

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Canagliflozine (Invokana®) :

inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2 pour traiter le diabète de type 2

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : La canagliflozine est un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) présents dans les tubules rénaux. Ce mécanisme spécifique, indépendant de l'insuline, facilite la glucosurie, ce qui entraîne une diminution de la glycémie (à jeun et post-prandiale) et du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}). Par ailleurs, la canagliflozine entraîne une perte de poids et une baisse de la pression artérielle (surtout systolique). Son efficacité est diminuée en présence d'une insuffisance rénale et le traitement doit être stoppé si le débit de filtration glomérulaire estimé tombe en dessous de 45 ml/min/1,73 m². L'efficacité et la sécurité de la canagliflozine ont été étudiées dans des essais contrôlés *versus* placebo ou *versus* un comparateur actif (glimépiride ou sitagliptine) d'une durée de 24 à 104 semaines. La réduction d'HbA_{1c} moyenne est d'environ 0,75% lorsqu'elle est ajoutée à d'autres traitements, et ce par rapport à un placebo. La dose de 100 mg est aussi active que la sitagliptine 100 mg tandis que la dose de 300 mg s'avère plus efficace. Les manifestations indésirables consistent surtout en infections génitales mycotiques et, plus rarement, en infections urinaires basses. Il convient d'être prudent chez les patients âgés et de surveiller le risque de déplétion volémique (hypotension). Un risque hypoglycémique existe uniquement chez les patients traités par un insulinosécrétagogue ou par insuline. La canagliflozine est commercialisée sous le nom d'Invokana®, à la dose de 100 mg et 300 mg une fois par jour, pour le traitement du diabète de type 2.

MOTS-CLÉS : Canagliflozine - Diabète de type 2 - Glucosurie - Poids corporel - Pression artérielle - Rein

**CANAGLILOZIN (INVOKANA®) : KIDNEY SGLT2 COTRANSPORTER
INHIBITOR FOR TREATING TYPE 2 DIABETES**

SUMMARY : Canagliflozin is an inhibitor of sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) that are present in renal tubules. This specific insulin-independent mechanism promotes glucosuria, which results in a reduction in fasting and postprandial glycaemia and a decrease of glycated haemoglobin (HbA_{1c}). Furthermore, canagliflozin promotes weight loss and lowers arterial (mainly systolic) blood pressure. Its efficacy is decreased in patients with renal insufficiency and the treatment should be stopped if estimated glomerular filtration rate is below 45 ml/min/1.73 m². Both the efficacy and safety of canagliflozin have been investigated in 24 to 104-week controlled trials *versus* placebo or *versus* an active comparator (glimepiride or sitagliptin). The mean reduction in HbA_{1c} averages 0.75% when added to other treatments, as compared to placebo. The 100 mg dose is as active as sitagliptin 100 mg while the 300 mg canagliflozin dose is even more efficacious. Adverse events are mostly mycotic genital infections and more rarely mild urinary tract infections. Caution is required in elderly patients and the risk of volume depletion should be checked (hypotension). Hypoglycaemia may occur only in patients already treated with an insulin-secreting agent or insulin. Canagliflozin is commercialized under the trade name Invokana®, at the doses of 100 mg and 300 mg once daily, for the treatment of type 2 diabetes.

KEYWORDS : Arterial pressure - Body weight - Canagliflozin - Glucosuria - Kidney - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

La physiopathologie du diabète de type 2 (DT2) est particulièrement complexe et combine, notamment, un déficit insulinosécrétoire et une insulino-résistance (1, 2). Elle implique de nombreux organes, dont le pancréas endocrine, le foie, le muscle strié, le tissu adipeux, l'intestin. Le traitement du DT2 comprend, principalement, des médicaments qui stimulent l'insulinosécrétion (sulfamides, répaglinide) et des agents qui améliorent la sensibilité à l'insuline (pioglitazone et, dans une moindre mesure, metformine) (3). La metformine, premier

choix parmi les antidiabétiques oraux (3), agit essentiellement en diminuant la production de glucose par le foie. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales (acarbose) ralentissent l'absorption digestive des glucides. Enfin, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4 ou gliptines), qui ciblent les hormones dites «incrétine» du tractus digestif (notamment le glucagon-like peptide-1), ont une action pancréatique bipolaire en stimulant la sécrétion d'insuline et en réduisant la sécrétion de glucagon, les deux de façon gluco-dépendante (4).

