellulaire (synthèse protéique, lipidique, nucléotidique) et l'autophagie. Son hyperactivation dans le diabète serait impliquée dans la néphropathie diabétique.

Le traitement ISGLT2 a supprimé son hyperactivité rénale. Les souris ont également été traitées avec des précurseurs de corps cétoniques, qui ont diminué l'activité de mTORC1. Les chercheurs ont supprimé l'expression d'une enzyme (HMGCS2) responsable de la synthèse des corps cétoniques et traités par ISGLT2, mais cette fois mTORC1 n'a pas été inhibé. La présence de corps cétoniques induits par ISGLT2 serait indispensable à cette inhibition.

L'inhibition de mTORC1 a permis de réduire les dommages associés à son hyperactivation, de préserver les mitochondries, de favoriser l'autophagie et la lipolyse. (122,176)

Pour résumer, les ISGLT2 pourraient restaurer la fonction énergétique normale des mitochondries, favoriser la cétogenèse et la cétolyse rénale et améliorer l'autophagie rénale permettant de protéger les néphrons via l'inhibition de mTORC1.

## **7.6 Fibrose rénale**

### **7.6.1 Atteintes rénales du diabète**

L'une des complications liées au diabète est la néphropathie diabétique. Sa physiopathologie reste complexe mais certains mécanismes en ressortent. Des myofibroblastes proviendraient de divers processus, dont l'un d'une transition épithélio-mésenchymateuse (EMT). Ces cellules vont alors synthétiser de la matrice extra cellulaire en excès qui va s'accumuler au niveau des glomérules et du tissu tubulo-interstitiel conduisant à la fibrose, cet excès est considéré comme un signe de lésion rénale chez le diabétique.(124)

### **7.6.2 ISGLT2 et fibrose**

L'hyperglycémie activerait la voie STAT1/TGF- $\beta$ 1 entraînant fibrose rénale puis néphropathie. STAT1 est un facteur de transcription qui en condition pathologique, est pro-fibrotique (production de MEC), pro inflammatoire (stress oxydatif) et impliqué dans l'expression de TGF- $\beta$ 1. TGF- $\beta$ 1, est un facteur de croissance contribuant à l'accumulation de la matrice extracellulaire, en stimulant sa synthèse et en inhibant sa dégradation.

Dans l'étude, les chercheurs ont comparé plusieurs groupes de souris diabétique. L'un des groupes, recevait de la Dapagliflozine à 10mg/Kg/j (équivalent à 57mg/j pour un adulte sachant que le dosage habituel est de 10mg/j) par voie orale pendant 16 semaines. Les autres groupes ont reçu une solution saline simple.

L'analyse temporelle de l'expression de STAT1 et TGF- $\beta$ 1 montre une augmentation au cours de la progression de la néphropathie diabétique. Après 16 semaines de dapagliflozine, ces taux ont considérablement chuté de façon significative par rapport à 16 semaines avec un traitement par solution saline, jusqu'à des taux retrouvés chez des souris non diabétiques. Dans la même lancée, les marqueurs de fibroses rénaux ont chuté également et des analyses

histologiques montrent une réduction de l'atrophie tubulaire et de la fibrose tubulo-interstitiel dont une diminution du dépôt de MEC.

Enfin, ils ont également effectué des tests in vitro sur des cellules HK-2 (cellules tubulaires humaines) incubées avec différentes concentrations de glucose ainsi que de dapagliflozine. Leur culture en milieu hyperglycémique a généré un phénotype d'EMT avec STAT1 et TGF- $\beta$ 1 surexprimés. Le traitement par dapagliflozine a fait chuter ces marqueurs.

Pour résumer, chez l'humain, les gliflozines ralentissent la progression de la néphropathie diabétique, par des mécanismes inconnus. Ici, les chercheurs, montrent que l'activité anti-fibrotique de ces molécules est médiée par l'inactivation de la voie STAT1/TGF- $\beta$ 1. Cependant, rien ne prouve que les gliflozines inhibent directement cette voie plutôt qu'un effet indirect lié à la régulation glycémique. (177)

## **7.7 Inflammation et stress oxydatif**

### **7.7.1 Observations générales**

L'inflammation et le stress oxydatif sont des éléments contributifs à la progression de la maladie rénale du diabétique et plus globalement aux dommages au niveau de l'organisme entier.

Les biomarqueurs associés sont nombreux, il est compliqué de tous les analyser cependant certains sont connus pour jouer un rôle plus prononcé dans ces phénomènes. Une méta-analyse a étudié ces marqueurs, elle est composée de 23 études cliniques regroupant environ 1600 patients avec pour médiane, 24 semaines de suivis sous traitement d'ISGLT2. Les conclusions sont sans appels, il y a une diminution des marqueurs d'inflammation (CRP, IL-6 et TNF- $\alpha$ ) et du stress oxydant (8-iso-PGF2 $\alpha$  et 8-OHdG). Mais également une augmentation d'adiponectine, une hormone produite par le tissu adipeux connu pour ces effets protecteurs sur le métabolisme (augmentation de la sensibilité à l'insuline, oxydation des acides gras), sur le système cardiovasculaire (athéroprotectrice) et anti inflammatoire/oxydante.

Une diminution de la CRP est également observée et serait indépendante des variations glycémiques, impliquant potentiellement des mécanismes autres. (178)

### **7.7.2 Un effet anti-inflammatoire**

L'inflammation est un processus complexe et multifactoriel, il est compliqué de relier simplement inflammation et gliflozines, cependant cette classe thérapeutique va agir dessus de façon indirecte et connue par divers leviers.

#### **Hyperglycémie :**

L'hyperglycémie chronique entraîne la glycation des protéines entraînant une altération de leurs fonctions. La régulation glycémique va donc jouer un rôle dans la diminution de l'inflammation.

### Corps cétoniques :

Comme vu plus haut, les SGLT2 favorisent la production et l'utilisation des corps cétoniques comme le  $\beta$ -hydroxybutyrate ( $\beta$ -HB) associé à la réduction de sécrétion d'interleukines pro inflammatoires comme l'IL-1 $\beta$  (sécrétion par l'inflammasome NLRP3). En effet, dans un essai clinique, l'empagliflozine a été comparée au glimépiride, l'effet sur la glycémie était similaire mais une réduction de l'IL-1 $\beta$  était plus grande en plus d'être associée à une augmentation de  $\beta$ -HB pour les patients sous empagliflozine.

### Tissu adipeux :

Les SGLT2 réduisent la masse de tissu adipeux blanc favorisant la lipolyse. L'excès de ce tissu est associé à des taux de cytokines et chimiokines inflammatoires plus élevés ainsi qu'à l'activation de voies pro inflammatoires.

Une étude chez des patients diabétiques de type 2 traités par canagliflozine a montré une augmentation d'adiponectine circulante de 17% et réduction de leptine (hormone pro inflammatoire et fibrosante) de 25% par rapport au glimepiride. Dans une étude sur des rats, l'empagliflozine activerait le brunissement des tissu adipeux blanc, une version plus catabolique et anti-inflammatoire de tissu adipeux.

La réduction de la masse adipeuse blanche globale et viscérale va contribuer à une activité anti-inflammatoire globale et aussi locale avec moins de signaux paracrines pro-inflammatoires et pro-fibrotiques au niveau de la graisse viscérale rénale.

### Acide urique :

Les gliflozines font baisser l'uricémie, même si la baisse reste légère, elle est significative. L'acide urique, cristallisé ou circulante peut activer NLRP3 (inflammasome) stimulant la libération de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-1 $\beta$ .

### **7.7.3 Un effet anti-oxydant**

De même que pour l'inflammation, les mécanismes reliés au stress oxydant sont nombreux et complexes. Une étude sur des rats non diabétiques se penche sur certaines voies, comparant 4 groupes, l'un témoin, un second sous canagliflozine, un troisième sous ISO (Isoprénaline) et un quatrième sous ISO + canagliflozine. L'isoprénaline est un agoniste des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, utilisée dans ces conditions comme agent pro-oxydant, augmentant la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) tout en diminuant l'activité des enzymes antioxydantes.

Le groupe ISO voit tous les paramètres oxydatifs significativement différents au niveau rénal (augmentation, diminution). Il est intéressant de comparer le groupe ISO et le groupe ISO + cana en tableau (Tableau XV).

*Tableau XV : Comparaison des marqueurs de stress oxydatifs et anti oxydants avec la canagliflozine (179)*

|                          | <b>Marqueurs de stress oxydatifs</b> |    |     |      | <b>Marqueurs anti oxydants</b> |      |            |
|--------------------------|--------------------------------------|----|-----|------|--------------------------------|------|------------|
|                          | MDA                                  | NO | MPO | APOP | aCAT                           | aSOD | Glutathion |
| ISO comparé au placebo   | ↗                                    | ↗  | ↗   | ↗    | ↘                              | ↘    | ↘          |
| ISO + cana comparé à ISO | ↘                                    | ↘  | ↘   | ↘    | ↗                              | ↗    | ↗          |

Pour résumer, la capagliflozine réduit significativement les 4 marqueurs du stress oxydatifs, à savoir le MDA (malondialdéhyde), APOP (produits d'oxydation des protéines), myéloperoxydase (MPO) et NO (oxyde nitrique). Elle augmente significativement l'activité des enzymes anti oxydante aCAT (activité de la catalase) et aSOD (activité de la superoxyde dismutase) tout en augmentant les taux de glutathions (le glutathion neutralise les radicaux libres et est un cofacteur de la glutathion peroxydase).

Les chercheurs étudient également avec ces groupes, la voie de signalisation AMPK-AKT-eNOS protectrice contre l'inflammation. La phosphorylation de ces molécules est corrélée à leur activation. Le groupe ISO a des taux de phosphorylations significativement diminués par rapport au témoin et le groupe ISO + cana voit ses taux significativement augmentés par rapport au groupe ISO seul. Le groupe cana seul voit également ces taux significativement augmenter par rapport au témoin suggérant un effet anti-oxydant par stimulation d'une voie associée sans condition pro-inflammatoire ni hyperglycémie.

Pour confirmer cela, ils ont utilisé des inhibiteurs pour cette voie de signalisation avec un groupe ISO + cana + DM (dorsomorphine, inhibiteur la phosphorylation de l'AMPK) et un groupe ISO + cana + A-443 (inhibiteur d'AKT). Dans l'un comme l'autre par rapport au groupe ISO + cana, une diminution significative du taux de phosphorylation d'AMPK, AKT ainsi que eNOS a été observée.

Un autre paramètre a été étudié, la régulation de NOX4 (NADPH oxydase isoforme 4) qui est une enzyme générant des radicaux libres et iNOS (inductible nitric oxide synthase), une enzyme produisant massivement de l'oxyde nitrique (1000 fois plus que eNOS) impliquée dans le stress oxydant. Sans surprise, le groupe ISO voit l'expression de ces enzymes significativement augmenter. Pour le groupe ISO + cana, leur expression est diminuée (23% pour NOX4 et 66% pour iNOS). Ces résultats tendent vers une inhibition de NOX4 et iNOS, 2 enzymes pro-oxydantes.

Enfin, ils observent également une diminution de l'apoptose rénale induite par le stress oxydatif par l'ISO avec la canagliflozine, reliant cet effet à l'augmentation de la phosphorylation de la voie AMPK-AKT régulant négativement les protéines pro-apoptotiques Bax et positivement les anti apoptotiques Bcl-2. (179)

En conclusion, les gliflozines font chuter les marqueurs d'oxydation et d'inflammation. Que ce soit par la régulation glycémique diminuant ainsi la glycation ou par la régulation d'enzymes impliquées dans ces processus. Est-ce que le retour à un fonctionnement basal de ces enzymes est uniquement dû au contrôle glycémique pour autant ? les données sur des

effets directs indépendamment du statut diabétique permettent de penser que ce n'est pas le seul mécanisme impliqué dans ces bénéfices, les pistes sont nombreuses.

## 8 Effets cardiaques

En seulement 2-3 mois de traitement par ISGLT2, il a été observé une réduction d'environ 30% des hospitalisations des patients en insuffisance cardiaque. Le délai étant relativement court, il est peu probable que ces bénéfices soient dus uniquement à l'amélioration du contrôle glycémique induite par ces molécules. De plus les ISGLT2 ont été rapidement inclus dans les traitements chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée apportant des bénéfices constants chez des patients diabétiques ou non. Cependant, les mécanismes associés à ces bénéfices ne sont pour le moment, pas totalement élucidés. (117,122)

### 8.1 Modification de la pression artérielle

#### 8.1.1 ISGLT2 et tension artérielle

L'étude EMPA-REG outcome, montre une diminution moyenne significative ( $p < 0,001$ ) de la pression artérielle systolique (PAS) et de la pression artérielle diastolique (PAD) de 1,2 mmHg pour la PAS et 1,9 mmHg pour la PAD. Une diminution qui reste faible par rapport aux valeurs usuelles de la pression artérielle mais qui est présente et démontrée. (180)

Une méta-analyse portant sur plus de 22 000 sujets est allée plus loin en comparant certains ISGLT2 entre eux pour la PAS et la PAD, comme le montrent les deux histogrammes (Figure 18). (181)

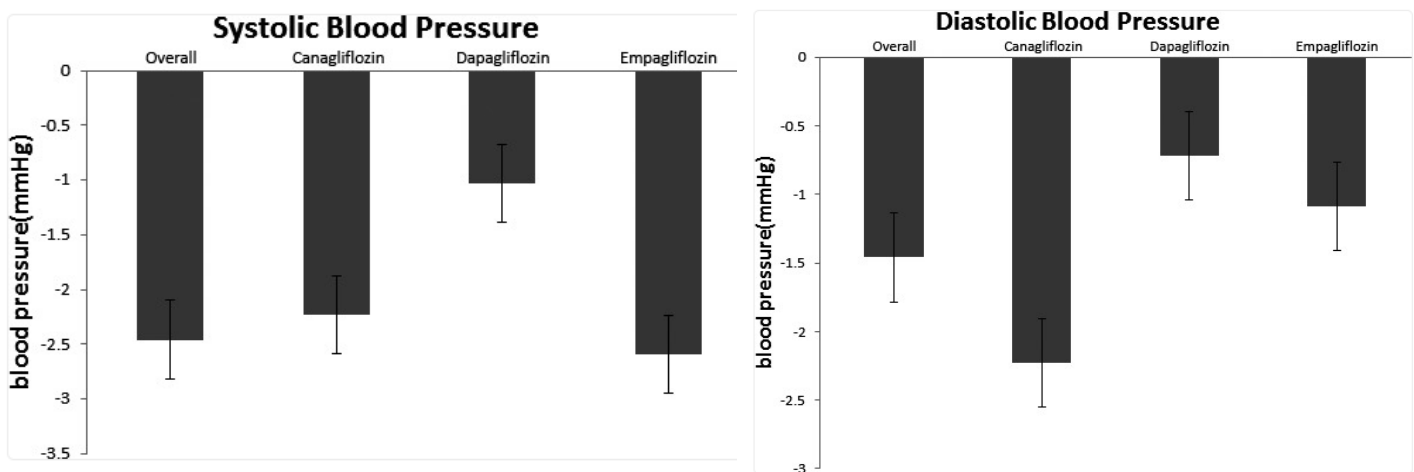


Figure 18 : Graphique des différences moyennes pondérées avec IC 95% pour la PAS et PAD sous ISGLT2 d'après (181)

Ces graphiques montrent, comme pour EMPA-REG, une diminution globale de la PAS et PAD, ici d'environ 2,46 mmHg et 1,46 mmHg pour la classe thérapeutique des ISGLT2. En détaillant plus, il apparaît que la canagliflozine est la molécule présentant la plus forte baisse et la dapagliflozine la plus faible.

Une autre méta-analyse compare les ISGLT2 avec l'hydrochlorothiazide (diurétique utilisé dans l'hypertension artérielle) à faible dose (12,5–25 mg, des doses utilisées en pratique courante pour l'HTA). Pour ces deux catégories de molécules, une baisse significative de la PAS et de la PAD a été observée. Dans le même temps, aucune différence significative n'a été notée entre le groupe iSGLT2 et le groupe hydrochlorothiazide à faible dose. (182)

### **8.1.2 Mécanismes antihypertenseurs principaux**

Les gliflozines n'ont pas d'effets directs sur des voies intervenant dans la pression artérielle (PA) contrairement aux IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) qui inhibent une enzyme jouant un rôle clé dans une cascade d'augmentation de la pression artérielle. L'action des gliflozines repose plutôt sur un effet multifactoriel.

Le facteur majoritaire dans cette diminution, est attribué à la perte de poids. Comme mentionné précédemment, la perte de poids observée variait de -2,78 kg à -1,30 kg, contribuant à environ 40 % de la réduction de la pression artérielle. (117)

Un autre mécanisme repose sur les effets diurétiques des iSGLT2, en inhibant la réabsorption tubulaire de glucose et de sodium, ces molécules augmentent l'osmolarité dans la lumière tubulaire, attirant l'eau hors des cellules et du plasma vers la lumière tubulaire. Cette diminution du volume plasmatique réduit la pression exercée contre la paroi vasculaire, entraînant une baisse de la pression artérielle. Par conséquent, la précharge et la postcharge cardiaque diminuent, ce qui devrait soulager le travail d'un cœur défaillant. (116,117,183)

Comme pour d'autres mécanismes, il y a des processus de compensation qui se mettent en place, notamment le SRAA (système rénine angiotensine aldostérone) ayant pour rôle de contrôler la pression artérielle et le volume extracellulaire. La baisse volémique et sodique induite par les ISGLT2 active donc ce système mais plutôt que d'annuler les effets, le SRAA maintient au contraire ce nouvel état d'homéostasie sans compenser entièrement les effets. L'effet perdure même après plusieurs années de traitement. (183)

Un point important, c'est l'indépendance entre la relation glycémie/baisse de la PA. Comme étudié dans la partie rénale, certains mécanismes sont plus ou moins imputables au simple contrôle de l'hyperglycémie. Ici, la baisse de la PA est indépendante de la glycémie. (183)

### **8.1.3 Mécanismes controversés**

#### **Inhibition SN sympathique : (183,184)**

Certaines sources suggèrent :

- Par exemple, l'état hypoxique des tubules proximaux active le SN sympathique par envoi des signaux efférents rénaux entraînant vasoconstriction et un excès de volume plasmatique dans la circulation accentuant l'hypoxie. Les ISGLT2 vont réduire cet état hypoxique donc inhiber les signaux sympathiques et ainsi diminuer la TA.
- Les sujets diabétiques ont une hyper-réabsorption de glucose dans les tubules et un rétro contrôle tubuloglomérulaire altéré, rendant le SNS (système nerveux

sympathique) hyperactif. Les ISGLT2 corrigent ces 2 éléments donc diminuent l'activité du SNS.

- Les ISGLT2 seraient « dénervant » rénaux. Dénervier le rein réduit la pression artérielle et améliore le contrôle glycémique, donc la noradrénaline du SNS stimule la synthèse de SGLT2 et augmente la pression artérielle. La dénervation manuelle ou via les ISGLT2 dans un modèle animal diminue l'expression des SGLT2 et la PA. De plus les taux de noradrénalines rénaux ont diminué mais pas ceux de la rénine mettant ainsi en avant l'inhibition sympathique.
- La correction de l'hyperinsulinémie par les ISGLT2 supprimerait l'activation du corps carotidien (activité sympathique).

#### Certaines sources sont contre :

- Les patients transplantés rénaux donc dénervé (rein non innervé par le SNS) ont eu une réduction de la pression artérielle. Ecartant l'hypothèse d'un effet central des ISGLT2.
- Une étude suggère que la production hépatique de glucose sous ISGLT2 serait médiée par la stimulation du SNS rénal, la diminution de l'insulinémie et l'augmentation du glucagon non suffisante pour expliquer le phénomène.
- Une autre étude, sur des patients DT1 sous ISGLT2 n'a montré aucun changement dans la fréquence cardiaque, concentration d'adrénaline et noradrénaline en condition euglycémique et hyperglycémiques.

