

Protection cardio-rénale par les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) : d'EMPA-REG OUTCOME à CANVAS

Pr ANDRÉ J. SCHEEN^{a,b}, Drs PHILIPPE ERNEST^b et BERNARD JANDRAIN^{a,b}

Rev Med Suisse 2017; 13: 1421-6

La protection cardiovasculaire (CV) et rénale rapportée avec l'empagliflozine dans EMPA-REG OUTCOME est confirmée avec la canagliflozine dans le programme CANVAS chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque CV: réduction significative des événements CV majeurs (-14 vs -14%), des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (-35 vs -33%) et des événements rénaux (-39 vs -40%). La plus grande réduction de la mortalité CV (-38 vs -13%) et de la mortalité globale (-32 vs -13%) dans EMPA-REG OUTCOME que dans CANVAS pourrait être due à une proportion différente de patients en prévention secondaire (99 vs 65%). CANVAS n'a pas montré d'augmentation des accidents cérébrovasculaires (-10%), mais un risque accru de fractures et d'amputations. Globalement, ces résultats plaident pour un effet de classe des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2).

Cardiorenal protection with SGLT2 inhibitors (gliflozins): from EMPA-REG OUTCOME to CANVAS

The cardiovascular (CV) and renal protection reported with empagliflozin in EMPA-REG OUTCOME is now confirmed with canagliflozin in CANVAS in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: similar and significant reductions in major CV events (-14 vs. -14%), in hospitalisations for heart failure (-35 vs. -33%) and in renal events (-39 vs. -40%). The greater reduction in CV mortality (-38 vs. -13%) and all-cause mortality (-32 vs. -13%) in EMPA-REG OUTCOME than in CANVAS may be explained by the greater proportion of patients with CV disease (secondary prevention: 99 vs. 65%). In contrast to EMPA-REG OUTCOME, CANVAS did not show an increase in stroke (-10%, NS), but reported a higher rate of fractures and amputations with canagliflozin. Overall, these results support a class effect for the cardiorenal protection by inhibitors of sodium-glucose type 2 (SGLT2) cotransporters.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est associé à une morbi-mortalité élevée, principalement de causes cardiovasculaire (CV) et rénale. Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) rénaux ont un bon profil d'efficacité et de sécurité¹ et offrent de nouvelles alternatives dans la prise en charge des patients DT2.² L'étude EMPA-REG OUTCOME a

démontré que l'empagliflozine est capable de réduire significativement les événements CV majeurs, la mortalité d'origine CV, la mortalité de toutes causes, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les événements rénaux.^{3,4} Ces résultats ont été obtenus chez des patients DT2 avec antécédents CV, qui étaient, pour la plupart, déjà bien protégés par des hypolipémiants, des antiagrégants plaquettaires, des inhibiteurs du système rénine-angiotensine et des bêtabloquants. Ils confirmaient les espoirs placés dans cette nouvelle classe d'agents antidiabétiques dotés d'effets pléiotropes; en effet, en plus d'une diminution de l'hyperglycémie, ils induisent, notamment, une perte de poids, une baisse de la pression artérielle et une réduction du taux d'acide urique.⁵⁻⁷ Les résultats d'EMPA-REG OUTCOME ont suscité beaucoup d'intérêt dans la communauté médicale, que ce soit parmi les diabétologues, les cardiologues ou les néphrologues.⁸ Les mécanismes d'action sous-jacents susceptibles d'expliquer cette protection cardio-rénale ont fait l'objet de beaucoup d'hypothèses, plus ou moins bien étayées, mais toujours sujettes à discussion.⁹⁻¹¹