Alors qu'initialement le diabète était considéré comme une maladie rénale (plutôt que pancréatique) en raison de son signe le plus apparent, à savoir la polyurie liée à la glucosurie massive, le rein n'avait pas retenu l'attention des pharmaciens pour le traitement de l'hyperglycémie du patient diabétique jusqu'il y a peu. Récemment, des inhibiteurs spécifiques des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ont été développés pour favoriser

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège. Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

une glucosurie en cas d'hyperglycémie dans le DT2 (5, 6). Actuellement, trois médicaments de cette nouvelle classe pharmacologique sont déjà commercialisés aux Etats-Unis et dans plusieurs pays européens, la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine, et plusieurs autres le sont au Japon (5, 6). L'arrivée de ces nouveaux antidiabétiques oraux va, inévitablement, modifier la stratégie de prise en charge des patients DT2 en offrant de nouvelles opportunités thérapeutiques (7). Le but de cet article est de présenter la canagliflozine (Invokana®, Janssen), le premier inhibiteur des SGLT2 commercialisé et remboursé en Belgique (8).

RÔLE DU REIN DANS L'HOMÉOSTASIE DU GLUCOSE

Le rein joue un double rôle dans l'homéostasie de la glycémie (9). D'une part, il est capable de produire du glucose par la voie de la gluconéogenèse. Cette contribution est, cependant, relativement limitée comparée à l'importance de la gluconéogenèse hépatique. Alors que le foie produit en quantité du glucose qui passe dans la circulation sanguine, notamment à distance des repas, le rein utilise pour son propre compte la plupart du glucose qu'il produit. D'autre part, en cas d'hyperglycémie, le rein est capable d'éliminer du glucose grâce à la glucosurie. Physiologiquement, dans des conditions de normoglycémie, la réabsorption du glucose est complète dans les tubules rénaux et la glucosurie est nulle. Ce mécanisme de réabsorption s'opère principalement dans le tube contourné proximal, pour 90 % grâce à des cotransporteurs SGLT2 et pour 10 % via des cotransporteurs SGLT1 (10) (fig. 1). Chez le patient DT2, la réabsorption du glucose n'est pas complète lorsque l'hyperglycémie dépasse un certain seuil, appelé seuil rénal de réabsorption du glucose (RT_G). Il existe des personnes avec une mutation des cotransporteurs SGLT2 qui, de ce fait, sont moins opérationnels. Ces sujets présentent donc, depuis leur naissance et tout au long de leur vie, une glucosurie permanente, même dans des conditions de normoglycémie (11). Aucune pathologie n'a été décrite dans cette maladie héréditaire, ce qui est rassurant pour envisager un traitement pharmacologique inhibiteur des SGLT2 chez les patients DT2 (10).

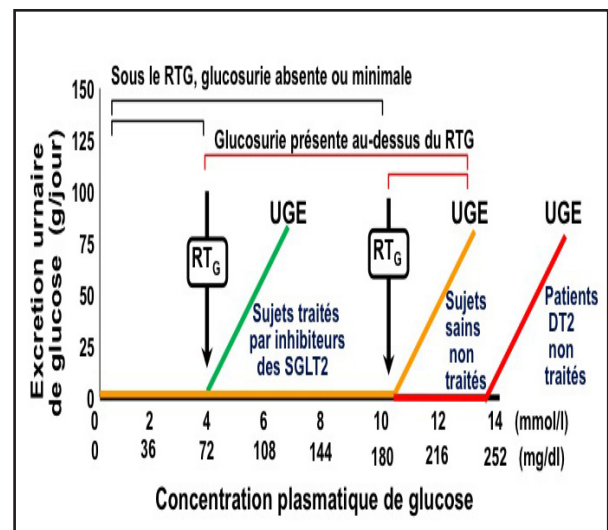
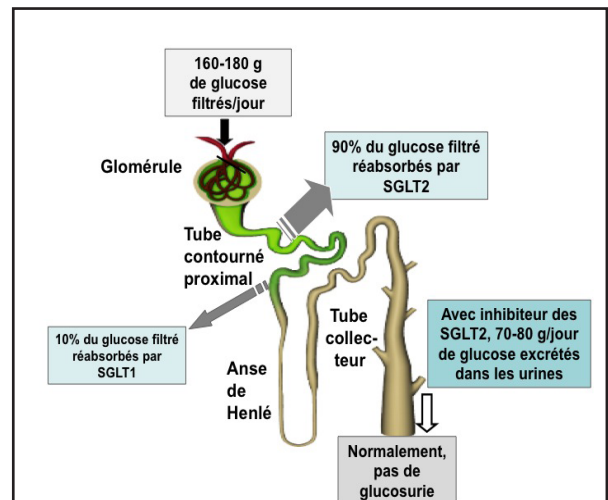