#### Amélioration de la rigidité artérielle :

Voici une analyse post hoc de phase 3 sur des patients DT2 divisés en 3 cohortes. La première, ce sont des patients également en HTA recevant 12 semaines d'empagliflozine, la seconde et la troisième 24 semaines du même traitement.

Dans les 2 premiers groupes, la PAS et PAD ont diminué de façon significative. Ensuite, ils ont mesuré l'indice ambulatoire de rigidité artérielle (AASI) reflétant justement la rigidité artérielle, une baisse de cette rigidité expliquerait en partie la diminution de la PA. Ce paramètre a été mesuré uniquement dans la cohorte 1 sur les 3, le résultat appelle à une « tendance » à la réduction, c'est-à-dire qu'ils observent une réduction mais non significative. L'analyse laisse ainsi planer un doute sur l'efficacité des ISGLT2 sur la rigidité artérielle. (185)

#### **8.1.4 Un effet trop modeste**

La diminution de la PAS et de la PAD est en effet modeste. Probablement trop pour y attribuer un quelconque bénéfice significatif comme démontré par des métaanalyses rompant le potentiel lien entre pression artérielle sous gliflozine, résultats cardiovasculaires et sur la réduction du risque d'AVC. (117,186)

Cependant, même si cette baisse est modeste, elle n'augmente pas la fréquence cardiaque par compensation, les ISGLT2 pourraient tout de même jouer un rôle dans la micro-gestion

de la pression artérielle chez l'insuffisant cardiaque lorsqu'elle est proche de l'équilibre, en plus de son efficacité dans la morbi-mortalité chez le patient IC.

Pour résumer, pour le moment, la diminution de la PAS et de la PAD est démontrée cependant, les mécanismes sont encore à l'étude, la perte de poids et la diurèse sont les plus contributifs et avec le plus de preuves.

## **8.2 Oxygénation cardiaque**

Toutes les gliflozines ont été associées à une augmentation de l'hématocrite d'environ 2-4%, la raison la plus probable étant via la perte de volume plasmatique engendrée par la diurèse. Ce mécanisme n'est pas le seul à contribuer à cette augmentation, comme étudié dans la partie rénale, l'augmentation de la synthèse d'EPO associée à une diminution de la ferritinémie, c'est-à-dire une utilisation du fer. En effet, un pic d'hématocrite a lieu après 4 mois de traitement, un délai bien supérieur à la mise en place de la diurèse osmotique. L'augmentation de la quantité de globules rouges, va donc contribuer à oxygéner les tissus cardiaques. (117,122)

Les résultats de l'étude post hoc à partir de l'essai clinique EMPA-REG OUTCOME met en évidence la diminution du risque de décès cardiovasculaire de 38% sous empagliflozine par rapport au placebo. Ce résultat est attribué à environ 52 % par l'augmentation de l'hématocrite et 49% par l'augmentation de l'hémoglobine. Mais également des effets plus modérés < 30% pour l'acide urique, l'HbA1c et la glycémie à jeun. Sur des modèles à plusieurs variables, tous les marqueurs suivants ensembles (hématocrite, glycémie à jeun, acide urique, rapport albumine/créatinine urinaire) ont médié jusqu'à 85,2 % de l'effet global sur la base du changement par rapport au début de l'étude, voir même 94,6% sur la base de la moyenne actualisée. (187)

## **8.3 Athérosclérose**

L'athérosclérose est une maladie caractérisée par la formation de plaques d'athérome au niveau de la paroi interne des artères. Ces plaques sont constituées principalement de lipides, mais aussi de cellules inflammatoires et de tissu fibreux. Elles peuvent se rompre et générer la formation d'un caillot pouvant obstruer les vaisseaux à divers endroits et entraîner AVC, AIT, infarctus. La sténose induit par l'athérome peut également induire de l'AOMI

Au vu des résultats sur le plan lipidique et inflammatoire, il est légitime de se questionner sur le développement la progression de l'athérosclérose. Malheureusement, aucune donnée solide n'a démontré de ralentissement de sa progression ni de bénéfice de réduction d'évènements cardiovasculaire (IDM, AVC) en lien avec l'athérosclérose.

Evidemment, il ne s'agit que d'évènements par rapport à ce paramètre, d'autres voies d'action sont privilégiées pour les bénéfices observés. (117)

## 8.4 Acide urique

Les ISGLT2 font diminuer le taux d'acide urique dans le sang. Ce produit de dégradation des purines a été associé aux pathologies cardiovasculaires pour les sujets diabétiques ou non. De plus, l'uricémie est corrélée avec l'augmentation de l'inflammation et du stress oxydant et une diminution de la disponibilité de NO, le tout favorisant la dysfonction cellulaire. La diminution de l'acide urique peut donc être bénéfique pour le cœur (et les reins). (188,189)

## 8.5 Contractilité myocardique

Les ISGLT2 pourraient améliorer la relaxation cardiaque, notamment la fonction diastolique.

### 8.5.1 Preuves d'effets

Une première étude clinique a été menée sur des patients DT2 avec pathologie cardiovasculaire, ils ont été traités par empagliflozine. 10 patients ont été inclus, avec 10mg/j d'empagliflozine sans changer leurs autres traitements. Des échocardiogrammes ont été réalisés avant et après 3 mois de traitement. Des réductions significatives ont été observées sur l'indice de masse ventriculaire gauche passant d'en moyenne 88 à 75 g/m<sup>2</sup> (figure 19) en plus d'une amélioration de la fonction diastolique.

Ces données semblent montrer un remodelage inverse du ventricule gauche et une amélioration de la fonction diastolique. De plus, la dysfonction diastolique est présente chez plus de 60% des sujets diabétiques, en plus de préserver les reins, ces molécules pourraient préserver le cœur sur du très long terme. La temporalité des bénéfices rapides des gliflozines au niveau cardiaque est compatible avec les résultats de l'essai EMPA-REG OUTCOME bien que cette étude reste limitée, elle est encourageante. (189,190)

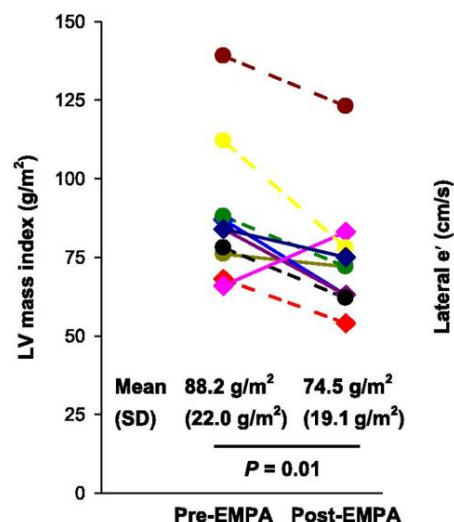


Figure 19 : Indice de masse ventriculaire gauche (LV mass index) avant traitement et 3 mois après sur les 10 patients d'après (190)

Dans la même lancée, la canagliflozine a également amélioré la fonction diastolique chez 38 patients DT2 avec 3 mois de traitement et chez des patients en IC stable sous dapagliflozine avec 6 mois de traitement. (191)

Cette fois, une mesure par IRM chez des patients atteints d'IC à fraction d'éjection réduite sous empagliflozine a montré une baisse du VTD (volume télédiastolique). (192)

### **8.5.2 Mécanismes impliqués**

Une étude a essayé d'établir un lien entre modifications hémodynamiques sous ISGLT2 et améliorations diastoliques dans un essai randomisé en double aveugle sur des patients DT2 sous empagliflozine (ou placebo) avec des mesures à J1, J2 et M3. Il n'y a pas eu de différences significatives avec le groupe placebo sur ces paramètres (index cardiaque, volume d'éjection systolique, fréquence cardiaque et les résistances vasculaires périphériques). Cependant il y a une différence significative sur la pression de remplissage du ventricule gauche à l'échographie. Montrant des améliorations de la fonction diastolique sans pour autant montrer d'améliorations des paramètres hémodynamiques. (193)

Des chercheurs ont réalisé des tests de contractilité sur des trabécules ventriculaires humaines isolées dans leur entièreté, provenant de 16 patients atteints d'IC systolique terminale.

Les trabécules ont été perfusées avec de l'empagliflozine à des concentrations dites « cliniquement pertinentes » et comparées aux trabécules témoins. Quelle que soit la concentration dans la perfusion (0,1 ; 0,5 ou 1  $\mu$ M), il n'y a eu aucune modification de la force de contraction des trabécules comparé au témoin. La tension diastolique des trabécules des patients a significativement été réduite et de façon dose-dépendante. Par rapport à la valeur de base, une perfusion de 0,5  $\mu$ M d'empagliflozine a diminué la tension diastolique d'environ 24,2 %. Pour rappel, la tension diastolique est anormalement élevée chez les patients en IC systolique terminale. De plus, entre les sujets diabétiques et non diabétiques, il n'y a aucune différence observée sur la tension diastolique entre les deux groupes.

Ils ont ensuite étudié de plus près le mécanisme avec plusieurs expériences :

La première étudie l'effet de l'empagliflozine sur le cycle des ions calcium au niveau des cardiomyocytes humains isolés de cœurs en IC. Il n'y a eu aucun changement au niveau des cycles calciques diastoliques observés. Il n'y a donc aucune modification aiguë de l'homéostasie calcique qui aurait pu expliquer l'amélioration de la fonction diastolique.

La seconde compare les effets de l'empagliflozine sur des myofilaments de cardiomyocytes humains en IC avec fraction d'éjection préservée (HFpEF), des cardiomyocytes de rats HFpEF et contre des sains chez l'humain et le rat. L'administration d'empagliflozine a significativement réduit la rigidité des myofilaments des deux groupes HFpEF.

La troisième étudie la phosphorylation des protéines des myofilament cardiaques. Chez l'humain HFpEF les niveaux de phosphorylations de diverses protéines sont réduits par rapport aux sains. Ils ont observé une augmentation significative de la phosphorylation des 3 protéines étudiées, à savoir la troponine I, la protéine C liant la myosine et la titine. Ces protéines, appartenant aux myofilaments, jouent un rôle essentiel dans la régulation de la contraction et surtout de la relaxation myocardique, notamment via la modulation de la sensibilité au calcium et de la compliance du sarcomère. Les chaînes légères de myosine n'ont pas vu leurs taux de phosphorylation augmenter. (194)

Une autre étude cherche à savoir comment les SGLT2 arrivent à améliorer cette phosphorylation. Ils ont donc étudié le myocarde HFpEF chez l'humain et la souris.

Ils ont observé une réduction des paramètres inflammatoires (comme l'IL-6 ou le TNF- $\alpha$ ) du myocarde ainsi que des paramètres oxydatifs. Ils ont également vu une suractivation d'eNOS (à cause du stress oxydatif) conduisant à l'oxydation d'une voie de signalisation associée, donc nuisant à son efficacité, plus précisément l'oxydation de PKG $\alpha$  (protéine kinase G  $\alpha$ , une isoforme de PKG majoritaire dans le myocarde) qui va former des polymères ou dimères non fonctionnels. Cependant l'empagliflozine va augmenter la proportion de PKG $\alpha$  en monomère donc fonctionnel restaurant ainsi la voie de signalisation.

Dans la HFpEF : stress oxydatif → oxydation et polymérisation de PKG → moins de monomères actifs → moins de phosphorylation des myofilaments → raideur diastolique accrue.

Cette voie en version fonctionnelle est décrite comme NO-sGC-cGMP-PKG (dont PKG $\alpha$ ), c'est-à-dire, le monoxyde d'azote (NO) produit par l'endothélium via eNOS va se lier à la guanylate cyclase soluble (sGC) qui va synthétiser du GMP cyclique (cGMP) qui à son tour, va activer la PKG chargée de la phosphorylation des protéines myofilamentaires, améliorant la relaxation cardiaque. (195)

Pour résumer, les gliflozines vont améliorer l'inflammation, le stress oxydant et réguler l'activité de eNOS permettant à la voie de signalisation NO-sGC-cGMP-PKG de fonctionner correctement pour permettre, via la phosphorylation des myofilaments une meilleure relaxation cardiaque diastolique.

## **8.6 Remodelage cardiaque et fibrose**

### **8.6.1 Preuves d'effets**

L'essai randomisé EMPA-HEART portant sur 97 patients atteints de DT2, de maladie coronarienne et de fraction d'éjection préservée, évoque l'indice de masse ventriculaire gauche (IMVG). 49 patients ont reçu 10 mg d'empagliflozine et le reste un placebo pendant 6 mois. Une régression significative de l'IMVG a été observée, de 2,6 g/m<sup>2</sup> pour le groupe empagliflozine et de 0,01 g/m<sup>2</sup> pour le groupe placebo mais aussi une baisse de la PAS, de la PAD et une élévation de l'hématocrite. La diminution de l'IMVG témoigne d'un remodelage cardiaque favorable, caractérisé par une régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Dans la même étude, les auteurs parlent d'explorations supplémentaires effectuées sur la pression artérielle, l'idée étant de savoir si elle est en lien avec la baisse de l'IMVG, car comme vu sur la partie tension artérielle, elle baisse modestement mais significativement. Ils n'ont pas retrouvé d'association entre la baisse de la TA et la baisse de l'IMVG sur ces 6 mois et suggèrent que ce remodelage serait lié à d'autres mécanismes sans pour autant totalement écarter la diminution de la PA dans cette contribution. (196)

Un autre essai randomisé DAPA-LVH a inclus des patients DT2 et avec une hypertrophie ventriculaire gauche (IVC). Ces 66 sujets ont formé 2 groupes, l'un placebo et l'autre dapagliflozine 10 mg. Sans surprise encore, l'IMVG a significativement été réduit, même malgré des ajustements de sensibilité avec la PA initiale, l'IMVG initial, le poids corporel et la variation de PAS. Cet essai pousse également les preuves dans le remodelage inverse. (197)

A noter qu'il y a aussi des améliorations chez des patients HFrEF. (191)

Dans l'ensemble, ces données fournissent des preuves convaincantes que les SGLT2i influencent favorablement le remodelage du VG chez les patients DT2 et chez les patients atteints d'IC, ce qui pourrait représenter un mécanisme central des effets cardiaques bénéfiques des SGLT2i.

Cependant, des données supplémentaires sont nécessaires pour explorer les effets différenciés potentiels chez HFrEF et HFpEF ainsi que les mécanismes sous-jacents.

### **8.6.2 Mécanismes impliqués**

Il y a déjà des mécanismes antifibrotiques au niveau du rein, il est donc cohérent de retrouver des schémas similaires au niveau cardiaque. En effet, la fibrose est un élément central dans le remodelage cardiaque induit par l'IC.

Des chercheurs pensent que les ISGLT2 favorisent un changement de phénotype des macrophages M1 (Pro-inflammatoire) vers M2 (anti-inflammatoire, sécrétant l'IL-10 et l'arginase 1) régulé par l'activation d'une voie antifibrotique STAT3 qui dépend des ROS et de l'azote. STAT 3 est modulé par le peroxyde d'hydrogène, suggérant que les ROS peuvent influencer dessus donc influencer sur la polarisation des macrophages cependant cette régulation par les ROS est controversée dans la littérature. De même, les myofibroblastes vont contribuer à la fibrose cardiaque.

Dans le cas d'un IDM, les macrophages infiltrés sont clés pour un remodelage efficace mais une mauvaise polarisation ou pas assez rapide va entraîner une fibrose irréversible.

De plus, ils vont étudier les paramètres oxydatifs, à savoir les superoxydes (radicaux libres très réactifs) et la nitrotyrosine (marqueur de stress nitrique).

Sur des rats avec ligature coronarienne (situation IDM) normoglycémiques, les chercheurs ont fait plusieurs groupes traités pendant 4 semaines par :

- Solution saline (témoin IDM)
- Dapagliflozine
- Dapagliflozine + inhibiteur de STAT3
- Phlorizine (inhibiteur SGLT non sélectif)
- Phlorizine + inhibiteur de STAT3

Il y a un groupe témoin de rats sains, sans IDM ni traitements.

*Tableau XVI : Mesures à J +3 post-IDM « aiguë » (198)*

| Paramètre                                                   | Observations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Super oxydes                                                | Augmentation significative pour le groupe témoin (IDM) par rapport au groupe sain (sans IDM).                                                                                                                                                                                                                                                         | Diminution significative des marqueurs pour le groupe dapa par rapport au groupe témoin            |
| Nitrotyrosine                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Augmentation significative de l'activité de STAT3 dans le groupe dapa par rapport au groupe témoin |
| STAT3                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                    |
| Macrophages M1 (CD68, iNOS)<br>Macrophages M2c (CD68, IL10) | <u>Comparaison du groupe témoin IDM et du groupe dapagliflozine :</u><br>Le groupe dapagliflozine à significativement moins d'infiltrats dans le muscle cardiaque de macrophage M1 (inflammatoire) et plus de macrophage M2 (réparateurs).                                                                                                            |                                                                                                    |
| Marqueurs moléculaires des macrophages M1 et M2             | <u>Comparaison du groupe témoin, du groupe dapagliflozine sans et avec un inhibiteur de STAT3 :</u><br>Diminution significative des paramètres M1 et augmentation significative des paramètres M2 pour le groupe dapa par rapport au témoin IDM.<br>Avec l'ajout de l'inhibiteur de STAT3, ces modifications sont plus faibles ou non significatives. |                                                                                                    |

Bilan du J3 : dans le groupe dapagliflozine, il y a une diminution des marqueurs de stress oxydatif, une augmentation de la phosphorylation de STAT3 et une proportion plus importante de macrophages M2.

Mesures à J+28 post IDM « chronique » :

Les rats traités par dapagliflozine et phlorizine ont une augmentation significative de la capacité maximale de contraction et de relaxation du ventricule gauche ainsi qu'un rapport poids des poumons/poids corporel plus faible, cohérent avec un remodelage ventriculaire gauche favorable.

Concernant les myofibroblastes, le tissu cardiaque touché par l'infarctus exprime ceux-ci avec une plus forte expression chez les rats traités par solution saline (témoin IDM), que chez le groupe témoin sain. Les niveaux de myofibroblastes ont été significativement réduits dans les groupes Dapa et phlorizine par rapport au témoin IDM mais inversés par l'inhibiteur STAT3. L'augmentation des taux de STAT3 phosphorylé est associé à une différenciation des macrophage M1 vers M2, lui-même associé à une inhibition de la différenciation des

fibroblastes en myofibroblastes. Ce résultat montre l'implication de STAT3 dans la présence de myofibroblastes dans le tissu.

Pour la fibrose du ventricule gauche dans une zone éloignée (non touchée initialement par l'ischémie de l'IDM), le groupe témoin IDM est significativement plus importante que le groupe témoin sain. Pour les groupes Dapa et phlorizine, cette fibrose a été atténuée par rapport au témoin IDM. La formation de collagène dans le VG était significativement augmentée chez les rats traités par dapagliflozine + inhibiteurs STAT3 par rapport à ceux traités par dapagliflozine seule, suggérant que l'inhibition de STAT3 supprime les effets protecteurs de la dapagliflozine.

Bilan J28 : l'ISGLT2 est associé à une diminution des myofibroblastes, une diminution de la fibrose et une meilleure contraction/relaxation du ventricule gauche. La phlorizine a obtenu des résultats similaires mais significativement moins marqués.

