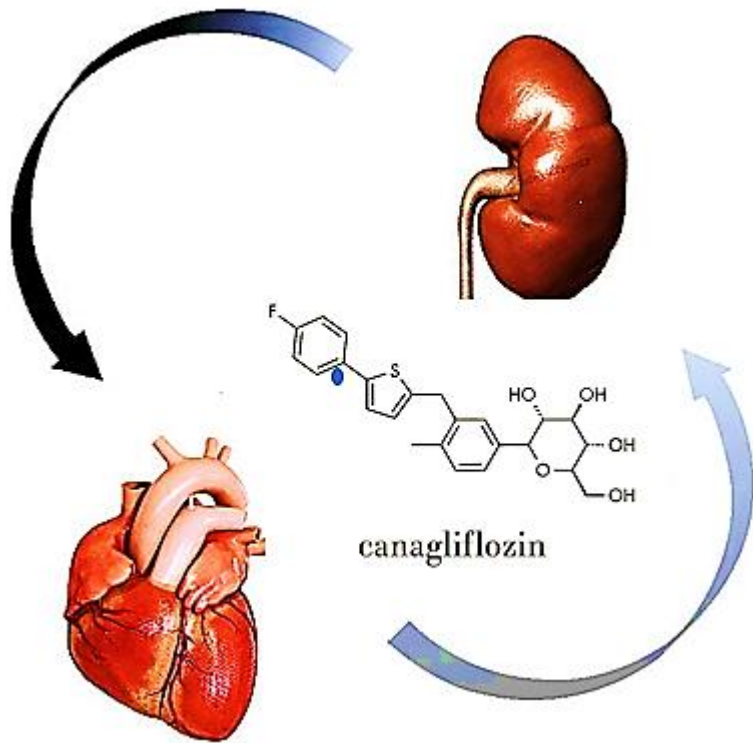


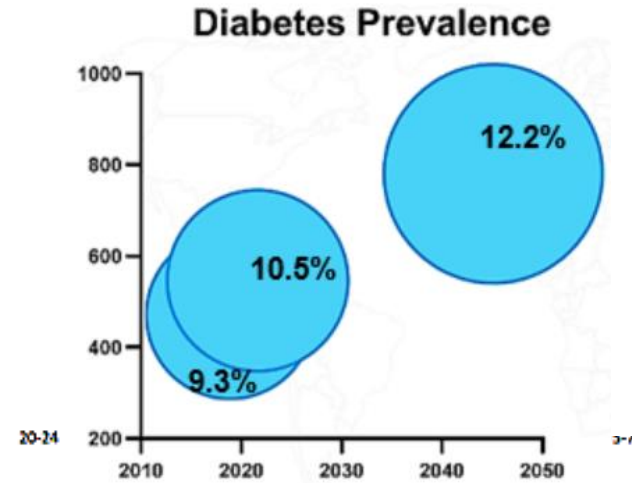


La Canagliflozine: une thérapeutique **émergente** du diabète de type 2

Pr Abdellah SALAH MANSOUR
Université Mouloud Mammeri – CHU Dr Nedir Mohamed – Médecine Interne
Tizi-Ouzou

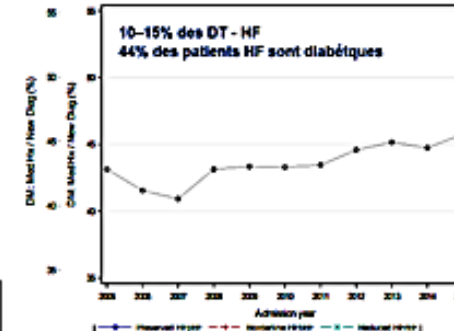
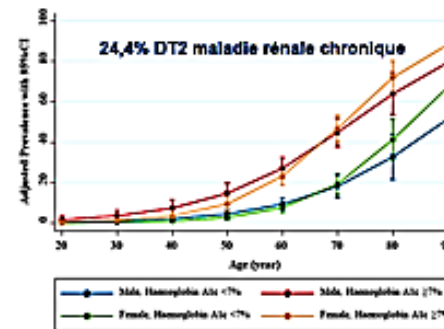
Syllabus de la présentation

Prévalence croissante



09,3% (463 million) population
20 % plus de 60 ans
14,4 % en Algérie

Incidence des complications cardio-rénales



24,4% DT2 maladie rénale chronique
10-15% des DT - HF
44% des patients HF sont diabétiques

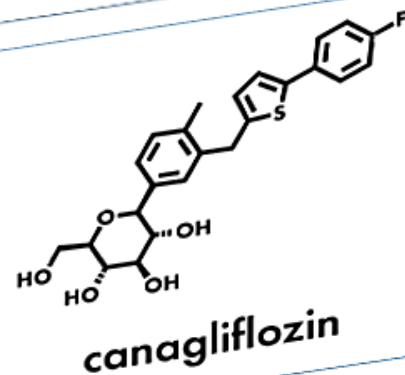
Traitement glucocentrique obsolète

Traitement idéal

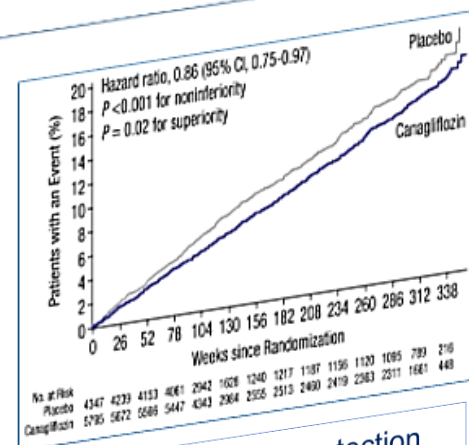
Contrôle glycémique Sans hypoglycémie ni prise pondérale
Protection cardio-rénale



SGLT2i: nouvelle arme
thérapeutique



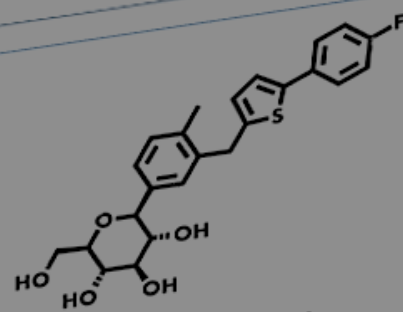
Canagliflozine et contrôle
métabolique



Canagliflozine et protection
cardio-rénale

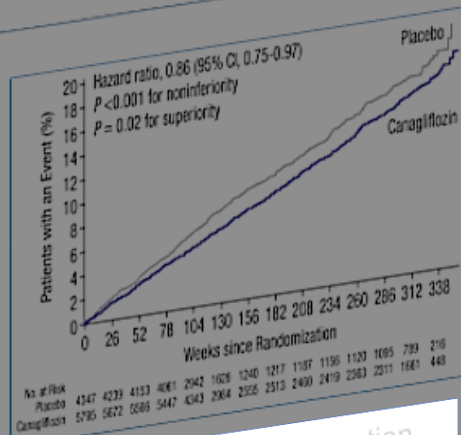


SGLT2i: nouvelle arme thérapeutique



canagliflozin

Canagliflozine et contrôle métabolique

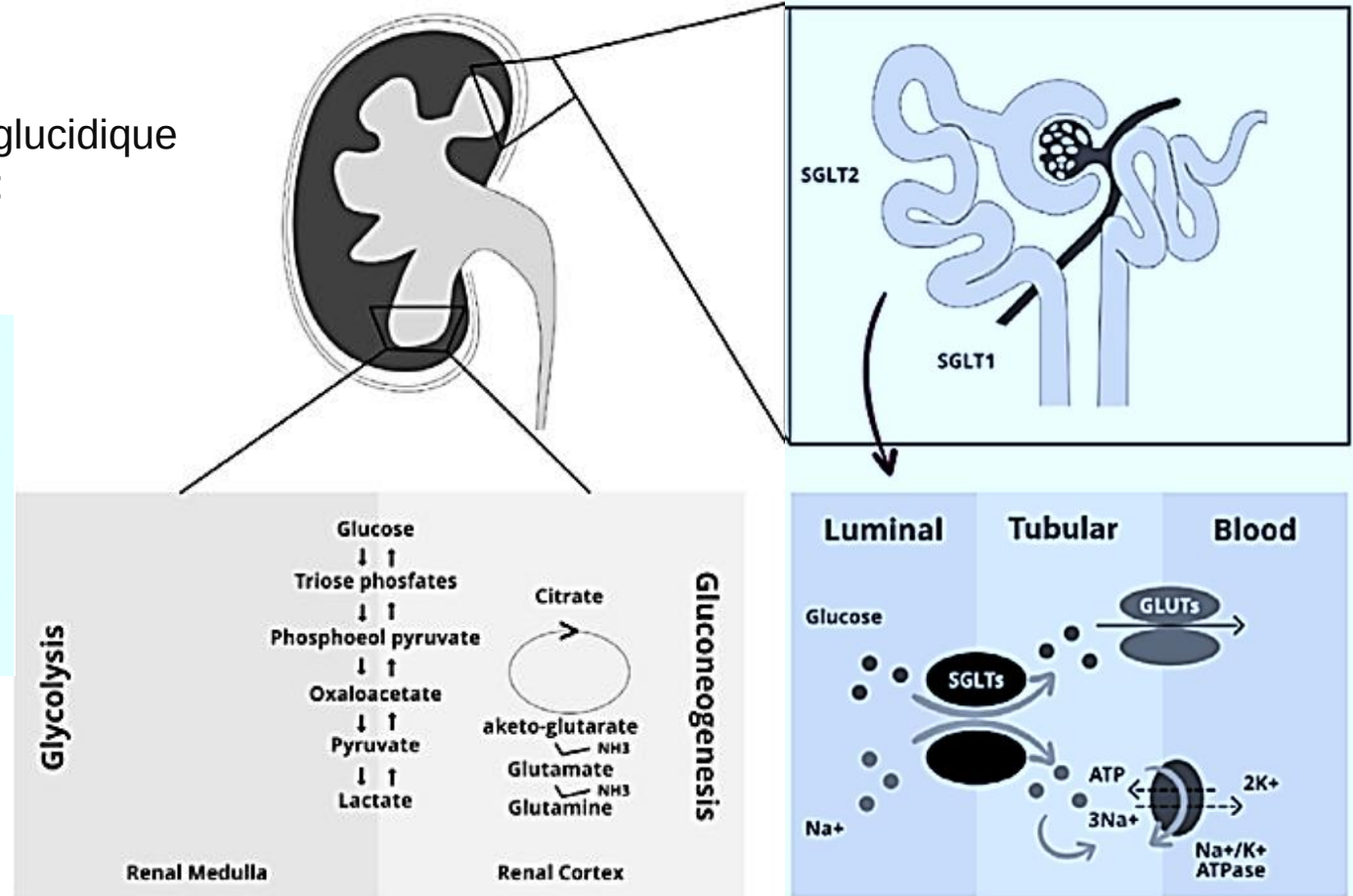


Canagliflozine et protection cardio-rénale

Rein et homéostasie glucidique

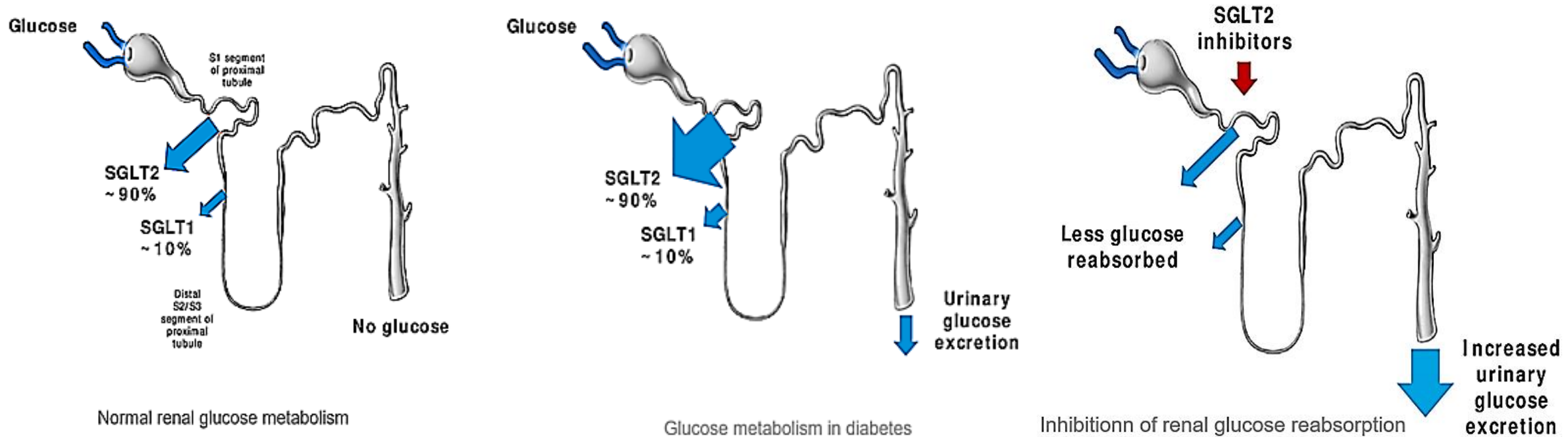
Le rein est impliqué dans l'homéostasie glucidique par le biais de trois mécanismes différents :

- La production endogène de glucose par le cortex rénal (catécholamines)
- L'utilisation du glucose par la médulla rénale (insuline)
- La réabsorption du glucose filtré au niveau du tubule rénal via les co-transporteurs de sodium (SGLT).