Une question fondamentale restée en suspens était de savoir si la protection observée était un effet de classe, et donc susceptible d'être partagé par d'autres inhibiteurs des SGLT2, ou s'il s'agissait d'un effet propre à l'empagliflozine, la molécule spécifiquement testée dans EMPA-REG OUTCOME. Deux autres inhibiteurs des SGLT2 sont commercialisés, la canagliflozine^{12,13} et la dapagliflozine,¹⁴ et d'autres sont en cours de développement. La sécurité CV de la canagliflozine et de la dapagliflozine est également testée dans de grandes études prospectives contrôlées versus placebo, respectivement CANVAS et DECLARE-TIMI 58.¹⁵ Les résultats du programme CANVAS viennent d'être présentés le 12 juin 2017 au congrès annuel de l'American Diabetes Association et publiés au même moment dans le *New England Journal of Medicine*.¹⁶

Le but de cet article est de présenter et discuter les résultats rapportés récemment dans le programme CANVAS avec la canagliflozine¹⁶ et de les comparer avec ceux obtenus dans l'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine,^{3,4} déjà analysés dans un article précédent de la revue en 2016.⁸

ÉTUDE EMPA-REG OUTCOME: RAPPEL DES PRINCIPAUX RÉSULTATS

EMPA-REG OUTCOME a étudié les effets CV de l'empagliflozine (10 ou 25 mg/jour) chez des patients avec un DT2 et des antécédents CV. Les principales caractéristiques des patients

^aService de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, ^bUnité de pharmacologie clinique, CHU Liège, Centre interdisciplinaire de recherche du médicament (CIRM), Université de Liège, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique andre.scheen@chu.ulg.ac.be

inclus dans l'essai sont résumées dans le **tableau 1**.¹⁷ Par rapport au placebo, le traitement par empagliflozine a été associé à une réduction significative du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), du poids corporel, de la pression artérielle et du taux d'acide urique (**tableau 2**).

Après un suivi médian de 3,1 années, il existe une supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo en ce qui concerne le critère composite principal CV (mortalité CV, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral – AVC – non mortel), la mortalité CV, la mortalité de toutes causes et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (**tableau 3**).¹⁷ La réduction des infarctus du myocarde non mortels n'est pas statistiquement significative et il existe une tendance non significative à l'augmentation des AVC (**tableau 3**). La réduction de mortalité CV apparaît précocement (< 6 mois) et concerne tous les sous-groupes de patients étudiés, sans hétérogénéité démontrée.

Les effets favorables de l'empagliflozine sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans EMPA-REG OUTCOME ont été analysés plus spécifiquement.¹⁸ Le bénéfice a été observé quel que soit le critère de jugement utilisé dans une analyse de sensibilité plus complète. Par ailleurs, l'effet protecteur s'est révélé être indépendant de la présence ou non d'une insuffisance cardiaque à l'entrée dans l'essai.¹⁸

Dans une analyse prédéfinie, une amélioration du pronostic rénal a également été rapportée.⁴ Le critère d'évaluation composite, utilisé pour évaluer l'apparition ou l'aggravation d'une néphropathie, est survenu moins fréquemment dans le groupe empagliflozine que dans le groupe placebo (**tableau 2**).⁴ Le doublement de la créatininémie a été réduit de 44% (p < 0,001), la nécessité de recourir à une thérapie de remplacement rénal a été diminuée de 55% (p = 0,04) et le critère composite fort comprenant le doublement de la créa-

TABLEAU 2 Effets sur les biomarqueurs de l'inhibiteur des SGLT2 vs placebo dans EMPA-REG OUTCOME et CANVAS

| Caractéristiques | EMPA-REG OUTCOME (*) ³ | CANVAS ¹⁶ |
|---|---------------------------------------|--------------------------------|
| Inhibiteur SGLT2 testé | Empagliflozine 10 ou 25 mg/jour | Canagliflozine 100-300 mg/jour |
| Durée de suivi | Médiane de 3,1 années | Moyenne de 188,2 semaines |
| Différence HbA1c (%) | -0,42 (-0,48 à -0,36) (à 94 semaines) | -0,58 (-0,61 à -0,56) |
| Différence poids corporel (kg) | ≈ -2 | -1,60 (-1,70 à -1,51) |
| Différence pression artérielle systolique (mmHg) | ≈ -4 | -3,93 (-4,30 à -3,56) |
| Différence pression artérielle diastolique (mmHg) | ≈ -1 | -1,39 (-1,61 à -1,17) |
| Différence acide urique (mg/dl) | ≈ -0,4 | ND |
| Différence albuminurie (%) | ND | -18 (-16 à -20) |