Ces données confortent la piste de la polarisation préférentielle des macrophages vers le phénotype M2 via STAT3 induit par les ISGLT2, le tout contribuant à réduire la fibrose cardiaque. Cette classe réduirait également la production de superoxydes et de nitrotyrosine. (198)

Pour nuancer, chez 35 patients DT2, 6 mois de traitement par empagliflozine n'ont pas modifié les indices de fibrose mais la fonction ventriculaire gauche était normale chez ces patients. (191)

Le remodelage du ventricule gauche est une voie finale commune à différentes maladies cardiaques. Alors que l'atténuation du remodelage pathologique par les ISGLT2 en IC met en lumière des effets importants dans les maladies cardiovasculaires, les mécanismes sous-jacents doivent encore être étudiés.

## **8.7 L'hypothèse de l'énergique cétonique**

### **8.7.1 Piste de la cétogenèse**

Comme évoqué plus haut, l'amélioration du contrôle glycémique n'est pas significativement liée aux bénéfices des ISGLT2 dans l'IC. En effet d'autres phénomènes ont été observés, à savoir une augmentation de la lipolyse (diminution du tissu adipeux sous-cutané et viscéral) et de l'augmentation des taux circulants de corps cétoniques ( $\beta$ -hydroxybutyrate).

Un cœur sain va chercher son énergie dans l'oxydation glucidique et le métabolisme des AG, un cœur lésé donc en situation de stress et d'hypoxie va se tourner vers une glycolyse anaérobie (moins efficace que l'oxydation des sucres) et l'oxydation des acides gras consomme beaucoup d'oxygène, dans ce contexte, les lésions cardiaques pourraient s'aggraver. Il y a d'autres paramètres à prendre en compte. Les ISGLT2 diminuent la glycémie et l'insulinémie, laissant moins de sucre disponible pour le cœur.

Les corps cétoniques nécessitent moins d'oxygène et produisent plus d'ATP que les AG en plus d'être plus avantageux que le glucose, formant ainsi une alternative. Il reste à déterminer si ces corps cétoniques présentent un intérêt pour le cœur et voir s'ils sont utilisés par celui-ci.

En parallèle de l'augmentation des taux circulants de corps cétoniques, une utilisation préférentielle par rapport au glucose chez les patients DT2 mais également chez des patients non DT2 mais en IC terminale, une utilisation majorée des corps cétoniques. Les ISGLT2 provoquent une hypercétonémie légère mais persistante. (117,191)

Chez les sujets diabétiques ayant des pathologies cardiaques, il est observé une augmentation de l'oxydation des AG par rapport à celle du glucose et en plus les acides gras produisent moins d'ATP que le glucose, le diabète augmente donc la consommation d'oxygène et diminue l'efficacité énergétique du cœur. (157)

### **8.7.2 Utilisation cardiaque des corps cétoniques**

#### Utilisation préférentielle des corps cétoniques, un « shift » métabolique :

Il est supposé que les ISGLT2 provoquent un changement de substrat préférentiel vers l'utilisation des corps cétoniques au niveau d'un cœur défaillant.

Cependant, est-ce qu'un myocarde défectueux peut encore utiliser efficacement les corps cétoniques ? Une étude a mesuré des concentrations en corps cétoniques à divers endroits chez des patients en IC avancée et chez des sujets sains. Globalement, la différence d'extraction myocardique des cétones était non significativement différente entre les 2 groupes, donc le myocarde peut toujours utiliser ce substrat.

Concernant ce shift, une étude de 2024 sur des rongeurs s'est penchée sur la question de l'utilisation préférentielle. Ils ont utilisé des rats sains et des rats en IC suite à un IDM avec différents traitements, le  $\beta$ -HB, du glucose marqué, de la dapagliflozine, une solution témoin. Les mitochondries cardiaques peuvent utiliser les acides gras, le pyruvate (issu du glucose et/ou du lactate), les corps cétoniques et les acides aminés, selon la demande énergétique, la disponibilité des substrats et/ou les concentrations hormonales. Voici donc une synthèse des principaux résultats (Tableau XVII).

*Tableau XVII : Comparaison de différents paramètres sous dapagliflozine sur des rats en post IDM (199)*

| <u>Paramètre</u>                                                                        | <u>Observations</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Taux d'oxydation du $\beta$ -HB et du pyruvate chez des rats sains                      | Chez les rats sous dapagliflozine, les taux de $\beta$ -HB augmentent de 3-4x.<br>Le ratio oxydation cétone/oxydation totale mitochondriale passe de 20 à 51% et le ratio utilisation pyruvate / oxydation totale mitochondriale réduit de 60% par rapport aux rats témoins.<br>L'oxydation des acides gras et acides aminés cétogène est inchangée.               |
| Perfusion $\beta$ -HB seule contre Dapa seule chez des rats sains                       | La perfusion de $\beta$ -HB augmente l'utilisation des corps cétoniques, l'oxydation passant de 13 à 63% dans le ratio oxydation cétone/oxydation totale mitochondriale.<br>Cependant, ça n'affecte pas l'absorption de glucose et l'oxydation du pyruvate mais diminue l'oxydation des acides gras et acides aminés cétogènes, contrairement à la dapagliflozine. |
| Rats post IDM, solution témoin comparé à la dapagliflozine                              | Augmentation cétones plasmatiques ( $\beta$ -HB et acétoacétate) et leur taux d'oxydation.<br>Diminution de l'oxydation pyruvate et absorption glucose.<br>Une glucosurie, une diminution de la glycémie et une perte de poids sont observés.                                                                                                                      |
| Rats post IDM solution témoin comparé à la dapagliflozine, zones lésés et non lésés     | Rat sans infarctus ou zone non lésée, dans tous les cas, la dapagliflozine démontre par rapport au total d'oxydation mitochondriale, plus d'oxydation de cétones et moins de pyruvate.                                                                                                                                                                             |
| Rats post IDM solution témoin comparé à la dapagliflozine, effet chronique (2 semaines) | Tous les effets observés en aigu persistent, l'oxydation des acides gras est inchangée ou légèrement augmentée                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Rats post IDM et stress oxydatif mitochondrial                                          | Le groupe dapagliflozine voit ses paramètres synonymes d'oxydation mitochondriale augmenter et de stress oxydatif diminuer                                                                                                                                                                                                                                         |
| Rats post IDM effet sur la fonction cardiaque                                           | Dans le groupe dapagliflozine, la FEVG augmente, le débit cardiaque aussi et les VTS et VTD diminuent au niveau du VG                                                                                                                                                                                                                                              |

Bilan :

- La dapagliflozine augmente l'oxydation myocardique des cétones par rapport au pyruvate, sans diminuer l'oxydation des acides gras, confirmant que SGLT2i favorisent un basculement du métabolisme cardiaque vers les cétones, le tout avec ou sans lésions.
- Un taux augmenté de corps cétoniques est nécessaire mais pas suffisant pour retrouver les mêmes effets.
- Les effets métaboliques n'ont pas lieu que dans les zones lésées, le shift est global
- Le switch dure dans le temps.
- Réduction du stress oxydatif grâce à un meilleur équilibre entre les espèces oxydantes et les systèmes antioxydants dans le myocarde.

- Le shift métabolique vers les cétones avec la dapagliflozine est associé à une amélioration fonctionnelle du cœur après infarctus.

Pour conclure, cet article démontre que les ISGLT2 vont augmenter les taux circulants de corps cétoniques et leur utilisation sera préférentielle par le cœur, en plus d'une baisse d'utilisation des autres sources, et le tout de façon durable. Ces effets n'ont pas eu lieu uniquement dans un cœur lésé mais aussi au niveau des zones saines. (199)

Cette étude récente sur le shift métabolique est à mettre en confrontation avec une autre de 2021 dans laquelle les auteurs ont observé que l'augmentation de l'oxydation des corps cétoniques dans le cœur cardiomyopathique en réponse aux ISGLT2 n'était pas associée à une diminution de l'oxydation du glucose ni des acides gras. Proposant ainsi que les corps cétoniques seraient une source supplémentaire d'énergie sans modifier l'utilisation des autres. (200)

#### Quel intérêt pour le cœur d'utiliser ces corps cétoniques ? :

C'est un substrat produisant plus d'ATP que d'autres, donc plus d'énergie en consommant moins d'oxygène que le glucose ou les AG. Un cœur hypoxique à cause de lésions va donc moins dépenser son oxygène pour plus de production d'énergie. C'est pourquoi, l'augmentation de l'utilisation des corps cétoniques sous traitement par les SGLT2i pourrait améliorer l'état métabolique du cœur et ainsi son efficacité énergétique

Dans un petit essai randomisé, l'administration du corps cétonique  $\beta$ -HB a entraîné une augmentation de la fraction d'éjection (FE) d'environ 8 % ( $p < 0,001$ ) chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite, sans diminution de l'efficacité énergétique externe du myocarde. (201)

Dans un modèle porcin non diabétique d'IC ischémique, l'empagliflozine a augmenté l'utilisation des BCAA (acides aminés à chaîne ramifiée, des AG libres et des corps cétoniques, ce qui était associé à une atténuation du remodelage cardiaque et à une amélioration de la fonction ventriculaire gauche.

Cependant, les effets complets des SGLT2i sur l'utilisation des corps cétoniques, leurs interactions avec d'autres voies potentiellement délétères et, enfin, leur réelle importance pour la fonction cardiaque et les bénéfices cardiovasculaires demeurent controversés. (191)

Plus globalement, l'utilisation de corps cétoniques au niveau cardiaque, pourrait lui être favorable d'un point de vue évolutif et protection de la pathologie en limitant les « coûts » cela serait comme un carburant moins onéreux et plus efficace. Selon un article, il s'agirait plutôt d'une reprogrammation « d'économie » d'énergie induite par les ISGLT2 plutôt que sur l'utilisation d'un super carburant. (202)

## 8.8 Postcharge /Précharge

Ces 2 paramètres sont modifiés comme vu dans la partie sur la pression artérielle, probablement liée à la diminution du volume plasmatique, la natriurèse et la perte de poids, mais aussi avec d'autres mécanismes controversés (rigidité artérielle, SN sympathique). Mais qu'aucun lien n'ait pu être établi entre baisse de la TA et la réduction d'évènements cardiovasculaire. Car soulager la postcharge cardiaque, c'est à dire, la force de résistance que doit surmonter la contraction du myocarde au début de la systole est étroitement liée à la pression exercée par le volume plasmatique dans le circuit sanguin donc la baisse de PA devrait soulager un cœur endommagé et préserver d'une évolution néfaste.

Bien qu'aucun lien n'ait pu être établi, une étude a mis en évidence des effets vasodilatateurs de ISGLT2. Une équipe a utilisé des anneaux aortiques contractés, qui avec l'administration de dapagliflozine ont eu une dilatation dose-dépendante. Ils ont utilisé différents inhibiteurs mais qui n'ont pas modifié l'effet de l'ISGLT2 sauf celui qui inhibe la PKG et celui qui inhibe des canaux potassiques voltage dépendants. Comme vu avant, il y avait une voie impliquant les PKG permettant une amélioration de la relaxation diastolique sur laquelle agiraient les ISGLT2.

Ici, les auteurs suggèrent que l'activation de la PKG permet soit une médiation de l'ouverture des canaux potassiques ou une diminution la concentration intracellulaire de calcium ce qui permet la relaxation des cellules musculaires. Les doses utilisées sont supra-thérapeutiques par rapport à des patients humains. (203)

Pour résumer, aucune influence thérapeutique sur la postcharge n'a pu être mise en évidence, cependant les PKG semblent être liés aux ISGLT2.

Il en va de même pour la précharge, malgré les différents effets des ISGLT2 (diurétique, PA, volume sanguin, SRAA, SNS...), qui devraient diminuer la précharge et ainsi améliorer la fonction cardiaque, aucun lien solide n'a pu prouver leur efficacité dans la réduction de la mortalité cardiovasculaire et des événements liés à l'insuffisance cardiaque par rapport à la précharge.

## 8.9 Homéostasie ionique cardiaque

### 8.9.1 Physiologie et insuffisance cardiaque

La contractilité cardiaque va dépendre des flux de sodium et de calcium, qui sont orchestrés de manière à former un couplage excitation-contraction pour le bon déroulement du cycle cardiaque. Dans le cas d'une pathologie telle que l'IC, un dysfonctionnement de ce système est observé pouvant donc générer des dysfonctions contractiles et des arythmies

Plus précisément, mais sans entrer dans les détails, ces perturbations vont se manifester avec une réduction des transitoires systoliques de  $\text{Ca}^{2+}$  et une élévation des niveaux diastoliques de  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Na}^+$  cytosoliques, affectant de façon néfaste les fonctions systoliques

et diastoliques, altérant les mitochondries, déclenchant des phénomènes pros arythmiques et favorisant un remodelage délétère. (191)

### 8.9.2 Mécanismes de régulations homéostasiques des ISGLT2

#### NHE1 :

L'expression de NHE1 serait augmentée au niveau d'un cœur en IC, voire en partie responsable des perturbations sodiques et calciques. Son inhibition pourrait potentiellement résoudre ce déséquilibre. (204)

Une équipe a testé l'effet des ISGLT2 sur NHE1 et donc des flux ioniques sur des myocytes ventriculaires de lapins et de rats sains. Leurs cellules, une fois prélevées, ont été traitées par empagliflozine, glucose (euglycémique ou hyperglycémique) et/ou cariporide (inhibiteur NHE1) de façon séparée ou en association. Les résultats ont été synthétisés dans le tableau suivant (Tableau XVIII).

*Tableau XVIII : Observations des modifications de l'homéostasie ionique par empagliflozine (205)*

| <u>Paramètre étudié</u> | <u>Observations</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Concentration Na et Ca  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution significative des concentrations cytosoliques de Na et de Ca (phase systolique et diastolique) avec l'empagliflozine.</li> <li>- En conditions hyperglycémiques ou euglycémiques, ces concentrations diminuent significativement sous empagliflozine.</li> <li>- Augmentation significative [Ca] mitochondrial avec Empa.</li> <li>- L'ajout du cariporide après prétraitement par empa n'a que peu d'effets sur [Na]c et même résultat pour un prétraitement par cariporide puis ajout de l'empa.</li> </ul> <p><u>Résumé :</u> l'Empa diminue la [Na<sup>+</sup>]c et la [Ca<sup>2+</sup>]c dans le cardiomyocyte et augmente [Ca<sup>2+</sup>]m indépendamment de la glycémie.</p> |
| Concentration Na et pH  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le rééquilibrage du pH des cardiomyocytes recevant une charge acide est inhibé sous cariporide ou empagliflozine.</li> <li>- Avec empagliflozine, le flux NHE est réduit, atteignant environ 80% de celui du cariporide.</li> <li>- L'empagliflozine et le cariporide pourraient avoir une cible similaire.</li> </ul> <p><u>Résumé :</u> l'Empa modifie l'homéostasie ionique via une interaction directe avec la NHE, indépendamment des SGLT</p>                                                                                                                                                                                                                                              |

Bilan du tableau XVIII : l'empagliflozine réduit rapidement les concentrations cytosoliques de Ca<sup>2+</sup> et de Na<sup>+</sup>, en inhibant l'échangeur Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> (NHE1). En réduisant le Na<sup>+</sup> cytosolique et le Ca<sup>2+</sup> cytosolique, l'inhibition de NHE1 pourrait améliorer la fonction des cardiomyocytes. (205)

Ces effets inhibiteurs ont également été démontrés dans le tissu auriculaire humain et dans le myocarde murin. Cette inhibition est à relativiser, une étude récente a montré qu'une

exposition aiguë à l'empagliflozine n'affectait ni la fonction de NHE1 ni l'homéostasie du  $\text{Na}^+$  dans des cardiomyocytes isolés de rats sains.(191)

#### Courant sodique tardif :

Une autre proposition de mécanisme est l'inhibition du courant sodique tardif. C'est un influx persistant de  $\text{Na}^+$  tout au long du potentiel d'action, contribuant au remodelage électrique défavorable dans l'IC.

Une étude menée sur des cardiomyocytes de souris en IC a montré que l'empagliflozine n'a pas réduit ces courants chez les souris saines, en effet ce courant est physiologiquement indétectable chez des souris saines. Il est réduit de manière significative sous empagliflozine chez les souris en IC jusqu'à une valeur similaire aux souris témoins donc indétectables ou presque.

L'Empagliflozine a également été testée sur des mutations responsables de l'apparition d'un courant sodique tardif. Ces mutations augmentent le risque de fibrillation ventriculaire en torsades de pointes et de mort cardiaque subite. Pour synthétiser, les résultats indiquent que l'empagliflozine est capable d'inhiber le courant sodique tardif dans plusieurs mutations humaines qui augmentent le risque d'arythmies cardiaques potentiellement mortelles.

Ils ont également réalisé des simulations de *docking*, qui ont indiqué que l'empagliflozine se lie à l'isoforme principale du canal sodique cardiaque ( $\text{NaV1.5}$ ) dans la même région que les anesthésiques locaux, réduisant ainsi le courant tardif de  $\text{Na}^+$  sans affecter significativement le courant de pointe. (206)

L'échangeur NCX est un des principaux mécanismes faisant sortir le Ca des cardiomyocytes. Il échange  $3\text{Na}$  pour  $1\text{Ca}$  et fait donc entrer du Na dans les cellules cardiaques. Cependant, une concentration intracellulaire de sodium trop élevée va le faire fonctionner dans l'autre sens, faisant entrer du calcium, cette surcharge calcique entraînant une hypercontractilité cardiaque, altération de la relaxation, arythmies, stress oxydatif...Un courant sodique tardif va entraîner un excès de sodium intracellulaire qui provoque le fonctionnement inverse de NCX (en plus d'être surexprimé dans l'IC). Il a été démontré que la ranolazine, inhibait ce courant tardif et donc corrigeait l'excès calcique et les potentielles conséquences associées. Le parallèle avec un ISGLT2 est simplifié mais peut être envisagé, et en même temps la ranolazine n'a pas les effets des gliflozines dans l'IC. (207)

Pour résumer, l'inhibition de ce courant sodique tardif pourrait donc constituer une cible thérapeutique prometteuse dans l'IC

#### L'activité de la $\text{Ca}^{2+}$ /calmoduline :

La  $\text{Ca}^{2+}$ /calmoduline-dépendante protéine kinase II (CaMKII) est une enzyme associée à un remodelage cardiaque délétère tout en contribuant aux arythmies. Elle joue un rôle central dans la régulation calcique et la contraction cardiaque. En quelques mots, l'augmentation de calcium intracellulaire (comme lors d'une contraction musculaire) va se lier à la calmoduline

et former un complexe, ce complexe va activer la CaMKII qui va phosphoryler des protéines cibles pouvant modifier le flux calcique, la force/fréquence de contraction, la signalisation...

L'utilisation de cardiomyocytes de souris (saines et IC) et d'humains en IC, exposés à l'empagliflozine ou à une solution témoin pendant 24h, a montré une diminution significative de l'activité de la CaMKII dans le groupe empagliflozine par rapport au témoin

Les résultats sont similaires avec les myocytes en IC. Ils ont également analysé les fuites de calcium du RS, sans surprise, l'empa a significativement réduit les fuites de calcium du RS chez les myocytes ventriculaires humains en IC. Après 30 min d'exposition, aucun des paramètres étudiés n'a été affecté.

Donc, l'empagliflozine réduit l'activité de CaMKII et la fuite de  $\text{Ca}^{2+}$  dépendante de CaMKII du RS, pouvant contribuer aux effets bénéfiques de l'empagliflozine dans l'insuffisance cardiaque, la fuite diastolique de  $\text{Ca}^{2+}$  du réticulum sarcoplasmique contribuant à la dysfonction contractile et aux arythmies. (117,189,208)

Mécanisme controversé car les résultats sont variables, d'autres études ont rapporté des résultats contradictoires quant à l'impact des SGLT2i sur l'homéostasie calcique, probablement en raison de protocoles expérimentaux différents (durée du traitement, type de cardiomyocytes). De même, une étude en double aveugle utilisant des cardiomyocytes dérivés d'iPSC (cellules souches pluripotentes induites) humaines saines a montré qu'un traitement prolongé de 2 mois n'affectait ni l'homéostasie du  $\text{Ca}^{2+}$  ni les protéines du couplage EC.(191)

#### Pour conclure sur l'homéostasie ionique :

- 3 mécanismes potentiels améliorant l'homéostasie cardiaque :
  - Inhibition NHE1
  - Inhibition des courants sodiques tardifs
  - Inhibition CaMKII
- Les travaux sont éparés et peu comparables entre eux.
- Certains sont contradictoires.
- La régulation ionique est liée à de nombreuses voies (stress oxydatif, mitochondries...), des effets secondaires indirects des SGLT2i sur l'homéostasie ionique sont également possibles.

