

# Canagliflozine (INVOKANA®)

## Nouveautés du congrès annuel 2023 de l'EASD: triple action dans le traitement du diabète de type 2

Le diabète de type 2 peut entraîner des complications sur plusieurs organes et nécessite à ce titre une approche thérapeutique holistique. Un argument supplémentaire en faveur du traitement par canagliflozine (INVOKANA®), un inhibiteur du SGLT-2, qui non seulement garantit un contrôle adéquat et durable de l'HbA1c, mais protège également le cœur et les reins.<sup>1</sup> Des données en ce sens ont été présentées par un groupe d'experts multidisciplinaire dans le cadre d'un symposium du Groupe Menarini lors du dernier congrès annuel de l'EASD.

En ouverture du symposium, le professeur Stefano Del Prato (Italie) expose le concept qu'il défend, à savoir que le diabète de type 2 (DT2) n'est pas seulement une hyperglycémie: «L'hyperglycémie n'est que le critère diagnostique. Avec le diabète de type 2, nous sommes surtout confrontés à un syndrome pathologique qui touche l'ensemble de l'organisme et qui implique donc nécessairement un contrôle fonctionnel régulier des différents organes et une approche holistique», explique-t-il.

### Contrôle de l'HbA1c: le plus tôt est le mieux

Le professeur John Wilding (Royaume-Uni) s'intéresse ensuite au point de départ: l'hyperglycémie. Il souligne qu'«un contrôle de la glycémie aussi précoce que possible et, surtout, s'inscrivant dans la durée est important pour prévenir les complications à long terme, telles qu'un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral».<sup>2,3</sup> La canagliflozine (INVOKANA®), un inhibiteur du SGLT-2, permet, en association avec la metformine, non seulement de faire baisser la glycémie, mais aussi de réduire le poids.<sup>4</sup> Une revue systématique avec méta-analyse en réseau a montré que la canagliflozine 300 mg est capable de réduire l'HbA1c de manière plus importante que les autres inhibiteurs du SGLT-2, quelle que soit la posologie (fig. 1).<sup>5</sup> «Grâce aux études en conditions réelles publiées récemment, nous savons par ailleurs qu'il est possible, après un traitement d'environ 9 mois par 100 mg de canagliflozine, de réduire encore de 0,48% supplémentaire le taux d'HbA1c en augmentant la dose de canagliflozine à 300 mg», explique le professeur Wilding.<sup>6</sup>

### Protéger efficacement les reins avec la canagliflozine

Un traitement antidiabétique moderne doit non seulement permettre un bon contrôle de l'HbA1c mais aussi permettre de protéger les reins. Le professeur David Wheeler (Royaume-Uni) a présenté dans quelle mesure la canagliflozine peut permettre d'atteindre ces objectifs sur la base des résultats de CREDENCE, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo<sup>7</sup>, lors de laquelle 4401 personnes atteintes de DT2 ont reçu quotidiennement de la canagliflozine à la dose de 100 mg ou un placebo.<sup>7</sup> Tous les participants de l'étude présentaient un DFGe de  $\geq 30$  à  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ainsi qu'une macroalbuminurie (rapport albumine [mg]/créatinine [g],  $> 300$  à 5000) et étaient traités par des inhibi-

