

CANAGLIFLOZINE ET PROTECTION CARDIO-RÉNALE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2 : DE CANVAS À CREDENCE

SCHEEN AJ (1)

RÉSUMÉ : La canagliflozine, un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2, a été évaluée dans deux grands essais, CANVAS à visée cardiovasculaire (CV) et CREDENCE à visée rénale. CANVAS a recruté des patients diabétiques de type 2 (DT2) à haut risque CV (65 % en prévention secondaire) et a démontré que la canagliflozine réduit significativement les événements CV majeurs, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les événements rénaux par rapport au placebo. CREDENCE a recruté spécifiquement des patients DT2 avec une maladie rénale albuminurique (dont 50 % en prévention secondaire CV). Cet essai a confirmé les résultats de CANVAS sur le plan CV et a démontré une protection rénale, y compris en réduisant l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, dans cette population particulière. Enfin, CREDENCE n'a pas retrouvé le risque accru de fractures osseuses et d'amputations des membres inférieurs rapporté dans CANVAS. Au total, ces deux études démontrent un rapport bénéfice/risque favorable de la canagliflozine dans une population DT2 à risque CV ou rénal, en ce compris chez des patients avec un débit de filtration glomérulaire entre 30 et 60 ml/min/1,73 m².

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 - Canagliflozine - Inhibiteur SGLT2 - Maladie cardiovasculaire - Maladie rénale - Prévention*

CANAGLIFOZIN RESULTS IN CARDIOVASCULAR AND RENAL PROTECTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES : FROM CANVAS TO CREDENCE

SUMMARY : Canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor, has been evaluated in two large clinical trials, CANVAS that focused on cardiovascular (CV) risk and CREDENCE that focused on renal risk. CANVAS recruited type 2 diabetic patients (T2D) at high CV risk (65 % in secondary prevention) and demonstrated that canagliflozin significantly reduces major CV events, hospitalisations for heart failure and renal outcomes when compared to placebo. CREDENCE specifically enrolled T2D patients with albuminuric renal disease (50 % in secondary CV prevention). This trial confirmed the cardiovascular protection reported in CANVAS with canagliflozin and more specifically demonstrated a renal protection, including a reduced progression towards end-stage renal disease, in this particular population. Finally, CREDENCE did not observe the increased risk for bone fractures and lower-limb amputations previously reported in CANVAS. Globally, these two studies emphasize a favourable benefit/risk balance of canagliflozin in a T2D population at CV or renal risk, including in patients with a glomerular filtration rate comprised between 30 et 60 ml/min/1.73 m².

KEYWORDS : *Cardiovascular disease - Canagliflozin - Kidney disease - Prevention - SGLT2 inhibitor - Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

La canagliflozine a été le premier inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) commercialisé et remboursé en Belgique, fin 2014, pour le traitement du diabète de type 2 (DT2) (1). En 2015, l'étude EMPA-REG OUTCOME a marqué un tournant dans la prise en charge du patient DT2 avec maladie cardiovasculaire (CV) établie. Elle a, en effet, montré que l'empagliflozine, un autre iSGLT2, est capable de réduire significativement les événements CV majeurs, la mortalité d'origine CV, la mortalité de toutes causes et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (2, 3). Dans une analyse pré-spécifiée, elle a également montré une réduction significative des événements rénaux (4). Ces résultats ont été confirmés, pour une large part, dans deux autres

essais cliniques à visée CV, le programme CANVAS avec la canagliflozine (5, 6) et l'étude DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine (7, 8). Nous avons eu l'occasion de comparer les résultats de CANVAS avec ceux d'EMPA-REG OUTCOME dans un article précédent (9). L'ensemble des résultats de ces trois grands essais ont été rassemblés dans une méta-analyse qui a, notamment, investigué l'impact de la fonction rénale sur les effets protecteurs des iSGLT2 sur les événements CV majeurs, en ce compris les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (10). Cependant, aucun de ces essais n'avait recruté spécifiquement des patients avec une maladie rénale, mais bien des patients à haut risque CV chez lesquels l'évolution rénale n'a été étudiée que comme critère secondaire (4, 6, 8). Néanmoins, les trois études ont montré des résultats positifs, que ce soit sur la réduction de l'albuminurie ou le ralentissement de la dégradation de la fonction rénale, en ce compris la progression vers l'insuffisance rénale terminale. Ainsi, ces résultats placent les iSGLT2 dans une position privilégiée chez les