De manière plus hypothétique, une surexpression de SGLT1 a été observée au niveau du myocarde pouvant contribuer au dérèglement sodique. Les ISGLT2 sont capables de l'inhiber in vitro, mais la forte sélectivité SGLT2 rend ce mécanisme improbable in vivo. (117)

## **8.10 Inflammation et stress oxydatif**

### **8.10.1 Conséquences cardiaques**

L'inflammation comme le stress oxydatif sont liés au dysfonctionnement global de l'organisme, à la progression de la pathologie rénale chez le diabétique mais sont aussi impliqués au niveau cardiaque.

En effet, l'augmentation de la prévalence de l'IC est souvent associée à des comorbidités comme la maladie rénale chronique, la diabète, l'HTA, la BPCO, le syndrome métabolique, et l'obésité. Il y'a généralement, associé à ces comorbidités, une inflammation chronique et *de facto* un stress oxydatif.

Ces 2 paramètres vont contribuer de façon cruciale au développement de l'IC ainsi que dans le remodelage délétère du cœur. (209)

### **8.10.2 Mécanismes impliqués**

On a déjà vu que les ISGLT2 diminuaient les marqueurs d'inflammation (CRP, IL-6 et TNF- $\alpha$ ) et du stress oxydant (8-iso-PGF2 $\alpha$  et 8-OHdG) et entraînent également une augmentation de l'adiponectine. Une diminution par le biais d'effets sur la glycémie, la cétonémie, l'adiposité et l'uricémie en plus d'effets plus précis comme la régulation de la voie AMPK-AKT-eNOS ou la voie NO-sGC-cGMP-PKG.

L'inflammation et le stress oxydatif étudiés plus spécifiquement dans des myocardes humains en IC étudiés in vitro met également en évidence une amélioration des marqueurs. (189,210)

Une étude portant sur une co-culture entre cellules endothéliales microvasculaires cardiaques avec cardiomyocytes, montre une amélioration de la contraction/relaxation des cardiomyocytes. L'ajout d'un médiateur pro-inflammatoire (TNF- $\alpha$ ) a eu pour conséquence de rendre cet effet non significatif. L'administration d'empagliflozine a restauré cet effet en réduisant la production de ROS mitochondriaux et l'accumulation de ROS cytoplasmiques, ce qui rétablit la production du NO endothélial et préserve la fonction contractile et relaxante des cardiomyocytes. L'ISGLT2 a inversé la dysfonction microvasculaire médiée par le TNF $\alpha$ , entraînant une meilleure disponibilité du NO.(211) Cette étude ne représente que des pistes in vitro mais soulève le rôle des ISGLT2 au niveau cardiaque sur l'inflammation.

Une autre cible importante déjà évoquée car stimulable par l'acide urique, c'est le NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3). C'est un inflammasome (complexe impliqué dans l'immunité) stimulant la production de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-1 $\beta$  (Interleukine 1 $\beta$ ). La mutation du gène codant pour cet inflammasome provoque des pathologies auto-inflammatoires (cryopyrinopathies). De plus il est également impliqué dans les complications chez les patients diabétiques.

Des chercheurs ont étudié l'influence des ISGLT2 sur cet inflammasome dans des prélèvements de macrophages de patients DT2. Ils ont été scindés en 2 groupes l'un de 35 recevant du glimepiride et l'autre de 36 recevant de l'empagliflozine . Des mesures ont été effectuées à J0 et à J30. Comme souvent, ils ont retrouvé une diminution de l'uricémie, du poids, meilleure sensibilité à l'insuline, une augmentation des corps cétoniques, une baisse de l'hémoglobine glyquée, tandis que l'autre traitement n'a pas eu d'effet significatif que sur la glycémie.

Ensuite, pour induire le NLRP3, ils ont ajouté aux macrophages isolés soit de l'ATP soit du palmitate et ensuite mesuré les taux d'IL-1 $\beta$ . Peu importe l'activateur utilisé, l'ISGLT2 a réduit

significativement les taux d'IL-1 $\beta$  contrairement au glimépiride mais la baisse reste plus marquée pour l'ISGLT2.

Des mesures ont été effectuées, la sécrétion de TNF- $\alpha$  (pro-inflammatoire favorisant l'athérosclérose) a été significativement réduite avec les SIGLT2 (et non le glimépiride).

Ils ont effectué des tests de corrélation entre activation de NLRP3 et la perte de poids pour dissocier l'effet bénéfique de la perte de poids. Et aucune corrélation significative n'a été observée entre les variations de poids et les changements dans la libération d'IL-1 $\beta$  ou de TNF- $\alpha$ .

Enfin, les niveaux d'ARNm d'IL-1 $\beta$ , de TNF- $\alpha$  et de NLRP3 ont été mesurés dans des macrophages non stimulés après 30 jours de traitement. Les transcrits codant pour IL-1 $\beta$  ont été significativement diminués après traitement par inhibiteur de SGLT2. Les niveaux d'ARNm de TNF- $\alpha$  et NLRP3 avaient tendance à diminuer sans être significatifs.

Concernant les niveaux sériques d'IL-1 $\beta$  des patients, seule une tendance à la diminution est observée sans être significative. Cela a été expliqué par le fait que ces niveaux sont souvent indétectables même dans les pathologies inflammatoires et que certains traitements des patients peuvent faire varier ces taux. (124,212)

Pour résumer, cette étude montre que chez des patients DT2 avec un risque cardiovasculaire, les ISGLT2 vont atténuer l'activation de NLRP3 et la sécrétion d'IL-1 $\beta$ . Les hypothèses mécanistiques sont résumées dans la figure 20.

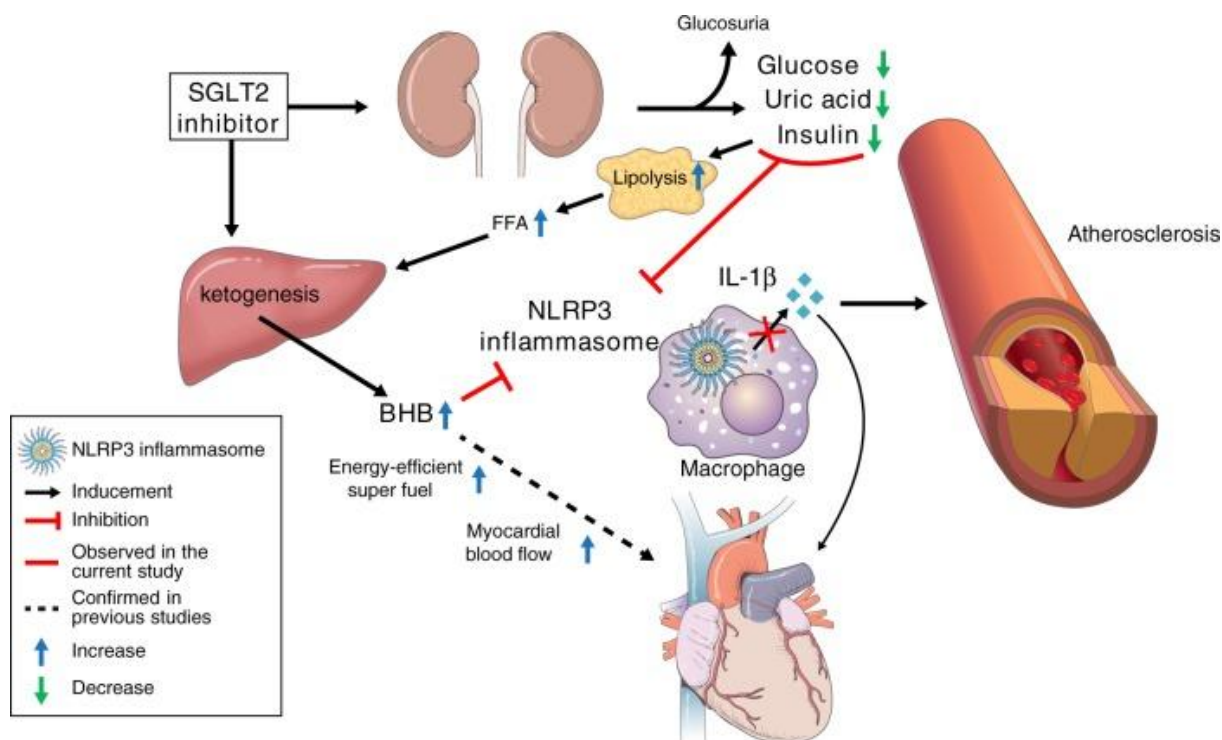


Figure 20 : Représentation des potentiels effets des ISGLT2 sur NLRP3 d'après (212)

## **8.11 Autophagie et adipokines**

### **8.11.1 Autophagie et cœur**

Au niveau rénal, les ISGLT2 induisent une modulation de l'autophagie, permettant un meilleur fonctionnement et survie cellulaire.

La diminution de l'autophagie serait liée à la diminution de l'inflammation et du stress oxydatif avec une implication de l'AMPK, de Sirtuine-1 et d'HIF, des molécules souvent analysées avec les ISGLT2. Cependant, une modulation autophagique par les ISGLT2 au niveau cardiaque est suspectée sans pour autant avoir assez de travaux à ce sujet. (191)

Pour le moment, la piste principale au niveau cardiaque, c'est que l'effet régulateur de l'empagliflozine consiste à maintenir un équilibre, plutôt qu'à simplement stimuler/inhiber. (157)

### **8.11.2 Adipokines**

Dans la partie perte de poids, il y avait une diminution de la leptine liée à l'augmentation de l'appétit. La leptine est une adipokine sécrétée par les tissus adipeux et notamment par le tissu adipeux épigastrique. En conditions physiologiques, les dépôts adipeux entourant le cœur, ont des effets locaux et systémiques mais surtout locaux dus à la proximité avec le myocarde exerçant des effets endocriniens et paracrines sur le cœur. Les molécules sécrétées exercent des rôles multiples et profonds sur la fonction cardiaque en général. L'obésité et le diabète sont associés à des troubles métaboliques et cardiovasculaires comme les dyslipidémies ou l'IC. Ainsi une perturbation du métabolisme lipidique par ces maladies peut être néfastes pour l'organisme et plus particulièrement le cœur. (189,213)

En effet, il a été établi que les adipokines sécrétées par les tissus graisseux cardiaques contribuent au remodelage lié à l'obésité, au diabète et aux pathologies cardiovasculaires. (191)

40 patients diabétiques avec une pathologie coronarienne ont été scindés en 2 groupes et traités 6 mois, l'un par traitement conventionnel et l'autre par dapagliflozine. Après 6 mois, dans le groupe ISGLT2, le poids corporel global a diminué significativement, les taux de TNF- $\alpha$  et surtout le volume de tissu adipeux épigastrique (TAE). Les variations de TAE étaient de façon positive corrélées aux changements de poids corporel et de TNF- $\alpha$ . (214)

En parallèle de cela, une analyse post hoc, sur la canagliflozine contre le glimépiride après 52 semaines de traitement sur des patients DT2 apporte des précisions. Par rapport au glimépiride, l'ISGLT2 a réduit la leptine sérique médiane de 25 % et augmenté l'adiponectine sérique médiane de 17 %. Une réduction de 22 % de l'IL-6 et une augmentation de 7 % du TNF- $\alpha$ . La perte de poids étant corrélée à la diminution de la leptine mais l'augmentation de l'adiponectine et la diminution de l'IL-6 étaient indépendantes des changements d'HbA1c, de poids ou de lipides. (215)

On a donc des ISGLT2 qui diminueraient le volume de tissu adipeux épigastrique contribuant ainsi à une diminution d'adipokines comme la leptine associée à une diminution de l'inflammation et du stress oxydatif, par conséquent lutter contre une progression de la maladie cardiovasculaire.

## **8.12 Modulations mitochondriales**

### **8.12.1 La dysfonction des mitochondries**

Dans la cardiomyopathie diabétique, il est observé une dysfonction mitochondriale caractérisée par de nombreuses altérations, il y aura plus de fission, d'autophagie, de stress oxydatif, d'apoptose, de ROS et moins de production d'ATP, de phosphorylation oxydative, une détérioration mécanique cardiaque. (157). Les troubles de la dynamique mitochondriale sont associés à une dysfonction contractile et à des lésions du myocarde contribuant à l'évolution néfaste de l'IC.

### **8.12.2 Une meilleure efficacité énergétique**

Comme vu précédemment, la production d'énergie mitochondriale est modulée. L'augmentation de l'utilisation des corps cétoniques par les mitochondries va permettre de produire plus d'ATP à moindre coût énergétique. De plus, les modulations des flux sodiques et calciques contribueront également à une amélioration de la production d'énergie mitochondriale.

### **8.12.3 Fusion et fission mitochondriale**

Des rats ont reçu un régime riche en glucose (induisant un syndrome métabolique, facteur de dysfonction cardiaque et mitochondriale) et ont été traités pendant 28 jours avec dapagliflozine, une solution témoin ou de l'insuline. Parmi les paramètres étudiés, l'un s'intéresse à la fonction mitochondriale altérée dans les cardiomyocytes de ces rats.

Dans le groupe témoin, il y a un déséquilibre du rapport Mitofusine-1 (Mfn1) / Mitofusine 2 (Mfn2) (rapport triplé dans le groupe témoin avec syndrome) qui est rétabli à un ratio normal sous dapagliflozine. Un déséquilibre de ce rapport traduit une anomalie de fusion mitochondriale, perturbant leur morphologie et fonction ( $\searrow$  production d'ATP) contribuant à la dysfonction cardiaque.

Ils ont également mesuré le niveau de Fis1, une protéine impliquée dans la fission mitochondriale. La fission permet d'éliminer les organites endommagés. Dans le groupe témoin, le niveau est légèrement mais significativement augmenté de Fis-1 chez les rats avec un syndrome métabolique mais il est normalisé par le traitement à la dapagliflozine.

La normalisation du rapport Mfn1/Mfn2 par la dapagliflozine suggère que ce traitement protège le cœur en rétablissant la dynamique mitochondriale, favorisant une meilleure production d'énergie et une diminution des dommages mitochondriaux, traduite par une normalisation de Fis1. (117,216)

#### 8.12.4 Biogenèse mitochondriale

La croissance et la division sont régulées par la voie l'AMPK, PGC-1 $\alpha$  et NRF-1, NRF2. L'activation d'AMPK augmente la transcription de PGC-1 $\alpha$  induisant la transcription de NRF-1. Il y aussi mtTFA (facteur de transcription mitochondrial A), un promoteur mitochondrial qui dépend de NRF-1, NRF2. Tous ces facteurs assurent une bonne biogenèse mitochondriale et sont inhibés à divers degrés dans le diabète. L'empagliflozine a inversé la diminution de PGC-1 $\alpha$ , NRF-1 et mtTFA dans un modèle de diabète de type 2 induit par la STZ chez des rats. (157)

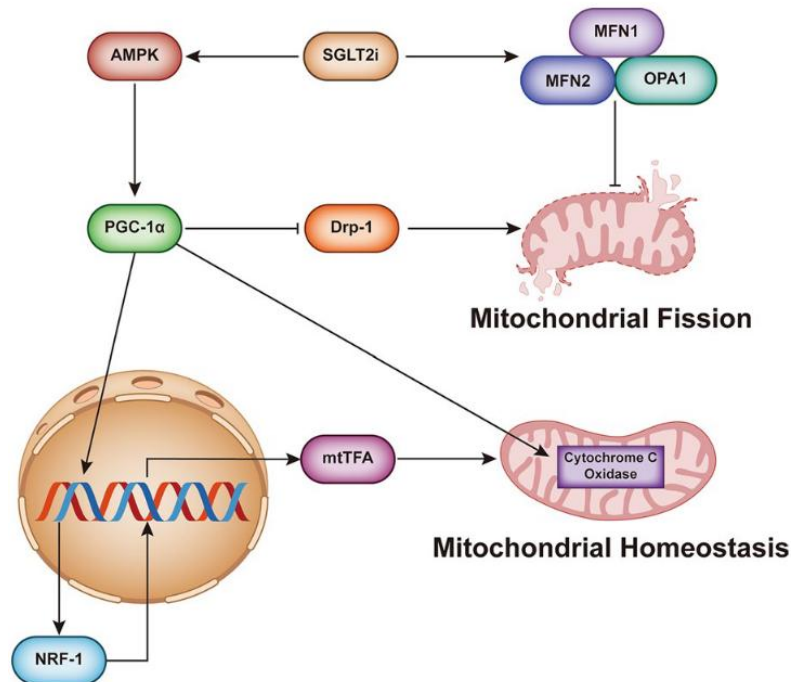


Figure 21 : Relation ISGLT2 et biogenèse mitochondriale d'après (157)

#### 8.12.5 Chaîne respiratoire mitochondriale

Les complexes mitochondriaux de la chaîne de transport d'électrons constituent la pierre angulaire pour générer le potentiel de membrane mitochondriale. Chez les patients DT2, l'activité de ces complexes diminue, ce qui est associé à une baisse de la respiration mitochondriale. Des chercheurs ont montré que certains ISGLT2 peuvent stimuler l'activité de certains complexes.

De plus, l'augmentation de l'O-GlcNAcylation (secondaire à l'hyperglycémie) réduit l'activité de plusieurs complexes. Les ISGLT2 diminueraient cette O-GlcNAcylation, améliorant ainsi la fonction mitochondriale au niveau de la chaîne respiratoire. (157)

## 8.13 Microbiote intestinal

### 8.13.1 Lien entre le microbiote et le cœur

La flore intestinale est étudiée pour de nombreuses raisons, courantes comme les diarrhées, les allergies ou les MICI, mais le cœur est également concerné par ses interactions avec l'intestin.

Des lésions de la paroi intestinale peuvent permettre le passage de bactéries dans la circulation sanguine. Leurs lipopolysaccharides (LPS) sont reconnus par les récepteurs Toll-like (TLR) du système immunitaire, ce qui provoque la libération de cytokines pro-inflammatoires.

Une étude sur des souris a identifié le LPS comme l'un des facteurs déclencheurs de l'inflammation caractérisant l'obésité et le diabète. Ils ont comparé des groupes de souris, l'un avec un régime riche en graisse et l'autre avec une administration continue SC de LPS. La glycémie et l'insulinémie à jeun, ainsi que la prise de poids globale et hépatique ont augmenté dans des proportions similaires ainsi que les marqueurs inflammatoires. Le régime riche en graisse a également augmenté la proportion de bactéries contenant un LPS. (217)

Certains métabolites bactériens contribuent à la fibrose cardiaque, l'IC, les troubles métaboliques et les altérations endothéliales. Ces changements pathologiques correspondent au développement de la cardiomyopathie diabétique. (157)

### 8.13.2 ISGLT2 et microbiote

En regardant 2 études sur des souris, l'une observe qu'un régime riche en graisse + metformine ont vu leur proportion d'*Akkermansia muciniphila* intestinale augmenter par rapport au régime riche en graisse seul, dans un second temps, l'administration orale de cette bactérie à des souris avec un régime riche en graisse (sans metformine) a amélioré la tolérance au glucose et atténué l'inflammation du tissu adipeux en induisant des lymphocytes T régulateurs Foxp3 (Tregs) dans le tissu adipeux viscéral. L'autre étude montre avec traitement par dapagliflozine, une augmentation de la présence d'*Akkermansia muciniphila* dans le microbiote intestinal. Ces études permettent d'associer la dapagliflozine à des modifications du microbiote intestinale bénéfiques sur des facteurs néfastes pour le cœur. (157,218,219).