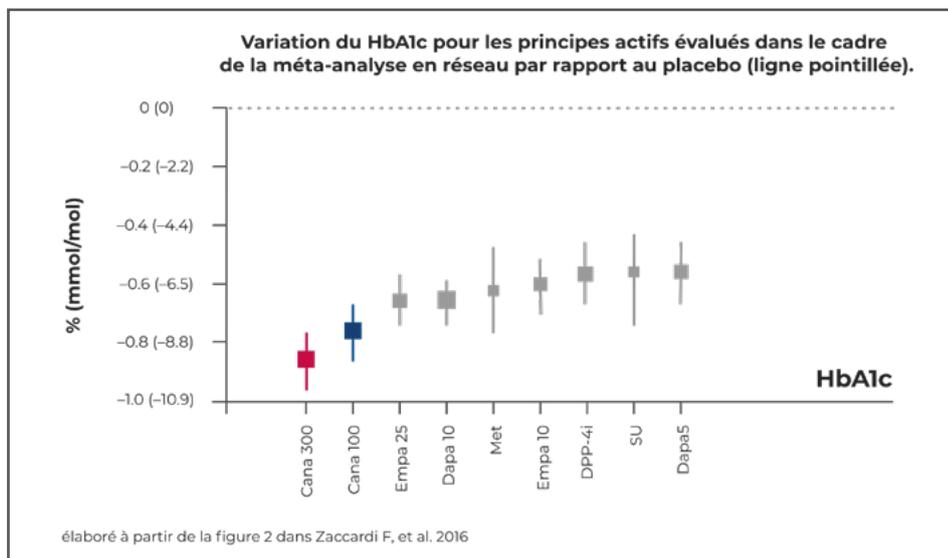


Fig. 1. Une revue systématique avec méta-analyse en réseau a montré que la canagliflozine (INVOKANA®) est capable de réduire l'HbA1c de manière significativement plus importante que les autres inhibiteurs du SGLT-2.<sup>5</sup>

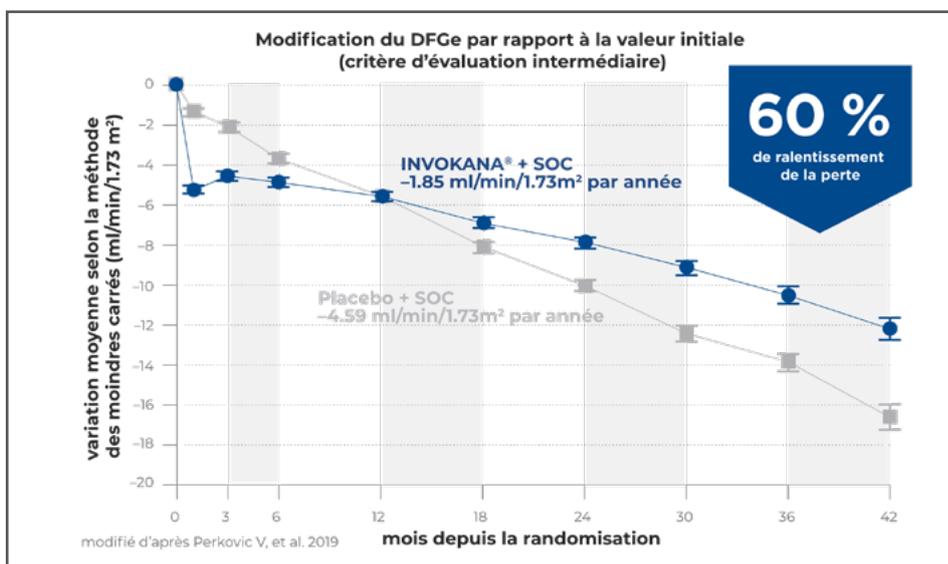


Fig. 2. Dans l'étude CREDENCE, la canagliflozine (INVOKANA®) a ralenti le taux de détérioration du DFGe de 60% par rapport au placebo.<sup>7</sup>

teurs du système rénine-angiotensine.<sup>7</sup> La durée médiane de suivi était de 2,62 ans.<sup>7</sup>

Comme l'étude l'a montré, le traitement par canagliflozine a permis de ralentir le taux de détérioration du DFGe de 60% par rapport au placebo, après une diminution initiale plus rapide (fig. 2).<sup>7</sup> Cette diminution initiale du DFGe n'est cependant que fonctionnelle et transitoire (pendant environ 2 à 4 semaines) et s'explique par une réduction de l'hyperfiltration glomérulaire. Elle est suivie d'une stabilisation du DFGe et de l'effet positif du traitement sur la fonction

rénale, comme la protection des glomérules et un ralentissement de la perte de la fonction rénale. Le traitement par canagliflozine a également réduit significativement (de 30%) le risque relatif du critère d'évaluation principal, composé d'une insuffisance rénale terminale, d'un doublement de la créatinine sérique ou d'un décès d'origine rénale ou cardiovasculaire (HR: 0,70; IC à 95%: 0,59-0,82; p = 0,00001).<sup>7</sup> Le risque relatif du critère d'évaluation rénal composite (insuffisance rénale terminale, doublement du taux de créatinine ou décès d'origine rénale) était inférieur de 34% sous traitement

