

Inhibiteurs de SGLT2

Une percée en matière de prévention cardiovasculaire, mais non exempte d'effets indésirables

Marc Y. Donath

Universitätsspital Basel

Il y a quelques mois, une nouvelle catégorie de médicaments a été autorisée pour la prise en charge thérapeutique du diabète: il s'agit des inhibiteurs de SGLT2. Les premières expériences cliniques ainsi que les études les plus récentes prouvent leur potentiel certain à faire baisser la glycémie. De plus, l'étude EMPA-REG OUTCOME [1] a révélé de manière saisissante la capacité de cette classe de médicaments à diminuer significativement la survenue d'évènements cardiovasculaires en prévention secondaire. Ce nouveau principe actif est néanmoins associé à certains effets indésirables, comme illustré dans ce numéro par deux articles.

Les inhibiteurs de SGLT2 sont une classe de substances actives qui n'influencent ni la production d'insuline ni ses effets périphériques, ce qui est une première sur le marché, mais ils provoquent en revanche une glycosurie. A la différence des autres traitements, la normalisation de la glycémie ne se produit plus dans le cadre d'une augmentation de l'absorption du glucose par les tissus. De ce fait, il est possible qu'il y ait moins d'effets glucotoxiques au sein des tissus, ce qui pourrait expliquer le bénéfice cardiovasculaire, entre autres. Une certaine perte de poids est une autre conséquence de la glycosurie car jusqu'à 100 g de glucose par jour peuvent être éliminés dans l'urine. Il en résulte aussi une diurèse osmotique, ce qui explique vraisemblablement la baisse de pression artérielle. Mais en contrepartie de ces effets plutôt positifs, deux effets indésirables peuvent faire leur apparition. Ceux-ci doivent impérativement être connus par le médecin traitant: il s'agit des infections génitales ainsi que de l'acidocétose diabétique.

L'article de revue de Peter Wiesli *et al.* détaille et explique comment gérer dans la pratique courante les effets indésirables relativement fréquents que sont les infections génitales et les infections des voies urinaires.

Sur la base d'un rapport de cas marquant, Corinne Furrer *et al.* attirent l'attention sur l'acidocétose diabétique. Le cas décrit est tout à fait typique dans le sens où le problème est survenu après l'arrêt d'une insuline basale. Ce cas nous apprend que derrière une suspicion de carence grave en insuline peut, en fait, se cacher une acidocétose

diabétique. Le mécanisme sous-jacent à cette dernière est vraisemblablement et précisément une carence en insuline, qui n'est cependant pas perceptible vu que la glycémie n'est pas augmentée (ou en tous cas pas de manière significative) en raison de la glycosurie importante. A cela s'ajoute que, suite au blocage de l'absorption de glucose au niveau du cotransporteur, les inhibiteurs de SGLT2 augmentent le taux de glucagon même au sein des cellules alpha, ce qui peut précipiter l'acidocétose. A ce sujet, il convient de retenir qu'en cas de suspicion d'une carence absolue en insuline (qui peut survenir chez les diabétiques de type 1 ou chez les personnes souffrant de diabète de type 2 depuis de longues années), un inhibiteur de SGLT2 doit absolument être associé à une insulinothérapie, ou est même contre-indiqué dans ce cas de figure.

Comme c'est souvent le cas en médecine pratique: plus un médicament est efficace, plus il présente d'effets indésirables. Le cas des inhibiteurs de SGLT2 semble confirmer cette règle: ils offrent un bénéfice cardiovasculaire considérable ainsi qu'une baisse significative de la glycémie mais présentent en même temps un certain nombre d'effets indésirables. Il revient donc au médecin traitant de peser le pour et le contre. Ce principe est actuellement rendu encore plus complexe dans le cadre des traitements antidiabétiques, vu que les premiers résultats de l'étude LEADER® ont été publiés le 4 mars 2016 avec un rapport réjouissant: le liraglutide semble lui aussi réduire le risque cardiovasculaire [2].

Il faut s'attendre à ce qu'à l'avenir, le médecin praticien dispose dans son arsenal thérapeutique de médicaments toujours meilleurs, et qu'il soit en conséquence tenu de bien les connaître afin de pouvoir fixer les véritables priorités. Les deux articles figurant dans le numéro actuel y contribuent sans aucun doute de manière significative.

Disclosure statement

Consultant pour toutes les entreprises focalisées sur le diabète.

Références

- 1 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
- 2 <http://www.novonordisk.com/bin/getPDF.1991879.pdf>



Marc Y. Donath

Correspondance:
Prof. Marc Y. Donath
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
[marc.donath\[at\]usb.ch](mailto:marc.donath[at]usb.ch)