

How and when to use iSGLT2 (gliflozins) in clinical practice: a consensus for clinical practice proposed by the SFD, the SFC, the CNCF and the SFNDT

François Diévert¹, Patrice Darmon², Jean-Michel Halimi³, Samy Hadjadj⁴, Denis Angoulvant⁵, Gaëtan Prévost⁶, Pierre Delanaye⁷, Jean-Marc Boivin⁸

¹ Clinique Villette, Dunkerque, France

Au nom de la SFC, du Groupe cœur vaisseaux et métabolisme de la SFC et du Collège national des cardiologues français

² Service d'endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, Hôpital de la Conception, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille ; C2VN, Inserm 1263, INRAE 1260, Aix Marseille Université, France
Au nom de la SFD

³ Université de Tours, CHRU de Tours, service de néphrologie-HTA, dialyse, transplantation rénale, INI-CRCT, Tours, France

Au nom de la SFNDT

⁴ Inserm, CNRS, Univ Nantes, CHU Nantes, Institut du Thorax, Nantes, France
Au nom de la SFD

⁵ CHRU de Tours, service de cardiologie & EA4245 Transplantation Immunité Inflammation, Université de Tours, France
Au nom de la SFC et du Groupe cœur vaisseaux et métabolisme de la SFC

⁶ Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1239, CHU Rouen, Service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, 76000 Rouen, France
Au nom de la SFD

⁷ CHU de Liège, service de néphrologie, dialyse, hypertension et transplantation, Belgique ; Hôpital universitaire Carêmeau, service de néphrologie, dialyse, aphérese, Nîmes, France
Au nom de la SFNDT

⁸ Hôpitaux de Brabois (ILCV), service cardiologie et médecine vasculaire, Nancy, France

Correspondance : F. Diévert
fdcardio@free.fr

Quand et comment utiliser les inhibiteurs de SGLT2 ou gliflozines en pratique clinique ?

Un consensus proposé par la Société francophone du diabète (SFD), la Société française de cardiologie (SFC), le Collège national des cardiologues français (CNCF) et la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT)

Pourquoi un référentiel ?

Des essais thérapeutiques contrôlés (ETC), conduits en double aveugle contre placebo, ont démontré que les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), qui seront appelés gliflozines dans ce document, apportent des bénéfices cliniques majeurs chez les patients ayant un diabète de type 2 (DT2), notamment en permettant de réduire la mortalité toute cause associée à cette maladie [1-3]. Ce bénéfice provient pour une large part d'une diminution ample du risque d'insuffisance cardiaque (IC) et des complications de l'IC et d'une diminution de la progression de la maladie rénale chronique (MRC). Ce bénéfice est unique et spécifique à cette classe au sein des traitements du DT2 et est indépendant de l'effet exercé sur la diminution de la glycémie [4].

Qu'il y ait ou non un DT2, des effets bénéfiques majeurs ont été confirmés dans l'IC, quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et en cas de MRC, dont la définition a pu varier dans les divers ETC et leurs analyses [1, 5]. La MRC du patient ayant un DT2 a été définie dans le consensus de l'ADA-EASD de 2022 [6] comme suit : une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieure à 60 ml/min/1,73 m² et/ou une albuminurie c'est-à-dire un rapport albumine sur créatinine urinaire (RAC) supérieur à 30 mg/g. C'est la définition qui sera aussi adoptée dans ce texte.

Ainsi, les gliflozines qui étaient initialement destinées au traitement des patients ayant un DT2 *via* la diminution de la glycémie qu'elles permettent, ont vu leurs indications s'étendre progressivement vers des patients ayant une IC ou ayant une MRC, qu'ils aient ou non un DT2 [1, 7]. De ce fait, en pratique quotidienne, de nombreux médecins non-diabétologues doivent prescrire des gliflozines chez des patients ayant un DT2 ou n'en ayant pas, afin de leur apporter le bénéfice clinique spécifique à cette classe thérapeutique.