par canagliflozine (HR: 0,66; IC à 95%: 0,53-0,81; p<0,001).<sup>7</sup> De plus, le groupe canagliflozine présentait un risque plus faible de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (HR: 0,80; IC à 95%: 0,67-0,95; p = 0,01) ainsi que d'hospitalisation liée à une insuffisance cardiaque (HR: 0,61; IC à 95%: 0,47-0,80; p<0,001).<sup>7</sup> Ces résultats ont pu être observés malgré de très faibles différences entre les groupes concernant la glycémie, le poids et la pression artérielle. Le bénéfice de la canagliflozine était probablement indépendant du contrôle glycémique et pourrait éventuellement être dû à une baisse de la pression intraglomérulaire.<sup>7</sup> CREDENCE a été la première étude à démontrer un effet protecteur cardio-rénal pour le traitement par un inhibiteur du SGLT-2.<sup>8</sup> Pour le professeur David Wheeler (Royaume-Uni), cela ne fait donc pas de doute: «Que nous soyons diabétologues, néphrologues, cardiologues ou médecins de premier recours, nous devons recourir aux inhibiteurs du SGLT-2 pour nos patients diabétiques».

### Protéger le cœur

«Beaucoup de nos patients diabétiques meurent de complications cardiovasculaires», rapporte ensuite le professeur Petar Seferovic (Serbie). Par conséquent, un traitement antidiabétique doit également avoir pour objectif de réduire le risque cardiovasculaire, et ce indépendamment du contrôle de la glycémie.<sup>10</sup> Les directives actuelles de la Société européenne de cardiologie (European Society of Cardiology, ESC) concernant la prise en charge des maladies cardiovasculaires chez les personnes atteintes de DT2 privilégient pour cela les inhibiteurs du SGLT-2.<sup>10</sup> «Les directives reconnaissent ainsi les avantages cardiovasculaires avérés de cette classe de substances pour le traitement du DT2»,<sup>10</sup> explique-t-il. La méta-analyse de McGuire et al. portant sur environ 50 000 patients a examiné l'effet de différents inhibiteurs du SGLT-2 sur les événements cardiovasculaires graves (MACE 3 points<sup>#</sup>) en cas de DT2 et a pu montrer que la ca-

nagliflozine réduisait significativement le risque de MACE (fig. 3).<sup>10,11</sup> «L'insuffisance cardiaque est la deuxième complication cardiovasculaire la plus fréquente chez les personnes atteintes de diabète»,<sup>12</sup> poursuit le professeur Seferovic. Le programme d'étude CANVAS (CANagliflozin cardiovascular Assessment Study) a montré que le traitement par canagliflozine réduisait de 33% le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les personnes atteintes de DT2 (HR: 0,67; IC à 95%: 0,52 - 0,87, p = 0,002).<sup>13</sup> Le professeur Seferovic souligne également que le programme d'étude CANVAS et l'étude CREDENCE s'accompagne de plusieurs études qui ont montré un effet marqué de la canagliflozine sur la réduction des hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque.<sup>7,13</sup> Selon lui, la canagliflozine, tout comme d'autres inhibiteurs du SGLT-2, peut donc être utilisée dans la prévention de l'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques, même s'il n'y a pas d'indication pour la canagliflozine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque établie.\* Enfin, le professeur Seferovic termine son exposé en mentionnant l'étude CHIEF-HF remote<sup>‡</sup>, qui a révélé que la canagliflozine entraînait une amélioration précoce et cohérente de la capacité fonctionnelle chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (avec ou sans diabète).<sup>‡,14</sup> La canagliflozine reste donc au centre des intérêts de la société de cardiologie et doit continuer à faire partie du traitement.