Figure 1. Illustration du mode d'action rénale de la canagliflozine : partie supérieure : localisation des cotransporteurs SGLT2 dans le néphron; partie inférieure : modification du seuil rénal de réabsorption du glucose (RT_G) sous inhibiteurs des SGLT2. UGE : excrétion urinaire de glucose.

EFFETS D'UNE INHIBITION DES COTRANSPORTEURS SGLT2

Les cotransporteurs SGLT2, exprimés dans les tubules rénaux proximaux, sont responsables de la majorité de la réabsorption du glucose filtré depuis la lumière tubulaire. Chez les patients DT2, la réabsorption rénale du glucose est augmentée, ce qui peut contribuer à l'élévation persistante de la glycémie. En inhibant les SGLT2, la canagliflozine diminue la réabsorption du glucose filtré et diminue le RT_G (10) (fig. 1). Elle augmente ainsi l'excrétion urinaire de glucose (UGE), ce qui diminue les concentrations plasmatiques du glucose chez les patients DT2. Ce mécanisme est indépendant de l'insuline. L'augmentation de l'UGE sous l'effet de l'inhi-

bition des SGLT2 conduit également à une diurèse osmotique; cet effet diurétique, même s'il est relativement modeste, est lui-même à l'origine d'une diminution de la pression artérielle, surtout systolique (12). Enfin, l'augmentation de l'UGE se traduit par une perte de calories et ainsi favorise une diminution du poids corporel (10). Les inhibiteurs des SGLT2 sont donc les seuls antidiabétiques oraux permettant à la fois une amélioration du contrôle glycémique et une perte de poids (habituellement, le meilleur contrôle glycémique entraîne une prise pondérale par la réduction de la glucosurie).

PHARMACOCINÉTIQUE DE LA CANAGLIFLOZINE

La pharmacocinétique de la canagliflozine est similaire chez les sujets sains et les patients DT2. L'âge n'a pas eu d'effet cliniquement significatif d'après une analyse pharmacocinétique en population (8).

Après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg ou 300 mg chez des sujets sains, la canagliflozine a été rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales apparaissant 1 heure à 2 heures après l'administration de la dose (T_{max} médian). La biodisponibilité orale absolue moyenne de la canagliflozine est d'environ 65 %, non significativement influencée par la prise d'un repas gras. La concentration maximale plasmatique (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations de canagliflozine augmentent de manière dose-dépendante de 50 mg à 300 mg. La canagliflozine est fortement liée aux protéines dans le plasma (99 %), principalement à l'albumine. La demi-vie ($t_{1/2}$) est, respectivement, d'approximativement 10 heures et de 13 heures pour les doses de 100 mg et 300 mg. L'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint après 4 à 5 jours de traitement par canagliflozine aux doses de 100 mg à 300 mg une fois par jour (8).

La réaction d'O-glucuronidation est la voie d'élimination principale de la canagliflozine, qui est essentiellement transformée par les enzymes UGT1A9 et UGT2B4 en deux métabolites O-glucuronides inactifs. Le métabolisme (oxydatif) de la canagliflozine médié par le CYP3A4 est minime (environ 7 %) chez l'homme. La canagliflozine est, notamment, transportée par la glycoprotéine P. Environ 33 % de la dose de canagliflozine administrée est excrétée dans l'urine, principalement sous forme de métabolites O-glucuronides inactifs (30,5 %). Moins de 1 % de la dose est excrété

sous forme de canagliflozine inchangée dans l'urine. Les inducteurs enzymatiques (comme le millepertuis, la rifampicine, les barbituriques, la phénytoïne, la carbamazépine, ...) sont susceptibles de diminuer l'exposition à la canagliflozine. Cet effet est susceptible de diminuer son efficacité, ce qui peut faire envisager, si nécessaire et en l'absence de contre-indication, d'augmenter la dose de 100 mg à 300 mg une fois par jour. D'une façon générale, cependant, les interactions médicamenteuses concernant la canagliflozine, comme les autres inhibiteurs des SGLT2, paraissent avoir peu d'impact clinique (13).