De plus, cette bactérie a été associée sur des souris déficientes en apolipoprotéine E (modèle d'étude cardiovasculaire donnant des souris avec une hypercholestérolémie sévère et développant de plaques d'athérosclérose) à une diminution des lésions athéroscléreuses en améliorant l'inflammation induite par l'endotoxémie métabolique, grâce à la restauration de la barrière intestinale. (220)

D'autres travaux sur la luseogliflozine ont montré une augmentation de plusieurs genres bactériens, produisant des acides gras à chaîne courte (AGCC). Ces AGCC renforcent la barrière intestinale empêchant l'entrée des endotoxines et des LPS dans l'organisme.

L'empagliflozine a aussi été associée à une diminution de bactéries nocives comme les *Escherichia* et *Shigella*.

Le SGLT1 est prédominant au niveau intestinal. Il est hypothétiquement suggéré que son inhibition par la canagliflozine (inhibiteur SGLT1/2) augmente l'apport en glucose dans les parties plus distales de l'intestin, pouvant ainsi modifier la composition du microbiote. (157)

Pour résumer, ces prémices de travaux sur le lien ISGLT2/microbiote laissent penser qu'une partie des bénéfices cardio-rénaux peuvent être en partie due à des modifications du microbiote vers des bactéries anti inflammatoires et bénéfiques pour l'intégrité de la barrière intestinale.

## 8.14 ISGLT2 et mort cellulaire

Le diabète de type 2 favorise la mort cellulaire programmée dans le myocarde, entraînant notamment l'insuffisance cardiaque, une baisse de la contractilité et d'autres conséquences.

### 8.14.1 Apoptose myocardique

L'apoptose définit une mort cellulaire programmée « silencieuse », elle n'a pas de caractère pro-inflammatoire, c'est un mécanisme physiologique déclenché par le stress cellulaire, les dommages à l'ADN, l'absence de facteurs de survie...C'est une mort cellulaire propre. Cette mort implique les caspases (enzymes protéolytiques) 3, 6 et 7.

Une étude sur des rats a évalué l'impact de l'empagliflozine et du liraglutide sur les marqueurs d'apoptose. Voici un tableau résumant les paramètres étudiés du groupe témoin diabétique (rat avec fibrose cardiaque) contre le groupe DT (rat avec fibrose cardiaque et DT) et le groupe empagliflozine (rat avec fibrose cardiaque et DT traités). Toutes les modifications observées sont significatives (Tableau XIX).

*Tableau XIX : XIX Comparaison de paramètres apoptotiques avec de l'empagliflozine  
Les flèches représentent des statistiques significatives (221)*

| <u>Paramètre</u>            | <u>Contrôle et DT</u> | <u>DT et Empa</u> |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------|
| Niveaux pERK1/2             | ↗                     | ↘                 |
| Rapport pSTAT3/STAT3        | ↘                     | ↗                 |
| Taux d'apoptose (caspase 3) | ↗                     | ↘                 |
| Taux de fibrose de la zone  | ↗ (x2,5)              | ↘                 |

#### Interprétation :

- pERK1/2 → ERK phosphorylé stimule l'expression du gène pro-apoptotique Bax → l'ISGLT2 va diminuer l'expression de bax → anti apoptotique

- Bax favorise la perméabilité de la membrane externe des mitochondries, entraînant la libération de facteurs pro-apoptotiques, tels que le cytochrome c activant les caspases.
- pSTAT3/STAT3 → STAT3 phosphorylé permet de up-réguler la protéine anti-apoptotique Bcl-2 → l'ISGLT2 stimule l'expression de Bcl-2 → anti apoptotique.
  - Bcl-2 empêche la libération du cytochrome c
- Taux d'apoptose → diminution des niveaux d'apoptose, donc de la caspase 3 → anti apoptotique.
- Taux de fibrose → diminution sous ISGLT2.

L'inhibition de la voie ERK1/2 et la stimulation de la voie STAT3 par les SGLT2i permettent de réduire l'apoptose des cardiomyocytes. (221)

Sur ces paramètres, le liraglutide, a présenté de meilleurs résultats.

Pour conclure, l'ISGLT2 a pu démontrer chez le rat une amélioration des facteurs pro et anti-apoptotiques au niveau cardiaque en plus des propriétés antifibrotiques, favorisant ainsi la survie des cellules cardiaques et la bonne fonction du cœur.

#### **8.14.2 Pyroptose myocardique**

La pyroptose définit aussi la mort cellulaire mais qui est déclenchée par des phénomènes inflammatoires (inflammasome) ou infectieux (LPS, pathogènes), elle favorise l'inflammation, c'est une mort cellulaire bruyante. Cette mort implique les caspases 1, 4, 5, 11.

##### **Voie conduisant à la pyroptose :**

L'activation des TLR et de NF- $\kappa$ B entraîne une augmentation de NLRP3 inactif, pro-IL-1 $\beta$  et pro-IL-18 donc de l'inflammation. L'oligomérisation de NLRP3 inactif, d'ASC (protéine associée à l'apoptose contenant un domaine CARD) et de procaspase-1 vont former l'inflammasome et catalyser la conversion de la procaspase-1 en caspase-1 provoquant la pyroptose.

Dans une autre voie, la phosphorylation d'AMPK va inhiber NLRP3 et ASC donc la formation de la caspase-1.

##### **ISGLT2 et voie AMPK/NLRP3/ASC :**

Les ISGLT2 inhiberaient la caspase-1 via la voie AMPK/NLRP3/ASC. Une étude a été réalisée sur des souris DT2 (BTBR) et de souris sauvages (WT) recevant pendant 8 semaines une solution témoin ou de la dapagliflozine. Des cardiofibroblastes issus de cœurs de souris sauvages et BTBR ont été incubés avec de la Dapa et exposés à du LPS.

Une première observation, les groupes WT solution témoin et WT dapagliflozine n'ont montré aucune augmentation significative de l'expression des ARNm de NLRP3, ASC, IL-1 $\beta$ , caspase-1, IL-6 et TNF- $\alpha$  dans les cardiomyocytes.

Une seconde observation est que l'expression des ARNm de NLRP3, ASC, IL-1 $\beta$  et caspase-1 dans les cardiomyocytes des souris BTBR sans dapagliflozine a été augmentée de façon significative.

Enfin, chez les souris BTBR traitées par dapagliflozine, l'expression de ces ARNm a été significativement réduite.

Les chercheurs ont examiné l'expression de pAMPK. En administrant des LPS qui vont augmenter l'expression des ARNm de NLRP3 et de la caspase-1, tout en diminuant le rapport pAMPK/AMPK total dans les fibroblastes cardiaques, aussi bien chez les souris sauvages que chez les BTBR. Cependant, le traitement de ces cellules avec de la dapagliflozine a atténué les modifications de l'expression des ARNm de NLRP3 et de caspase-1, ainsi que la diminution du rapport pAMPK/AMPK total induite par le LPS, dans les deux types de souris, suggérant que l'effet des SGLT2i est lié à l'action d'AMPK.

Pour résumer, les SGLT2i contribuent à réduire la pyroptose via la voie AMPK/NLRP3/ASC, comme résumé dans la figure 22. (222)

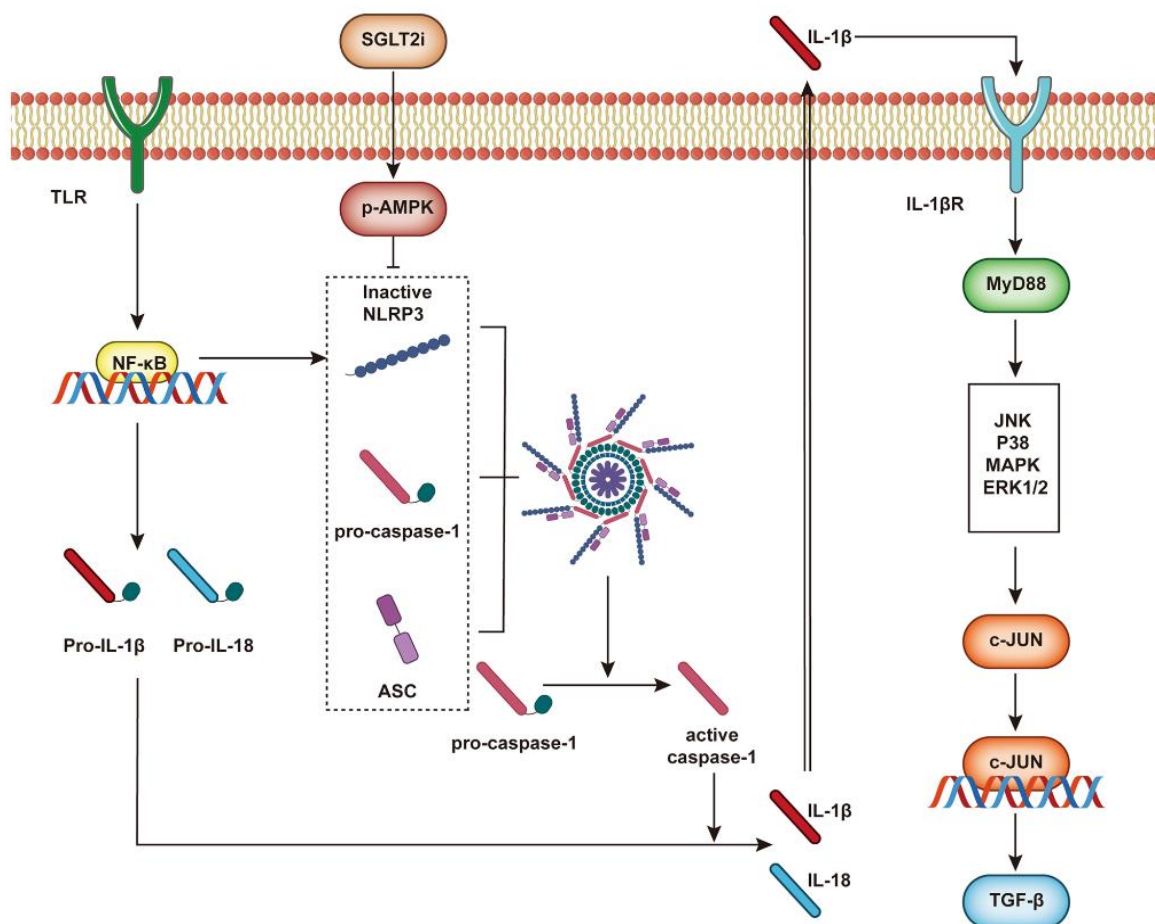


Figure 22 : Mécanisme anti pyroptose des ISGLT2 d'après (222)

## **8.15 Stress du réticulum endoplasmique (SRE)**

Évoqué plus haut, le dérèglement calcique provoquant un stress pour le RE et donc à son dérèglement, il y a aussi l'accumulation de protéines mal ou non repliées qui induisent ce stress. Une réponse aux protéines mal repliées sera initiée (UPR) et mènera à l'apoptose. Il existe une corrélation établie entre le diabète et le stress du RE.

### **8.15.1 Réponse aux protéines mal repliées (UPR)**

Cette réponse va engager 3 protéines transductives :

- PERK (Kinase similaire à PKR du RE).
- ATF6 (Facteur de transcription activateur 6).
- IRE1 $\alpha$  (Enzyme 1 requérante d'inositol  $\alpha$ ).

Ces protéines sont liées à la protéine chaperonne GRP78 qui va se détacher lorsque des protéines seront mal repliées, activant les 3 voies associées

SIRT1 (régulateur de l'information silencieuse de type 1) est une protéine clé qui peut inhiber ces trois protéines transductrices et donc les trois voies de l'UPR, c'est une molécule protectrice pour le cœur, protégeant celui-ci du stress du RE et des lésions de l'IC.

La voie PERK, à travers différents messagers, va activer le facteur de transcription CHOP, qui réprime Bcl-2, Bcl-XL et Mcl-1, stimule Bim, Bak et Bax, et également TRIB3, inhibant AKT chargé d'inhiber les caspases 9 et 3, conduisant ainsi à la mort cellulaire.

### **8.15.2 ISGLT2 et réponse aux protéines mal repliées (UPR)**

Une expérience sur des souris impliquant 3 groupes, l'un témoin (sans chirurgie ni traitement), un autre avec une chirurgie induisant de l'IC mais sans traitement (TAC) et un autre TAC mais avec dapagliflozine (TAC + Dapa) a étudié le lien entre UPR et ISGLT2 après 4 semaines de traitement.

Dans un premier temps in vivo, le groupe Dapa a eu une meilleure survivabilité, fonction cardiaque, moins d'hypertrophie, moins de myofibroblastes et de fibrose.

Dans un second temps, des cellules de cardiomyocytes sont traitées par angiotensine II (induction hypertrophie, apoptose et fibrose) et/ou thapsigargine (activation du stress du RE) et/ou traité par dapagliflozine puis divers paramètres sont étudiés in vitro.

Dans le groupe AngII + Dapa par rapport au groupe AngII, il y a une diminution significative du taux de phosphorylation de PERK et, plus en aval des taux d'EIF2 $\alpha$ , d'ATF4 et de CHOP en plus d'une baisse de GRP78. L'augmentation de l'expression de SIRT1 est significative.

Pour le groupe AngII + Inhibiteur de SIRT1 (EX527), le taux de phosphorylation de PERK, d'EIF2 $\alpha$ , d'ATF4 et de CHOP ont significativement augmentés par rapport au groupe AngII. L'Expression de SIRT1 est réduite.

Pour résumer, les ISLGT2 pourraient stimuler SIRT1 et ainsi inhiber le processus d'UPR, responsable en partie du stress du réticulum endoplasmique dans l'IC, lequel conduit à des effets cardiaques néfastes. Voici un schéma récapitulatif (Figure 23). (157)



## 9 La protection de l'axe cardio rénale

### 9.1 Lien cœur et rein

Les ISGLT2 sont des molécules initialement développées pour le diabète de type 2 avant d'avoir obtenu des AMM pour d'autres indications. En effet, le diabète, caractérisé par son hyperglycémie chronique va à long terme être néfaste pour les reins avec apparition de microalbuminurie, de protéinurie, une baisse du DFG et une IRC caractérisant la maladie rénale diabétique. Le diabète est aussi toxique pour le cœur, avec des complications macro-angiopathiques (AVC, IDM, AOMI) mais également vers la cardiomyopathie diabétique conduisant vers l'insuffisance cardiaque. En plus de cela, le DT2 n'est pas souvent isolé, les patients présentent fréquemment des facteurs de risque comme l'HTA, du tabagisme, des dyslipidémies, du surpoids ou obésité.

Pour aggraver le tout, la maladie rénale et l'IC sont liées de façon physiopathologique, la diminution de la fonction rénale est associée à une augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque et cela surtout chez les patients diabétiques.

La pathologie rénale s'installant, la rétention volumique se développe favorisant l'évolution vers l'IC et son aggravation. Un cœur en IC va entraîner une baisse de la PA moyenne et augmentation de la pression veineuse centrale, réduisant la perfusion rénale, la détériorant encore plus, formant ainsi un cercle cardio-rénal vicieux.

Ce processus va stimuler de nombreuses cytokines, de marqueurs inflammatoires et de médiateurs neuro-hormonaux aggravant les fonctions des organes.

Comme vu dans les parties précédentes, les ISGLT2 vont avoir des effets bénéfiques sur le DT2, le cœur et le rein permettant de stopper ce cercle vicieux et ainsi protéger ces deux organes. La difficulté mécanistique réside dans les liens multiples et étroits entre eux. (122)

## 9.2 Schéma global et récapitulatif de la protection cardio-rénale

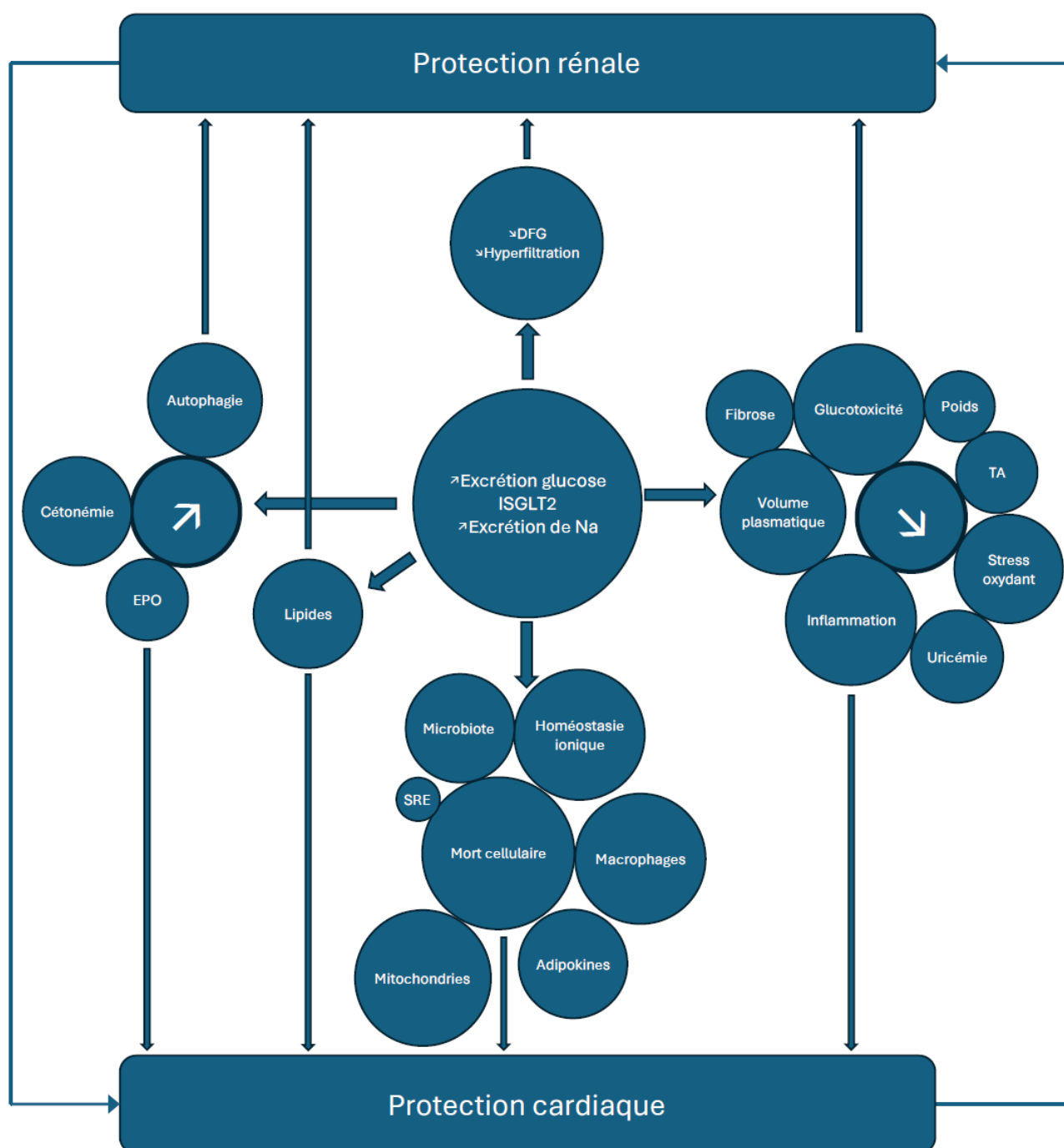


Figure 24 : Synthèse globale des effets protecteurs des ISGLT2

### 9.3 Tableau récapitulatif détaillé

Voici un tableau résumant les mécanismes impliqués dans la protection cardio-rénale (Tableau XX).