HbA1c: hémoglobine glyquée. ND: non disponible.
(*) Valeurs estimées à partir des figures publiées dans l'appendice («Supplementary materials») dans la publication originale.³

tininémie, le recours à une thérapie de remplacement ou le décès d'origine rénale a été abaissé de 46% (p < 0,001).^{4,8}

Dans la publication originale d'EMPA-REG OUTCOME, une tendance, inattendue, à l'augmentation des AVC mortels et non mortels (+ 18%, p = 0,26) et des AVC non mortels (+ 24%, p = 0,16) avait été rapportée.³ Cependant, une analyse détaillée ultérieure a conclu de façon rassurante.¹⁹ En effet, l'apparent déséquilibre entre les deux traitements était essentiellement dû à un plus grand nombre d'AVC survenus plus de 90 jours après l'arrêt du traitement dans le bras empagliflozine par comparaison au bras placebo (18 versus 3 cas).¹⁹ Si l'on ne tient pas compte de ces événements tardifs, a priori non liés au médicament, la différence entre les deux bras, déjà non significative dans l'analyse princeps, s'atténue considérablement et devient insignifiante (hasard ratio (HR): 1,08; intervalle de confiance (IC) à 95%: 0,81-1,45; p = 0,60).¹⁹

Enfin, le profil général de tolérance et de sécurité de l'empagliflozine a été bon, aux deux dosages de 10 et 25 mg, avec seulement une augmentation modérée des infections mycosiques génitales bénignes, manifestations indésirables connues des inhibiteurs des SGLT2.^{1,5,20}

PROGRAMME CANVAS

Le programme CANVAS comprend deux études, CANVAS et CANVAS-R, avec des caractéristiques comparables, de telle sorte que leurs résultats peuvent être combinés dans une analyse commune en accord avec la Food and Drug Administration (FDA) américaine.²¹ Le protocole détaillé de l'étude CANVAS a été publié en 2013²² et celui de l'étude CANVAS-R en 2017.²³ Au total, les deux essais ont recruté 10142 patients avec un DT2 et un haut risque CV. Celui-ci était apprécié soit

TABLEAU 1 Comparaison des principales caractéristiques des patients dans EMPA-REG OUTCOME et CANVAS

Les données sont exprimées par les moyennes ± écart-type.
HbA1c: hémoglobine glyquée.

| Caractéristiques | EMPA-REG OUTCOME ³ | CANVAS ^{16,23} |
|---|-------------------------------|-------------------------|
| Patients | | |
| • N actif/placebo | 4687/2333 | 5795/4347 |
| • Age (années) | 63,1 ± 8,6 | 63,3 ± 8,3 |
| • Femmes (%) | 28,8 | 35,8 |
| • Durée diabète (années) | 57% > 10 ans | 13,5 ± 7,8 |
| Traitement antidiabétique de base | | |
| • Insuline (%) | 48,0 | 50,2 |
| • Metformine (%) | 73,8 | 77,2 |
| • Sulfamides (%) | 43,0 | 43,0 |
| Taux initial moyen d'HbA1c (%) | 8,07 ± 0,85 | 8,2 ± 0,9 |
| Indice de masse corporelle (kg/m²) | 30,6 ± 5,3 | 32,0 ± 5,9 |
| Pression artérielle systolique (mmHg) | 135,3 ± 16,9 | 136,6 ± 15,8 |
| Débit de filtration glomérulaire (ml/min/1,73 m²) | 74,2 ± 21,6 | 76,5 ± 20,5 |
| Patients avec antécédents cardiovasculaires (%) | 99,4 | 65,6 |

par la présence d'antécédents de maladie CV avérée (prévention secondaire: 65,6% des patients recrutés), soit par celle d'au moins deux facteurs de risque CV chez des patients âgés de 50 ans et plus (prévention primaire: 34,4%). Les patients ont reçu, de façon aléatoire, soit de la canagliflozine (100-300 mg), soit un placebo, en double aveugle. Les principales caractéristiques des patients sont reprises dans le **tableau 1**. Le traitement par canagliflozine a été associé à une réduction significative du taux d'HbA1c, du poids corporel et de la pression artérielle systolo-diastolique, du même ordre de grandeur que dans l'étude EMPA-REG OUTCOME (**tableau 2**).