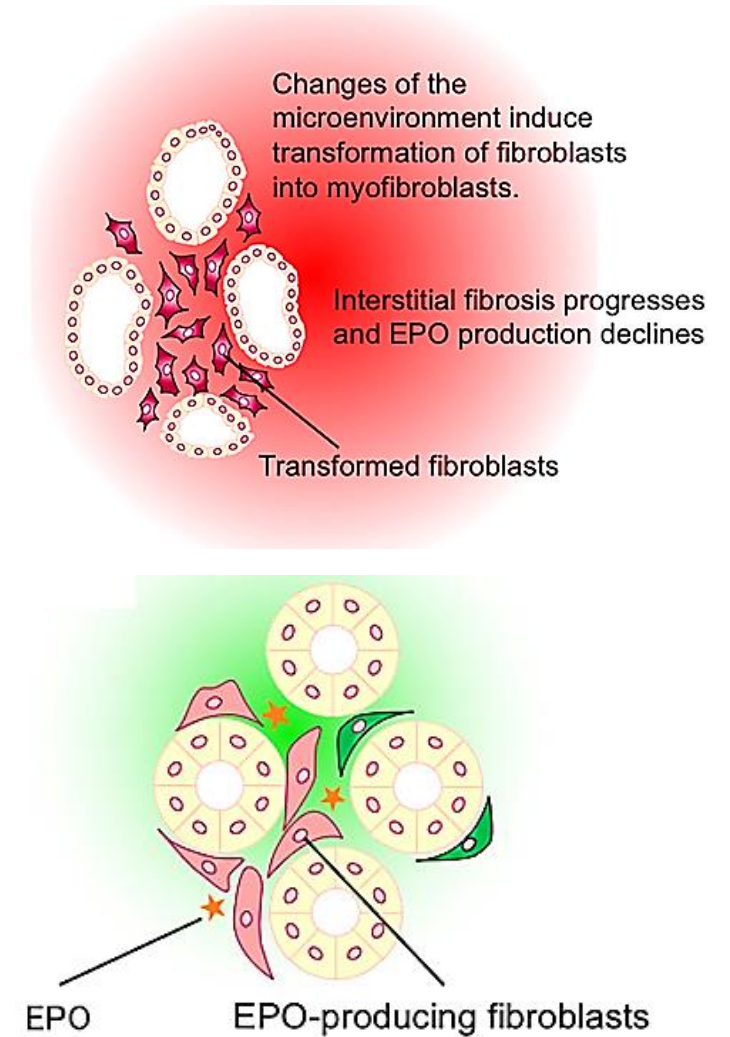
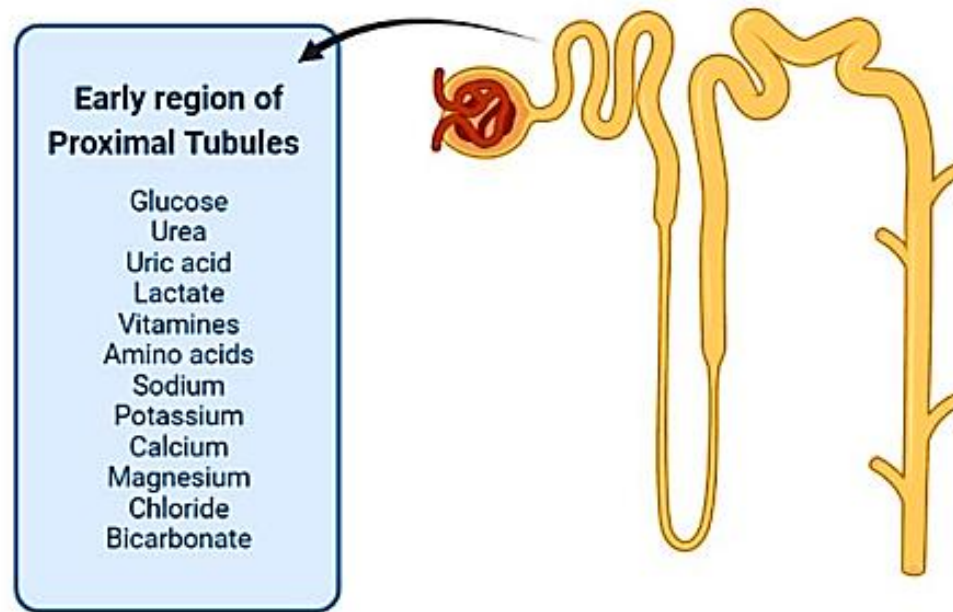
Central role of the kidney in glucose metabolism

- La filtration glomérulaire de glucose est de 180 g/j
- Réabsorption de la totalité de glucose au niveau du tubule proximal du rein indépendamment de l'insuline



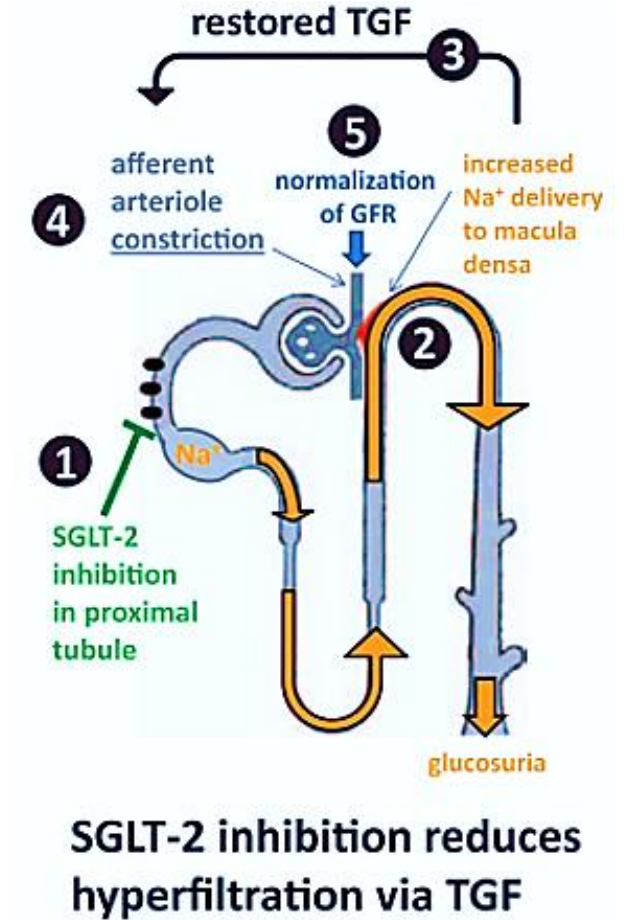
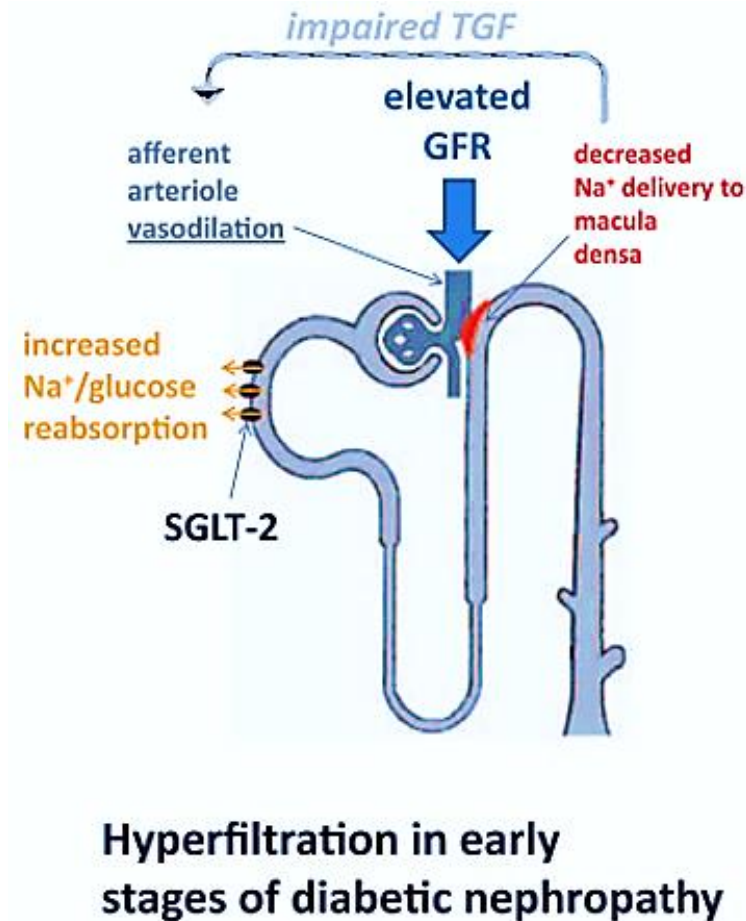
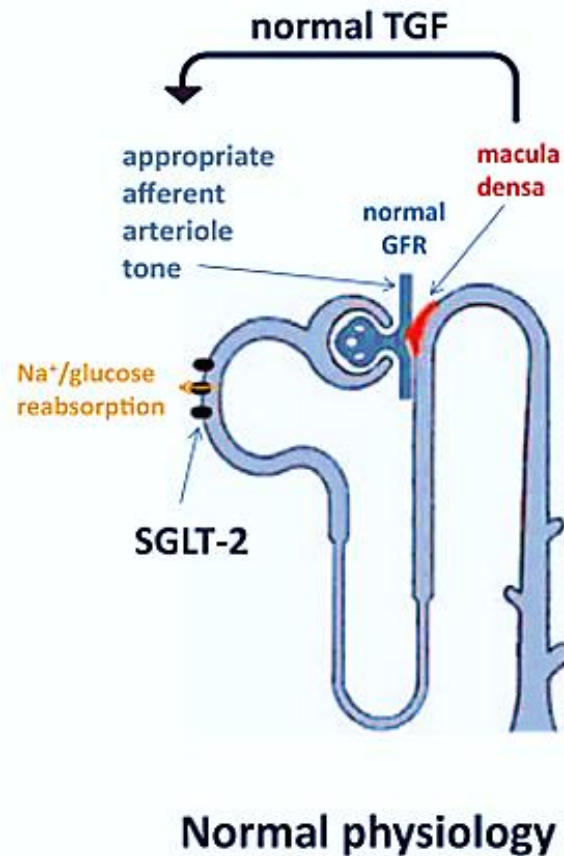
- 90 % du glucose sont réabsorbés dans le segment S1 du tubule proximal.
- Les 10 % restants sont réabsorbés dans le segment S3 du tubule proximal par les co-transporteurs sodium-glucose (SGLT)
- Augmentation de la réabsorption du glucose est, en partie, liée à une augmentation de l'expression de SGLT2 et peut être, également, de SGLT1

They improve glycemic control by inducing glycosuria, osmotic diuresis, and reduced glucose-sodium proximal tubule reabsorption.