Pour citer cet article : Diévert F, Darmon P, Halimi J-M, Hadjadj S, Angoulvant D, Prévost G, Delanaye P, Boivin J-M. Quand et comment utiliser les inhibiteurs de SGLT2 ou gliflozines en pratique clinique ? *Nephrol Ther* 2023 ; 19 : 251-277. doi : 10.1684/ndt.2023.25

La prescription d'un traitement par les gliflozines justifie quelques précautions préalables et, une fois en cours, elles peuvent induire divers effets indésirables. Il est donc nécessaire de proposer des règles de bon usage de ces traitements, tant dans le DT2 qu'en dehors du DT2, notamment en cas d'IC et/ou de MRC [8].

Il a donc paru utile d'établir un guide de bon usage de cette classe thérapeutique qui n'est disponible à la prescription en France que depuis le 1^{er} avril 2020 et dont les indications se sont récemment étendues en dehors du DT2 chez les patients ayant une IC et/ou une MRC.

Notre méthode de travail a été d'effectuer une analyse conjointe entre diabétologues, cardiologues, néphrologues et médecins généralistes concernant les questions relatives au bon usage des gliflozines telles qu'elles nous sont apparues pertinentes ou telles qu'elles nous ont été posées par de nombreux confrères. Nous avons choisi de fournir des réponses reposant sur les données publiées de la littérature médicale (par l'analyse des bases de données Pubmed-Medline et Cochrane et des rapports des congrès de nos spécialités), tout en prenant en compte les autorisations administratives de prescription de ces molécules et les propositions faites dans les recommandations des sociétés savantes. À ce titre, dans le cadre du DT2, nous avons choisi de reprendre plusieurs des propositions du consensus 2022 de l'ADA-EASD [6], parce qu'elles associent les sociétés de diabétologie nord-américaine et européenne, qu'elles reposent sur les preuves les plus récentes et qu'elles sont simples pour la pratique. Ces recommandations sont superposables à celles émises en 2022 par l'ADA-KDIGO [9] et proches de celles émises en 2021 par la Société francophone du diabète [10]. À noter que nous avons préférentiellement pris en compte les données acquises de la science et la place des gliflozines dans les recommandations plutôt que les modalités administratives de leur remboursement en France dans diverses indications car celles-ci devraient évoluer.

Lorsqu'il n'existait pas de données publiées de fort niveau de preuve permettant de guider la pratique, nous avons choisi d'exprimer un avis consensuel reposant sur nos expériences conjointes et sur ce qui nous paraît être, en l'état actuel des données, la position la mieux appropriée, position qui n'est donc qu'un avis d'expert à un moment donné. À ce titre et chaque fois que possible, nous avons choisi de prendre une position claire et simple, même si elle pourra de ce fait paraître arbitraire.

Ce document concerne essentiellement les deux gliflozines disponibles à la prescription en France et ne concerne pas les molécules inhibant à la fois SGLT2 et

SGLT1 comme la sotagliflozine par exemple. Lorsque nous employons le terme « gliflozine », par choix nous n'y englobons pas cette molécule.

Chaque auteur de ce texte a contribué à tous les stades de son développement, c'est-à-dire à la recherche bibliographique, la discussion, la prise de décision, la rédaction et la relecture.

Quelles sont les gliflozines disponibles en France ?

La dapagliflozine 10 mg et l'empagliflozine 10 mg et 25 mg sont les deux gliflozines disponibles sur le marché français. Elles se prennent l'une et l'autre en une seule prise par jour, indépendamment de l'heure du repas.

La dapagliflozine est aussi disponible à 5 mg dans une association fixe avec de la metformine à 1 000 mg, de même que l'empagliflozine est aussi disponible, soit à 5 mg soit à 12,5 mg, dans une association fixe avec de la metformine à 1 000 mg. Ces associations fixes sont à utiliser en deux prises par jour.

Il y est à noter que la classe des gliflozines comporte quatre molécules approuvées par l'agence d'enregistrement américaine, la *Food and Drug Administration* (FDA) : la canagliflozine à 100 et 300 mg, la dapagliflozine à 10 mg, l'empagliflozine à 10 et 25 mg et l'ertugliflozine à 5 et 15 mg.