Après un suivi moyen de 188 semaines, le critère composite d'évaluation primaire (mortalité CV, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel) est survenu moins fréquemment dans le groupe canagliflozine que dans le groupe placebo: 26,9 vs 31,5 participants pour 1000 patients-année; HR: 0,86; IC 95%: 0,75-0,97; p<0,001 pour non-infériorité; p=0,02 pour supériorité).¹⁶ Les analyses par sous-groupes n'ont pas montré d'hétérogénéité concernant le critère d'évaluation primaire pour la plupart des facteurs étudiés. En particulier, il n'y avait pas d'hétérogénéité significative entre les patients en prévention secondaire et ceux en prévention primaire (p = 0,18), même si les premiers avaient tendance à avoir une réponse plus marquée que les seconds. Les seules interactions significatives concernent l'utilisation de bêtabloquants (p = 0,01) ou de diurétiques (p < 0,001), avec une meilleure réponse chez les patients sous ces médicaments par rapport à ceux qui n'en prenaient pas. L'interprétation de ces résultats est cependant délicate, en l'absence de correction statistique pour des comparaisons multiples et ce, d'autant plus que ces deux interactions n'étaient pas du tout significatives dans EMPA-REG OUTCOME (avec même une tendance dans le sens opposé pour ce qui concerne les diurétiques!).³ Les trois composantes du critère d'évaluation primaire étaient réduites, y compris les AVC, mais chacune de façon non significative (**tableau 3**). Il en est de même de la mortalité toutes causes. Par contre, une réduction significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (-33%) et des événements rénaux (- 40%) a été observée sous traitement par canagliflozine (**tableau 3**). Il y a eu moins de patients qui ont progressé de niveau d'albuminurie (HR: 0,73; IC 95%: 0,67 à 0,79) et davantage de patients qui ont vu leur niveau régresser dans le groupe canagliflozine par rapport au groupe placebo.¹⁶

Le profil de tolérance a été satisfaisant avec l'absence d'hypoglycémie, notamment sévère. Comme dans EMPA-REG OUTCOME, une augmentation des infections génitales a été notée, liée au mécanisme d'action des inhibiteurs des SGLT2.^{1,20} Cependant, il y a eu davantage de fractures dans le groupe canagliflozine que dans le groupe placebo (15,4 vs 11,9 participants pour 1000 patients-année; p = 0,02), en général liées à un traumatisme relativement mineur. Curieusement cette augmentation a été vue dans CANVAS,²⁴ mais pas dans CANVAS-R, sans explication évidente pour cette discordance si ce n'est, peut-être, une durée d'exposition 2 à 3 fois plus longue dans CANVAS que dans CANVAS-R.¹⁶ De plus, une autre manifestation indésirable, inattendue a été observée, à savoir une augmentation du risque d'amputation (6,3 vs 3,4 participants pour 1000 patients-année; HR: 1,97; IC 95%: 1,41-2,75), dont la plupart au niveau des orteils ou des métatarsiens.¹⁶ Il n'y a pas d'explication évidente pour cet effet secondaire particulier, non mentionné dans EMPA-REG OUTCOME alors que le profil des patients était sensiblement comparable (**tableau 1**). C'était également le cas de l'utilisation des médicaments à visée CV (par exemple, 80% de patients sous inhibiteurs du système rénine-angiotensine et 44% sous diurétiques dans les deux études), si ce n'est une moindre utilisation d'agents antithrombotiques dans CANVAS que dans EMPA-REG OUTCOME (73,4 versus 88,8%, sans doute expliquée par le tiers de patients en prévention primaire).¹⁶