(1) Professeur ordinaire honoraire, Liège Université, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

patients avec maladie rénale par rapport à tous les autres médicaments anti-hyperglycémiques (11), position confirmée dans le consensus 2018 de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) pour le traitement du DT2 (12). Depuis, l'étude CREDENCE a été publiée (13). Il s'agit de la seule étude, à ce jour, ayant enrôlé spécifiquement des patients DT2 avec une maladie rénale albuminurique en utilisant un critère rénal composite comme critère de jugement principal.

Le but de cet article, centré sur la canagliflozine, est de rappeler les principaux résultats du CANVAS, rapportés dans la publication originale de 2017 (5), mais aussi dans plusieurs analyses secondaires publiées depuis lors, en particulier les résultats concernant l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale. Ensuite, nous détaillerons, plus spécifiquement, les résultats récents de l'étude CREDENCE (13).

PROGRAMME CANVAS

Le programme CANVAS (CANVAS et CANVAS-R) a recruté 10.142 patients avec un DT2 et un haut risque CV (5). Celui-ci était apprécié soit par la présence d'antécédents de maladie CV (prévention secondaire : 65,6 % des patients recrutés), soit par la présence 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. Le traitement par canagliflozine a été associé à une réduction significative du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), du poids corporel et de la pression artérielle systolo-diastolique. La différence en termes d' HbA_{1c} (0,3-0,4 %) peut paraître relativement modeste. Il est important de rappeler que les traitements antidiabétiques pouvaient être ajustés dans les deux bras, à la discrétion des investigateurs et des praticiens selon les règles de bonne pratique, et que cet ajustement thérapeutique a été plus important dans le groupe placebo que dans le groupe canagliflozine.

Après un suivi moyen de 188 semaines, le critère composite d'évaluation primaire (mortalité CV, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel : MACE 3 points) est survenu moins fréquemment dans le groupe canagliflozine que dans le groupe placebo : HR, 0,86; IC 95 % 0,75 à 0,97; $P < 0,001$ pour non-infériorité; $P = 0,02$ pour supériorité). Les trois composantes du critère d'évaluation primaire étaient réduites, en ce

compris les AVC, mais chacune de façon non significative. Il en est de même de la mortalité toutes causes. Par contre, une réduction significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (- 33 %) (Tableau I) et des événements rénaux (- 40 %) (Tableau II) a été observée sous traitement par canagliflozine. 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 (5).

Dans CANVAS, comme dans les autres études avec les iSGLT2, une augmentation des infections génitales a été notée, liée au mécanisme d'action de cette classe de médicaments antidiabétiques (14). Par ailleurs, il y a eu davantage de fractures dans le groupe canagliflozine que dans le groupe placebo (15,4 *versus* 11,9 participants pour 1.000 patient-années; $p = 0,02$), en général liées à un traumatisme relativement mineur. De plus, une autre manifestation indésirable inattendue a été observée, à savoir une augmentation du risque d'amputation (6,3 *versus* 3,4 participants pour 1.000 patient-années; HR, 1,97; IC 95 %, 1,41 à 2,75), dont la plupart au niveau des orteils ou des métatarsiens (5). Il n'y a pas d'explication évidente pour cet effet secondaire particulier, non mentionné dans EMPA-REG OUTCOME ni dans DECLARE-TIMI 58 (14). Dans un article spécifiquement consacré à cette complication, divers facteurs de risque, par ailleurs attendus, ont été identifiés tels qu'une histoire antérieure d'amputation, une artériopathie périphérique ou une neuropathie, mais aucun mécanisme étiologique spécifique n'a pu être mis en évidence ni aucun véritable sous-groupe à risque (15).