Encadré 1 • Gliflozines disponibles en France et prises en charge par la solidarité nationale

- Deux gliflozines sont disponibles en France et prises en charge par la solidarité nationale : la dapagliflozine et l'empagliflozine, toutes deux utilisables à 10 mg par jour en une seule prise par jour.
- L'empagliflozine est aussi disponible à la posologie de 25 mg par jour, en une seule prise par jour uniquement dans l'indication de baisse de la glycémie dans le DT2.

Quels bénéfices cliniques apportent les gliflozines ?

Bénéfices cliniques majeurs

Les données chiffrées concernant les bénéfices cliniques des gliflozines dans le DT2, l'IC et la MRC sont rapportées dans le *tableau 1* qui prend en compte les résultats de plusieurs méta-analyses [1-5]. Ces bénéfices sont rapportés dans les lignes qui suivent, le plus souvent arrondis à la dizaine ou demi-dizaine par commodité de mémorisation.

TABLEAU 1 • Effets cliniques des gliflozines dans diverses situations cliniques.

Situation clinique	Décès CV, IDM et AV non fatals HR (IC 95 %)	Mortalité totale HR (IC 95 %)	Mortalité CV HR (IC 95 %)	Hospitalisation pour IC et décès CV HR (IC 95 %)	Hospitalisation pour IC HR (IC 95 %)	Progression de l'insuffisance rénale HR (IC 95 %)
Diabète de type 2 [1, 2, 5]	0,90 (0,85-0,95)	0,87 (0,81-0,94)	0,86 (0,78-0,95)	0,80 (0,76-0,86)	0,68 (0,61-0,76)	0,62 (0,56-0,68)
IC à FEVG préservée [3]	ND	0,97 (0,88-1,06)		0,80 (0,73-0,87)	0,74 (0,67-0,83)	ND
IC à FEVG altérée [3]	ND	0,87 (0,77-0,98)	0,88 (0,77-1,00)	0,75 (0,68-0,83)	0,69 (0,62-0,78)	ND
IC quelle que soit la FEVG [3]	ND	0,92 (0,86-0,99)	0,87 (0,79-0,95)	0,77 (0,72-0,82)	0,72 (0,67-0,78)	ND
MRC [4]	ND	0,69 (0,53-0,88)	0,81 (0,58-1,12)	0,71 (0,55-0,92)	ND	0,56 (0,45-0,68)
Pas de diabète de type 2 mais IC ou MRC (5)	ND	0,93 (0,84-1,03)	0,88 (0,78-1,01)	0,79 (0,72-0,87)	ND	0,69 (0,57-0,82)

AV : accident vasculaire ; CV : cardiovasculaire ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HR : *hazard ratio* ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; IC : insuffisance cardiaque ; IDM : infarctus du myocarde ; MRC : maladie rénale chronique ; ND : non défini.

Références des méta-analyses prises en compte :

– Comprend l'étude VERTIS mais ne donne pas d'information sur la mortalité totale :

1. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021 ; 6(2) : 148-58. Doi :10.1001/jamacardio.2020.4511

– Ne comprend pas l'étude VERTIS mais fournit des données sur la mortalité totale :

2. Arnott C, Li Qiang, Kang A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2020 ; 9 : e014908. Doi : 10.1161/JAHA.119.014908

– Prend en compte toutes les RCT conduits dans l'IC :

3 : Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022. Published Online August 27, 2022. Doi : 10.1016/S0140-6736(22)01429-5

– Ne comprend que les résultats de l'étude DAPA CKD :

4. Heerspink HJL, Stefánsson BV, CorreaRotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1436-46. Doi : 10.1056/NEJMoa2024816.

5. The Nuffield department of population health renal studies group, et al. Impact of diabetes on the effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022. Doi : 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.

Les gliflozines ont été évaluées dans une dizaine d'ETC ayant inclus près de 90 000 patients et les bénéfices cliniques rapportés ont été constatés dans des délais allant de 2,4 à 4,2 ans [1].