DISCUSSION

Les résultats obtenus dans les deux études CANVAS et EMPA-REG OUTCOME sont remarquablement concordants, bien qu'ils soient moins impressionnants concernant la réduction de la mortalité CV et globale dans CANVAS. Les deux essais ont rencontré l'objectif primaire de non-infériorité par rapport au placebo, démontrant ainsi la sécurité CV de l'inhibiteur des SGLT2, comme exigé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine, mais, en plus, ils ont démontré une supériorité. La similitude des effets protecteurs obtenus avec la canagliflozine et l'empagliflozine concernant le critère composite CV primaire, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les événements rénaux est remarquable (**tableau 3**).

TABLEAU 3 Comparaison des principaux résultats cliniques dans les études EMPA-REG OUTCOME et CANVAS

Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95% et valeurs de p quand disponibles). NS: non significatif. AVC: accident vasculaire cérébral. CV: cardiovasculaire.

(*) Mortalité CV, infarctus non mortel, AVC non mortel. (**) Progression vers la macroprotéinurie, doublement de la créatininémie, recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale. (***) Réduction soutenue du débit de filtration glomérulaire de ≥ 40%, recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale.

| Essais cliniques | Critère CV composite primaire (*) | Infarctus du myocarde (fatal ou non) | AVC ischémique (fatal ou non) | Mortalité CV | Mortalité totale | Hospitalisation pour insuffisance cardiaque | Événements rénaux composites |
|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|--|
| EMPA-REG OUTCOME ^{3,4} | 0,86 (0,74-0,99) p = 0,04 | 0,87 (0,70-1,09) p = 0,23 | 1,18 (0,89-1,56) p = 0,26 | 0,62 (0,49-0,77) p < 0,001 | 0,68 (0,57-0,82) p < 0,001 | 0,65 (0,50-0,85) p = 0,002 | 0,61 (**) (0,53-0,70) p < 0,001 |
| CANVAS ¹⁶ | 0,86 (0,75-0,97) p = 0,02 | 0,85 (0,69-1,05) NS | 0,90 (0,71-1,15) NS | 0,87 (0,72-1,06) NS | 0,87 (0,74-1,01) NS | 0,67 (0,52-0,87) p < 0,001 | 0,60 (***) (0,47-0,77) p < 0,001 |

Les deux populations étudiées sont comparables en ce qui concerne les données anthropométriques, les caractéristiques du DT2 et les traitements protecteurs à visée CV. Il existe cependant une distinction importante entre les deux essais: dans EMPA-REG OUTCOME, tous les patients DT2 avaient déjà eu un événement CV (étaient donc en prévention secondaire) alors que, dans CANVAS, plus d'un tiers n'avaient jamais eu d'événement mais cumulaient au moins deux facteurs de risque (patients en prévention dite primaire) (**tableau 1**).

Les effets de la canagliflozine et de l'empagliflozine sur les facteurs de risque ont été sensiblement comparables dans les deux essais en termes de réduction du taux d'HbA1c, de diminution de poids, d'abaissement de la pression artérielle systolique et diastolique (**tableau 2**). Dans les deux études, une légère augmentation du taux de cholestérol LDL a été observée, compensée par une élévation du taux de cholestérol, mais ces modifications lipidiques ne paraissent pas jouer un rôle déterminant. Dans EMPA-REG OUTCOME, la publication fait également état d'une diminution significative des taux d'acide urique et d'une augmentation, également significative, de l'hématocrite.³ L'évolution de ces paramètres n'est pas mentionnée dans la publication récente de CANVAS,¹⁶ mais on peut supposer que ces effets ont dû être assez comparables compte tenu d'un mécanisme d'action rénal identique.^{5,6,20}