Une étude ouverte a évalué la pharmacocinétique de la canagliflozine, à la dose unique de 200 mg, chez des sujets ayant différents degrés d'insuffisance rénale [classés selon la clairance de la créatinine (CICr) d'après l'équation de Cockcroft-Gault], comparativement à des sujets sains. La C_{max} et l'ASC de la canagliflozine n'ont été que modérément augmentées (< 50%) chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, comparativement aux sujets sains. Ces résultats pharmacocinétiques n'imposent pas d'ajustement posologique de la canagliflozine en présence d'une insuffisance rénale, mais des précautions peuvent être requises du point de vue pharmacodynamique (voir plus loin) (14).

Chez des patients avec insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et modérée (classe B), les faibles différences d'exposition à la canagliflozine observées ne sont pas considérées comme cliniquement significatives par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Il n'existe aucune donnée clinique chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C) (15).

PHARMACODYNAMIE DE LA CANAGLIFLOZINE

1) EFFETS DIRECTS

Après l'administration de doses orales uniques et multiples de canagliflozine chez des patients DT2, des diminutions dose-dépendantes du RTG et des augmentations de l'UGE ont été observées. À partir d'une valeur initiale de RTG d'environ 13 mmol/l (235 mg/dl), une suppression maximale du RTG moyen sur 24 heures a été observée avec la dose de 300 mg de canagliflozine, pour atteindre des valeurs d'environ 4 mmol/l à 5 mmol/l (72 à 90 mg/dl). Cette valeur suggère un faible risque d'hypoglycémie induite par le traitement. Les

diminutions du RTG ont conduit à une augmentation de l'UGE, chez les sujets DT2 traités en phase 1 par 100 mg ou 300 mg de canagliflozine, comprise entre 77 g/jour et 119 g/jour, ce qui se traduit par une perte de 308 kcal/jour à 476 kcal/jour. Les diminutions de RTG et les augmentations de l'UGE ont persisté pendant un traitement de 26 semaines chez des patients DT2.

L'importance de la glucosurie dépend de deux facteurs : le niveau de l'hyperglycémie et la valeur du débit de filtration glomérulaire. Le corollaire est que l'abaissement des taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) est d'autant plus marqué que le niveau de base est élevé; ceci peut aussi expliquer que la réduction de l'hyperglycémie post-prandiale est habituellement plus marquée que celle de la glycémie à jeun. Par contre, l'effet diminue progressivement avec la dégradation de la fonction rénale. Cette situation entraîne des limitations d'utilisation des inhibiteurs des SGLT2 en cas d'insuffisance rénale (voir plus loin) (14).

Dans les études de phase 3, l'administration de canagliflozine 300 mg avant le repas a permis de réduire davantage l'excursion glycémique postprandiale comparativement à la dose de 100 mg. Cet effet pourrait, en partie, être dû à une inhibition locale du SGLT1 intestinal (un transporteur important du glucose à ce niveau) liée aux fortes concentrations transitoires de canagliflozine dans la lumière intestinale avant l'absorption du médicament (la canagliflozine est, en effet, un inhibiteur peu puissant du co-transporteur SGLT1) (16). Il n'existe cependant pas de malabsorption du glucose sous canagliflozine.

Des augmentations modérées (généralement < 400-500 ml) du volume urinaire quotidien ont été observées et ont tendance à s'atténuer après plusieurs jours de traitement. Cet effet diurétique peut contribuer, au moins partiellement, à l'abaissement de la pression artérielle observé avec la canagliflozine, comme avec les autres inhibiteurs des SGLT2 (12).

Enfin, la canagliflozine a augmenté de façon transitoire l'excrétion urinaire d'acide urique. Cette augmentation a été accompagnée d'une réduction prolongée de l'uricémie, d'environ 20 %.