Dans le diabète de type 2

Les gliflozines permettent une réduction relative du risque de l'ordre de 10 % des événements cardiovasculaires (CV) majeurs lorsque ces événements sont assemblés en un critère composé des décès CV, infarctus du myocarde (IDM) non fatals et accidents vasculaires cérébraux (AVC) non fatals, de l'ordre de 15 % de la mortalité totale, de l'ordre de 15 % de la mortalité CV, de l'ordre de 30 % du risque d'hospitalisation pour IC et de l'ordre de 40 % du risque d'événements rénaux majeurs [1-4].

Le bénéfice sur les événements CV majeurs provient essentiellement de la réduction de la mortalité CV, elle-même provenant de la réduction de la mortalité par IC, avec une diminution significative mais modérée, de l'ordre de 10 % du risque d'IDM, sans effet aucun sur le risque d'AVC.

Ce bénéfice est unique et spécifique au sein des traitements proposés dans le DT2 et paraît indépendant de l'effet exercé sur la glycémie.

Les six ETC ayant évalué des gliflozines contre placebo (46 969 patients inclus) dans le DT2 ont essentiellement inclus des patients en prévention CV secondaire (66 % des patients inclus) et des patients en prévention CV primaire à risque CV élevé (34 % des patients inclus), mais pas de patients en prévention CV primaire à risque CV modéré [1].

De ce fait, l'effet clinique des gliflozines dans cette dernière catégorie de patients n'est pas documenté. Le bénéfice en matière de prévention de l'IC et des événements rénaux est significatif et aussi ample, que les patients ayant un DT2 soient en prévention CV primaire ou secondaire. Chez les patients ayant un DT2, l'effet sur la mortalité totale et la mortalité CV est moins ample et non significatif en prévention CV primaire mais est statistiquement homogène par rapport à l'effet significatif constaté en prévention CV secondaire [3].

Dans l'IC à FEVG réduite (inférieure ou égale à 40 %)

Lorsque l'effet est exprimé en valeur relative, les gliflozines réduisent de 13 % la mortalité totale, de 15 % la mortalité CV et de 30 % le risque d'hospitalisation pour IC. Elles réduisent aussi significativement les événements rénaux majeurs [5].

Dans l'IC à FEVG préservée (égale ou supérieure à 50 %) ou intermédiaire (41 à 49 %)

Lorsque l'effet est exprimé en valeur relative, les gliflozines réduisent de 20 % le risque d'hospitalisation pour IC et de décès CV et de 25 % le risque d'hospitalisation pour IC. Elles ne diminuent pas la mortalité totale mais diminuent modérément et significativement la mortalité CV [5, 11].

Dans l'IC quelle que soit la FEVG

Dans l'IC, quelle que soit la valeur de la FEVG, le bénéfice clinique des gliflozines, en matière de prévention du risque d'hospitalisation pour IC s'exprime précocement, dès le premier mois de traitement [12, 13].

L'effet sur le risque d'hospitalisation pour IC et de décès CV est homogène quelle que soit la valeur de la FEVG (< 50 ou > 60 %), que les patients aient ou non un DT2, qu'ils aient ou non une MRC, une fibrillation atriale (FA), qu'ils aient été ou non récemment hospitalisés, qu'ils reçoivent ou non un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM) ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion/antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2/ antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2-néprilysine inhibiteur (IEC/ARA2/ARNI) [5].

Enfin, les gliflozines améliorent la qualité de vie évaluée par des questionnaires spécifiques de façon précoce, dès les 3 premiers mois de prescription [14, 15].

De ce fait, dans les recommandations des sociétés savantes, les gliflozines sont devenues un traitement de première intention de l'IC à FEVG réduite au même titre que les IEC/ARA2/ARNI, les bêtabloquants et les ARM. Certains proposent de les prescrire comme premier traitement dans un schéma thérapeutique d'optimisation rapide de la quadrithérapie destinée à améliorer le pronostic des patients ayant une IC à FEVG réduite [16].

Les études les ayant évalués dans l'IC à FEVG préservée ont été publiées après la mise à jour des dernières recommandations pour le traitement de l'IC en Europe et aux États-Unis, mais un consensus, que nous partageons, existe pour en faire des traitements prioritaires de cette maladie.