Les deux études montrent une réduction significative, de même amplitude, du critère composite CV primaire ainsi qu'une diminution comparable des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (également significative) et des infarctus du myocarde non mortels (non significative cette fois) (**tableau 3**). Par contre, il existe certaines différences entre les deux études pour d'autres critères de jugement secondaires, mais cliniquement d'importance majeure. Ainsi, la diminution de la mortalité CV et de la mortalité globale est d'amplitude nettement plus marquée dans EMPA-REG OUTCOME que dans CANVAS, et par ailleurs statistiquement significative dans la première étude et non dans la seconde (**tableau 3**). Cette différence pourrait s'expliquer par les caractéristiques des populations enrôlées dans les deux essais, exclusivement en prévention secondaire dans EMPA-REG OUTCOME contrastant avec 35% en prévention primaire dans CANVAS. Cette différence entre les deux populations pourrait également rendre compte d'un effet protecteur obtenu plus rapidement dans EMPA-REG OUTCOME (visible < 6 mois) par rapport à CANVAS (apparente > 12 mois).¹⁶

Les effets favorables des inhibiteurs des SGLT2 sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, déjà rapportés dans EMPA-REG OUTCOME,¹⁸ sont confirmés dans CANVAS.¹⁶ Ils sont sans doute les plus faciles à expliquer compte tenu de l'effet diurétique/natriurétique de cette classe pharmacologique.^{25,26} Au vu des résultats d'EMPA-REG OUTCOME, la Société européenne de cardiologie a reconnu une place de l'empagliflozine pour prévenir l'insuffisance cardiaque chez les patients DT2 à risque.²⁷ Après CANVAS,¹⁶ cette recommandation devrait être étendue à la canagliflozine.

EMPA-REG-OUTCOME avait rapporté une tendance à l'augmentation de l'incidence des AVC non mortels dans le groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo,³ essentiellement expliquée par la survenue d'événements tardifs plus de

90 jours après la fin de l'étude.¹⁹ A l'inverse, CANVAS a montré une tendance à la réduction des AVC non mortels dans le groupe canagliflozine par rapport au groupe placebo,¹⁶ ce qui est rassurant pour la classe des inhibiteurs des SGLT2. Comme discuté dans la publication de CANVAS, les différences apparentes dans un sens ou dans l'autre doivent être interprétées avec prudence compte tenu d'un manque de puissance statistique pour cet événement spécifique.¹⁶

CANVAS, tout comme EMPA-REG OUTCOME,⁴ a montré une réduction importante des événements rénaux avec l'inhibiteur des SGLT2 par rapport au placebo. Les deux études ont recruté des patients avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) d'au moins 30 ml/min/1,73 m². Les effets sur l'albuminurie rapportés dans CANVAS sont en accord avec ce qui a déjà été rapporté avec l'empagliflozine.²⁶ La réduction initiale du DFG, observée avec les inhibiteurs des SGLT2, est purement fonctionnelle, apparentée à celle, bien connue, décrite avec les inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Par contre, à plus long terme, le DFG se maintient mieux que dans le groupe placebo, observation bien montrée dans EMPA-REG OUTCOME,⁴ mais également observée dans une autre étude avec la canagliflozine.²⁸ Ces résultats sont non seulement rassurants, mais surtout prometteurs en termes de prévention de la progression de la néphropathie diabétique. Le mécanisme rénal impliqué fait appel à un rétrocontrôle tubuloglomérulaire, aboutissant à une réduction de la pression intraglomérulaire.¹¹ La protection rénale a pu être mise en évidence chez des patients qui, comme dans CANVAS, n'étaient pas nécessairement à très haut risque sur le plan rénal, de telle sorte que le nombre de cas d'insuffisance rénale terminale a été très limité. Dès lors, il sera intéressant de voir si cette néphroprotection sera confirmée dans une population à un stade plus avancé, comme les patients DT2 participant actuellement à l'étude CREDENCE avec la canagliflozine.