Depuis la publication *princeps* de CANVAS (5), les résultats de plusieurs analyses secondaires ont été rapportés. La comparaison des patients en prévention secondaire *versus* prévention primaire n'a pas montré une hétérogénéité dans les résultats observés entre les deux groupes ($p = 0,18$), même si les premiers avaient tendance à avoir une réponse plus marquée que les seconds (16). Contrairement à ce qui a été observé avec l'empagliflozine dans EMPA-REG OUTCOME (2), CANVAS a plutôt montré une réduction, quoique non significative, des accidents vasculaires cérébraux dans le groupe canagliflozine comparé au groupe placebo (17).

Comme la canagliflozine réduit l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la progression de la maladie rénale, il était intéressant d'analyser l'influence de la présence ou non de ces deux complications à

Tableau I. Effets de la canagliflozine sur les différents critères d'évaluation cardiovasculaire dans les études CANVAS et CREDESCENCE.

Essai clinique	CANVAS (5)	CREDESCENCE (13)
Posologie	100-300 mg/jour	100 mg/jour
Suivi médian (années)	3,62	2,62
Patients (n) (actif <i>versus</i> placebo)	5.795 <i>versus</i> 4.347	2.202 <i>versus</i> 2.199
% patients avec une MCV connue	65,6	50,4
Mortalité CV, IDM non mortel ou AVC non mortel	0,86 (0,75-0,97) P = 0,02	0,80 (0,67-0,95) P = 0,01
Mortalité CV ou hospitalisation pour IC	0,78 (0,67-0,91) P = 0,002	0,69 (0,57-0,83) P < 0,001
Hospitalisation pour IC	0,67 (0,52-0,87) P < 0,001	0,61 (0,47-0,80) P < 0,001
Mortalité liée à une MCV	0,87 (0,72-1,06) P = ND	0,78 (0,61-1,00) P = 0,05
Mortalité de toute cause	0,87 (0,74-1,01) P = ND	0,83 (0,68-1,02) P = ND

Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95 % et valeurs de P quand disponibles).
 AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; IC : insuffisance cardiaque; IDM : infarctus du myocarde;
 MCV : maladie cardiovasculaire; ND : non disponible.

Tableau II. Effets de la canagliflozine sur les différents critères d'évaluation rénale dans les études CANVAS et CREDESCENCE.

Caractéristiques	CANVAS (6)	CREDESCENCE (13)
DFG estimé initial (ml/min/1,73 m ²)	76,5 ± 20,5	56,2 ± 18,2
Patients sous inhibiteur SRA (%)	80	100
UACR médiane initiale (mg/g)	12,3	927
Doublement de la créatininémie, IRT ou décès de cause rénale	0,53 (0,33-0,84) P = ND	0,66 (0,53-0,81) P < 0,001
Doublement de la créatininémie	0,50 (0,30-0,84) P = ND	0,60 (0,48-0,76) P < 0,001
Progression vers l'IRT	0,77 (0,30-1,97) P = ND	0,68 (0,54-0,86) P = 0,002
IRT ou décès de cause rénale	0,56 (0,23-1,32) P = ND	0,72 (0,54-0,97) P = ND
Insuffisance rénale aiguë	0,66 (0,39-1,11) P = ND	0,85 (0,64-1,13) P = ND
Réduction de la macroalbuminurie <i>versus</i> inclusion (%)	-36 (28-43)	-31 (26-35)
Moindre réduction du DFG <i>versus</i> placebo (ml/min/1,73 m ²)	2,0 (1,5-2,6)	1,52 (1,11-1,53)

Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95 % et valeurs de P quand disponibles).
 DFG : débit de filtration glomérulaire; IRT : insuffisance rénale terminale; ND : non disponible; SRA : système rénine-angiotensine;
 UACR : rapport albumine/créatinine urinaire.

l'entrée dans l'essai. La réduction de la mortalité CV et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque apparaît plus marquée chez les patients DT2 avec un antécédent d'insuffisance cardiaque (18). Cependant, l'étude ne fournit pas d'indication quant à d'éventuelles différences entre l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection du ventricule gauche réduite ou préservée (19). En ce qui concerne l'influence de la fonction rénale à l'entrée dans l'essai, aucune différence

significative n'a été observée dans la réduction du critère CV composite principal chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé inférieur ou supérieur à 60 ml/min/1,73 m² et ce, jusqu'à un niveau de 30 ml/min/1,73 m² (20).

