

BON USAGE DES GLIFLOZINES – inhibiteurs du SGLT2 dapagliflozine Forxiga®, empagliflozine Jardiance®

Indications

Diabète de type 2 (DT2) (Forxiga® et Jardiance®) : patients diabétiques de type 2, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, insuffisamment contrôlés par metformine seule à dose maximale tolérée ; insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine, associée à un sulfamide ou à l'insuline.

Insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection réduite (Forxiga®, Jardiance®)

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

Insuffisance rénale (IR) (Forxiga®) : traitement de la maladie rénale chronique.

Conditions de prescription

Spécialité	Dapagliflozine Forxiga® 10 mg			Empagliflozine Jardiance® 10 et 25 mg		
	DT2	IC	IR **	DT2	IC	IR
Indications						
Posologie	10 mg/jour			10 à 25 mg/jour	10 mg/jour	-
SMR	Important en association	Important en traitement de recours*	Autorisation accès précoce	Important en association	Avis en cours	Attendu en 2023
Prescripteurs autorisés	Tous (ville et hôpital, cf. info ANSM 18/11/2021)			-	-	-
Remboursement	X	X	AAP	X	En attente	-

*en ajout d'un traitement standard optimisé

** indications restreintes de l'AAP :

traitement de l'insuffisance rénale chronique (IR) chez l'adulte :

- en association à un traitement standard optimisé (inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (sartans), sauf si contre-indication)

- avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine / créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g

- insuffisamment contrôlée malgré des thérapeutiques médicamenteuses bien conduites : IEC ou sartans.

Précautions particulières

Populations particulières			Adaptations posologiques			
			Dapagliflozine Forxiga®		Empagliflozine Jardiance®	
Insuffisance rénale	Indication DT2	45-60 mL/min	Aucun ajustement de dose		Initiation non recommandée Continuer à 10 mg / j	
		< 60 mL/min	Aucun ajustement de dose		Initiation non recommandée	
		< 45 mL/min	Adaptation des antidiabétiques (↘ effet avec ↘ clairance)		Arrêt de l'empagliflozine	
	Indication IC (± DT2)	Pas d'ajustement		≥ 20 mL/min	10 mg / j	
		< 25 mL/min	Non recommandé (données limitées)		< 20 mL/min	Non recommandé
	Indication IR	Pas d'ajustement		-		
< 25 mL/min	Non recommandé (données limitées)					
Insuffisance hépatique sévère			Dose initiale de 5 mg/j, jusqu'à 10 mg/j si bien toléré		Non recommandé (données limitées)	
Patient âgé	75 - 85 ans		Pas d'adaptation (risque accru d'hypovolémie à prendre en compte)			
	> 85 ans		Aucun ajustement de la dose n'est recommandé selon l'âge		Initiation non recommandée (données limitées)	

BON USAGE DES GLIFLOZINES – inhibiteur du SGLT2 dapagliflozine Forxiga®, empagliflozine Jardiance®

Effets indésirables rapportés et conduite à tenir (CAT)

Infection génitale (fréquente, plus dans le mois suivant l'initiation, dose dépendante)

Symptômes : **vulvovaginite chez la femme, balanite chez l'homme**

Facteurs favorisants : diabète déséquilibré (glycosurie augmentée et macération locale), patients avec antécédent d'infection génitale, hommes non circoncis.

CAT : faciles à traiter par antifongiques, souvent bénignes et ne nécessitant pas un arrêt du traitement.

Infection du tractus urinaire (en début de traitement avant 6 mois), majoration minime en lien avec une glycosurie augmentée, cas exceptionnels de pyélonéphrites ou urosepsis.

CAT : éviter d'instaurer un traitement par iSGLT2 chez les patients (femmes surtout) avec antécédent d'infections urinaires à répétition (> 4 épisodes par an) ou proposer un traitement préventif.

Hypoglycémie

Facteurs favorisants : association avec une insulinothérapie ou un sulfamide hypoglycémiant, (risque négligeable avec la metformine).

CAT :

- **avec une insulinothérapie** : réduire de 20 % le 1^{er} bolus d'insuline prandiale (matin) pour éviter l'hypoglycémie de 1^{ère} dose de gliflozine. Les bolus suivants doivent être ajustés individuellement en fonction de la glycémie.
- **avec un traitement par insuline basale seule** : surveillance glycémique rapprochée et diminution de la basale à prévoir en fonction des chiffres de glycémie. Ne pas diminuer d'emblée la basale (risque acidocétose)
- **en association avec un sulfamide hypoglycémiant** : pas de recommandation précise. Une diminution d'emblée chez les patients avec glycémies proches de l'objectif, surveillance rapprochée chez les autres.