La bonne concordance entre les résultats d'EMPA-REG OUTCOME et de CANVAS plaide pour un effet de classe propre aux inhibiteurs des SGLT2. Ceci est en accord avec les données récentes d'une étude de vie réelle, l'étude CVD-Real.²⁹ Cette étude multinationale a montré que l'utilisation initiale des inhibiteurs des SGLT2 était associée à une diminution de l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR: 0,61; IC 95%: 0,51-0,73; p < 0,001) et des décès (HR: 0,49; IC 95%: 0,41-0,57; p < 0,001) en comparaison avec l'utilisation d'autres antidiabétiques oraux en première intention. De façon intéressante, il n'y avait pas d'hétérogénéité démontrée entre les Etats-Unis où la canagliflozine est la plus utilisée et cinq pays européens où la dapagliflozine (et, dans une moindre mesure, l'empagliflozine) est la plus prescrite.²⁹

Enfin, il n'y a pas d'explication univoque pour rendre compte de la protection CV dans l'étude CANVAS comme nous l'avions déjà discuté après la publication d'EMPA-REG OUTCOME.^{8,9} Il apparaît que la protection observée avec les inhibiteurs des SGLT2 ne peut être attribuée aux seules diminutions, relativement modestes par ailleurs, du taux d'HbA1c, du poids corporel et de la pression artérielle, même combinées.⁹ Des hypothèses hémodynamiques¹¹ et métaboliques³⁰ ont été proposées, mais ne sont pas encore bien validées. A priori, l'hypothèse diurétique, mise en avant par certains,²⁵ ne semble pas pouvoir expliquer la diminution de la mortalité CV et globale d'EMPA-REG

OUTCOME et sans doute, même si elle est moins marquée, de CANVAS.²⁶ Par contre, elle joue certainement un rôle dans la problématique de l'insuffisance cardiaque.^{18,25} Par ailleurs, une analyse comparative de la littérature ne permet pas non plus de retenir la diminution modérée de la pression artérielle comme un facteur contributif important dans la réduction des événements CV³¹ ni même rénaux.³²

Un traitement médicamenteux doit être analysé en termes de balance bénéfices/risques.¹ D'après les résultats de CANVAS, un traitement par canagliflozine pendant cinq ans chez 1000 patients DT2 à haut risque CV épargnerait 23 événements CV majeurs, 16 épisodes d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et 17 cas du critère de dégradation de la fonction rénale, mais expose à 15 cas d'amputations (dont 10 au niveau des orteils ou des métatarsiens et 5 au niveau de la cheville). En attendant de nouvelles informations éventuelles, la prescription de canagliflozine doit être évitée chez les patients à risque d'amputations, soit avec des antécédents de ce type, soit avec une artériopathie périphérique sévère. Moyennant ces réserves, la protection CV observée avec la canagliflozine dans CANVAS devrait amener les recommandations à privilégier la prescription d'un inhibiteur des SGLT2 chez les patients à haut risque CV, comme cela avait été recommandé récemment dans le «Standards of medical care in diabetes –2017» de l'American Diabetes Association pour ce qui concerne l'empagliflozine.³³

CONCLUSION

Les résultats de CANVAS avec la canagliflozine confirment, globalement, ceux d'EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine. Ainsi, les effets protecteurs cardiovasculaires et rénaux observés peuvent être considérés comme un effet de classe propre aux inhibiteurs des SGLT2. Ceci devrait être conforté, d'ici deux ans environ, par les résultats de DECLARE-TIMI 58, une étude du même type toujours en cours avec la dapagliflozine. La protection est observée chez des patients DT2 à haut risque CV, mais pas uniquement en prévention secondaire comme dans EMPA-REG OUTCOME puisque CANVAS a enrôlé 35% de patients DT2 en prévention primaire. Néanmoins, ceci explique vraisemblablement la moindre amplitude de la réduction de la mortalité CV et de toutes causes

dans CANVAS. DECLARE-TIMI 58, qui a enrôlé plus de 17000 participants dont une proportion importante de patients en prévention primaire, devrait apporter des informations décisives à ce sujet.

Deux essais cliniques d'envergure donnant des résultats aussi concordants renforcent considérablement le niveau d'évidence en termes de médecine factuelle. Ces résultats devraient amener à revoir le positionnement des inhibiteurs des SGLT2 dans la prise en charge des patients DT2 proposée début 2015.² Au vu des résultats d'EMPA-REG OUTCOME et maintenant de CANVAS, il conviendrait d'accorder une place privilégiée à cette classe pharmacologique innovante chez les patients à haut risque cardiovasculaire, en général, et d'insuffisance cardiaque, en particulier, mais, sans doute aussi, chez les patients à risque de progresser vers l'insuffisance rénale.