The SGLT2 is found in the early convoluted region of the proximal tubule and can process 90% of the filtrated glucose, whereas the SGLT1 subtype is expressed more distally and aids the kidney in reabsorbing the remaining 10%
T2DM patients have much higher SGLT2 expression in their kidneys than do healthy individuals.

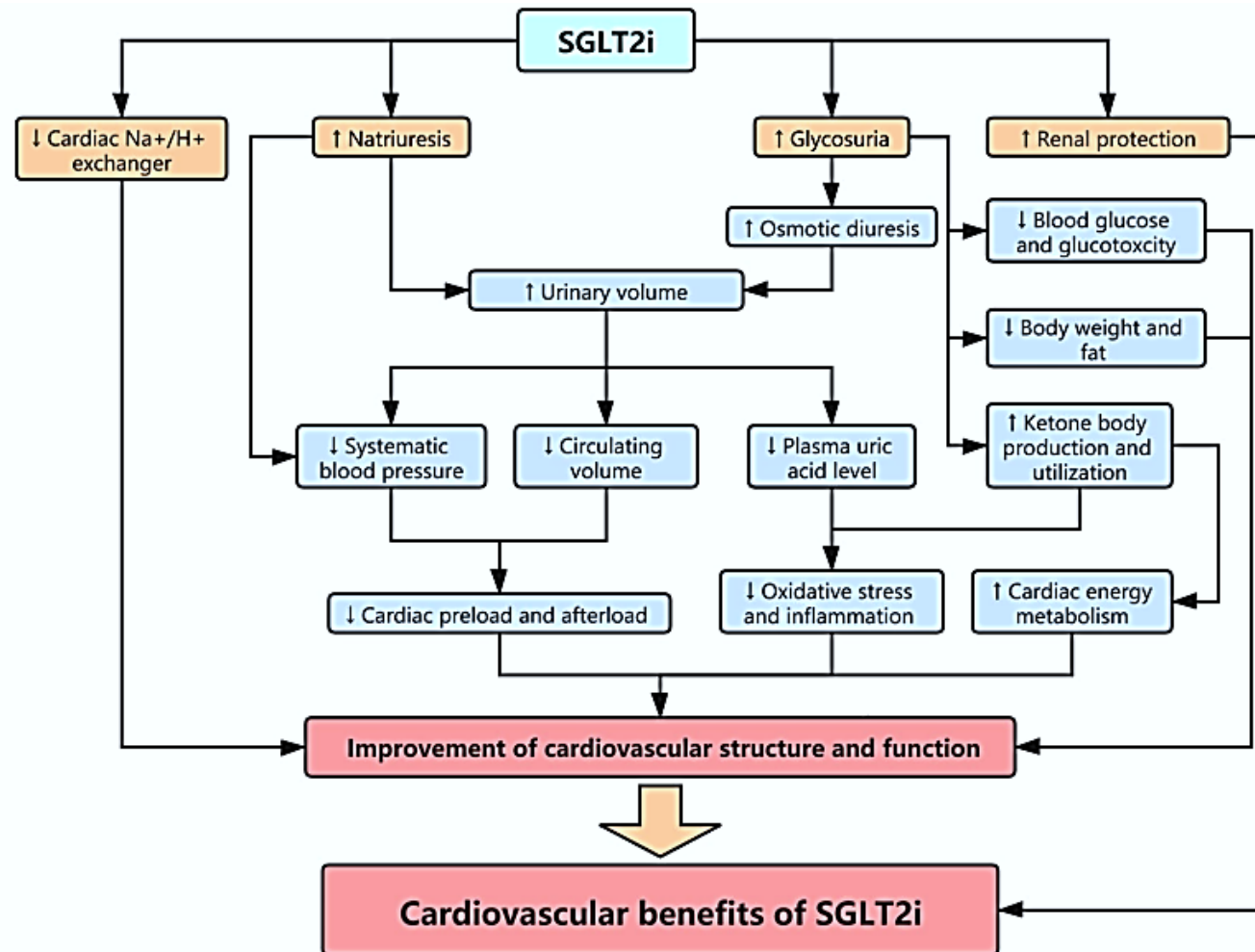
SGLT2i et hémodynamique intra-rénale rénale



Tubuloglomerular feedback (TGF)

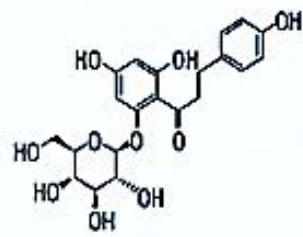
Glomerular filtration rate (GFR)

SGLT2i et protection cardiovasculaire



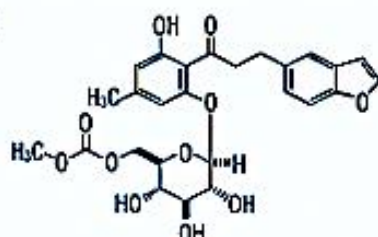
SGLT2i directly increase natriuresis and glycosuria, leading to a spectrum of secondary beneficial effects on the cardiovascular system. Inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger and protection of renal function mediated by SGLT2i may also, to some extent, play a beneficial role. These effects jointly contribute to the cardiovascular benefits of SGLT2i, especially the reduced risk of hospitalization for heart failure

Biochimie de la Canagliflozine



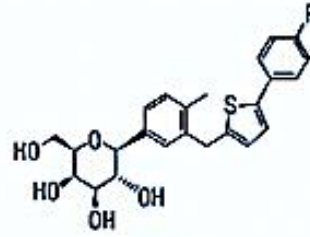
Phlorizin

- Natural, from the root and bark of certain fruit trees
- Weak SGLT inhibitor with no selectivity
- No bioavailability



T-1095

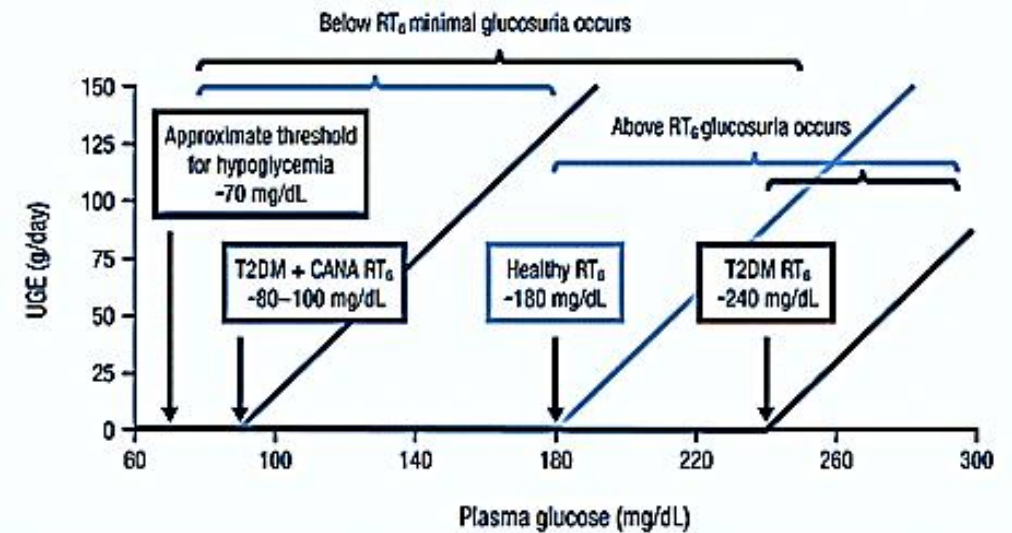
- First-generation SGLT2 inhibitor
- Reduced hyperglycemia in diabetic rodents
- Phase II terminated due to lack of efficacy and CYP inhibition



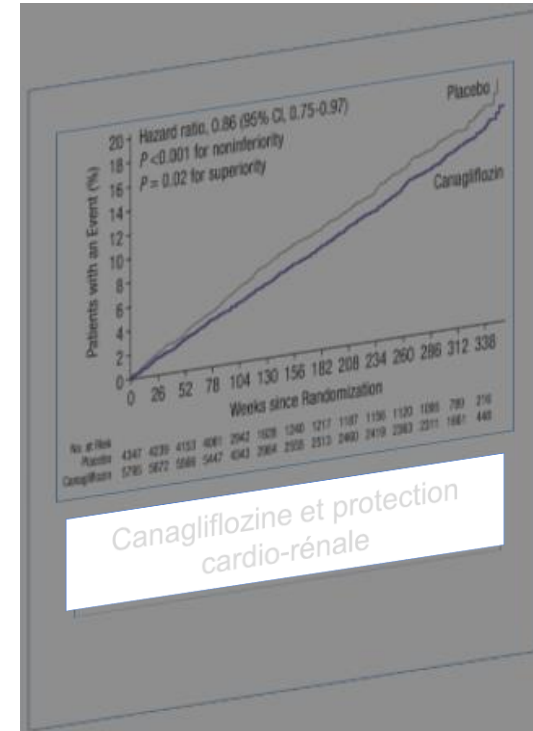
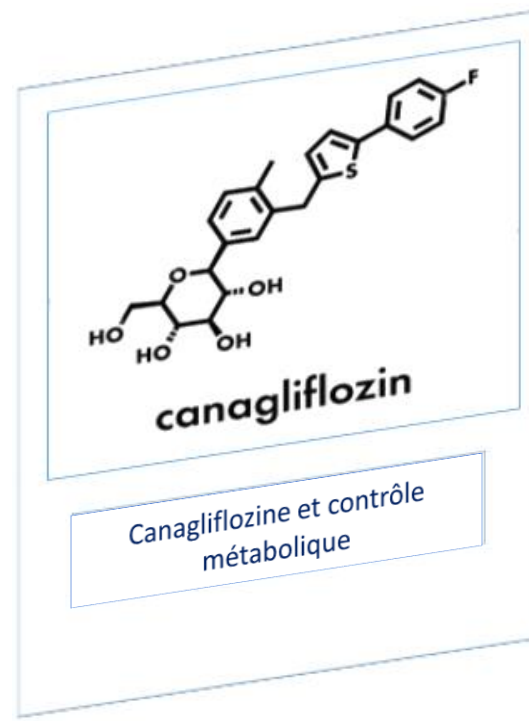
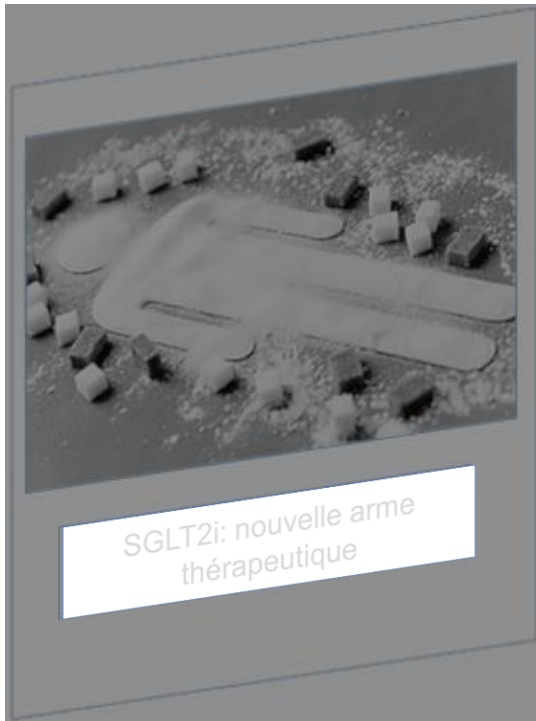
CANA

- Second-generation SGLT2 inhibitor
- Significantly improved potency and selectivity
- Excellent pharmacology profile in animals and in humans

Phlorizin was the first SGLT2 inhibitor discovered. Later, several gliflozins have been developed, keeping the active center of phlorizin and implementing structural changes in order to achieve a better bioavailability, selectivity for SGLT2 and decrease their side effects



Chez le DT2, la réabsorption du glucose est déplacée vers la droite en raison d'une surexpression de SGLT2. Les inhibiteurs de SGLT2 diminuent le seuil rénal de réabsorption du glucose de 220 mg/ml à 80 mg/dl, une valeur plus basse que chez les non-diabétiques.