*Tableau XX : Mécanismes impliqués dans la protection cardio-rénale par les ISGLT2*

| <u>Paramètre influencé</u>     | <u>Effets</u>                                                      | <u>Mécanismes</u>                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Natriurèse                     | ↗ élimination de Na                                                | Inhibition SGLT2 et NHE3                                                                                                                                                                                      |
| Hyperfiltration                | ↘ Hyperfiltration et DFG                                           | ↗ [NaCl] et [K] au niveau de la macule densa → rétrocontrôle tubuloglomérulaire → ↘ Pression dans les capillaires<br>↗ volume de liquide au néphron distal → ↗ pression hydrostatique de la capsule de Bowman |
| Autophagie                     | ↗ Autophagie                                                       | Inhibition mTORC1                                                                                                                                                                                             |
| Cétonémie                      | ↗ légère mais persistante des corps cétoniques                     | Induction d'un switch métabolique ou d'un état énergétique d'économie d'oxygène                                                                                                                               |
| EPO                            | ↗ EPO, hématocrite                                                 | Modification oxiques → ↗ HIF → ↗ EPO → ↗ GR → ↗ oxygénation                                                                                                                                                   |
| Lipides                        | ↗ LDL-c mais avec ↘ des sous types les plus athérogènes et ↗ HDL-c | Cf figure 14                                                                                                                                                                                                  |
| Fibrose                        | ↘ fibrose rénale et cardiaque                                      | Régulation STAT1/TGF-β1<br>Régulation STAT3 → polarisation macrophages M2                                                                                                                                     |
| Glucotoxicité                  | ↘ glycémie                                                         | ↘ glycation des protéines                                                                                                                                                                                     |
| Poids                          | ↘ poids avec ↘ tissu adipeux viscéral, sous-cutané et épigardique  | ↗ glucagon ↘ insuliniémie + ↗ catécholamines → lipolyse<br>↗ glucosurie<br>↘ leptine<br>Cf figure 14                                                                                                          |
| TA                             | ↘ pression artérielle                                              | ↘ volume plasmatique<br>↘ SNS<br>Amélioration rigidité artérielle                                                                                                                                             |
| Stress oxydant<br>Inflammation | ↘ globale des marqueurs                                            | Très multifactoriel, avec une : ↘ glycémie, ↗ cétonémie, ↘ poids, ↘ uricémie, ↘ insuliniémie<br>↗ aCAT, aSOD<br>↗ voie AMPK-AKT-eNOS<br>↘ NOX4 et iNOS<br>↘ NLRP3<br>↗ NO-sGC-cGMP-PKG                        |
| Uricémie                       | ↘ uricémie                                                         | Modulation URAT1 et GLUT9                                                                                                                                                                                     |
| Volume plasmatique             | ↘ volume plasmatique                                               | ↗ [Na] et [Glucose] dans la lumière tubulaire → attirance d'eau → ↗ diurèse osmotique                                                                                                                         |

|                     |                                     |                                                                                                                      |
|---------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Homéostasie ionique | Modulation ioniques bénéfiques      | ↘ NHE1<br>↘ Courant sodique tardif (NCX, Canaux NaV1.5)<br>Inhibition CaMKII                                         |
| Macrophage          | Modulations macrophagiques          | Régulation STAT3 → polarisation macrophages M2<br>↘ marqueurs inflammatoires macrophagiques                          |
| Adipokines          | ↘ leptine                           | ↘ TAE                                                                                                                |
| Microbiote          | ↗ d'Akkermansia muciniphila         | ↗ apport en sucre de l'intestin plus en aval                                                                         |
| SRE                 | ↘ stress du réticulum endoplasmique | ↗ SIRT1                                                                                                              |
| Mort cellulaire     | ↘ apoptose                          | ↗ ERK1/2 via STAT3                                                                                                   |
|                     | ↘ Pyroptose                         | ↗ AMPK/NLRP3/ASC                                                                                                     |
| Mitochondries       | ↗ fonction mitochondriale           | Régulation fusion/fission via Mfn-1/Mfn-2 et Fis-1<br>↗ AMPK → ↗ biogenèse<br>↗ activité des complexes respiratoires |

Dans les travaux présentés, les effets sur l'inflammation et le stress oxydant sont presque systématiquement retrouvés, ils influent sur la majorité des paramètres étudiés. Au vu des résultats sur le sujet, les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires des ISGLT2 auraient même un effet central sur les bénéfices/effets observés.

## 10 Conclusion

Cet état de l'art avait pour objectif de rassembler et analyser les connaissances actuelles sur les mécanismes d'action pharmacologiques des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), dans le diabète mais aussi en intégrant les effets rénaux et cardiaques. Les données actuelles montrent que leur effet principal repose sur l'inhibition sélective du SGLT2 au niveau du tube contourné proximal, entraînant une glycosurie et diminution de la glycémie. En plus de réduire la glycémie et d'équilibrer le diabète de type 2, les données montrent une réduction spectaculaire de la morbi/mortalité chez les patients insuffisants cardiaques.

Ces résultats ont conduit à une réévaluation de la place thérapeutique de cette classe, plus que pour le diabète, ils sont prescrits en prenant en compte l'hémoglobine glyquée mais aussi le risque de maladie rénale ou cardiovasculaire, les incluant ainsi dans la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque.

Cependant, au-delà de l'inhibition du SGLT2, la recherche scientifique contribue à identifier les mécanismes sous-jacents des gliflozines. La protection rénale est aujourd'hui bien documentée, comme la correction de l'hyperfiltration rénale avec l'excrétion d'ions et de liquide affluant au niveau de la macula densa, conduisant à un rétrocontrôle tubuloglomérulaire réduisant la pression dans les capillaires glomérulaires, et donc le débit de filtration glomérulaire.

La protection cardiaque attribuée aux SGLT2 est comparable aux effets des traitements existants, sachant que SGLT2 n'est pas exprimé dans les cardiomyocytes. L'homéostasie ionique, la polarisation des macrophages, l'impact sur le microbiote, la diminution de stress du réticulum endoplasmique sont des mécanismes semblant contribuer à ces bénéfices.

Les perspectives de recherche portent désormais sur la compréhension fine de ces mécanismes et de leurs interactions, en particulier chez les non diabétiques. Des incertitudes demeurent, à savoir si les effets sont de classe ou inhérents à des molécules, s'ils peuvent être bénéfiques dans d'autres pathologies comme les hyperuricémies, les dyslipidémies ou encore la maladie cardiaque athéroscléreuse mais enfin et surtout si ces effets persistent sur le long-terme.

Pour conclure, l'étude des mécanismes d'action des SGLT2 illustre l'évolution de la pharmacologie moderne, qui tend désormais à considérer le rein et le cœur comme les deux faces d'une même pièce.

## **Références bibliographiques :**

1. RCP Invokana [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/invokana-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/invokana-epar-product-information_fr.pdf)
2. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 mai 2025]. INVOKANA (canagliflozine). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2984655/fr/invokana-canagliflozine](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984655/fr/invokana-canagliflozine)
3. RCP Vokanamet.pdf [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170420137461/anx\\_137461\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170420137461/anx_137461_fr.pdf)
4. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 mai 2025]. VOKANAMET (canagliflozine/metformine). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2984657/en/vokanamet-canagliflozine/metformine](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984657/en/vokanamet-canagliflozine/metformine)
5. RCP Forxiga [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_fr.pdf)
6. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 mai 2025]. FORXIGA (dapagliflozine). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2984329/fr/forxiga-dapagliflozine](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984329/fr/forxiga-dapagliflozine)
7. RCP Xigduo [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/xigduo-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/xigduo-epar-product-information_fr.pdf)
8. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 mai 2025]. XIGDUO (metformine/dapagliflozine). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2984318/fr/xigduo-metformine/dapagliflozine](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984318/fr/xigduo-metformine/dapagliflozine)
9. RCP Jardiance [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/jardiance-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_fr.pdf)
10. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 mai 2025]. JARDIANCE (empagliflozine) - Diabète de type 2 chez les enfants âgés de 10 ans et plus. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3518844/fr/jardiance-empagliflozine-diabete-de-type-2-chez-les-enfants-ages-de-10-ans-et-plus](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3518844/fr/jardiance-empagliflozine-diabete-de-type-2-chez-les-enfants-ages-de-10-ans-et-plus)
11. RCP Synjardy [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/synjardy-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/synjardy-epar-product-information_fr.pdf)
12. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 mai 2025]. SYNJARDY (empagliflozine/metformine). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3219547/fr/synjardy-empagliflozine/-metformine](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3219547/fr/synjardy-empagliflozine/-metformine)

13. RCP Glyxambi [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152090/anx\\_152090\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152090/anx_152090_fr.pdf)
14. RCP Steglatro [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210709152259/anx\\_152259\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210709152259/anx_152259_fr.pdf)
15. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 mai 2025]. STEGLATRO (ertugliflozine). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2913810/fr/steglatro-ertugliflozine](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2913810/fr/steglatro-ertugliflozine)
16. RCP Segluromet [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/segluromet-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/segluromet-epar-product-information_fr.pdf)
17. RCP Steglujan [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180323140259/anx\\_140259\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180323140259/anx_140259_fr.pdf)
18. FDA Inpefa [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/216203s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216203s000lbl.pdf)
19. RCP Zynquista [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190426144497/anx\\_144497\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190426144497/anx_144497_fr.pdf)
20. Hatanaka Y. Launch of Suglat Tablets, a Selective SGLT2 Inhibitor for Treatment of Type 2 Diabetes.
21. Luseogliflozin an overview [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/luseogliflozin>
22. Poole RM, Prossler JE. Tofogliflozin: first global approval. *Drugs*. juin 2014;74(8):939-44. doi:10.1007/s40265-014-0229-1 PubMed PMID: 24848755.
23. Markham A. Remogliflozin: First Global Approval. *Drugs*. juill 2019;79(10):1157-61. doi:10.1007/s40265-019-01150-9 PubMed PMID: 31201711.
24. @Elanco [Internet]. [cité 14 mai 2025]. FDA Bexacat. Disponible sur: <https://www.elanco.com/en-us/news/elanco-announces-fda-approval-of-bexacat>
25. Senvelgo for cats [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: [https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Fachmeldungen/05\\_tierarzneimittel/EN/2024/2024\\_08\\_08\\_Fa\\_Senvelgo\\_eng.html?nn=10418114](https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Fachmeldungen/05_tierarzneimittel/EN/2024/2024_08_08_Fa_Senvelgo_eng.html?nn=10418114)
26. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2 [Internet]. [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/strategie\\_therapeutique\\_du\\_patient\\_vivant\\_avec\\_un\\_diabete\\_de\\_type\\_2\\_-\\_fiche\\_de\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/strategie_therapeutique_du_patient_vivant_avec_un_diabete_de_type_2_-_fiche_de_synthese.pdf)

27. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 mai 2025]. SEGLUROMET (ertugliflozine/metformine). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3197871/fr/segluromet-ertugliflozine/-metformine](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3197871/fr/segluromet-ertugliflozine/-metformine)
28. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 mai 2025]. STEGLUJAN (ertugliflozine/sitagliptine). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982815/fr/steglujan-ertugliflozine/-sitagliptine](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982815/fr/steglujan-ertugliflozine/-sitagliptine)
29. Ndefo UA, Anidiobi NO, Basheer E, Eaton AT. Empagliflozin (Jardiance): A Novel SGLT2 Inhibitor for the Treatment of Type-2 Diabetes. *Pharm Ther.* juin 2015;40(6):364-8. PubMed PMID: 26045645; PubMed Central PMCID: PMC4450666.
30. Troubles hépato-biliaires des gliflozines [Internet]. [cité 15 mai 2025]. Disponible sur: [https://www.theriaque.org/apps/monographie/view/eff\\_cli\\_th.php?type=SP&id=6191&organe=A4&nature=&classe=](https://www.theriaque.org/apps/monographie/view/eff_cli_th.php?type=SP&id=6191&organe=A4&nature=&classe=)
31. Alkabbani W, Zongo A, Minhas-Sandhu JK, Eurich DT, Shah BR, Alsabbagh MhdW, et al. Five comparative cohorts to assess the risk of genital tract infections associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors initiation in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2022;39(8):e14858. doi:10.1111/dme.14858
32. Xu B, Li S, Kang B, Zhou J. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. *Cardiovasc Diabetol.* 25 mai 2022;21:83. doi:10.1186/s12933-022-01512-w PubMed PMID: 35614469; PubMed Central PMCID: PMC9134641.
33. ANSM [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
34. intracto. Centre Antipoisons Belge [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Prise en charge des intoxications aiguës: principes généraux. Disponible sur: <https://www.centreantipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/prise-en-charge-des-intoxications>
35. Inserm, données sur le diabète de Type 2. Inserm [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/>
36. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2)
37. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 16 mai 2025]. Recommandations Diabète de type 2. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-2-1440.html>
38. Haute autorité de santé, Stratégie du DT2 [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024->

06/strategie\_therapeutique\_du\_patient\_vivant\_avec\_un\_diabete\_de\_type\_2\_-\_recommandations.pdf

39. Ferrannini G, Savarese G, Cosentino F. SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus. *Heart Fail Clin*. 1 oct 2022;SGLT-2 Inhibitors18(4):551-9. doi:10.1016/j.hfc.2022.03.009
40. Gliflozines chez les personnes âgées [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Disponible sur: [https://www.omedit-centre.fr/medias/Gliflozines\\_Personne-agee.pdf](https://www.omedit-centre.fr/medias/Gliflozines_Personne-agee.pdf)
41. ANSM [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Information de sécurité sur la dapagliflozine et l'empagliflozine. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/forxiga-r-10-mg-dapagliflozine-xigduo-r-dapagliflozine-metformine-recommandations-pour-prevenir-les-risques-dacidocetose-diabetique-et-de-gangrene-de-fournier-fasciite-necrosante-perineale>
42. Hussain M, Elahi A, Iqbal J, Ghafoor M, Rehman H, Akhtar S. Comparison of Efficacy and Safety Profile of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors as Add-On Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. *Cureus*. 3 avr 2021. doi:10.7759/cureus.14268
43. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. avr 2013;15(4):372-82. doi:10.1111/dom.12054 PubMed PMID: 23279307; PubMed Central PMCID: PMC3593184.
44. Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, Pastore I, Plebani L, Lunati ME, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. *Pharmacol Res*. 1 sept 2021;171:105782. doi:10.1016/j.phrs.2021.105782
45. Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. *Molecules*. 28 nov 2021;26(23):7213. doi:10.3390/molecules26237213 PubMed PMID: 34885795; PubMed Central PMCID: PMC8659196.
46. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Insuffisance cardiaque (IC) - Troubles cardiaques et vasculaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/insuffisance-cardiaque/insuffisance-cardiaque-ic>
47. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state of the art review. *Diabetologia*. 1 oct 2018;61(10):2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7
48. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 21 sept 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368

49. Traitement de l'insuffisance cardiaque | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 23 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/insuffisance-cardiaque/traitement>
50. Stratégie insuffisance cardiaque, hôpitaux universitaires de Genève [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Disponible sur: [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/2022-09/strategie\\_insuffisance\\_cardiaque\\_final\\_2.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/2022-09/strategie_insuffisance_cardiaque_final_2.pdf)
51. VIDAL [Internet]. 2022 [cité 16 mai 2025]. Recommandations Insuffisance cardiaque chronique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/insuffisance-cardiaque-chronique-1584.html>
52. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 mai 2025]. FORXIGA (dapagliflozine propanediol monohydraté). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3263915/fr/forxiga-dapagliflozine-propanediol-monohydrate](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263915/fr/forxiga-dapagliflozine-propanediol-monohydrate)
53. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 mai 2025]. JARDIANCE (ICC) (empagliflozine). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3315443/fr/jardiance-icc-empagliflozine](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3315443/fr/jardiance-icc-empagliflozine)
54. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 mai 2025]. FORXIGA (dapagliflozine) - Insuffisance cardiaque chronique (FEVG). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3473435/fr/forxiga-dapagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-fevg](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3473435/fr/forxiga-dapagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-fevg)
55. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 mai 2025]. JARDIANCE (empagliflozine) - Insuffisance cardiaque chronique symptomatique. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3352200/fr/jardiance-empagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-symptomatique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352200/fr/jardiance-empagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-symptomatique)
56. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction | New England Journal of Medicine [Internet]. [cité 30 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107038>
57. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, Boer RA de, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 21 sept 2022;387(12):1089-98. doi:10.1056/NEJMoa2206286
58. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 1 oct 2023;44(37):3627-39. doi:10.1093/eurheartj/ehad195
59. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 7 oct 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190

60. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 21 nov 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
61. MSD la maladie rénale chronique [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Maladie rénale chronique - Troubles génito-urinaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-génito-urinaires/maladie-rénale-chronique/maladie-rénale-chronique>
62. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l’adulte (MRC). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3288950/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mrc](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288950/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mrc)
63. Nathalie P. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l’adulte (MRC). 2021.
64. Renoprotective Effects of SGLT2 Inhibitors - PMC [Internet]. [cité 2 mai 2025]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9558099/>
65. Intérêt de la dapagliflozine dans la MRC [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2023/09/Poster-sfpc-glifozines-Aout-2023.pdf>
66. Fiche pratique du bon usage des iSGLT2 en néphrologie. [Internet]. [cité 16 mai 2025]. Disponible sur: [https://www.sfndt.org/sites/www.sfndt.org/files/medias/documents/FICHE%20PRATIQUE\\_DU%20BON%20USAGE%20DES%20INHIBITEURS%20DES%20SGLT2%20EN%20NEPHROLOGIE%20CLINIQUE\\_VDEF.pdf](https://www.sfndt.org/sites/www.sfndt.org/files/medias/documents/FICHE%20PRATIQUE_DU%20BON%20USAGE%20DES%20INHIBITEURS%20DES%20SGLT2%20EN%20NEPHROLOGIE%20CLINIQUE_VDEF.pdf)
67. Drs. Herrington and Staplin and Drs. Landray, Baigent, and Haynes. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 11 janv 2023;388(2):117-27. doi:10.1056/NEJMoa2204233
68. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 mai 2025]. JARDIANCE (empagliflozine) - Maladie rénale chronique. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3497011/fr/jardiance-empagliflozine-maladie-renale-chronique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3497011/fr/jardiance-empagliflozine-maladie-renale-chronique)
69. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 7 oct 2020;383(15):1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816
70. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 mai 2025]. FORXIGA (dapagliflozine) - maladie rénale chronique. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3305327/fr/forxiga-dapagliflozine-maladie-renale-chronique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305327/fr/forxiga-dapagliflozine-maladie-renale-chronique)
71. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 13 juin 2019;380(24):2295-306. doi:10.1056/NEJMoa1811744

72. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 mai 2025]. INVOKANA (canagliflozine). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3218337/fr/invokana-canagliflozine](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3218337/fr/invokana-canagliflozine)
73. Engström A, Söderling J, Hviid A, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Wintzell V, et al. Comparative cardiovascular and renal effectiveness of empagliflozin and dapagliflozin: Scandinavian cohort study. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother*. 1 août 2024;10(5):432-43. doi:10.1093/ehjcvp/pvae045
74. Anan G, Hirose T, Kikuchi D, Takahashi C, Endo A, Ito H, et al. Inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 suppresses renal stone formation. *Pharmacol Res*. déc 2022;186:106524. doi:10.1016/j.phrs.2022.106524 PubMed PMID: 36349594.
75. Balasubramanian P, Wanner C, Ferreira JP, Ofstad AP, Elsaesser A, Zinman B, et al. Empagliflozin and Decreased Risk of Nephrolithiasis: A Potential New Role for SGLT2 Inhibition? *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juill 2022;107(7):e3003-7. doi:10.1210/clinem/dgac154
76. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 17 mai 2025]. Infarctus du myocarde - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/apres-infarctus-myocarde.html>
77. James S, Erlinge D, Storey RF, McGuire DK, de Belder M, Eriksson N, et al. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evid*. 23 janv 2024;3(2):EVIDoA2300286. doi:10.1056/EVIDoA2300286
78. Dayem KA, Younis O, Zarif B, Attia S, AbdelSalam A. Impact of dapagliflozin on cardiac function following anterior myocardial infarction in non-diabetic patients - DACAMI (a randomized controlled clinical trial). *Int J Cardiol*. 15 mai 2023;379:9-14. doi:10.1016/j.ijcard.2023.03.002 PubMed PMID: 36889650.
79. Butler J, Jones WS, Udell JA, Anker SD, Petrie MC, Harrington J, et al. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 24 avr 2024;390(16):1455-66. doi:10.1056/NEJMoa2314051
80. von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ, Pferschy PN, Benedikt M, Wallner M, et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J*. 1 nov 2022;43(41):4421-32. doi:10.1093/eurheartj/ehac494 PubMed PMID: 36036746; PubMed Central PMCID: PMC9622301.
81. Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, Mozawa K, Tara S, Tokita Y, et al. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. *Cardiovasc Diabetol*. 25 sept 2020;19(1):148. doi:10.1186/s12933-020-01127-z PubMed PMID: 32977831; PubMed Central PMCID: PMC7519555.
82. Ahmed M, Jain H, Javaid H, Ahsan A, Szilagyi S, Ahmad A, et al. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2024;7(5):e514. doi:10.1002/edm2.514

83. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis | Protein & Cell | Oxford Academic [Internet]. [cité 12 mai 2025]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/proteincell/article/13/5/336/6756543>
84. Ren B, Chen M. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on patients with essential hypertension and pre-hypertension: a meta-analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 10 déc 2022;13:20420188221142450. doi:10.1177/20420188221142450 PubMed PMID: 36533186; PubMed Central PMCID: PMC9747874.
85. HAS HTAp protocol de diagnostic [Internet]. [cité 17 mai 2025]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pnds\\_htap\\_decembre\\_2007\\_vu\\_doc.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pnds_htap_decembre_2007_vu_doc.pdf)
86. King NE, Brittain E. Emerging therapies: The potential roles SGLT2 inhibitors, GLP1 agonists, and ARNI therapy for ARNI pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. janv 2022;12(1):e12028. doi:10.1002/pul2.12028 PubMed PMID: 35506082; PubMed Central PMCID: PMC9052991.
87. Han Y, Cho YE, Ayon R, Guo R, Youssef KD, Pan M, et al. SGLT inhibitors attenuate NO-dependent vascular relaxation in the pulmonary artery but not in the coronary artery. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 1 nov 2015;309(9):L1027-36. doi:10.1152/ajplung.00167.2015 PubMed PMID: 26361875; PubMed Central PMCID: PMC4628985.
88. Chowdhury B, Luu VZ, Luu AZ, Kabir MG, Pan Y, Teoh H, et al. 56The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces mortality in experimental pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 1 oct 2019;40(Supplement\_1):ehz747.0009. doi:10.1093/eurheartj/ehz747.0009
89. Dapagliflozin Influences Ventricular Hemodynamics and Exercise-Induced Pulmonary Hypertension in Type 2 Diabetes Patients — A Randomized Controlled Trial — [Internet]. [cité 7 mai 2025]. Disponible sur: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/84/10/84\\_CJ-20-0341/\\_html/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/84/10/84_CJ-20-0341/_html/-char/en)
90. Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients With Heart Failure | Circulation [Internet]. [cité 7 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052503>
91. Miyamoto Y, Honda A, Yokose S, Nagata M, Miyamoto J. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Liver Cirrhosis Patients with Refractory Ascites: A Literature Review. *J Clin Med*. 14 mars 2023;12(6):2253. doi:10.3390/jcm12062253 PubMed PMID: 36983252; PubMed Central PMCID: PMC10056954.
92. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) · Inserm, La science pour la santé. Inserm [Internet]. [cité 17 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/syndrome-ovaires-polykystiques-sopk/>
93. Porth R, Oelerich K, Sivanandy MS. The Role of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Review. *J Clin Med*. 13 févr

2024;13(4):1056. doi:10.3390/jcm13041056 PubMed PMID: 38398368; PubMed Central PMCID: PMC10889251.

94. Cai M, Shao X, Xing F, Zhang Y, Gao X, Zeng Q, et al. Efficacy of canagliflozin versus metformin in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, open-label, noninferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* févr 2022;24(2):312-20. doi:10.1111/dom.14583 PubMed PMID: 34726324.

95. Zhang J, Xing C, Cheng X, He B. Canagliflozin combined with metformin versus metformin monotherapy for endocrine and metabolic profiles in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A single-center, open-labeled prospective randomized controlled trial. *Front Endocrinol.* 2022;13:1003238. doi:10.3389/fendo.2022.1003238 PubMed PMID: 36147577; PubMed Central PMCID: PMC9486461.

96. Javed Z, Papageorgiou M, Deshmukh H, Rigby AS, Qamar U, Abbas J, et al. Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 2019;90(6):805-13. doi:10.1111/cen.13968 PubMed PMID: 30866088.

97. Tan S, Ignatenko S, Wagner F, Dokras A, Seufert J, Zwanziger D, et al. Licogliflozin versus placebo in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, phase 2 trial. *Diabetes Obes Metab.* nov 2021;23(11):2595-9. doi:10.1111/dom.14495 PubMed PMID: 34263971.

98. Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Seidemann E, Storment J, Bellanger D. Exenatide, Dapagliflozin, or Phentermine/Topiramate Differentially Affect Metabolic Profiles in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 27 sept 2021;106(10):3019-33. doi:10.1210/clinem/dgab408 PubMed PMID: 34097062.

99. Scheen AJ. Use of SGLT2 inhibitors after bariatric/metabolic surgery: Risk/benefit balance. *Diabetes Metab.* 1 juill 2023;49(4):101453. doi:10.1016/j.diabet.2023.101453

100. Anatomie et rôle des reins | Néphrologie Lyon - Néphropôle Centre Léon Blum [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.nephrologie-lyon.com/anatomie-et-role-des-reins.html>

101. Anatomie du rein - Cancer du rein [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Anatomie-du-rein>

102. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 15 mars 2025]. Présentation des voies urinaires - Troubles rénaux et des voies urinaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-renaux-et-des-voies-urinaires/biologie-du-rein-et-des-voies-urinaires/présentation-des-voies-urinaires>

103. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Les reins. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/kidney/what-is-kidney-cancer/the-kidneys>

104. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 15 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=tube%20proximal>
105. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 15 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=tube%20proximal>
106. Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*. 2018;61(10):2087-97. doi:10.1007/s00125-018-4656-5 PubMed PMID: 30132032; PubMed Central PMCID: PMC6133168.
107. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Reins - Troubles rénaux et des voies urinaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-renaux-et-des-voies-urinaires/biologie-du-rein-et-des-voies-urinaires/reins>
108. ficheside. Néphron. Fiches IDE [Internet]. [cité 10 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.fiches-ide.fr/anatomie-physiologie/nephron/>
109. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 10 juill 2024]. Régulation acide-base - Troubles endocriniens et métaboliques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-metaboliques/regulation-et-troubles-acido-basiques/regulation-acide-base>
110. VIDAL [Internet]. [cité 27 mai 2024]. LE REIN : QU'EST-CE QUE C'EST ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/agir-pour-ma-sante/don-rein/rein.html>
111. Wallner EI, Wada J, Tramonti G, Lin S, Kanwar YS. Status of Glucose Transporters in the Mammalian Kidney and Renal Development. *Ren Fail*. 1 janv 2001;23(3-4):301-10. doi:10.1081/JDI-100104714 PubMed PMID: 11499546.
112. Sędzikowska A, Szablewski L. Human Glucose Transporters in Renal Glucose Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 16 déc 2021;22(24):13522. doi:10.3390/ijms222413522 PubMed PMID: 34948317; PubMed Central PMCID: PMC8708129.
113. Perry RJ, Shulman GI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. *J Biol Chem*. 16 oct 2020;295(42):14379-90. doi:10.1074/jbc.REV120.008387 PubMed PMID: 32796035; PubMed Central PMCID: PMC7573269.
114. Gronda E, Jessup M, Iacoviello M, Palazzuoli A, Napoli C. Glucose Metabolism in the Kidney: Neurohormonal Activation and Heart Failure Development. *J Am Heart Assoc*. déc 2020;9(23):e018889. doi:10.1161/JAHA.120.018889
115. Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA, Turk E. Surprising Versatility of Na<sup>+</sup>-Glucose Cotransporters: SLC5. *Physiology*. déc 2004;19(6):370-6. doi:10.1152/physiol.00026.2004
116. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. févr 2017;60(2):215-25.

doi:10.1007/s00125-016-4157-3 PubMed PMID: 27878313; PubMed Central PMCID: PMC5884445.

117. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, et al. An Overview of the Cardioresenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 26 mars 2022;23(7):3651. doi:10.3390/ijms23073651 PubMed PMID: 35409011; PubMed Central PMCID: PMC8998569.

118. VIDAL [Internet]. [cité 4 mars 2025]. FORXIGA 10 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/forxiga-10-mg-cp-pellic-123958.html>

119. VIDAL [Internet]. [cité 4 mars 2025]. INVOKANA 100 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/invokana-100-mg-cp-pellic-136121.html>

120. VIDAL [Internet]. [cité 4 mars 2025]. JARDIANCE 10 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/jardiance-10-mg-cp-pellic-144138.html>

121. Nagahisa T, Saisho Y. Cardioresenal Protection: Potential of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* oct 2019;10(5):1733-52. doi:10.1007/s13300-019-00680-5 PubMed PMID: 31440988; PubMed Central PMCID: PMC6778572.

122. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol.* 10 févr 2021;83:503-28. doi:10.1146/annurev-physiol-031620-095920 PubMed PMID: 33197224; PubMed Central PMCID: PMC8017904.

123. Saisho Y. SGLT2 Inhibitors: The Star in the Treatment of Type 2 Diabetes? *Diseases.* 11 mai 2020;8(2):14. doi:10.3390/diseases8020014 PubMed PMID: 32403420; PubMed Central PMCID: PMC7349723.

124. Oe Y, Vallon V. The Pathophysiological Basis of Diabetic Kidney Protection by Inhibition of SGLT2 and SGLT1. *Kidney Dial.* juin 2022;2(2):349-68. doi:10.3390/kidneydial2020032 PubMed PMID: 36380914; PubMed Central PMCID: PMC9648862.

125. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 14 mars 2025]. Lab-Test:Dosage de l'hémoglobine A1c HbA1c. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/multimedia/lab-tests/dosage-de-lhemoglobine-a1c-hba1c>

126. Mirabelli M, Chiefari E, Caroleo P, Vero R, Brunetti FS, Corigliano DM, et al. Long-Term Effectiveness and Safety of SGLT-2 Inhibitors in an Italian Cohort of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 4 nov 2019;2019:3971060. doi:10.1155/2019/3971060 PubMed PMID: 31781664; PubMed Central PMCID: PMC6875368.

127. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* mai 2014;16(5):457-66. doi:10.1111/dom.12244 PubMed PMID: 24320621.

128. Polidori D, Mari A, Ferrannini E. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 1 mai 2014;57(5):891-901. doi:10.1007/s00125-014-3196-x
129. Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, Whaley J, Thomson SC, et al. SGLT2 Mediates Glucose Reabsorption in the Early Proximal Tubule. *J Am Soc Nephrol JASN*. janv 2011;22(1):104-12. doi:10.1681/ASN.2010030246 PubMed PMID: 20616166; PubMed Central PMCID: PMC3014039.
130. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel Hypothesis to Explain Why SGLT2 Inhibitors Inhibit Only 30–50% of Filtered Glucose Load in Humans. *Diabetes*. oct 2013;62(10):3324-8. doi:10.2337/db13-0604 PubMed PMID: 24065789; PubMed Central PMCID: PMC3781482.
131. Liu J (Jim), Lee T, DeFronzo RA. Why Do SGLT2 Inhibitors Inhibit Only 30–50% of Renal Glucose Reabsorption in Humans? *Diabetes*. sept 2012;61(9):2199-204. doi:10.2337/db12-0052 PubMed PMID: 22923645; PubMed Central PMCID: PMC3425428.
132. Saisho Y. Changing the Concept of Type 2 Diabetes: Beta Cell Workload Hypothesis Revisited. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. mars 2019;19(2):121-7. doi:10.2174/1871530318666180821161825 PubMed PMID: 30173655; PubMed Central PMCID: PMC7360903.
133. Saisho Y.  $\beta$ -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 15 févr 2015;6(1):109-24. doi:10.4239/wjd.v6.i1.109 PubMed PMID: 25685282; PubMed Central PMCID: PMC4317303.
134. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 3 févr 2014;124(2):499-508. doi:10.1172/JCI72227 PubMed PMID: 24463454; PubMed Central PMCID: PMC3904627.
135. Suga T, Kikuchi O, Kobayashi M, Matsui S, Yokota-Hashimoto H, Wada E, et al. SGLT1 in pancreatic  $\alpha$  cells regulates glucagon secretion in mice, possibly explaining the distinct effects of SGLT2 inhibitors on plasma glucagon levels. *Mol Metab*. 1 janv 2019;19:1-12. doi:10.1016/j.molmet.2018.10.009
136. Kuhre RE, Ghiasi SM, Adriaenssens AE, Wewer Albrechtsen NJ, Andersen DB, Aivazidis A, et al. No direct effect of SGLT2 activity on glucagon secretion. *Diabetologia*. 1 juin 2019;62(6):1011-23. doi:10.1007/s00125-019-4849-6
137. Elouil H. Glucotoxicité et altérations de l'expression génique dans les cellules bêta pancréatiques : rôle du facteur de transcription NF $\kappa$ B et du stress du reticulum endoplasmique [Internet]. UCLouvain; 2009 [cité 3 juin 2026]. Disponible sur: <https://hdl.handle.net/2078.5/130795>
138. Kullmann S, Hummel J, Wagner R, Dannecker C, Vosseler A, Fritsche L, et al. Empagliflozin Improves Insulin Sensitivity of the Hypothalamus in Humans With Prediabetes:

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Diabetes Care*. 29 oct 2021;45(2):398-406. doi:10.2337/dc21-1136

139. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest*. 3 févr 2014;124(2):509-14. doi:10.1172/JCI70704 PubMed PMID: 24463448; PubMed Central PMCID: PMC3904617.

140. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy Balance After Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. sept 2015;38(9):1730-5. doi:10.2337/dc15-0355 PubMed PMID: 26180105; PubMed Central PMCID: PMC4542276.

141. Wang H, Yang J, Chen X, Qiu F, Li J. Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitor Monotherapy on Weight Changes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: a Bayesian Network Meta-analysis. *Clin Ther*. févr 2019;41(2):322-334.e11. doi:10.1016/j.clinthera.2019.01.001 PubMed PMID: 30711143.

142. Kurinami N, Sugiyama S, Nishimura H, Morita A, Yoshida A, Hieshima K, et al. Clinical Factors Associated with Initial Decrease in Body-Fat Percentage Induced by Add-on Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig*. 2018;38(1):19-27. doi:10.1007/s40261-017-0580-6 PubMed PMID: 29098566; PubMed Central PMCID: PMC5762773.

143. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2012;97(3):1020-31. doi:10.1210/jc.2011-2260 PubMed PMID: 22238392.

144. Yokono M, Takasu T, Hayashizaki Y, Mitsuoka K, Kihara R, Muramatsu Y, et al. SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin reduces body fat mass by increasing fatty acid oxidation in high-fat diet-induced obese rats. *Eur J Pharmacol*. 15 mars 2014;727:66-74. doi:10.1016/j.ejphar.2014.01.040 PubMed PMID: 24486393.

145. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 3 févr 2014;124(2):499-508. doi:10.1172/JCI72227 PubMed PMID: 24463454; PubMed Central PMCID: PMC3904627.

146. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*. févr 2014;16(2):159-69. doi:10.1111/dom.12189 PubMed PMID: 23906445.

147. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. févr 2017;60(2):215-25.

doi:10.1007/s00125-016-4157-3 PubMed PMID: 27878313; PubMed Central PMCID: PMC5884445.

148. Perry RJ, Rabin-Court A, Song JD, Cardone RL, Wang Y, Kibbey RG, et al. Dehydration and insulinopenia are necessary and sufficient for euglycemic ketoacidosis in SGLT2 inhibitor-treated rats. *Nat Commun.* 1 févr 2019;10(1):548. doi:10.1038/s41467-019-08466-w

149. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, Yamamoto S, Tomoyasu M, Osamura A, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. *Cardiovasc Diabetol.* 13 janv 2017;16:8. doi:10.1186/s12933-016-0491-5 PubMed PMID: 28086872; PubMed Central PMCID: PMC5237208.

150. Inagaki N, Goda M, Yokota S, Maruyama N, Iijima H. Effects of Baseline Blood Pressure and Low-Density Lipoprotein Cholesterol on Safety and Efficacy of Canagliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther.* 2015;32(11):1085-103. doi:10.1007/s12325-015-0255-8 PubMed PMID: 26530268; PubMed Central PMCID: PMC4662712.

151. Kamijo Y, Ishii H, Yamamoto T, Kobayashi K, Asano H, Miake S, et al. Potential Impact on Lipoprotein Subfractions in Type 2 Diabetes. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 1 janv 2019;12:1179551419866811. doi:10.1177/1179551419866811

152. Yale JF, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* mai 2013;15(5):463-73. doi:10.1111/dom.12090 PubMed PMID: 23464594; PubMed Central PMCID: PMC3654568.

153. Chen M bing, Wang H, Cui W yan, Xu H lan, Zheng Q han. Effect of SGLT inhibitors on weight and lipid metabolism at 24 weeks of treatment in patients with diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 12 févr 2021;100(6):e24593. doi:10.1097/MD.00000000000024593

154. Li D, Wu T, Wang T, Wei H, Wang A, Tang H, et al. Effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on risk of dyslipidemia among patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* mai 2020;29(5):582-90. doi:10.1002/pds.4985 PubMed PMID: 32124527.

155. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, Remaley AT, Neve B, Torra IP, et al. PPAR- $\alpha$  and PPAR- $\gamma$  activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med.* janv 2001;7(1):53-8. doi:10.1038/83348

156. Ji W, Zhao M, Wang M, Yan W, Liu Y, Ren S, et al. Effects of canagliflozin on weight loss in high-fat diet-induced obese mice. *PLOS ONE.* 30 juin 2017;12(6):e0179960. doi:10.1371/journal.pone.0179960

157. Huang K, Luo X, Liao B, Li G, Feng J. Insights into SGLT2 inhibitor treatment of diabetic cardiomyopathy: focus on the mechanisms. *Cardiovasc Diabetol.* 13 avr 2023;22(1):86.

doi:10.1186/s12933-023-01816-5 PubMed PMID: 37055837; PubMed Central PMCID: PMC10103501.

158. Szekeres Z, Toth K, Szabados E. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Lipid Metabolism. *Metabolites*. févr 2021;11(2):87. doi:10.3390/metabo11020087

159. Delayed intervention with a novel SGLT2 inhibitor NGI001 suppresses diet-induced metabolic dysfunction and non-alcoholic fatty liver disease in mice - Chiang - 2020 - *British Journal of Pharmacology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 17 août 2025]. Disponible sur: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.14859>

160. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care*. 11 juin 2016;39(7):1108-14. doi:10.2337/dc16-0330

161. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med*. avr 2016;29:3-8. doi:10.1016/j.ejim.2015.11.026 PubMed PMID: 26703429; PubMed Central PMCID: PMC4826346.

162. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. févr 2018;20(2):458-62. doi:10.1111/dom.13101

163. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1 [Internet]. [cité 17 août 2025]. Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/ajprenal.00462.2018> doi:10.1152/ajprenal.00462.2018

164. Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E, Xu N, Ishizawa K, Hosoyamada M, et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Am J Physiol Renal Physiol*. 1 sept 2017;313(3):F826-34. doi:10.1152/ajprenal.00012.2017 PubMed PMID: 28679589.

165. Vallon V, Thomson SC. Renal Function in Diabetic Disease Models: The Tubular System in the Pathophysiology of the Diabetic Kidney. *Annu Rev Physiol*. 2012;74:10.1146/annurev-physiol-020911-153333. doi:10.1146/annurev-physiol-020911-153333 PubMed PMID: 22335797; PubMed Central PMCID: PMC3807782.

166. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 4 févr 2014;129(5):587-97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081 PubMed PMID: 24334175.

167. Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol JASN*. déc 1999;10(12):2569-76. doi:10.1681/ASN.V10122569 PubMed PMID: 10589696.

168. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* juin 2020;16(6):317-36. doi:10.1038/s41581-020-0256-y PubMed PMID: 32152499; PubMed Central PMCID: PMC7242158.
169. Layton AT, Vallon V. SGLT2 inhibition in a kidney with reduced nephron number: modeling and analysis of solute transport and metabolism. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 1 mai 2018;314(5):F969-84. doi:10.1152/ajprenal.00551.2017 PubMed PMID: 29361669; PubMed Central PMCID: PMC6031905.
170. Thangarajah H, Vial IN, Grogan RH, Yao D, Shi Y, Januszyk M, et al. HIF-1alpha dysfunction in diabetes. *Cell Cycle Georget Tex.* 1 janv 2010;9(1):75-9. doi:10.4161/cc.9.1.10371 PubMed PMID: 20016290.
171. Chang YK, Choi H, Jeong JY, Na KR, Lee KW, Lim BJ, et al. Dapagliflozin, SGLT2 Inhibitor, Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *PLoS ONE.* 8 juill 2016;11(7):e0158810. doi:10.1371/journal.pone.0158810 PubMed PMID: 27391020; PubMed Central PMCID: PMC4938401.
172. Coady MJ, El Tarazi A, Santer R, Bissonnette P, Sasseville LJ, Calado J, et al. MAP17 Is a Necessary Activator of Renal Na<sup>+</sup>/Glucose Cotransporter SGLT2. *J Am Soc Nephrol JASN.* janv 2017;28(1):85-93. doi:10.1681/ASN.2015111282 PubMed PMID: 27288013; PubMed Central PMCID: PMC5198278.
173. Pessoa TD, Campos LCG, Carraro-Lacroix L, Girardi AC, Malnic G. Functional Role of Glucose Metabolism, Osmotic Stress, and Sodium-Glucose Cotransporter Isoform-Mediated Transport on Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchanger Isoform 3 Activity in the Renal Proximal Tubule. *J Am Soc Nephrol JASN.* 20 mars 2014;25(9):2028. doi:10.1681/ASN.2013060588 PubMed PMID: 24652792.
174. Mulder S, Heerspink HJL, Darshi M, Kim JJ, Laverman GD, Sharma K, et al. Effects of dapagliflozin on urinary metabolites in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* nov 2019;21(11):2422-8. doi:10.1111/dom.13823 PubMed PMID: 31264758.
175. Pallet N. Autophagie rénale. *médecine/sciences.* 1 mars 2017;33(3):275-82. doi:10.1051/medsci/20173303014
176. Tomita I, Kume S, Sugahara S, Osawa N, Yamahara K, Yasuda-Yamahara M, et al. SGLT2 Inhibition Mediates Protection from Diabetic Kidney Disease by Promoting Ketone Body-Induced mTORC1 Inhibition. *Cell Metab.* 1 sept 2020;32(3):404-419.e6. doi:10.1016/j.cmet.2020.06.020 PubMed PMID: 32726607.
177. Huang F, Zhao Y, Wang Q, Hillebrands JL, Born J van den, Ji L, et al. Dapagliflozin Attenuates Renal Tubulointerstitial Fibrosis Associated With Type 1 Diabetes by Regulating STAT1/TGFβ1 Signaling. *Front Endocrinol.* 3 juill 2019;10. doi:10.3389/fendo.2019.00441
178. Bray JJH, Foster-Davies H, Stephens JW. A systematic review examining the effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) on biomarkers of inflammation and

oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract.* 1 oct 2020;168. doi:10.1016/j.diabres.2020.108368 PubMed PMID: 32800932.

179. Hasan R, Lasker S, Hasan A, Zerín F, Zamila M, Parvez F, et al. Canagliflozin ameliorates renal oxidative stress and inflammation by stimulating AMPK–Akt–eNOS pathway in the isoprenaline-induced oxidative stress model. *Sci Rep.* 4 sept 2020;10(1):14659. doi:10.1038/s41598-020-71599-2

180. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* mai 2014;16(5):457-66. doi:10.1111/dom.12244

181. Mazidi M, Rezaie P, Gao H, Kengne AP. Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 25 mai 2017;6(6):e004007. doi:10.1161/JAHA.116.004007 PubMed PMID: 28546454; PubMed Central PMCID: PMC5669140.

182. Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory Blood Pressure Reduction With SGLT-2 Inhibitors: Dose-Response Meta-analysis and Comparative Evaluation With Low-Dose Hydrochlorothiazide. *Diabetes Care.* avr 2019;42(4):693-700. doi:10.2337/dc18-2207 PubMed PMID: 30894383; PubMed Central PMCID: PMC6429633.

183. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia.* 1 oct 2018;61(10):2098-107. doi:10.1007/s00125-018-4669-0

184. Dimova R, Tankova T. Does SGLT2 Inhibition Affect Sympathetic Nerve Activity in Type 2 Diabetes? *Horm Metab Res.* févr 2021;53(02):75-84. doi:10.1055/a-1298-4205

185. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* déc 2015;17(12):1180-93. doi:10.1111/dom.12572

186. Benham JL, Booth JE, Sigal RJ, Daskalopoulou SS, Leung AA, Rabi DM. Systematic review and meta-analysis: SGLT2 inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 10 févr 2021;33:100725. doi:10.1016/j.ijcha.2021.100725 PubMed PMID: 33659605; PubMed Central PMCID: PMC7892922.

187. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* févr 2018;41(2):356-63. doi:10.2337/dc17-1096 PubMed PMID: 29203583.

188. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* juin 2019;21(6):1291-8. doi:10.1111/dom.13670

189. Pabel S, Hamdani N, Luedde M, Sossalla S. SGLT2 Inhibitors and Their Mode of Action in Heart Failure-Has the Mystery Been Unravelling? *Curr Heart Fail Rep.* oct 2021;18(5):315-28. doi:10.1007/s11897-021-00529-8 PubMed PMID: 34523061; PubMed Central PMCID: PMC8484236.
190. Verma S, Garg A, Yan AT, Gupta AK, Al-Omran M, Sabongui A, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Individuals With Diabetes: An Important Clue to the EMPA-REG OUTCOME Trial? *Diabetes Care.* 27 sept 2016;39(12):e212-3. doi:10.2337/dc16-1312
191. Pabel S, Hamdani N, Luedde M, Sossalla S. SGLT2 Inhibitors and Their Mode of Action in Heart Failure—Has the Mystery Been Unravelling? *Curr Heart Fail Rep.* 2021;18(5):315-28. doi:10.1007/s11897-021-00529-8 PubMed PMID: 34523061; PubMed Central PMCID: PMC8484236.
192. Cohen ND, Gutman SJ, Briganti EM, Taylor AJ. Effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes: a cardiac magnetic resonance study. *Intern Med J.* 2019;49(8):1006-10. doi:10.1111/imj.14260
193. Rau M, Thiele K, Hartmann NUK, Schuh A, Altiok E, Möllmann J, et al. Empagliflozin does not change cardiac index nor systemic vascular resistance but rapidly improves left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Cardiovasc Diabetol.* 7 janv 2021;20(1):6. doi:10.1186/s12933-020-01175-5
194. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, Bengel P, Kovács Á, Schach C, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur J Heart Fail.* déc 2018;20(12):1690-700. doi:10.1002/ejhf.1328
195. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G $\alpha$  oxidation. *Cardiovasc Res.* 1 févr 2021;117(2):495-507. doi:10.1093/cvr/cvaa123
196. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation.* 19 nov 2019;140(21):1693-702. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375
197. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J.* 21 sept 2020;41(36):3421-32. doi:10.1093/eurheartj/ehaa419
198. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med.* 1 mars 2017;104:298-310. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035

199. Goedeke L, Ma Y, Gaspar RC, Nasiri A, Lee J, Zhang D, et al. SGLT2 inhibition alters substrate utilization and mitochondrial redox in healthy and failing rat hearts. *J Clin Invest*. 16 déc 2024;134(24). doi:10.1172/JCI176708 PubMed PMID: 0.
200. Verma S, Rawat S, Ho KL, Wagg CS, Zhang L, Teoh H, et al. Empagliflozin Increases Cardiac Energy Production in Diabetes. *JACC Basic Transl Sci*. 26 août 2018;3(5):575-87. doi:10.1016/j.jacbts.2018.07.006 PubMed PMID: 30456329; PubMed Central PMCID: PMC6234616.
201. Nielsen R, Møller N, Gormsen LC, Tolbod LP, Hansson NH, Sorensen J, et al. Cardiovascular Effects of Treatment With the Ketone Body 3-Hydroxybutyrate in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation*. 30 avr 2019;139(18):2129-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459
202. Avogaro A, Fadini GP, Del Prato S. Reinterpreting Cardiorenal Protection of Renal Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors via Cellular Life History Programming. *Diabetes Care*. 16 déc 2020;43(3):501-7. doi:10.2337/dc19-1410
203. Li H, Shin SE, Seo MS, An JR, Choi IW, Jung WK, et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci*. 15 mars 2018;197:46-55. doi:10.1016/j.lfs.2018.01.032
204. Baartscheer A, Schumacher CA, van Borren MMGJ, Belterman CNW, Coronel R, Fiolet JWT. Increased Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchange activity is the cause of increased [Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub> and underlies disturbed calcium handling in the rabbit pressure and volume overload heart failure model. *Cardiovasc Res*. 15 mars 2003;57(4):1015-24. doi:10.1016/s0008-6363(02)00809-x PubMed PMID: 12650879.
205. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na<sup>+</sup> through inhibition of the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 1 mars 2017;60(3):568-73. doi:10.1007/s00125-016-4134-x
206. Philippaert K, Kalyanamoorthy S, Fatehi M, Long W, Soni S, Byrne NJ, et al. Cardiac Late Sodium Channel Current Is a Molecular Target for the Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin. *Circulation*. juin 2021;143(22):2188-204. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053350
207. Sossalla S, Wagner S, Rasenack ECL, Ruff H, Weber SL, Schöndube FA, et al. Ranolazine improves diastolic dysfunction in isolated myocardium from failing human hearts — Role of late sodium current and intracellular ion accumulation. *J Mol Cell Cardiol*. 1 juill 2008;45(1):32-43. doi:10.1016/j.yjmcc.2008.03.006 PubMed PMID: 18439620.
208. Mustroph J, Wagemann O, Lucht CM, Trum M, Hammer KP, Sag CM, et al. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Heart Fail*. 2018;5(4):642-8. doi:10.1002/ehf2.12336

209. Zhazykbayeva S, Pabel S, Mügge A, Sossalla S, Hamdani N. The molecular mechanisms associated with the physiological responses to inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Biophys Rev.* 1 août 2020;12(4):947-68. doi:10.1007/s12551-020-00742-0
210. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G $\alpha$  oxidation. *Cardiovasc Res.* 1 févr 2021;117(2):495-507. doi:10.1093/cvr/cvaa123
211. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, Helmes M, Musters RJP, van der Velden J, et al. Cardiac Microvascular Endothelial Enhancement of Cardiomyocyte Function Is Impaired by Inflammation and Restored by Empagliflozin. *JACC Basic Transl Sci.* sept 2019;4(5):575-91. doi:10.1016/j.jacbts.2019.04.003
212. Kim SR, Lee SG, Kim SH, Kim JH, Choi E, Cho W, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun.* 1 mai 2020;11:2127. doi:10.1038/s41467-020-15983-6 PubMed PMID: 32358544; PubMed Central PMCID: PMC7195385.
213. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail Rev.* 1 nov 2017;22(6):889-902. doi:10.1007/s10741-017-9644-1
214. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol.* 4 janv 2018;17(1):6. doi:10.1186/s12933-017-0658-8
215. Garvey WT, Gaal LV, Leiter LA, Vijapurkar U, List J, Cuddihy R, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metab - Clin Exp.* 1 août 2018;85:32-7. doi:10.1016/j.metabol.2018.02.002 PubMed PMID: 29452178.
216. Durak A, Olgar Y, Degirmenci S, Akkus E, Tuncay E, Turan B. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function in insulin-resistant metabolic syndrome rats. *Cardiovasc Diabetol.* 17 nov 2018;17(1):144. doi:10.1186/s12933-018-0790-0
217. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* juill 2007;56(7):1761-72. doi:10.2337/db06-1491 PubMed PMID: 17456850.
218. Lee DM, Battson ML, Jarrell DK, Hou S, Ecton KE, Weir TL, et al. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 27 avr 2018;17(1):62. doi:10.1186/s12933-018-0708-x PubMed PMID: 29703207; PubMed Central PMCID: PMC5921754.

219. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. mai 2014;63(5):727-35. doi:10.1136/gutjnl-2012-303839 PubMed PMID: 23804561.
220. Li J, Lin S, Vanhoutte PM, Woo CW, Xu A. *Akkermansia Muciniphila* Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in Apoe<sup>-/-</sup> Mice. *Circulation*. 14 juin 2016;133(24):2434-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645 PubMed PMID: 27143680.
221. Trang NN, Chung CC, Lee TW, Cheng WL, Kao YH, Huang SY, et al. Empagliflozin and Liraglutide Differentially Modulate Cardiac Metabolism in Diabetic Cardiomyopathy in Rats. *Int J Mol Sci*. 25 janv 2021;22(3):1177. doi:10.3390/ijms22031177 PubMed PMID: 33503985; PubMed Central PMCID: PMC7865477.
222. Ye Y, Bajaj M, Yang HC, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther*. avr 2017;31(2):119-32. doi:10.1007/s10557-017-6725-2 PubMed PMID: 28447181.
223. Ren F fang, Xie Z yi, Jiang Y na, Guan X, Chen Q ying, Lai T fang, et al. Dapagliflozin attenuates pressure overload-induced myocardial remodeling in mice via activating SIRT1 and inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Acta Pharmacol Sin*. juill 2022;43(7):1721-32. doi:10.1038/s41401-021-00805-2 PubMed PMID: 34853445; PubMed Central PMCID: PMC9253115.

## ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

**Nous soussignés, MAILLARD Rayan et MEMAIN Quentin**

**Déclarons être pleinement conscients que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)**

**En conséquence, nous nous engageons à citer toutes les sources que nous avons utilisées pour rédiger ce mémoire.**

Signatures :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21708091 et 21801087

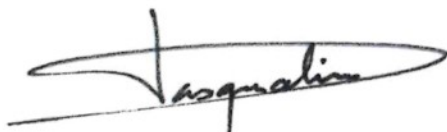
N° Thèse : 33

Nom et Prénom : MAILLARD Rayan et MEMAIN Quentin

Sujet : L'état de l'art des mécanismes d'action pharmacologiques et indications émergentes des inhibiteurs du Cotransporteur Sodium/Glucose de Type 2 (iSGLT2)

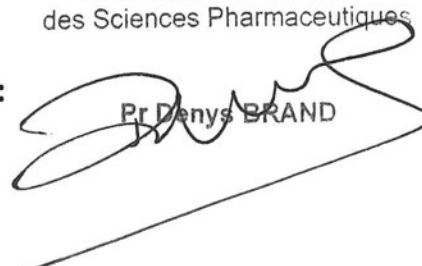
Tours, le : 29/05/26

Le(s) Directeur(s) de Thèse :  
Nom(s) et signature(s)



Vu et  
Transmis :  
Le Doyen

Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques



Pr Denys BRAND

**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21708091 et 21801087

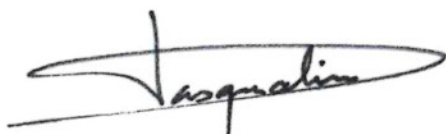
N° Thèse : 34

Nom et Prénom : MAILLARD Rayan et MEMAIN Quentin

Sujet : L'état de l'art des mécanismes d'action pharmacologiques et indications émergentes des inhibiteurs du Cotransporteur Sodium/Glucose de Type 2 (iSGLT2)

Tours, le : 29/05/26

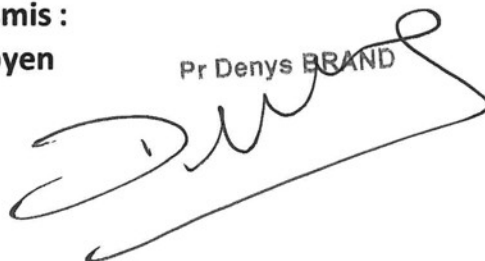
**Le(s) Directeur(s) de Thèse :**  
**Nom(s) et signature(s)**



**Vu et**  
**Transmis :**  
**Le Doyen**

Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



MAILLARD Rayan et MEMAIN Quentin

N°33-34

**TITRE DE LA THÈSE**

L'état de l'art des mécanismes d'action pharmacologiques et indications émergentes des inhibiteurs du Cotransporteur Sodium/Glucose de Type 2 (iSGLT2)

**RÉSUMÉ DE LA THÈSE**

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium/glucose de type 2 représentent une avancée majeure dans la prise en charge du diabète de type 2. Initialement développés pour ces patients afin de favoriser l'élimination urinaire du glucose, cette classe thérapeutique a démontré des bénéfices supplémentaires. L'intérêt que nous portons à ce sujet réside dans la multiplicité de leurs indications et implications en pratique courante. D'autant que c'est un sujet qui n'est que peu abordé au cours de notre cursus.

Leur mécanisme d'action repose sur l'inhibition du transporteur SGLT2 au niveau du tubule proximal rénal, entraînant une glucosurie et une diminution de la glycémie.

Au fil des études cliniques, les iSGLT2 ont révélé des effets pléiotropes, notamment cardiovasculaires et rénaux, ouvrant la voie à de nouvelles indications thérapeutiques. Ils ont ainsi été progressivement repositionnés au-delà du diabète, notamment dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et de la maladie rénale chronique. La partie consacrée à l'état de l'art des mécanismes d'action pharmacologiques constitue une synthèse des travaux étudiant les différents mécanismes identifiés, qu'ils soient pleinement établis, supposés ou ultérieurement réfutés.

Elle explore également les bénéfices découlant de ces mécanismes. La spécificité de cette approche réside dans l'interconnexion étroite entre les mécanismes étudiés, leurs implications médicales et les organes qui y sont associés.

**MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY**

iSGLT2, indications, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, hypertension, mécanistique

**JURY**

PRÉSIDENT : M. BREDELOUX Pierre, Professeur, Pharmacien, Faculté de Pharmacie - TOURS

MEMBRES :

M. PASQUALIN Côme, Maître de Conférences, Pharmacien, Faculté de Pharmacie - TOURS

M. BORDY Romain, Maître de Conférences, Pharmacien, Faculté de Pharmacie - TOURS

M. MABROUQUE Alexandre, Pharmacien d'officine - MONTLOUIS-SUR-LOIRE

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 29 mai 2026, Faculté de pharmacie de Tours