Conflit d'intérêts: Le Pr A. Scheen déclare avoir reçu des honoraires comme orateur, membre d'un conseil scientifique ou investigateur clinicien de la part des firmes AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk, et Sanofi.

A. Scheen a été investigateur clinicien tandis que P. Ernest et B. Jandrain ont œuvré comme co-investigateurs dans les études EMPA-REG OUTCOME et CANVAS-R.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'empagliflozine et la canagliflozine améliorent le pronostic cardiovasculaire (CV) et rénal chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque CV
- La prescription d'un inhibiteur des SGLT2 doit être privilégiée chez des patients à haut risque CV ayant un profil similaire à ceux recrutés dans ces deux études
- Après CANVAS, les résultats positifs d'EMPA-REG OUTCOME obtenus en prévention secondaire paraissent pouvoir être étendus à des patients en prévention primaire
- La canagliflozine doit être évitée chez les patients à haut risque d'amputations des membres inférieurs (antécédents ou artériopathie périphérique sévère)

1 Scheen AJ. SGLT2 inhibitors: Benefit/risk balance. *Curr Diabetes Rep* 2016;16:92.

2 Scheen AJ, Paquot N. Actualisation 2015 du traitement de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2015;11:1518-25.

3 **Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.

4 *Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.

5 Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75:33-59.

6 Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100.

7 Ghosh RK, Bandyopadhyay D, Hajra A, et al. Cardiovascular outcomes of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A comprehensive review of clinical and preclinical studies. *Int J Cardiol* 2016;212:29-36.

8 *Scheen AJ, Wallemaq C, Jandrain B, et al. Protection cardiovasculaire du patient diabétique de type 2: d'EMPA-REG OUTCOME à LEADER. *Rev Med Suisse* 2016;12:1370-5.

9 Scheen AJ. Reduction in cardiovascular and all-cause mortality in the EMPA-REG OUTCOME trial: A critical analysis. *Diabetes Metab* 2016;42:71-6.

10 Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et

al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: Why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016;59:1333-9.

11 Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes: Cardiovascular and kidney effects. Potential mechanisms and clinical applications. *Circulation* 2016;134:752-72.

12 Plosker GL. Canagliflozin: A review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2014;74:807-24.

13 Deeks ED, Scheen AJ. Canagliflozin: A review in type 2 diabetes. *Drugs* 2017; in press.

14 Plosker GL. Dapagliflozin: A review of its use in patients with type 2 diabetes. *Drugs* 2014;74:2191-209.

15 Scheen AJ. Historique des études cardiovasculaires: de l'UGDP... aux dernières études. *Médecine des maladies Métaboliques* 2017;11:2515-2526.

16 **Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; epub ahead of print.

17 Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:102.

18 Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526-34.

- 19 Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk. *Stroke* 2017;48:1218-25.
- 20 Scheen AJ. SGLT2 inhibition: Efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Exp Opin Drug Safety* 2015;14:1879-904.
- 21 Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:926-35.
- 22 Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)--a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-23 e11.
- 23 Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:387-93.
- 24 Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:157-66.
- 25 McMurray J. EMPA-REG – the «diuretic hypothesis». *J Diabetes Complications* 2016;30:3-4.
- 26 Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016;9:1860-70.
- 27 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
- 28 Heerspink HJ, Desai M, Jardine M, et al. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:368-75.
- 29 *Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study. *Circulation* 2017; epub ahead of print.
- 30 Mudaliar S, Alloju SHenry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115-22.
- 31 Scheen AJ. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes: Focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;121:204-14.
- 32 Scheen AJ, Delanaye P. Effects of reducing blood pressure on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: Focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Metab* 2017;43:99-109.
- 33 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes –2017. *Diabetes Care* 2017;40:S1-S135.

* A lire

** A lire absolument