### Traiter de manière globale et personnalisée

Dans son discours de clôture du symposium, le professeur Del Prato souligne que s'il est possible d'obtenir un bon contrôle des différents facteurs de risque (glycémie, tension artérielle, lipides) chez environ 50% des patients atteints de DT2, les résultats concernant le contrôle de tous les facteurs de risque restent dans le même temps décevants.<sup>16</sup> «Il y a donc encore à faire dans ce domaine», déclare-t-il en invitant les participants à s'inspirer pour cela du consensus actuel des sociétés américaine et

européenne du diabète (ADA-EASD).<sup>17</sup> «Au centre du traitement, il y a la personne diabétique. Pour traiter sa maladie de manière globale, nous devons adopter une approche holistique qui nous permette d'atteindre tous nos objectifs de manière égale, à savoir le contrôle de l'hyperglycémie et du poids ainsi que la protection du cœur et des reins»,<sup>17</sup> explique-t-il. Pour lui, la première mesure pour un contrôle complet du diabète reste le changement de mode de vie. «Parmi les options médicamenteuses, les inhibiteurs du SGLT-2, et en particulier le traitement par canagliflozine associé à la metformine, nous offrent la possibilité non seulement d'atteindre et de maintenir un contrôle glycémique, mais aussi de réduire le poids corporel et de protéger le cœur et les reins», ajoute-t-il. En conclusion, il répète que les inhibiteurs du SGLT-2 sont des traitements qui protègent les patients d'une aggravation de leurs maladies cardio-rénales, indépendamment du contrôle de la glycémie, et qui permettent une approche thérapeutique globale pour les patients atteints de diabète de type 2.

### Messages à retenir

- L'approche holistique et centrée du patient diabétique de type 2 doit être mise en œuvre de manière proactive dans la pratique clinique.<sup>17</sup>
- La thérapie doit poursuivre simultanément plusieurs objectifs: en plus du contrôle de la glycémie et de la réduction des autres facteurs de risque, une prévention cardio-vasculaire et rénale.
- La canagliflozine (INVOKANA<sup>®</sup>), inhibiteur du SGLT-2, présente une triple action: à une dose de 300 mg, elle réduit davantage la glycémie que les autres inhibiteurs du SGLT2, quelle que soit la dose, tout en protégeant à la fois le cœur et les reins.<sup>1</sup>

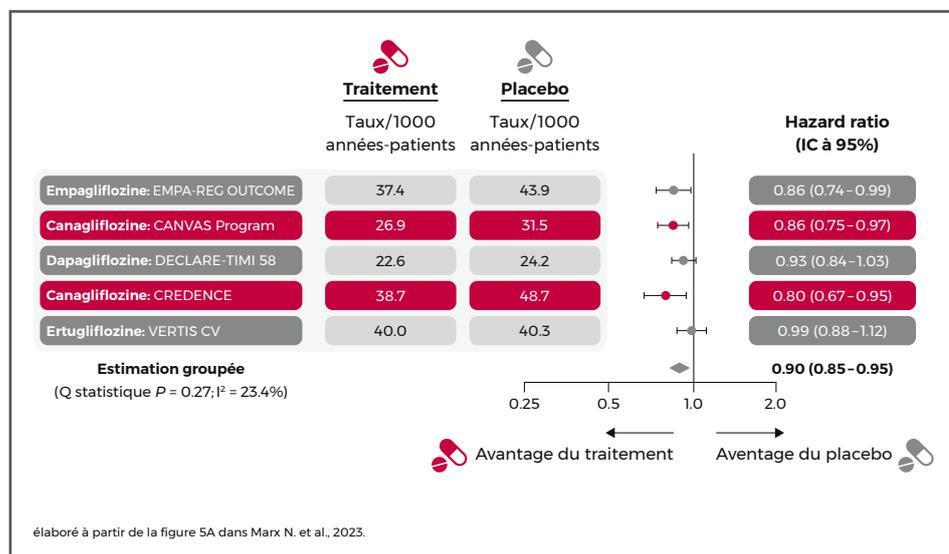


Fig. 3. Effet de différents inhibiteurs du SGLT-2 sur le risque d'événement cardiovasculaire grave (MACE, critère composite regroupant infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès d'origine cardiovasculaire).<sup>10</sup>

<sup>#</sup>MACE: Major Adverse Cardiovascular Events (événements cardiovasculaires indésirables majeurs). Critère composite regroupant infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès d'origine cardiovasculaire.