Hypotension artérielle (augmentation de la natriurèse, en particulier chez les patients avec des glycémies très élevées)

Symptômes : **hypotension orthostatique**

Facteurs favorisants : patients traités par diurétiques de l'anse, patients âgés fragilisés, déplétion volémique sous-jacente (déshydratation etc)

CAT : absence de recommandation précise, possibilité d'interrompre transitoirement ou de diminuer la dose du traitement diurétique au moment de l'introduction de l'iSGLT2 chez ces patients. La ré-introduction doit être prudente avec surveillance de la tolérance tensionnelle.



Effets indésirables graves rapportés et conduite à tenir (CAT)



Risque d'acidocétose diabétique (X 3, risque plus important les 2 premiers mois, favorisé par insulinopénie)

Symptômes annonciateurs : **nausées, vomissements anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence.**

CAT si ces symptômes apparaissent :

➡ Rechercher immédiatement une acidocétose indépendamment de la glycémie*.

➡ **Arrêter immédiatement la gliflozine.**

➡ Informer les patients de ces symptômes pour qu'ils demandent immédiatement un avis médical.

Reprise du traitement chez des patients avec un antécédent d'acidocétose non recommandé sauf si facteur déclenchant clairement identifié.

*par mesure de la cétonémie capillaire ou cétonurie

Risque de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante) (rare)

Symptômes annonciateurs : une **douleur intense**, une **sensibilité au toucher**, un **érythème** ou un **gonflement** de la région génitale ou périnéale, s'accompagnant de **fièvre** ou d'un **malaise**. Parfois précédé d'un abcès périnéale ou infection uro-génitale. CAT si ces symptômes apparaissent :

➡ **Arrêter immédiatement la gliflozine.**

➡ Instaurer rapidement un **traitement antibiotique** et un débridement chirurgical.

➡ Informer les patients de ces symptômes pour qu'ils demandent immédiatement un avis médical.

Une infection uro-génitale ou un abcès périnéal peut précéder la fasciite nécrosante. **CI définitive à l'usage du traitement.**

Risque d'amputation : incertain à ce jour, observé dans une seule étude avec la canagliflozine (non disponible en France)

CAT : éviter d'introduire le traitement chez les patients avec plaie de pied ou antécédent d'amputation de cause ischémique (balance bénéfices / risques) et surveillance rapprochée chez les patients avec artériopathie sévère.

BON USAGE DES GLIFLOZINES – inhibiteur du SGLT2 dapagliflozine Forxiga®, empagliflozine Jardiance®

Situations à risque d'acidocétose : si hospitalisations pour interventions chirurgicales lourdes ou pathologies médicales aiguës graves, interrompre le traitement 24h avant et 48h après (reprise envisageable quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabilisation de l'état du patient).