2) EFFETS INDIRECTS

L'augmentation de la glucosurie induite par les inhibiteurs des SGLT2 (effet *princeps*) provoque des effets indirects dont certains sont

positifs et d'autres susceptibles d'être contre-productifs (16). La réduction de la glucotoxicité améliore indirectement la fonction insulinosécrétoire de la cellule B et réduit l'insulinorésistance périphérique, deux mécanismes, bien connus dans le DT2, qui contribuent à améliorer le contrôle glycémique. Par contre, la perte de glucose dans les urines entraîne secondairement un accroissement de la production hépatique de glucose (via une augmentation de la sécrétion de glucagon) et une augmentation des apports alimentaires (notamment en glucides) (16). Ce dernier mécanisme explique sans doute pourquoi la perte pondérale obtenue sous inhibiteurs des SGLT2 est inférieure à celle que prédit la perte calorique quotidienne liée à la glucosurie (16). Quoi qu'il en soit, la résultante finale de ces différents mécanismes, comme montré dans de nombreux essais cliniques contrôlés, est une diminution des taux d'HbA_{1c} et du poids corporel.

EFFICACITÉ DÉMONTRÉE DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Au total, 10.285 patients DT2 ont participé à neuf études contrôlées en double aveugle visant à démontrer l'efficacité clinique de la canagliflozine, en particulier ses effets sur le contrôle glycémique. Une revue systématique avec méta-analyse récente a résumé les principaux résultats obtenus avec la canagliflozine dans les essais contrôlés (17) (tableau I).

1) ÉTUDES CONTRÔLÉES VERSUS PLACEBO

La canagliflozine (100 et 300 mg par jour) a été étudiée en monothérapie, bithérapie avec la metformine, bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, trithérapie avec la metformine et la pioglitazone et en association à l'insuline. En général, la canagliflozine a produit des résultats cliniquement et statistiquement significatifs ($p < 0,001$) par rapport au placebo concernant le contrôle glycémique, y compris le taux d'HbA_{1c}, le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7 %, la modification de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale à 2 heures par rapport aux valeurs initiales. En outre, des diminutions significatives du poids corporel et de la pression artérielle systolique par rapport au placebo ont été observées (tableau I). Un effet plus faible a été observé sur la pression artérielle diastolique. Aucune modification notable de la fréquence cardiaque n'a été mise en évidence.

TABLEAU I. RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX EFFETS DE LA CANAGLIFLOZINE DANS LES ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS

	Δ HbA _{1c} %	Δ GAJ mg/dl	Δ Poids kg	Δ PAS mmHg
Comparaison <i>versus</i> placebo				
Monothérapie	-1,08 (-1,25 à -0,90) P < 0,00001	-33,5 (-39,2 à -27,8) P < 0,00001	-2,81 (-3,26 à -2,37) P < 0,00001	-5,05 (-6,81 à -3,28) P < 0,00001
Combinaison	- 0,73 (-0,84 à -0,61) P < 0,00001			
Comparaison <i>versus</i> médicament actif				
Combinaison	-0,21 (-0,33 à 0,08) P = 0,001	-15,9 (-23,2 à -8,6) P < 0,00001	-3,49 (-4,86 à -2,12) P < 0,00001	-4,34 (-5,31 à -3,36) P < 0,00001
Les résultats correspondent aux différences par rapport au comparateur et sont exprimés par la moyenne pondérée (intervalle de confiance à 95%). Δ : différence par rapport aux valeurs basales. GAJ : glycémie à jeun. PAS : pression artérielle systolique [adapté de la référence (17)].				

2) ÉTUDES CONTRÔLÉES VERSUS UN COMPAREUR ACTIF

La canagliflozine a été comparée au glimépiride (un sulfamide hypoglycémiant), en bithérapie avec la metformine (18) et à la sitagliptine (un inhibiteur de la DPP-4) en bithérapie avec la metformine (19) et en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (20) dans des études de 52 semaines. La canagliflozine 100 mg en bithérapie avec la metformine a entraîné des diminutions similaires des taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales, ce qui démontre la non-infériorité, et, à une dose de 300 mg, a entraîné des diminutions supérieures ($p < 0,05$) de l'HbA_{1c}, comparativement au glimépiride. Une proportion plus faible de patients traités par canagliflozine 100 mg (6 %) et canagliflozine 300 mg (5 %) a présenté au moins un épisode/événement d'hypoglycémie au cours des 52 semaines de traitement, comparativement au groupe traité par glimépiride (34 %); (18) ces résultats se sont vérifiés lors d'un suivi prolongé à 104 semaines (21).