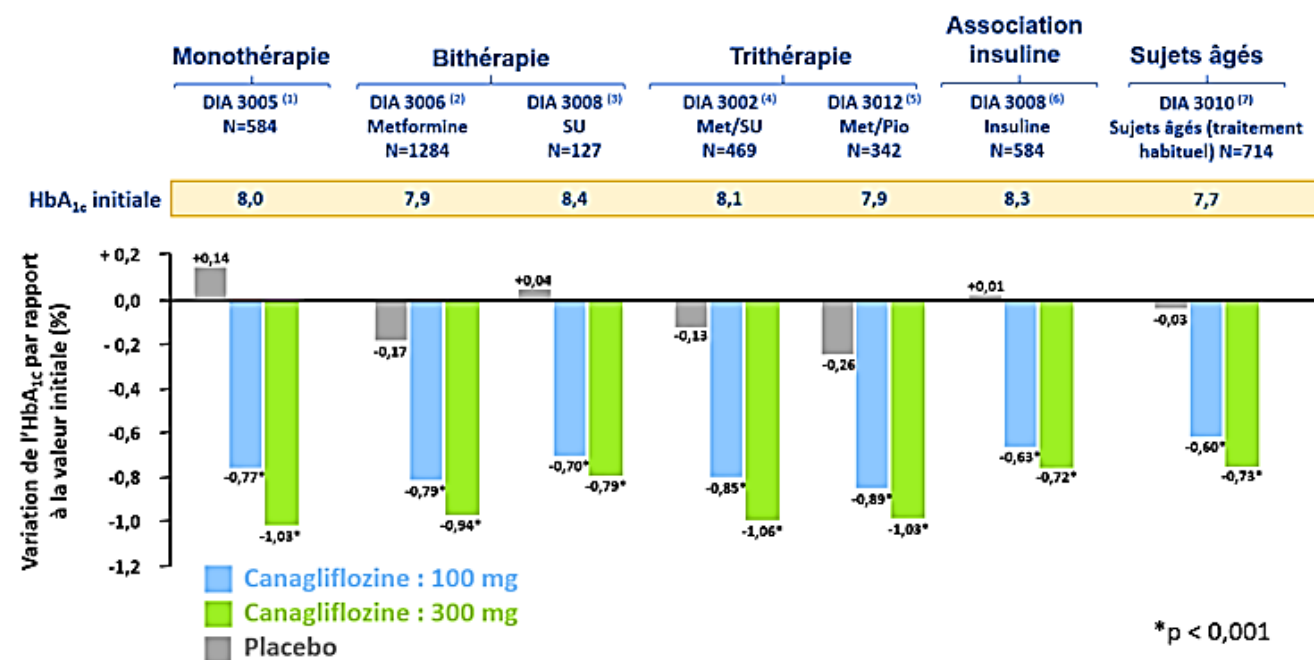


Programme de développement de la Canagliflozine

- La sécurité de la Canagliflozine a été évaluée chez **22 645 patients** atteints de diabète de type 2, dont 13 278 patients traités par Canagliflozine et 9 367 par un comparateur lors de 15 études cliniques contrôlées de phase 3 et 4 menées en double-aveugle

Monothérapie	Bithérapie	Trithérapie	Associé à l'insuline
Monothérapie Vs placebo (DIA3005) 26 semaines N=587	Association à Met Vs Sitagliptine (DIA3006) 26 semaines N=1284	Association à Met et PIO Vs placebo (DIA3012) 26 semaines N=344	Association à Insuline Vs placebo (DIA3008) 18 semaines N=1718
	Association à SU Vs placebo (DIA3008) 18 semaines N=127	Association à Met et SU Vs placebo (DIA3002) 26 semaines N=469	
	Association à Met Vs Glimépiride (DIA3009) 52 semaines N=1452	Association à MET/SU vs SITA (DIA3015) 52 semaines N=756	
– 10 134 patients ont été traités dans le cadre de deux études cardiovasculaires dédiées CANVAS et CANVAS-R) – 8 114 patients ont été traités lors de 12 études cliniques contrôlées de phase 3 et 4 menées en double aveugle – 4 397 patients atteints de diabète de type 2 et de maladie rénale chronique CREDESCENCE			
Sujets âgés Sécurité osseuse et composition corporelle (DIA3010) 26 / 78 semaines N=716	Insuffisants rénaux (DIA3004) 26 semaines N=272		Sécurité cardiovasculaire (DIA3008 : CANVAS) Fin en 2017 N=4330

Diminution de l'HbA1c dans les études versus placebo



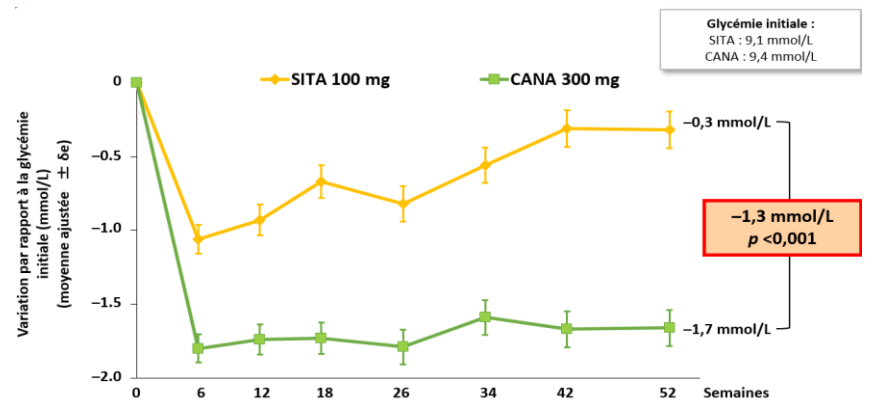
Trithérapie avec la metformine et la sitagliptine ^e (26 semaines)		
	Canagliflozine + metformine et sitagliptine ^g (N = 107)	Placebo + metformine et sitagliptine (N = 106)
HbA _{1c} (%)		
Valeur initiale (moyenne)	8,53	8,38
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-0,91	-0,01
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-0,89 ^b (-1,19 ; -0,59)	
Patients (%) atteignant un taux d'HbA _{1c} < 7 %	32 ^f	12

Bithérapie avec la metformine (26 semaines)			
	Canagliflozine + metformine		Placebo + metformine
	100 mg (N = 368)	300 mg (N = 367)	(N = 183)
HbA _{1c} (%)			
Valeur initiale (moyenne)	7,94	7,95	7,96
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-0,79	-0,94	-0,17
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-0,62 ^b (-0,76 ; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91 ; -0,64)	Sans objet ^c
Patients (%) atteignant un taux d'HbA _{1c} < 7 %	45,5 ^b	57,8 ^b	29,8

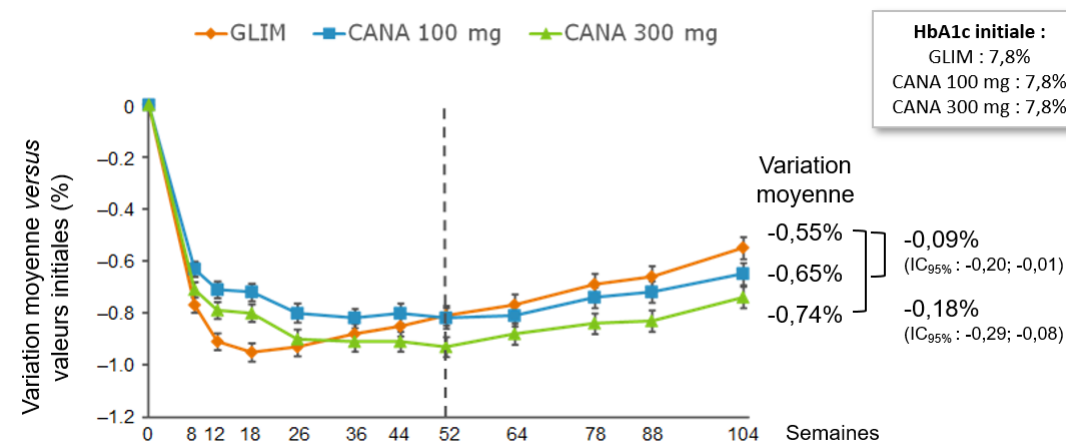
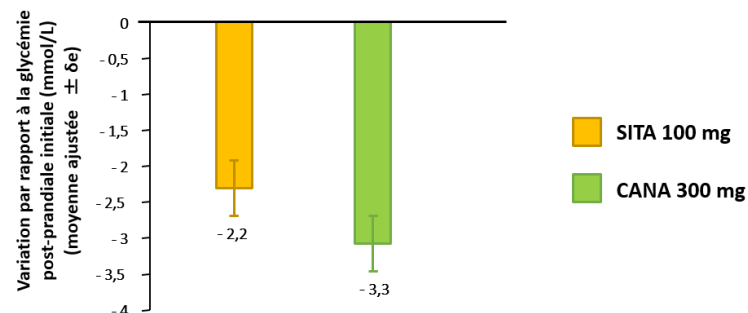
En association à l'insuline ^d (18 semaines)			
	Canagliflozine + insuline		Placebo + insuline
	100 mg (N = 566)	300 mg (N = 587)	(N = 565)
HbA _{1c} (%)			
Valeur initiale (moyenne)	8,33	8,27	8,20
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée)	-0,63	-0,72	0,01
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC 95 %)	-0,65 ^b (-0,73 ; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82 ; -0,65)	Sans objet ^c
Patients (%) atteignant un taux d'HbA _{1c} < 7 %	19,8 ^b	24,7 ^b	7,7

Stenlof *et al.* *Diabetes Obes Metab.* 2013 Apr;15(4):372-82. 2.Lavalle-Gonzales FJ *et al.* *Diabetologia* 2013;56:2582-92. 3. Matthews D *et al.* Poster presented at the 48th European Association for the Study of Diabetes (EASD);2012;Oct.1-5: Berlin, Germany, (P764). . 4. Wilding JPH *et al.* *Int J Clin Pract* 2013;67(12):1267-82. 5. Forst T *et al.* *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014;16:467-77. 6. Fulcher G *et al.* Poster presented at the 73rd Scientific sessions of the American Diabetes Association (ADA), 2013; Jun. 21-25; Chicago, Illinois, (P1124). 7. Bode B *et al.* *Hosp Pract* 2013;41(2):72-84.