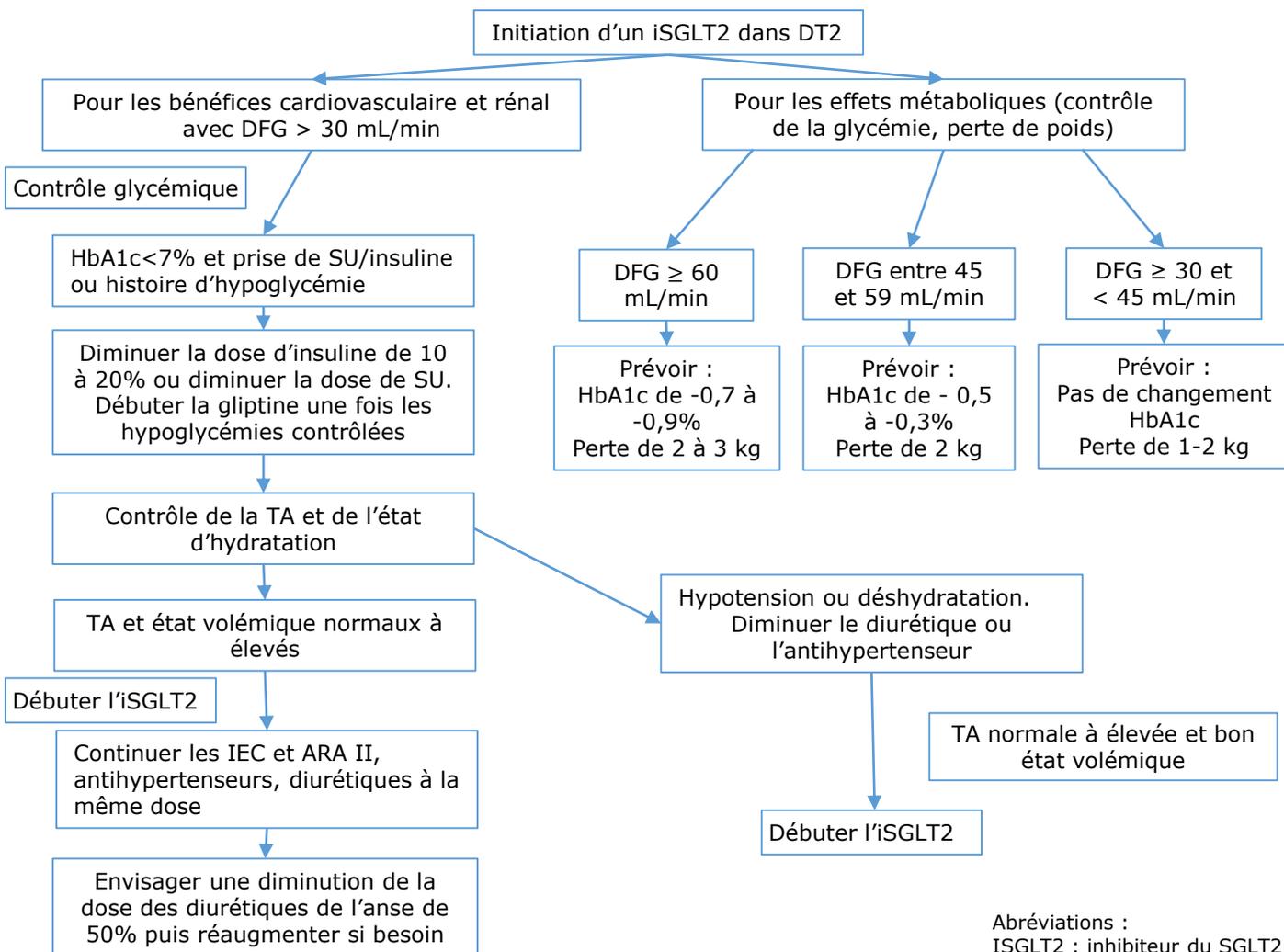
Patients à risque d'acidocétose diabétique : faible réserve de cellules bêta fonctionnelles (diabète de type 1, diabète de type 2 avec peu de peptides C, diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA), antécédent de pancréatite), absorption alimentaire réduite ou une déshydratation sévère, patients chez qui les doses d'insuline sont réduites et avec des besoins accrus en insuline en raison d'une affection médicale aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool, femmes, régime alimentaire pauvre en hydrate de carbone.

Messages au patient : le patient doit être capable de surveiller son taux de corps cétoniques.

Le taux de corps cétoniques doit être surveillé régulièrement, puis la fréquence des dosages des corps cétoniques doit être personnalisée en fonction du mode de vie et/ou des facteurs de risque du patient.

Tout signe évocateur de gastro-entérite ou de signes digestifs marqués doivent conduire le patient à aller aux urgences immédiatement ou réaliser un contrôle de la cétonémie ou de la cétonurie si le patient peut bénéficier d'une éducation thérapeutique.

Algorithme canadien pour l'instauration du traitement dans DT2 (Dubrofsky)



Abréviations :
 ISGLT2 : inhibiteur du SGLT2
 TA : tension artérielle
 SU : sulfonurée

Références :

- <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php-site>
- https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18989_FORXIGA_PIC_EI_AvisDef_CT18989.pdf
- https://www.has-sante.fr/jcms/p_3218344/fr/jardiance-empagliflozine
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/jardiance-epar-scientific-conclusion_fr.pdf
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_fr.pdf
- Dr Pauline Moreau, Dr A Sola-Gazagues- service de diabétologie Pr Larger, Hôpital Cochin juin 2021
- <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/forxiga-10-mg-comprime-pellicule>
- <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/forxiga-r-10-mg-dapagliflozine-xigduo-r-dapagliflozine-metformine-recommandations-pour-prevenir-les-risques-dacidocetose-diabetique-et-de-gangrene-de-fournier-fasciite-necrosante-perineale>
- Lisa Dubrofsky, Anand Srivastava, and David Z. Cherney Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Nephrology Practice: A Narrative Review Can J Kidney Health Dis. 2020 Jun 24;7:2054358120935701. doi: 10.1177/2054358120935701. eCollection 2020. PMID: 32637144