Dans les études comparant la canagliflozine à la sitagliptine 100 mg en bithérapie avec la metformine (19) ou en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (20), la canagliflozine a été à l'origine de diminu-

tions non inférieures à la dose de 100 mg (non-infériorité démontrée; $p < 0,05$) et supérieures à la dose de 300 mg ($p < 0,05$) du taux d'HbA_{1c} par rapport à la sitagliptine. L'incidence des épisodes/événements d'hypoglycémies sous canagliflozine 300 mg et sitagliptine 100 mg a été comparable et faible dans les deux cas.

Dans les trois études contrôlées *versus* comparateur actif, comparant la canagliflozine au glimépiride ou à la sitagliptine, il a été observé des diminutions moyennes prolongées et statistiquement significatives du poids corporel (tableau I). Il a aussi été démontré qu'environ deux tiers de la perte de poids sous canagliflozine étaient dus à une perte de masse grasse, avec des quantités similaires de pertes de graisse viscérale et sous-cutanée abdominale (18). Des diminutions significatives de la pression artérielle systolique ont également été observées avec la canagliflozine, comparativement au glimépiride et à la sitagliptine (tableau I).

TOLÉRANCE / SÉCURITÉ

La sécurité de la canagliflozine a été évaluée chez 10.285 patients atteints de DT2, dont 3.139 patients traités par la canagliflozine 100 mg et 3.506 patients traités par la canagliflozine 300 mg, lors de 9 études cliniques de phase 3, contrôlées, en double aveugle (22, 23). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement ont été l'hypoglycémie (uniquement lors de l'association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant), les candidoses vulvovaginales (24), les infections des voies urinaires basses (25), ainsi que la polyurie ou la pollakiurie (mictions plus abondantes et plus fréquentes). Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement chez $\geq 0,5$ % de l'ensemble des patients recevant la canagliflozine dans ces études ont été des candidoses vulvovaginales (0,7 % des femmes traitées), ainsi que des balanites (0,5 % des hommes traités) (24). Le plus souvent, ces infections ont pu être traitées avec succès avec des médicaments classiques (en administration locale ou systémique) et n'ont pas récidivé.

Une méta-analyse intermédiaire pré-spécifiée des études cliniques de phases 2 et 3 a été effectuée sur les événements cardiovasculaires majeurs chez 9.632 patients DT2 (23). Parmi ceux-ci, 4.327 patients (45 %) ayant une maladie cardiovasculaire ou présentant un risque élevé, participent à une étude cardiovasculaire en cours (étude CANVAS) (26). Concernant le critère d'évaluation principal composite (délai

écoulé jusqu'à l'événement correspondant à un critère combiné incluant les décès cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux non fatals, les infarctus du myocarde non fatals et les angors instables nécessitant une hospitalisation), le risque relatif pour la canagliflozine, comparativement à l'ensemble des comparateurs, a été de 0,91 (intervalle de confiance à 95% ou IC 95 % : 0,68 - 1,22); par conséquent, aucune augmentation du risque cardiovasculaire n'a été mise en évidence sous canagliflozine par rapport aux comparateurs. Ces résultats devront être confirmés dans la grande étude prospective actuellement en cours, l'essai CANVAS complété par CANVAS-RENAL (26).

UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIALES

PATIENTS ÂGÉS

L'efficacité de la canagliflozine a été confirmée dans la population âgée, mais l'expérience reste limitée au-delà de 75 ans (27). Des modifications statistiquement significatives ($p < 0,001$) par rapport aux valeurs initiales d'HbA_{1c} comparativement au placebo, atteignant -0,57 % et -0,70 %, ont été observées pour la dose de 100 mg et celle de 300 mg, respectivement

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, la fonction rénale et le risque de déplétion volémique (notamment chez les patients déjà sous diurétiques) doivent être pris en compte. Des précautions doivent être respectées lors de l'augmentation de la dose chez les patients âgés de 75 ans et plus. Chez les patients présentant des signes de déplétion volémique, il est recommandé de corriger cet état avant l'instauration du traitement par la canagliflozine pour éviter des accidents liés à des hypotensions (orthostatiques, notamment).