Enfin, les événements rénaux ont fait l'objet d'une publication spécifique (6). Les principaux résultats sont résumés dans le **Tableau II** où ils sont comparés à ceux de l'étude CREDESCENCE.

ÉTUDE CREDENCE

Les principaux résultats de l'étude CREDENCE sont résumés dans les **Tableaux I et II** et comparés à ceux de CANVAS (13). CREDENCE a la particularité d'avoir recruté des patients DT2 avec une maladie rénale attestée par un DFG entre 30 et 90 ml/min/1,73 m² et une albuminurie comprise entre 300 et 5.000 mg/g de créatinine. Les patients de l'étude CREDENCE, comparés à ceux de CANVAS, avaient un âge comparable (63,0 *versus* 63,3 années), mais une durée du DT2 un peu plus élevée (15,8 *versus* 13,5 années), un taux de femmes assez semblable (33,9 *versus* 35,8 %), un taux d'HbA_{1c} fort proche (8,3 *versus* 8,2), une pression artérielle systolique légèrement plus élevée (140 *versus* 136,6 mmHg), une proportion moindre de patients avec maladie CV établie (50,4 *versus* 65,6 %). Comme dans CANVAS, les patients de CREDENCE traités par canagliflozine 100 mg/jour ont présenté une réduction modérée, mais significative, du taux d'HbA_{1c} (- 0,25 %), du poids corporel (- 0,8 kg) et de la pression artérielle systolique (- 3,3 mmHg). L'étude CREDENCE a été interrompue prématurément, après un suivi médian de 2,62 années, en raison d'un bénéfice évident en faveur de la canagliflozine par comparaison au placebo. En effet, le critère d'évaluation primaire, combinant une évolution vers l'insuffisance rénale terminale, un doublement de la créatininémie, ou un décès d'origine rénale ou CV, est survenu avec un risque relatif réduit de 30 % (HR = 0,70; IC 95 % 0,59-0,82; P = 0,00001). Le critère strictement rénal, excluant la réduction de la mortalité CV, a été réduit de 34 %, y compris le risque d'insuffisance rénale terminale (**Tableau II**). De plus, une réduction significative des événements CV majeurs (MACE-3 points, le même que celui utilisé comme critère de jugement principal dans CANVAS) a été observée (- 20 %), de même qu'une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (- 39 %) (**Tableau I**) (13).

L'étude CREDENCE a également apporté des informations intéressantes, et à vrai dire rassurantes, concernant le profil de sécurité de la canagliflozine. Ainsi, contrairement à CANVAS (5), il n'y a pas eu d'augmentation des fractures ni des amputations des membres inférieurs dans le groupe canagliflozine comparé au groupe placebo. Elle a, par contre, montré une augmentation des infections génitales et des épisodes d'acidocétose, deux complications connues propres à la classe des iSGLT2 (14).

DISCUSSION

Les résultats obtenus dans les différentes études réalisées avec les iSGLT2 sont remarquablement concordants, en particulier en ce qui concerne la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la progression de la maladie rénale (10, 21). Ceci a été confirmé dans CREDENCE (13) et dans CANVAS (5) avec la canagliflozine. De plus, dans ces deux essais, une réduction significative du MACE-3 points (mortalité CV, infarctus du myocarde non mortel et AVC non mortel) a été observée, comme dans EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine (2). Par ailleurs, une réduction significative du critère composite «mortalité CV et hospitalisation pour insuffisance cardiaque» a également été notée dans CREDENCE et dans CANVAS, comme dans DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine (7). Pour ce qui concerne la canagliflozine, ces effets positifs ont été observés dans deux populations foncièrement différentes, des patients à haut risque CV (mais avec 35 % en prévention primaire) dans CANVAS et des patients avec une maladie rénale albuminurique (dont la moitié en prévention primaire sur le plan CV) dans CREDENCE. Par ailleurs, CREDENCE n'a pas été conçu comme un essai de non-infériorité, comme cela avait été planifié de façon prioritaire dans les autres essais de sécurité CV (ce qui avait été critiqué par certains, même si cela correspondait à une exigence de la «Food and Drug Administration» américaine), mais bien comme un essai de supériorité *versus* placebo. Insistons sur le fait que tous les patients étaient déjà bien protégés par des médicaments classiquement reconnus; en particulier, dans CREDENCE, ils étaient déjà tous traités par un inhibiteur du système rénine-angiotensine (13).