Action sur la GAJ et GPP et maintien de la diminution de l'HbA1c à 2 ans



**Glycémies post-prandiales initiales
2h après un repas***

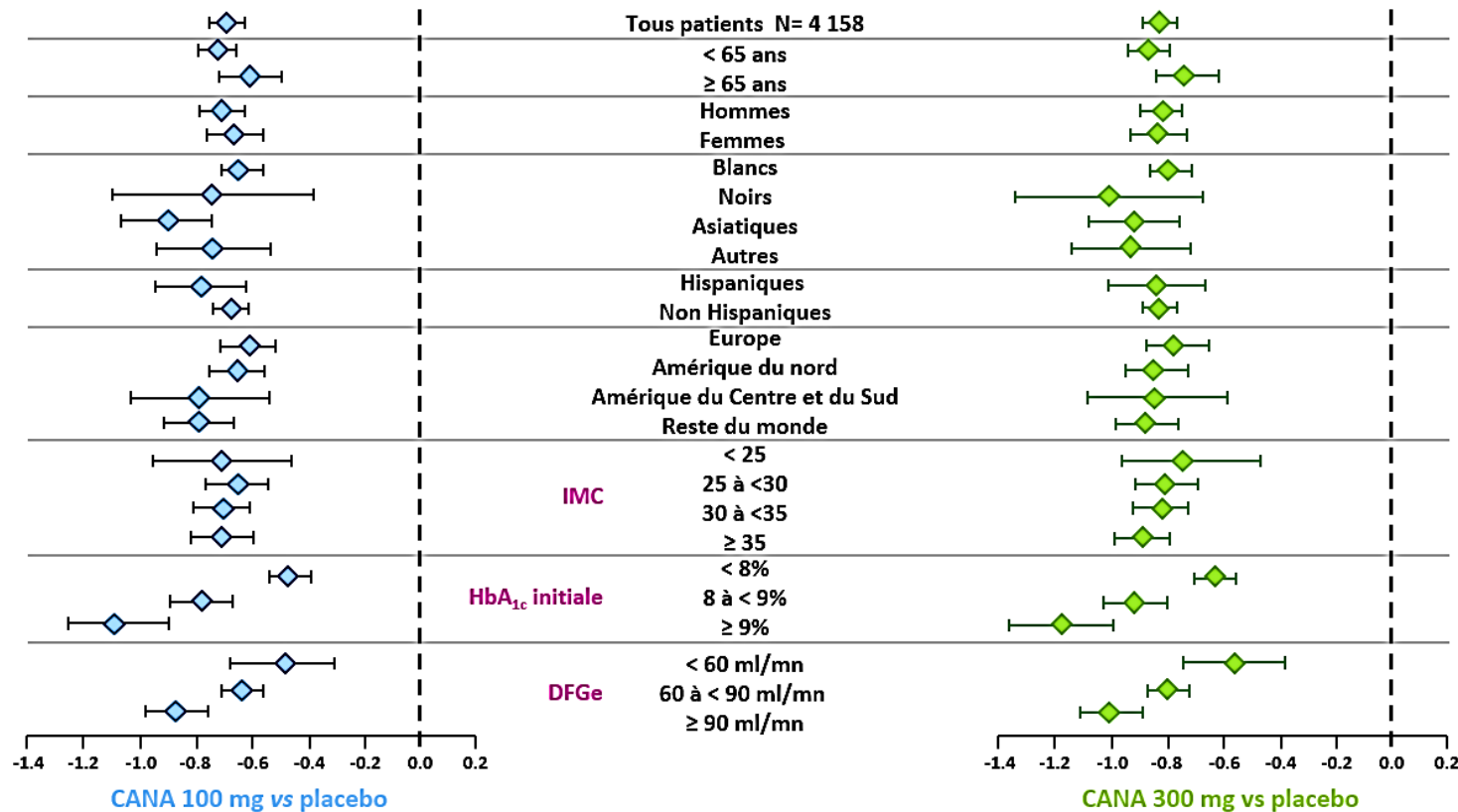


Bithérapie metformine + canagliflozine versus glimépiride

Le coefficient de durabilité (taux d'augmentation d'HbA1c par an de la semaine 26 à la semaine 104) était plus bas avec canagliflozine 100 et 300 mg qu'avec glimépiride (0,16%, 0,16%, et 0,37%, respectivement)

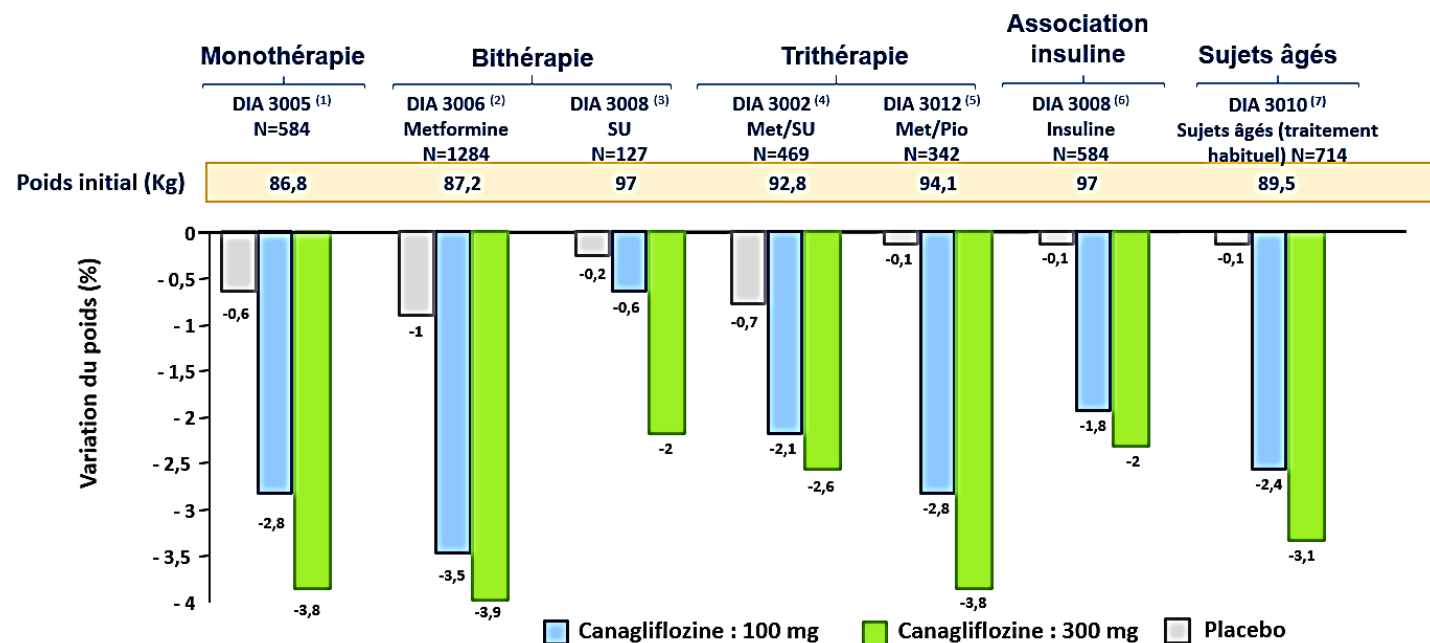
Trithérapie metformine/sulfamide + canagliflozine versus sitagliptine

Variabilité des résultats de l'HbA_{1c} par rapport à l'inclusion vs placebo dans différents sous-groupes sur les études poolées



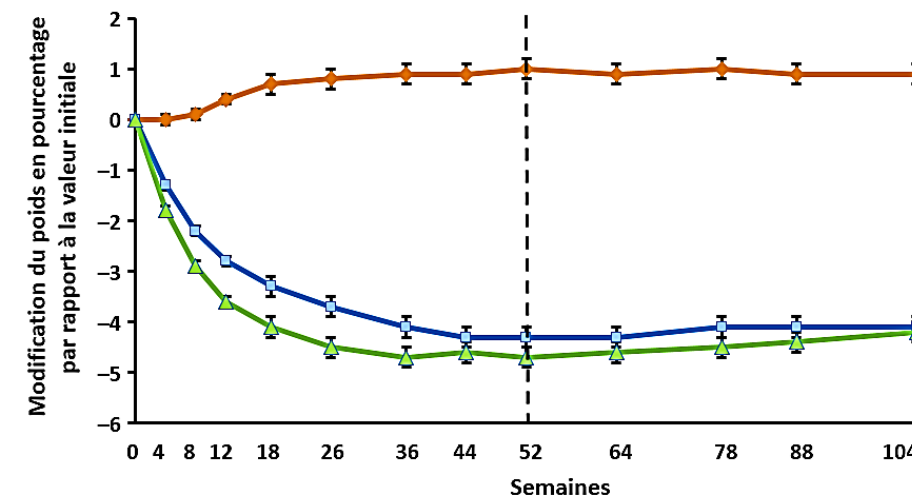
- Diminution de l'HbA_{1c} de 0,6 à 1,1%
- La diminution de l'HbA_{1c} est d'autant plus importante que la glycémie initiale est haute
- Efficacité sur toutes les lignes de traitement : de la monothérapie à l'add-on d'insuline
- Amélioration de la glycémie à jeun et de l'excursion glycémique post-prandiale
- Durabilité de la réponse

Modification du poids : résultats des études pivots



Diminution du poids par rapport au placebo (kg)						
CANA 100	2,2	2,5	0,4	1,4	2,7	1,7
CANA 300	3,2	2,9	1,8	1,9	3,7	1,9

Le traitement par Canagliflozine entraîne une perte moyenne de 2 à 4 Kg dans toutes les études (profils patients et traitements différents)



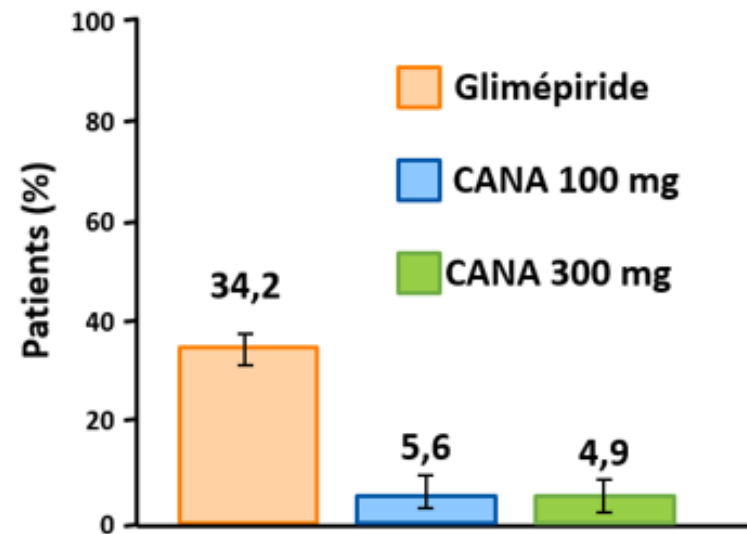
	Valeur initiale	Variation en %	Variation en Kgs
Glimépide	86,6	+ 0,9	- 0,8
Cana 100	86,8	- 4,1	- 3,6
Cana 300	86,6	- 4,2	- 3,6

Bithérapie metformine + canagliflozine *versus* metformine + glimépide

Stenlof *et al.* *Diabetes Obes Metab.* 2013 Apr;15(4):372-82. 2.Lavalle-Gonzales FJ *et al.* *Diabetologia* 2013;56:2582-92. 3. Matthews D *et al.* Poster presented at the 48th European Association for the Study of Diabetes (EASD);2012;Oct.1-5: Berlin, Germany, (P764). . 4. Wilding JPH *et al.* *Int J Clin Pract* 2013;67(12):1267-82. 5. Forst T *et al.* *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014;16:467-77. 6. Fulcher G *et al.* Poster presented at the 73rd Scientific sessions of the American Diabetes Association (ADA), 2013; Jun. 21-25; Chicago, Illinois, (P1124). 7. Bode B *et al.* *Hosp Pract* 2013;41(2):72-84.

Cefalu WT *et al.* *Lancet* 2013;382:941-50. 2

Incidence des hypoglycémies sous Canagliflozine



Survenue d'hypoglycémies sévères au cours des 52 semaines de l'étude

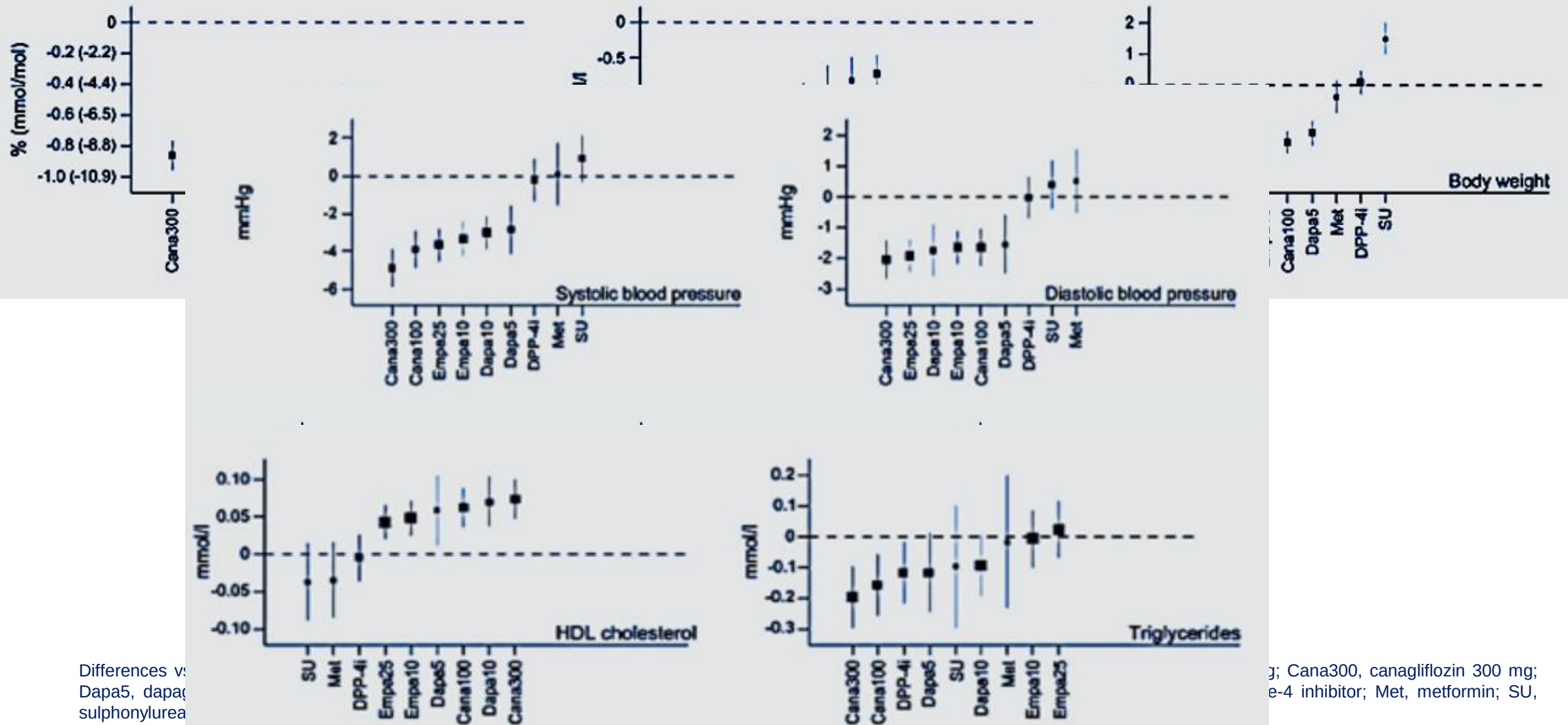
Canagliflozine 100 mg + Met : chez 2 patients (< 1%)