Dans la maladie rénale chronique

Les gliflozines diminuent significativement et d'environ 35 % l'incidence des critères de jugement rénaux définissant la progression de la MRC chez les patients non diabétiques ou ayant un DT2 (perte du DFG estimé, albuminurie, doublement de la créatinine, nécessité d'un recours à une technique de suppléance rénale, etc.) [1].

La méta-analyse des ETC conduits chez des patients ayant un DT2 et une MRC démontre que les gliflozines réduisent significativement la mortalité toute cause (en moyenne de 13 %), la mortalité CV (en moyenne de 20 %) et les hospitalisations pour IC et les décès CV (en moyenne de 25 %). Chez les patients ayant une MRC sans DT2, il n'y a pas de réduction significative de ces événements mais le résultat sur ces critères est homogène, que les patients ayant une MRC aient ou non un DT2 [1].

Cette diminution relative du risque est constatée quel que soit le niveau de DFG ou d'albuminurie chez ces patients qui, ayant une MRC, sont à risque CV élevé. Ainsi, dans une méta-analyse ayant colligé les données de 61 821 patients ayant un DT2 ou une MRC, l'effet de prévention des événements rénaux majeurs et de l'IC a été homogène quelles que soient les valeurs de fonction rénale (DFG < ou > 60 ml/min/1,73 m²) et du RAC (< 30 ou > 300 mg/g) [17].

La diminution de la progression de la MRC et du risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) est homogène que les patients soient ou non diabétiques [1]. De même, l'effet est homogène dans la néphropathie diabétique, la néphropathie vasculaire et la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA mais cette protection est moins documentée pour les patients ayant une hyalinose segmentaire et focale [1]. Chez les patients ayant un diabète de type 1 (DT1), une transplantation rénale, une

néphropathie lupique, une vascularite ou une polykystose rénale, l'effet des gliflozines n'est pas connu car non évalué.

Les avantages des gliflozines en matière de néphroprotection sont observés dans la majorité des ETC, en sus du traitement néphroprotecteur de base, à savoir les IEC ou les ARA2.

Encadré 2 : Bénéfices cliniques démontrés des gliflozines

- Dans le diabète de type 2, les gliflozines diminuent significativement le critère composé des événements cardiovasculaires majeurs (décès cardiovasculaires, IDM et AVC non fatals), la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire, le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et les événements rénaux majeurs, de façon ample et précoce. Elles ne réduisent pas spécifiquement le risque d'AVC.
- Dans l'insuffisance cardiaque, quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, les gliflozines diminuent significativement les décès cardiovasculaires, le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et les événements rénaux majeurs, que les patients aient ou non un diabète de type 2. L'effet bénéfique sur les décès CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque est significatif dès le premier mois de traitement. Elles améliorent rapidement la qualité de vie.
- Dans la maladie rénale chronique, les gliflozines diminuent significativement les événements rénaux majeurs, les décès cardiovasculaires et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, que les patients aient ou non un diabète de type 2, quelle que soit la valeur du débit de filtration glomérulaire et la valeur du rapport albuminurie sur créatininurie.
- L'ampleur des effets cliniques bénéfiques des gliflozines dans ces situations cliniques est spécifique à cette classe thérapeutique et est indépendante de l'effet qu'elles exercent sur la glycémie.

Quels sont les effets des gliflozines sur les critères intermédiaires ?

Effets sur l'HbA1C

Les gliflozines diminuent, en valeur absolue, le taux d'HbA1c de 0,5 à 0,9 % en moyenne [18]. Cette diminution est dépendante de la valeur initiale de l'HbA1c – d'autant plus importante que l'HbA1c est élevée – et de la fonction rénale – d'autant plus faible que le DFG est faible.

Cette diminution de l'HbA1c est proche de celle obtenue avec un inhibiteur de la dipeptylpeptidase (iDPP4) ou avec un sulfamide, sauf lorsque le DFG est inférieur à 60 ml/mn/1,73 m² et surtout à 45 ml/min/1,73 m² où la baisse d'HbA1c est moins marquée avec les gliflozines.