Les résultats rénaux sont particulièrement intéressants à analyser (22). En effet, dans les autres grands essais avec les iSGLT2, le critère composite rénal n'avait été envisagé que comme un critère d'évaluation secondaire (4, 6, 8). Dans ces conditions, les effets positifs observés n'avaient pas la valeur de conviction maximale en termes de médecine factuelle. Au contraire, CREDENCE a non seulement testé spécifiquement une population avec maladie rénale, mais a également utilisé, comme critère d'évaluation principal, un critère composite rénal combiné à la mortalité CV. Cette combinaison a tout son sens puisque la cause principale de mortalité dans cette population DT2 avec maladie rénale albuminurique est, de fait, liée à une complication CV. Un autre point capital est le

fait que CREDENCE ait enrôlé de nombreux patients DT2 avec un DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² et démontré une protection CV et rénale dans ce groupe avec une insuffisance rénale modérée (stades 3a et 3b). Ces résultats confirment donc les analyses *post hoc* réalisées dans les sous-groupes de patients avec ce degré d'insuffisance rénale qui avaient été enrôlés dans les études EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI 58 (11).

Ces résultats, *a fortiori* s'ils sont confirmés dans les autres études en cours dans des populations DT2 avec insuffisance rénale (DAPA-CKD, EMPA-Kidney) devraient contribuer à élargir les critères d'utilisation de la canagliflozine et des autres iSGLT2 (21). En effet, actuellement, ces médicaments n'ont l'indication et le remboursement pour initier le traitement que si le DFG est > 60 ml/min/1,73 m² et doivent être arrêtés si le DFG descend en-dessous de 45 ml/min/1,73 m². Compte tenu de la protection rénale observée, il n'est d'ailleurs pas exclu que les iSGLT2 bénéficient ultérieurement d'une indication rénale spécifique (21). Le mécanisme de protection rénale est complexe (23). La restauration du rétrocontrôle tubulo-glomérulaire, amenant une vasoconstriction de l'artériole afférente, semble jouer un rôle prépondérant. En combinaison avec un inhibiteur du système rénine-angiotensine qui, rappelons-le, entraîne une vasodilatation de l'artériole efférente, il en résulte une diminution de la pression intra-glomérulaire, favorable pour réduire l'albuminurie et la détérioration de la fonction rénale (24).

Sur le plan de la sécurité, les résultats de CREDENCE sont rassurants. En effet, l'augmentation des fractures et des amputations qui avait été rapportée dans CANVAS, non retrouvée par ailleurs dans EMPA-REG OUTCOME ni dans DECLARE-TIMI 58, ne s'est pas vérifiée dans CREDENCE. Ceci est d'autant plus important que, *a priori*, la population de CREDENCE, avec maladie rénale établie, était plus à risque de développer ce type de complications que la population de CANVAS. L'augmentation décrite dans CANVAS reste, à vrai dire, inexplicée (14). Quoi qu'il en soit, cette complication potentielle est considérée comme un possible effet de classe, même si les données observationnelles disponibles sont assez disparates (14). Les manifestations indésirables confirmées dans CREDENCE consistent en une augmentation des infections génitales (mais pas urinaires) et un doublement du risque d'acidocétose dite euglycémique (événement qui reste cependant exceptionnel dans la population DT2) (14). Un traitement médicamenteux doit être analysé en termes de balance bénéfiques/risques, en tenant

compte du profil du patient considéré. Globalement, il apparaît que la balance est positive pour les iSGLT2, en ce compris la canagliflozine (25).