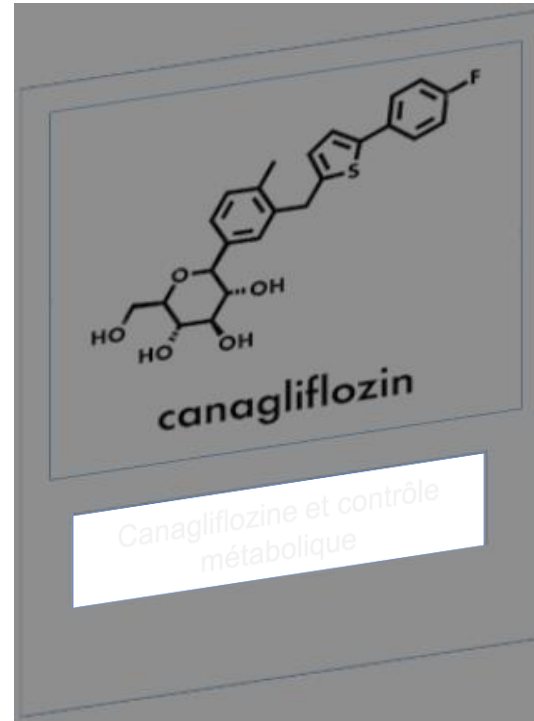
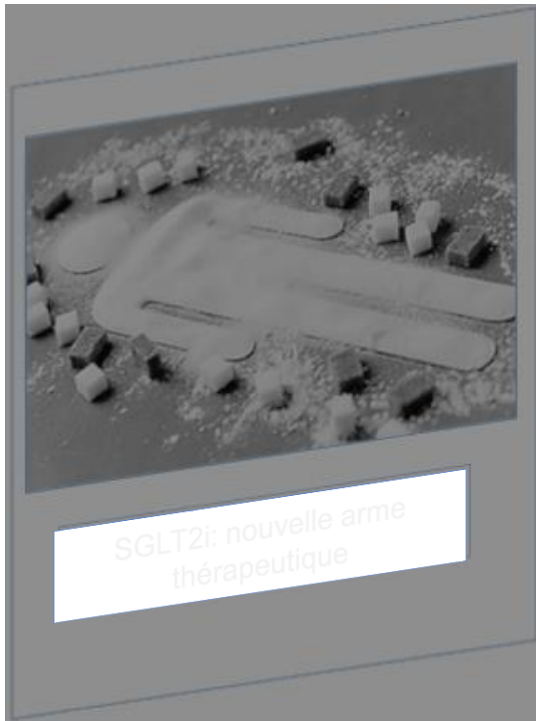
Canagliflozine 300 mg + Met : chez 3 patients (< 1%)

Glimépiride + Met : chez 15 patients (3%)

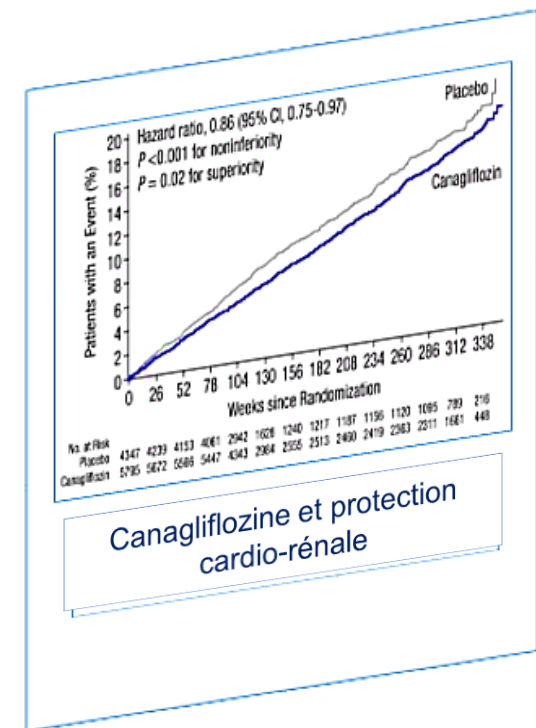
Sur l'ensemble de la base de donnée des études, la fréquence des hypoglycémie sous canagliflozine 100 et Canagliflozine 300 est faible, elle est de 0,4% identique au placebo

Les SGLT2i améliorent les marqueurs cardio-métaboliques dans le DT2



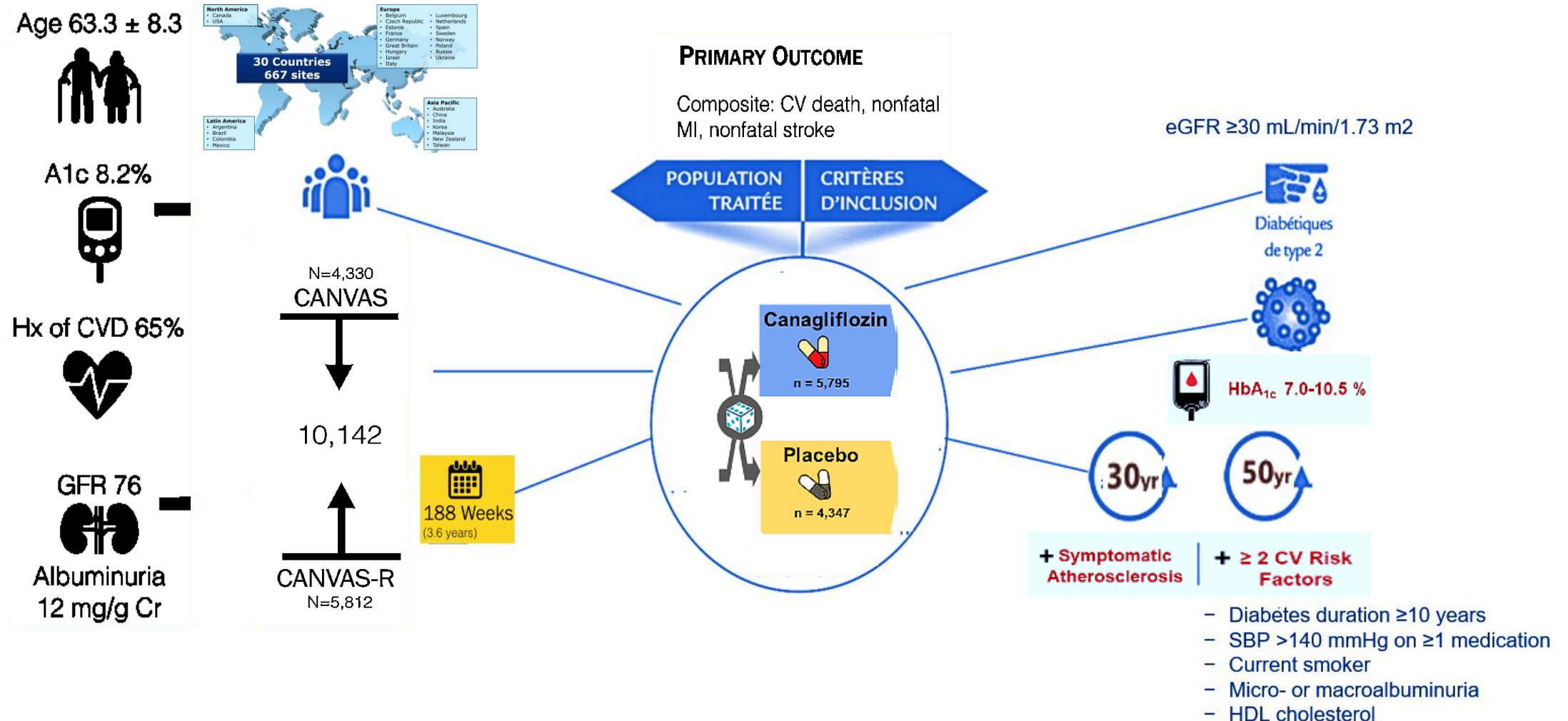


Canagliflozine et contrôle métabolique



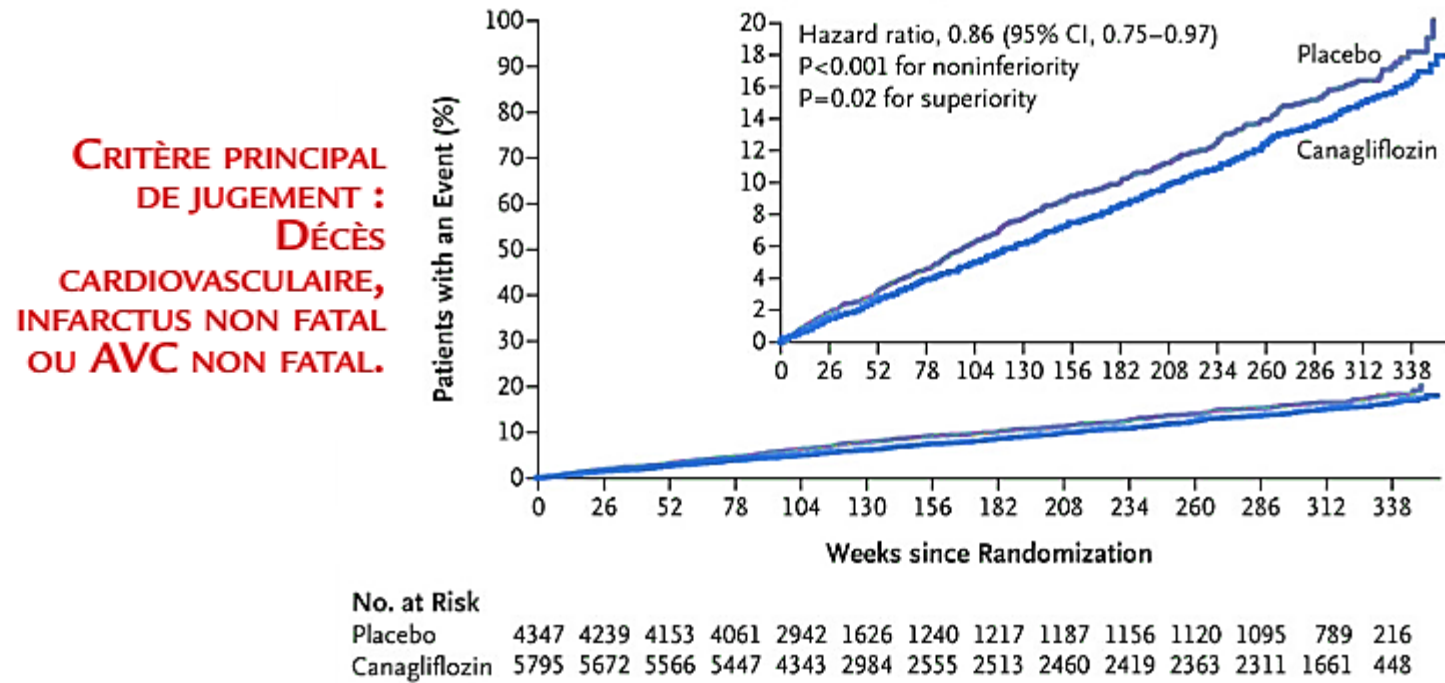
Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results – CANEVAS Program

Chez les patients atteints de diabète type 2 à haut risque cardiovasculaire, quel est l'effet de la Canagliflozine, un inhibiteur des SGLT2, sur le pronostic **cardiovasculaire** et rénal?