L'efficacité anti-hyperglycémiant est similaire quelle que soit la gliflozine utilisée. Elle est équivalente, que la gliflozine soit utilisée en monothérapie, en bi ou trithérapie avec de la metformine ou un sulfamide ou avec l'insuline.

Les gliflozines diminuent aussi significativement la glycémie post-prandiale.

Effets sur le poids

Les gliflozines diminuent le poids de 1 à 3 kg en moyenne [18].

Les effets sur le poids sont globalement similaires avec toutes les molécules sans qu'il n'y ait *a priori* de relation effet-dose [2, 3].

Effets sur la pression artérielle

En moyenne, les gliflozines diminuent la pression artérielle systolique (PAS) de 4,0 mm Hg et la pression artérielle diastolique (PAD) de 1,6 mm Hg, sans élévation de la fréquence cardiaque [18].

Effets sur divers paramètres plasmatiques et urinaires

En général, les gliflozines ne modifient ni la natrémie ni la kaliémie mais dans certaines circonstances, elles peuvent diminuer très faiblement la kaliémie [19]. Elles pourraient diminuer le risque d'hyperkaliémie en cas de MRC lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments (IEC, ARA2, spironolactone, éplérénone, finérénone, sacubitrilvalsartan, etc.) [20].

Elles augmentent très modérément le cholestérol total le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et diminuent très modérément la triglycéridémie [21].

Les gliflozines diminuent l'uricémie du fait de leurs propriétés uricosuriques. La réduction de l'uricémie est en moyenne de 37 à 42 µmol/l par rapport au placebo [22, 23]. Des données issues d'une population de Taiwan indiquent, par une approche de score de propension, que les gliflozines réduiraient le risque de goutte de 15 % [24].

Les gliflozines réduisent l'albuminurie. La diminution à court terme de l'albuminurie est un prédicteur du bénéfice rénal et CV ultérieur, ce qui en fait un paramètre de surveillance utile en pratique [25, 26].

Encadré 3 : Effets des gliflozines sur des critères intermédiaires

Sous gliflozine il y a en moyenne :

- une diminution absolue de 0,5 à 0,9 % de l'HbA1c dépendante du niveau initial de l'HbA1c et de la fonction rénale ;
- une diminution de 1 à 3 kilos du poids ;
- une diminution de 4,0 mm Hg de la pression artérielle systolique et de 1,6 mm Hg de la pression artérielle diastolique, sans élévation de la fréquence cardiaque ;
- une diminution de l'albuminurie.

Y a-t-il un effet classe des gliflozines ?

Les gliflozines ont une similarité structurale et se distinguent par leur sélectivité pour SGLT2 et SGLT1 [27] : l'empagliflozine a le plus haut degré de sélectivité pour SGLT2 (≈ 2 500 fois), suivie par l'ertugliflozine (≈ 2 000 fois) et la dapagliflozine (≈ 1 200 fois), puis par la canagliflozine (≈ 250 fois).

Les méta-analyses disponibles ainsi qu'une comparaison étude par étude reprenant une même définition pour un même critère sont en faveur d'un effet classe des gliflozines à la fois en matière d'efficacité métabolique, de profil de tolérance et probablement de protection d'organe, notamment cardiaque et rénal [1, 28, 29]. Toutefois, dans un ETC, l'ertugliflozine n'a permis qu'une réduction du risque d'hospitalisation pour IC, sans effet significatif sur les autres critères d'évaluation, sans qu'il ne soit possible d'affirmer qu'il s'agit d'un problème lié à la puissance de l'étude, à la population sélectionnée, à la définition choisie du critère évalué ou à la molécule [30].

Encadré 4 : Effet classe des gliflozines

- Il y a probablement un effet classe des gliflozines concernant leurs bénéfices cliniques.
- D'un point de vue administratif, à ce jour, les diverses molécules disponibles n'ont pas strictement les mêmes indications notamment en matière de type de patients à traiter et de critère de fonction rénale permettant la prescription.
- Il n'y a pas d'argument pour changer une molécule de la classe pour une autre de la même classe lorsque la situation clinique d'un patient évolue vers un stade où il développe une maladie non incluse dans la stricte indication de la molécule qu'il reçoit.