<sup>‡</sup>Étude CHIEF-HF: étude clinique décentralisée, centrée sur le patient, randomisée et contrôlée par placebo, menée chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque (fraction d'éjection réduite (≤40%) ou préservée (>40%)), avec ou sans diabète. 476 participants ont été randomisés selon un ratio 1:1 et ont reçu 100 mg de canagliflozine ou un placebo. Critère d'évaluation principal: variation du score KCCQ-TSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score) - une section du KCCQ qui quantifie la fréquence et la sévérité des symptômes des patients au cours des deux dernières semaines.<sup>14,15</sup>

\* INVOKANA<sup>®</sup> est indiqué en monothérapie ou en traitement adjuvant associé à d'autres médicaments hypoglycémisants et en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez les adultes (à partir de 18 ans) atteints de diabète sucré de type 2; pour la prévention des événements cardiovasculaires en cas de maladie CV déjà manifeste; pour réduire le risque de progression de la néphropathie diabétique chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 et d'albuminurie (ACR >300 mg/g).<sup>1</sup>

**INVOKANA® / VOKANAMET® - C:** INVOKANA®: Canagliflozine comprimés pelliculés de 100 et 300 mg; VOKANAMET®: Canagliflozine, chlorhydrate de metformine comprimés pelliculés de 50/850 mg, 50/1000 mg, 150/850 mg, 150/1000 mg. **I:** INVOKANA®: en association au régime alimentaire et à l'activité physique chez les patients diabétiques de type 2 (à partir de 18 ans), pour la prévention des événements cardiovasculaires en cas de maladie CV déjà manifeste; pour réduire le risque de progression d'une néphropathie diabétique chez les patients diabétiques de type 2 et présentant une albuminurie [ACR >300 mg/g]. INVOKANA®: en monothérapie, en traitement combiné add-on avec d'autres médicaments hypoglycémisants, VOKANAMET®: à la place de la metformine, en remplacement de canagliflozine et metformine déjà administrées en monothérapie; en traitement combiné add-on avec d'autres médicaments hypoglycémisants, en traitement combiné initial. **D:** INVOKANA®: 100 mg 1x par jour. En cas d'un contrôle glycémique insuffisant: augmentation de la dose à 300 mg, sauf en cas de fonction rénale réduite (CrCl <60 ml/min) ou sauf en cas de risque accru de déplétion volémique. VOKANAMET®: en cas de contrôle insuffisant avec la metformine seule: 50 mg de canagliflozine 2x/jour avec la dose de metformine existante ou la dose thérapeutiquement appropriée de metformine. En cas de contrôle glycémique insuffisant: augmenter la dose à 150 mg de canagliflozine 2x/jour, à condition que 50 mg de canagliflozine 2x/jour soient tolérés et qu'il existe un faible risque de déplétion volémique et CrCl ≥60 ml/min. **CI:** Hypersensibilité à la canagliflozine (ou metformine). INVOKANA® contient du lactose. VOKANAMET®: Acidocétose diabétique (AD), précoma diabétique; dysfonctionnement rénal (CrCl <60 ml/min) ou maladies aiguës pouvant affecter la fonction rénale; maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire; insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme. **MG:** INVOKANA®, VOKANAMET® ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète sucré de type 1 et pour le traitement d'une AD. En cas de signes d'acidose, une AD doit être envisagée même en cas de glycémie <13.9 mmol/l; si le diagnostic est confirmé, arrêter immédiatement le traitement. Surveiller attentivement les patients présentant un risque accru d'amputation et conseiller des soins préventifs réguliers des pieds et du maintien d'une hydratation suffisante. Surveillance de l'état volémique en cas de risque de déplétion volémique, de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire, de patients âgés ≥75 ans ou d'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique ou d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. En cas d'administration simultanée d'insuline ou d'un sécrétagogue à l'insuline, une réduction de la dose d'insuline ou du sécrétagogue à l'insuline doit être envisagée en raison du risque d'hypoglycémie. Des cas de fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) ont été rapportés chez des patients atteints de diabète sucré recevant des SGLT2-i, y compris INVOKANA®/VOKANAMET®. Les patients traités par INVOKANA®/VOKANAMET® qui présentent une douleur ou une sensibilité à la pression, un érythème ou un gonflement dans la région génitale ou périnéale, ainsi que de la fièvre ou des malaises, doivent être examinés pour détecter une fasciite nécrosante. En cas de suspicion, il convient d'instaurer immédiatement un traitement par antibiotiques à large spectre et, le cas échéant, un débridement chirurgical. INVOKANA®/VOKANAMET® doit être arrêté. Évaluation du rapport bénéfice/risque en cas d'infections fongiques génitales récurrentes. INVOKANA®: chez les patients avec une CrCl <60 ml/min, limiter la dose de canagliflozine à 100 mg par jour; chez les patients avec CrCl <45 ml/min, l'efficacité hypoglycémisante de la canagliflozine est insuffisante, mais ces patients peuvent bénéficier de l'effet néphroprotecteur de la canagliflozine à la dose de 100 mg 1x par jour; la fonction rénale doit être contrôlée régulièrement. VOKANAMET®: en cas de suspicion d'acidose lactique, arrêt immédiat du traitement. **EI:** Canagliflozine très fréquent: candidose vulvovaginale, hypoglycémie en cas d'association avec l'insuline ou les sulfonurées; fréquent: balanite ou balanoposthite, infection urinaire (pyélonéphrite et urosepsis), augmentation de l'hématocrite, dyslipidémie, constipation, soif, nausées, polyurie ou pollakiurie; occasionnel: déshydratation, augmentation de la kaliémie, augmentation du phosphate sanguin, vertiges positionnels, syncope, hypotension, rash, photosensibilité, urticaire, fractures osseuses, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de l'urée sanguine, insuffisance rénale (liée à une déplétion volémique), amputations des membres inférieurs; rare: gangrène de Fournier, réaction anaphylactique, acidocétose diabétique, œdème de Quincke; metformine fréquente: troubles gastro-intestinaux, céphalées, goût de métal. **IA:** Pas d'interaction clinique significative avec les isoenzymes du CYP450; l'efficacité de la canagliflozine peut être réduite en cas d'administration concomitante d'inducteurs de l'UGT et des systèmes de transport des médicaments. VOKANAMET®: Risque accru d'acidose lactique en association avec les diurétiques ou produits de contraste iodés ou intoxication éthylique aiguë. **GR:** L'utilisation doit être évitée en cas de grossesse ou d'allaitement. **P:** INVOKANA®: 30, 100; VOKANAMET®: 60, 180 (3 × 60) (B) - admis aux caisses-maladie. Vous trouverez des informations détaillées sur [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) (état INVOKANA®/VOKANAMET®: mai 2023/juin 2023); titulaire de l'autorisation: Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug. V.02.