Canagliflozin and Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes

Primary Outcome



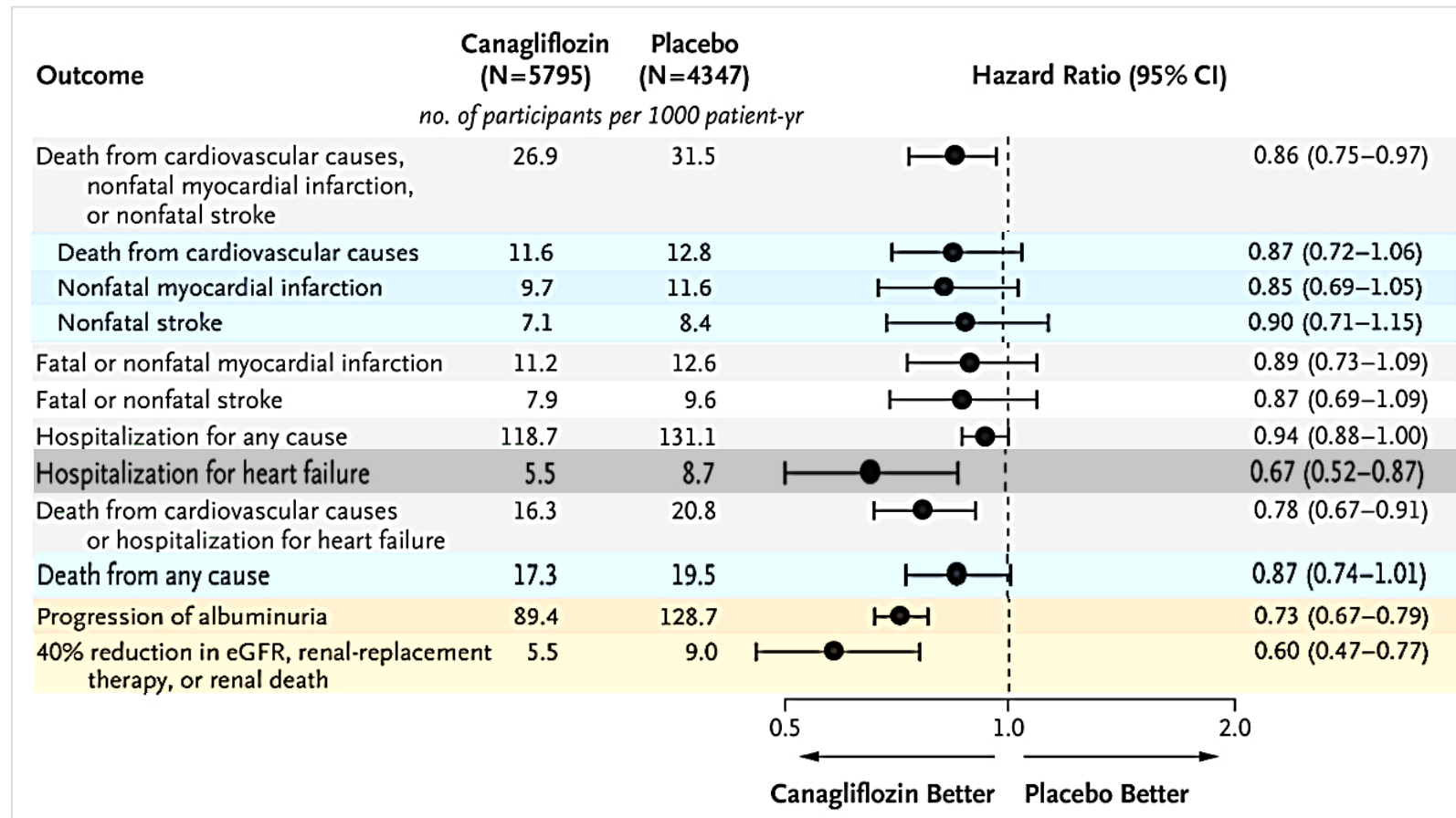
Y- a- t'il un danger cardiovasculaire à l'utilisation de la Canagliflozine?

RÉPONSE
NON

Y- a- t'il un bénéfice cardiovasculaire à l'utilisation de la Canagliflozine?

RÉPONSE
OUI

Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes



Les trois composantes du critère d'évaluation primaire étaient réduites y compris les AVC chacune d'une façon non significative

Événements indésirables

Event	Canagliflozin	Placebo	P Value†
	<i>event rate per 1000 patient-yr</i>		
All serious adverse events	104.3	120.0	0.04
Adverse events leading to discontinuation	35.5	32.8	0.07
Serious and nonserious adverse events of interest recorded in the CANVAS Program			
Acute pancreatitis (adjudicated)	0.5	0.4	0.63
Cancer			
Renal cell	0.6	0.2	0.17
Bladder	1.0	1.1	0.74
Breast	3.1	2.6	0.65
Photosensitivity	1.0	0.3	0.07
Diabetic ketoacidosis (adjudicated)	0.6	0.3	0.14
Amputation	6.3	3.4	<0.001
Fracture (adjudicated)‡			
All	15.4	11.9	0.02
Low-trauma	11.6	9.2	0.06
Venous thromboembolic events	1.7	1.7	0.63
Infection of male genitalia§	34.9	10.8	<0.001
Serious and nonserious adverse events of interest collected in CANVAS alone¶			
Osmotic diuresis	34.5	13.3	<0.001
Volume depletion	26.0	18.5	0.009
Hypoglycemia	50.0	46.4	0.20
Acute kidney injury	3.0	4.1	0.33
Hyperkalemia	6.9	4.4	0.10
Urinary tract infection	40.0	37.0	0.38
Mycotic genital infection in women	68.8	17.5	<0.001
Severe hypersensitivity or cutaneous reaction	8.5	6.1	0.17
Hepatic injury	7.4	9.1	0.35
Renal-related (including acute kidney injury)	19.7	17.4	0.32

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

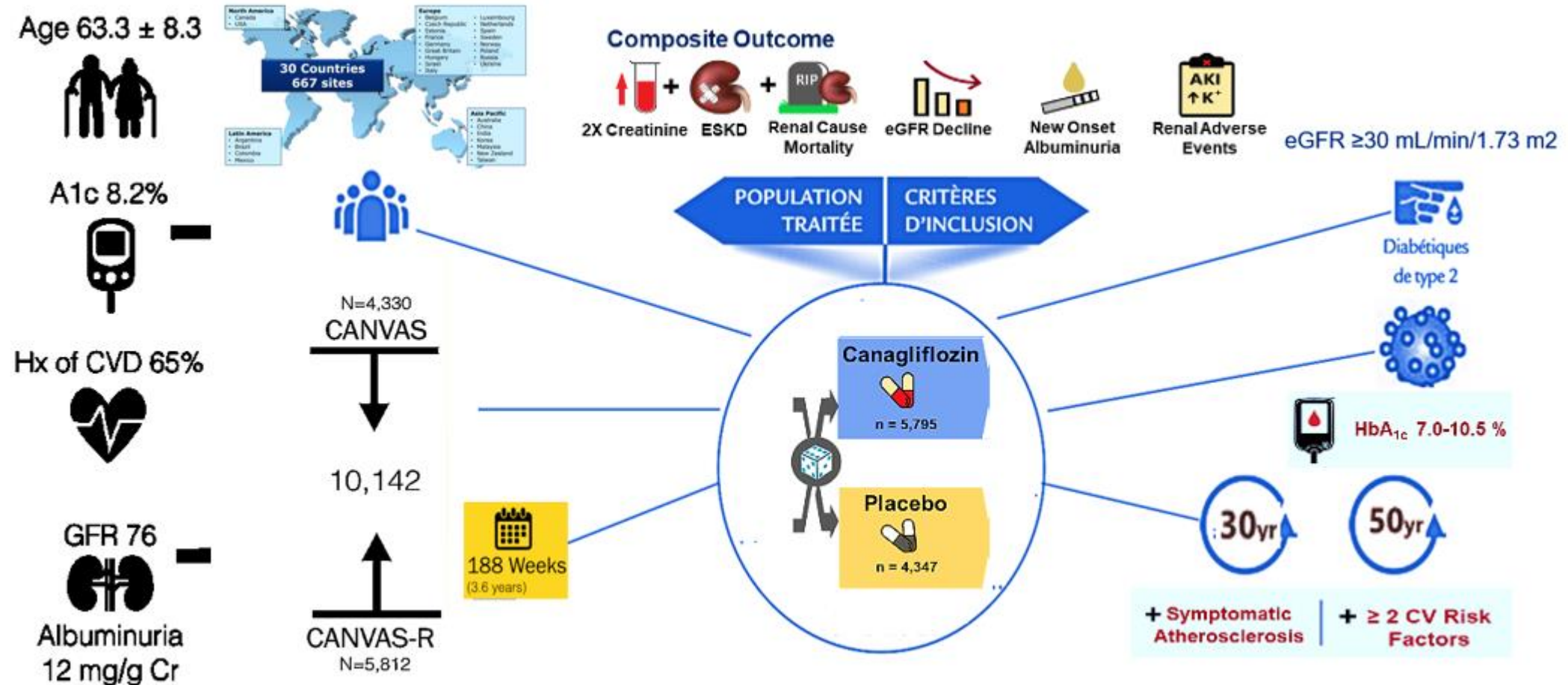
Fractures dans le groupe canagliflozine / le groupe placebo (**15,4 versus 11,9 participants pour 1.000 patient années**; p = 0,02).

Amputation (6,3 versus 3,4 participants pour 1.000 patient-années; HR, 1,97; IC 95 %, 1,41 à 2,75)

facteurs de risque ont été identifiés tels:

Une histoire antérieure d'amputation, une AOMI ou une neuropathie

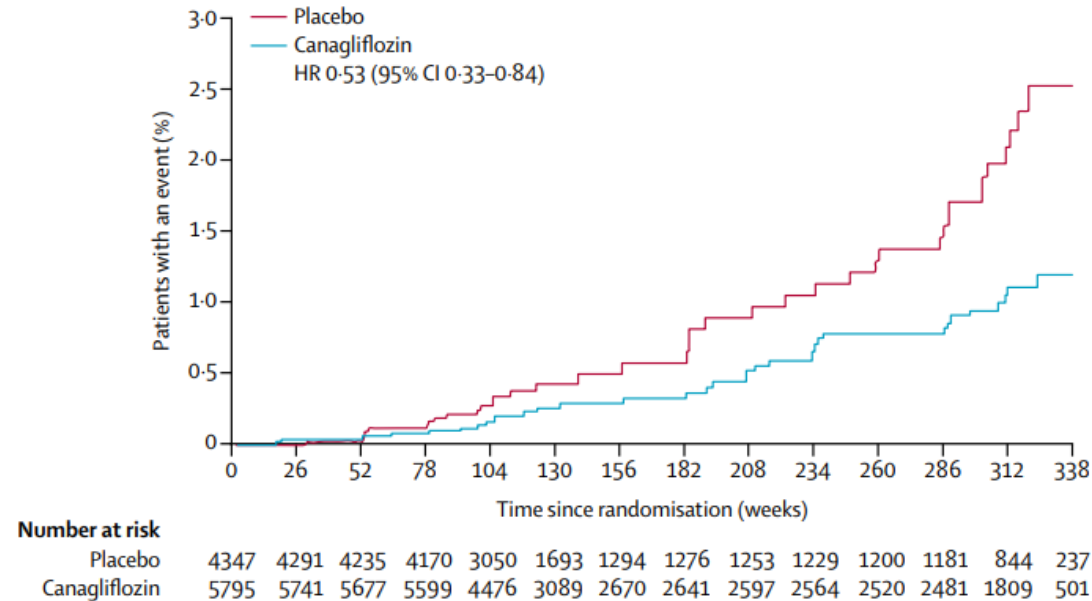
Chez les patients atteints de diabète type 2 à haut risque cardiovasculaire, quel est l'effet de la Canagliflozine, un inhibiteur des SGLT2, sur le pronostic cardiovasculaire et **rénal**?