PATIENTS AVEC INSUFFISANCE RÉNALE

Dans une analyse poolée des patients (N = 721) avec un débit de filtration glomérulaire (DFG estimé par la formule MDRD) ≥ 45 ml/min/1,73 m² et < 60 ml/min/1,73 m², la canagliflozine a été à l'origine d'une diminution cliniquement significative du taux d'HbA_{1c} comparativement au placebo, avec des valeurs atteignant -0,47 % pour 100 mg de canagliflozine et -0,52 % pour 300 mg de canagliflozine. Ces patients ont également présenté des améliorations modestes, mais significatives, du poids corporel. La grande majorité (85 %) étaient

traités par insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant, avec une augmentation des épisodes/événements d'hypoglycémies. Ces résultats ont été confirmés dans une étude de 52 semaines réalisée chez des patients avec une insuffisance rénale de stade 3 (DFG ≥ 30 et < 50 ml/min/1,73 m²) (28).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, des restrictions s'imposent à la fois pour des raisons d'efficacité (diminuée) et de sécurité (moindre dans cette population fragilisée) (14). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients avec un DFG supérieur à 60 ml/min/1,73 m² ou une clairance de créatinine (ClCr) supérieure à 60 ml/min. La canagliflozine ne doit pas être initiée chez les patients avec un DFG < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent bien la canagliflozine et dont le DFG, ou la ClCr, passe de façon persistante sous le seuil de 60 ml/min/1,73 m² ou 60 ml/min, la dose maximale de canagliflozine est de 100 mg par jour. Enfin, le traitement par la canagliflozine doit être arrêté si, de façon persistante, le DFG est inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr est inférieure à 45 ml/min.

Il est intéressant de noter que des observations récentes suggèrent que les inhibiteurs des SGLT2 pourraient exercer des effets néphroprotecteurs, en particulier en diminuant l'hyperfiltration glomérulaire (6). Les résultats de deux grandes études prospectives, CANVAS-RENAL et CREDENCE («Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation»), actuellement en cours, seront cruciaux à cet égard.

PATIENTS AVEC INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Au vu des résultats des études pharmacocinétiques déjà citées, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire; par contre, la canagliflozine n'a pas été étudiée et, dès lors, n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

PATIENTS À RISQUE HYPOGLYCÉMIQUE

Lorsque la canagliflozine est utilisée en association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (sulfamides hypoglycémiant, répaglinide), une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

INDICATIONS ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

Invokana® fait l'objet d'un remboursement en catégorie A, si elle est utilisée chez des patients âgés d'au moins 18 ans, avec un DFG > 60 ml/min/1,73m² et atteints d'un DT2 insuffisamment contrôlé selon les guidelines belges (valeur récente d'HbA_{1c} comprise entre 7 et 9 %) par des mesures hygiéno-diététiques et un traitement préalable avec un antidiabétique oral ou avec un traitement associant une insuline basale avec au moins un antidiabétique oral. Elle est remboursée uniquement dans les associations décrites ci-dessous :

- En bithérapie :
 - o avec de la metformine;
 - o avec un sulfamide hypoglycémiant ou le répaglinide en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine.
- En trithérapie avec une combinaison :
 - o de metformine et de pioglitazone;
 - o de metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou le répaglinide;
- En combinaison avec une insuline basale (insuline NPH ou glargine et au moins un antidiabétique oral).

Il est important de noter que le remboursement simultané d'Invokana® avec des insulines autres que l'insuline basale, des inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) ou des agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (incrétinomimétiques) n'est pas autorisé.

Le traitement doit être initié avec la dose de 100 mg pendant une première période de 210 jours. Si la réponse est insuffisante (HbA_{1c} comprise entre 7,5 et 9%), après une durée de traitement d'au moins 6 mois avec le dosage de 100 mg, le remboursement est autorisé avec la dose 300 mg pour une seconde période de 210 jours. L'autorisation de remboursement peut être renouvelée ensuite par périodes de 360 jours maximum sur base d'un formulaire de demande qui atteste notamment que le taux d'HbA_{1c} est ≤ 7,5% et au maximum de 9% ou qu'une diminution du taux de l'HbA_{1c} ≥ 0,5 %, associée à une diminution de la masse pondérale du patient, a été mesurée par rapport aux valeurs de départ avant l'initiation du traitement.