Quel est le mode d'action des gliflozines ? Quelles implications ?

Les gliflozines exercent leur effet clinique par un effet glycosurique conduisant à une diminution de la glycémie lorsque celle-ci est élevée et par des effets indépendants de la diminution de la glycémie. L'objectif de ce

consensus étant son utilité pratique, seules les notions essentielles seront abordées et surtout leurs implications pratiques.

Mécanisme de la diminution de la glycémie dans le DT2 et implications

Les gliflozines inhibent la réabsorption rénale du glucose [31, 32] librement filtré au niveau du glomérule rénal en inhibant la protéine de transport sodium-glucose 2 (SGLT2).

Chez l'homme sain, un mécanisme physiologique permet de réabsorber la totalité du glucose filtré, au niveau du tubule proximal du rein, grâce aux cotransporteurs glucose-sodium (SGLT 2 et 1).

Chez le patient ayant un DT2 (ou un DT1), les SGLT2 sont surexprimés dans le tubule rénal, contribuant à l'aggravation de l'hyperglycémie. En inhibant la SGLT2 les gliflozines permettent de réduire l'hyperglycémie des patients ayant un DT2 (31).

Pour la pratique, quelques éléments sont à prendre en compte [31, 32].

Le mécanisme d'action des gliflozines sur le SGLT2 rend compte qu'elles n'induisent pas d'hypoglycémie, car le seuil de réabsorption rénale du glucose dépend de la glycémie. En dessous d'un certain seuil (dépendant du statut diabétique du patient), il n'y a plus de glycosurie, donc l'effet des gliflozines sur le SGLT2 est sans conséquence glycémique lorsque la glycémie n'est pas élevée. L'inhibition de SGLT2 n'interfère ni sur la production de glucose endogène en réponse à l'hypoglycémie, ni sur la stimulation de l'insulino-sécrétion. Ces éléments expliquent l'absence de risque d'hypoglycémie sous gliflozine, hormis lorsqu'elles sont associées à un sulfamide hypoglycémiant, à un glinide ou à l'insuline, dont les posologies devront le plus souvent être adaptées à la baisse pour éviter le risque d'hypoglycémies.

L'importance de la glycosurie observée sous gliflozines dépend de deux facteurs. Le premier est le niveau de l'hyperglycémie : la réduction des taux d'HbA1c est d'autant plus marquée que le niveau de base est élevé et ce phénomène est habituel avec tous les anti-hyperglycémiant mais est encore plus marqué avec les gliflozines. Le deuxième est la valeur du DFG : l'effet anti-hyperglycémiant des gliflozines diminue progressivement avec la dégradation de la fonction rénale, en particulier lorsque le DFG est inférieur à 45 ml/min/1,73 m². Ce dernier élément explique que les gliflozines ne sont classiquement pas indiquées pour leur effet de baisse de la

glycémie en cas de diminution du DFG mais qu'elles le seront dans ce cas pour leur effet de néphroprotection et de cardioprotection qui est indépendant de la diminution de la glycémie.

Le mécanisme d'action des gliflozines est indépendant de la sécrétion résiduelle d'insuline ou de son action périphérique, ce qui explique qu'elles sont censées agir quels que soient la qualité de la fonction des cellules bêta-pancréatiques et le degré de résistance à l'insuline. En d'autres termes, à l'exception des sujets ayant une altération significative du DFG, la plupart des patients ayant un DT2 sont répondeurs, en matière de diminution de la glycémie, à cette classe de médicaments indépendamment de leur phénotype, sans perte d'effet à moyen ou long terme comme c'est le cas avec plusieurs autres anti-hyperglycémifiants.

Les gliflozines ne corrigent pas la glycosurie qui est une anomalie physiologique présente dans le DT2, mais l'aggravent. De ce fait, chez les patients recevant une gliflozine, la glycosurie doit être interprétée comme un marqueur d'efficacité et non un signe de déséquilibre du diabète comme auparavant.

Comme le SGLT2 est un cotransporteur sodium et glucose, les gliflozines augmentent légèrement, surtout initialement, la natriurèse, et diminuent modérément la volémie et donc augmentent l'hématocrite.