CONCLUSION

Les résultats de CREDENCE sont importants à plusieurs titres. D'une part, ils confirment ceux de CANVAS quant à l'efficacité de la canagliflozine pour réduire les événements CV, y compris les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les événements rénaux, mais dans une population DT2 sensiblement différente. D'autre part, ils ouvrent de nouvelles perspectives en démontrant, sans ambiguïté, que la canagliflozine garde toute son efficacité même lorsque le DFG est compris entre 30 et 60 ml/min/1,73 m², ce qui devrait faire tomber, à l'avenir, certaines limitations d'utilisation. Enfin, la sécurité de la canagliflozine, qui avait soulevé des réserves après CANVAS, s'est trouvée confortée dans CREDENCE avec absence d'augmentation des amputations et des fractures par comparaison au placebo.

Dualités d'intérêt

A. Scheen a été investigateur clinicien dans les études CANVAS-R, DECLARE-TIMI 58 et EMPA-REG OUTCOME.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Canagliflozine (Invokana®): inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2 pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 692-699.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.— Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, **373**, 2117-2128.
3. Scheen AJ.— EMPA-REG OUTCOME. L'empagliflozine réduit la mortalité chez le patient diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 583-589.
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**, 323-334.
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.— Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017, **377**, 644-657.
6. Perkovic V, Zeeuw D, Mahaffey KW, et al.— Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, **6**, 691-704.

7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.— Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2019, **380**, 347-357.
8. Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A, et al.— Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, Jun 10. pii: S2213-8587(19)30180-9.
9. Scheen AJ, Ernest P, Jandrain B.— Protection cardio-rénale par les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) : d'EMPA-REG OUTCOME à CANVAS. *Rev Med Suisse*, 2017, **13**, 1421-1426.
10. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al.— SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 2019, **393**, 31-39.
11. Scheen AJ.— Effects of glucose-lowering agents on renal surrogate endpoints and hard clinical outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2019, **45**, 110-121.
12. Scheen AJ, Paquot N.— Prise en charge de l'hyperglycémie du diabète de type 2 : changement de paradigme selon le consensus ADA-EASD 2018. *Rev Med Liege*, 2018, **73**, 629-633.
13. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.— Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2019, **380**, 2295-2306.
14. Scheen AJ.— An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Safety*, 2019, **18**, 295-311.
15. Matthews DR, Li Q, Perkovic V, et al.— Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia*, 2019, **62**, 926-938.
16. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al.— Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*, 2018, **137**, 323-334.
17. Zhou Z, Lindley RI, Radholm K, et al.— Canagliflozin and stroke in type 2 diabetes mellitus. *Stroke*, 2019, **50**, 396-404.
18. Radholm K, Figtree G, Perkovic V, et al.— Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2018, **138**, 458-468.
19. Figtree GA, Radholm K, Barrett TD, et al.— Effects of canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in type 2 diabetes: results from the CANVAS program. *Circulation*, 2019, **139**, 2591-2593.
20. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al.— Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function: data from the CANVAS program. *Circulation*, 2018, **138**, 1537-1550.
21. Scheen AJ.— Diabetes Research & Clinical Practice Series : Implications of the recent CVOTs in type 2 diabetes : Impact on guidelines : the endocrinologist point of view. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, May 17. pii: S0168-8227(0119)30607-30602. doi: 30610.31016/j.diabres.32019.30605.30005. [Epub ahead of print].
22. Toyama T, Neuen BL, Jun M, et al.— Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2019, **21**, 1237-1250.
23. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, et al.— Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*, 2018, **94**, 26-39.
24. Delanaye P, Scheen AJ.— Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, **20**, 277-294.
25. Scheen AJ.— SGLT2 inhibitors: benefit/risk balance. *Curr Diab Rep*, 2016, **16**, 92.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr AJ Scheen, Département de Médecine, CHU Liège, 4000 Liège, Belgique.

Email : Andre.Scheen@chuliege.be