CONCLUSION

La canagliflozine est le premier inhibiteur des SGLT2 commercialisé en Belgique. Cette

nouvelle classe parmi les antidiabétiques oraux est la première qui entraîne à la fois une amélioration du contrôle glycémique et une perte pondérale, ce qui permet de lutter simultanément contre les deux problématiques caractéristiques du DT2 (29). La canagliflozine est indiquée, et remboursée sous conditions, dans le traitement du DT2. Du fait de son mécanisme d'action indépendant de l'insuline et la fonction des cellules β, la canagliflozine exerce une action complémentaire à chaque classe existante de médicaments antihyperglycémiant. Alors que les médecins et les diabétologues ont, pendant longtemps, essayé de réduire la glucosurie («désucrer le patient», témoin d'un meilleur contrôle glycémique), l'arrivée des inhibiteurs des SGLT2 apporte un changement de paradigme. Dans le cas présent, en effet, l'objectif est d'augmenter la glucosurie de façon à contribuer à réduire l'hyperglycémie et à améliorer le taux d'HbA_{1c}. D'autres effets favorables ont été décrits comme une baisse de la pression artérielle et une réduction des taux plasmatiques d'acide urique. Des études en cours (CANVAS, CANVAS-RENAL, CREDENCE) devront démontrer que ces différents effets permettront de réduire les complications liées au diabète, tout en garantissant un bon profil de sécurité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fery F, Paquot N.— Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 361-368.
2. Scheen AJ, Paquot N.— Le diabète de type 2 : voyage au coeur d'une maladie complexe. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 326-331.
3. Scheen AJ, Mathieu C.— Recommandations 2012 en diabétologie. Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 623-631.
4. Scheen AJ.— A review of gliptins for 2014. *Exp Opin Pharmacother*, 2014, Nov 10, 1-20. [Epub ahead of print].
5. Nauck MA.— Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther*, 2014, **8**, 1335-1380.
6. Scheen AJ.— Pharmacodynamics, efficacy and safety of SGLT2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs*, 2014, in press.
7. Bonnet F, Scheen AJ.— SGLT-2 receptor inhibitors : an opportunity to renew our therapeutic strategy for type 2 diabetes ? *Diabetes Metab*, 2014, **40**, S1-S3.
8. Plosker GL.— Canagliflozin : a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2014, **74**, 807-824.
9. Gerich JE.— Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus : therapeutic implications. *Diabet Med*, 2010, **27**, 136-142.

10. Bailey CJ.— Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, **32**, 63-71.
11. Santer R, Calado J.— Familial renal glucosuria and SGLT2 : from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, **5**, 133-141.
12. Oliva RV, Bakris GL.— Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens*, 2014, **8**, 330-339.
13. Scheen AJ.— Drug-drug interactions with SGLT-2 inhibitors, new oral glucose-lowering agents for the management of type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet*, 2014, **53**, 295-304.
14. Scheen AJ.— Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of SGLT-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Clin Pharmacokinet*, 2014, submitted.
15. Scheen AJ.— Pharmacokinetic and toxicological considerations for the treatment of diabetes in patients with liver disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, **10**, 839-857.
16. Scheen AJ, Paquot N.— Metabolic effects SGLT2 inhibitors beyond increased glucosuria : a review of clinical evidence. *Diabetes Metab*, 2014, **40**, S4-S11.
17. Yang XP, Lai D, Zhong XY, et al.— Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, **70**, 1149-1158.
18. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al.— Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU) : 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 2013, **382**, 941-950.
19. Lavallo-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, 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**, 2582-2592.
20. Scherthner G, Gross JL, Rosenstock J, et al.— Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea : a 52-week randomized trial. *Diabetes Care*, 2013, **36**, 2508-2515.
21. Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al.— Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin : a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care*, 2014, Epub ahead of print.
22. Mikhail N.— Safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Curr Drug Safety*, 2014, **9**, 127-132.
23. Boyle LD, Wilding JP.— A safety evaluation of canagliflozin : a first-in-class treatment for type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, **13**, 1535-1544.
24. Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, et al.— Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus : a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin*, 2014, **30**, 1109-1119.
25. Nicolle LE, Capuano G, Fung A, et al.— Urinary tract infection in randomized phase III studies of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Postgrad Med*, 2014, **126**, 7-17.
26. 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**, 217-223 e211.
27. Elmore LK, Baggett S, Kyle JA, et al.— A review of the efficacy and safety of canagliflozin in elderly patients with type 2 diabetes. *Consult Pharm*, 2014, **29**, 335-346.
28. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al.— Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*, 2014, **16**, 1016-1027.
29. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Combatting the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, **2**, 911-922.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.