- A composite of sustained and adjudicated doubling in serum creatinine, end-stage kidney disease, or death from renal causes;
- The individual components of this composite outcome;
- Annual reductions in estimated glomerular filtration rate (eGFR);
- Changes in urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR)

Canagliflozin and Renal Events in Type 2 Diabetes

The composite outcome of doubling of serum creatinine, ESKD, or death from renal causes in the CANVAS Program



Canagliflozin compared to placebo

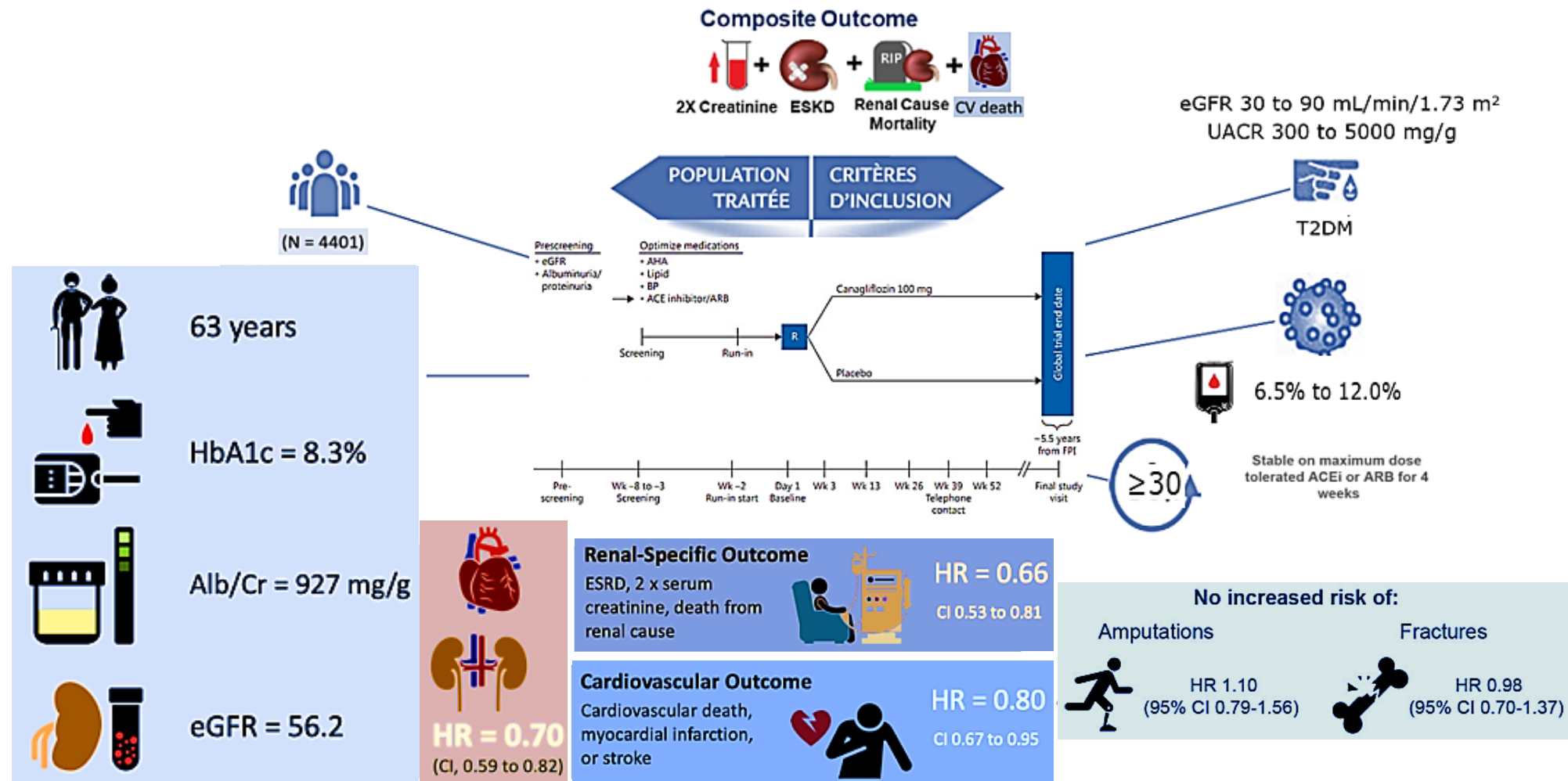
- Induced sustained lowering of albuminuria
- Prevented progression in albuminuria
- Induced regression in albuminuria
- Reduced renal function loss events

• Conclusion – These data suggest a potential renoprotective effect of canagliflozin treatment in patients with type 2 diabetes at high CV risk on top of ACE/ARBs

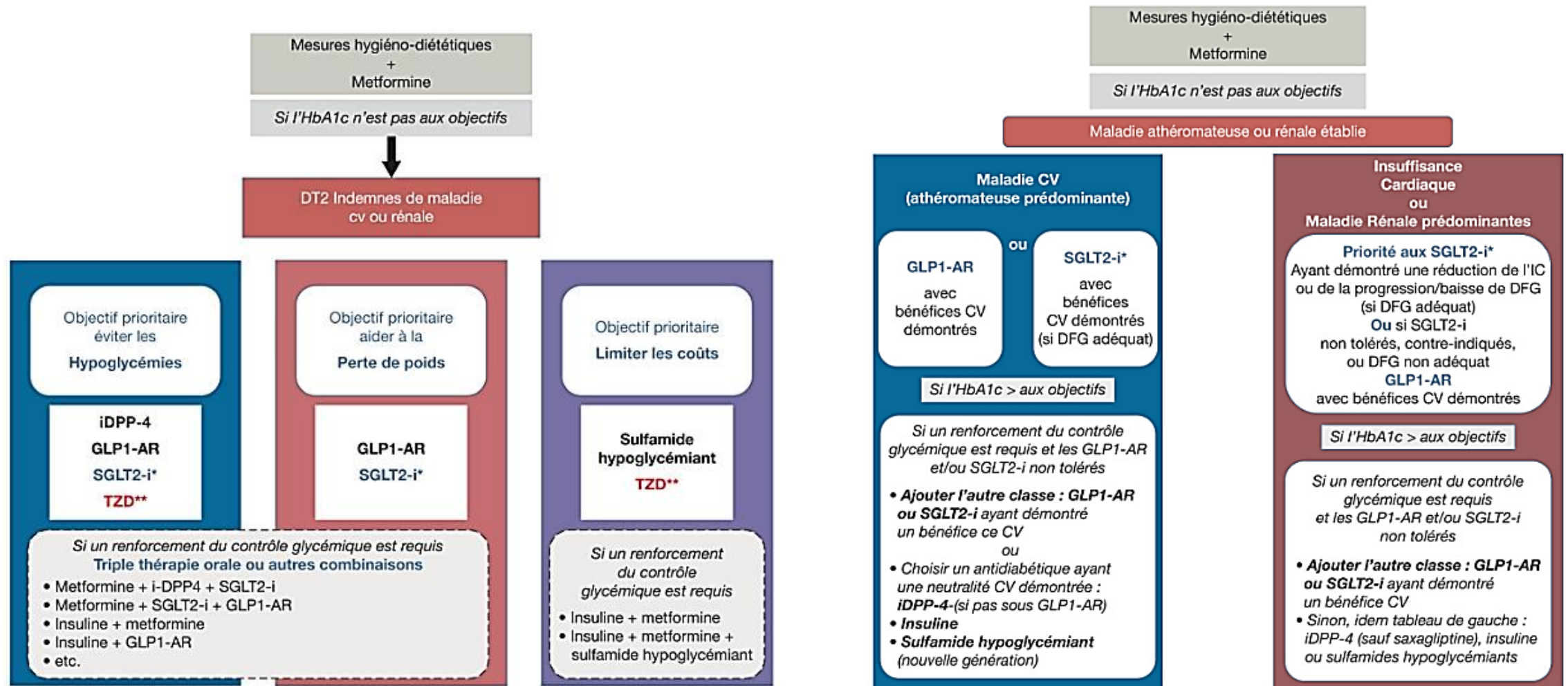
Doublement de la créatininémie, IRT ou décès de cause rénale	0,53 (0,33-0,84) P = ND
Doublement de la créatininémie	0,50 (0,30-0,84) P = ND
Progression vers l'IRT	0,77 (0,30-1,97) P = ND
IRT ou décès de cause rénale	0,56 (0,23-1,32) P = ND
Insuffisance rénale aiguë	0,66 (0,39-1,11) P = ND
Réduction de la macroalbuminurie <i>versus</i> inclusion (%)	-36 (28-43)
Moindre réduction du DFG <i>versus</i> placebo (ml/min/1,73 m ²)	2,0 (1,5-2,6)

CREDESCENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation)

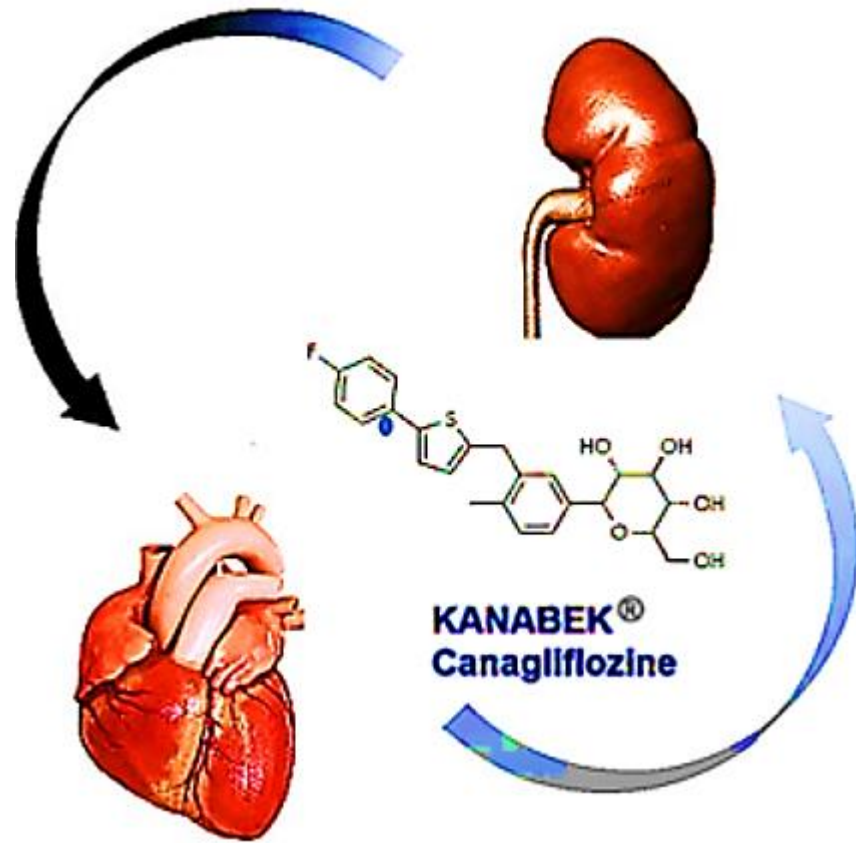
Chez les patients atteints de diabète type 2 et ayant une néphropathie diabétique avec albuminurie, quel est l'effet de la Canagliflozine, un inhibiteur des SGLT2, sur le pronostic rénal et cardiovasculaire ?



Place des SGLT2 dans le traitement du DT2



Conclusion



KANABEK® Canagliflozine

- Diminution de l'HbA1c : idem metformine/DPP4i/SU
- Hypoglycémie : idem DPP4i
- Perte de poids
- Protection cardio-rénale