## Références:

1) Information professionnelle d'INVOKANA®, consultée en: mai 2023. [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). 2) Paul SK et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Aug 7;14:100. 3) Laiteerapong N. et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019 Mar;42(3):416-426. 4) Lavalle-González FJ et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 2013;56:2582-92. 5) Zaccardi F et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:783-94. 6) Gorgojo-Martinez JJ et al. Effectiveness and Tolerability of the Intensification of Canagliflozin Dose from 100 mg to 300 mg Daily in Patients with Type 2 Diabetes in Real Life: The INTENSIFY Study. *J Clin Med* 2023;12:4248. 7) Perkovic V et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-2306. 8) Rajani A et al. Renal outcomes with the newer antidiabetes drugs: the era before and after CREDESCENCE. *Diabet Med*. 2020 Apr;37(4):593-601. 9) Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015 Oct 10;6(13):1246-58. 10) Marx N et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2023;44:4043-4140. 11) McGuire DK et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6(2):148-158. 12) Shah AD et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Feb;3(2):105-13. 13) Neal B, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657. 14) Spertus JA et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial. *Nat Med* 2022;28:809-813. 15) Spertus JA et al. Novel Trial Design: CHIEF-HF. *Circ Heart Fail*. 2021 Mar;14(3):e007767. 16) Fang M. et al. Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999-2018. *N Engl J Med*. 2021 Jun 10;384(23):2219-2228. 17) Davies MJ et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022;45:2753-2786.

## Source:

Symposium satellite Menarini «Triple Action in Type 2 Diabetes Management: Canagliflozin in Focus». 59th Annual Congress of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 3 octobre 2023, Hambourg/D.

Les documents et références peuvent être demandés auprès de A. Menarini GmbH. A. Menarini GmbH, Thurgauerstrasse 36/38, 8050 Zurich.



**A. MENARINI**  
Pharma