Mécanismes des effets cliniques favorables, cardiaques et rénaux, des gliflozines

Actuellement, le mécanisme physiopathologique à l'origine des effets cardiaques et rénaux favorables des gliflozines n'est pas entièrement élucidé et il existe plusieurs hypothèses explicatives potentielles [33-35]. Ce document ayant une vocation de pratique clinique, nous n'envisagerons pas ces diverses hypothèses mais insistons sur trois éléments :

- l'effet bénéfique, cardiaque et rénal est indépendant de la diminution de la glycémie car constaté en dehors de la présence du diabète ;
- il est aussi indépendant des effets sur divers critères intermédiaires comme le poids ou la pression artérielle car l'effet modique des gliflozines sur ces critères ne peut expliquer l'ampleur de leurs bénéfices cardiaques et rénaux ;
- son élucidation revêt une grande importance, car le bénéfice dans l'IC étant indépendant de la valeur de la FEVG, il indique qu'il pourrait exister un substrat commun à ces deux phénotypes d'IC et, en matière de protection rénale, il ne semble pas complètement expliqué par des modifications d'hémodynamiques intra-rénales

et donc peut faire envisager de nouvelles voies thérapeutiques en matière de néphroprotection.

Chez qui prescrire une gliflozine ?

Les indications cliniques des gliflozines résultent des effets enregistrés lors de leur évaluation clinique et il peut ne pas y avoir de concordance entre ce que proposent certains experts après analyse des ETC, diverses recommandations de sociétés savantes et leur périmètre de remboursement en France dans le cadre des indications donnant autorisation de mise sur le marché (AMM), ce dernier étant spécifique à chaque molécule.

La prise de position de 2021 de la Société francophone du diabète [10], concernant les indications des gliflozines, est la suivante :

- chez un patient ayant un DT2 et âgé de moins de 75 ans, indemne de maladie CV ou rénale, le clinicien peut avoir recours à une gliflozine en bi-, tri- voire quadrithérapie, en particulier chez les patients obèses ;
- chez les patients ayant un DT2 et une MRC et/ou une IC, une gliflozine doit être prescrite quel que soit le taux d'HbA1c, en l'absence de contre-indication et en tenant compte des limites d'utilisation en fonction du DFG ;
- chez les patients ayant un DT2 et une maladie athéromateuse avérée, c'est-à-dire avec un antécédent d'événement vasculaire significatif (IDM, AVC ischémique, revascularisation, amputation en lien avec une ischémie, etc.) ou une lésion athéromateuse significative (sténose de plus de 50 % sur une coronaire, une carotide ou une artère des membres inférieurs ; angor instable/ischémie myocardique silencieuse avec atteinte documentée par imagerie ou test fonctionnel ; claudication intermittente avec index de pression systolique inférieur à 0,9), il est proposé de prescrire une gliflozine, ou un agoniste des récepteurs du GLP-1 (arGLP-1) ayant apporté la preuve d'un bénéfice CV, et ce, quel que soit le taux d'HbA1c, en l'absence de contre-indication et en tenant compte des limites d'utilisation en fonction du DFG.

Cette position recouvre donc largement celle proposée conjointement par l'ADA et l'EASD en septembre 2022 et qui nous sert de référence [6].

Typologie des patients ayant un DT2 justifiant d'une gliflozine

Dans le consensus commun des experts de l'ADA et de l'EASD de septembre 2022 [6], les gliflozines sont en position préférentielle, indépendamment de l'HbA1c et de la prescription préalable de metformine :

- chez les patients ayant une IC quelle que soit la valeur de la FEVG ;

- chez les patients ayant une MRC définie par un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ou un RAC supérieur ou égal à 30 mg/g ;
- chez les patients ayant un DT2 et une maladie athéromateuse avérée ;
- chez les patients ayant un DT2 et étant à haut risque CV définis par un âge au moins égal à 55 ans et la présence d'au moins 2 facteurs de risque CV traditionnels parmi une HTA, une dyslipidémie, une obésité, une albuminurie, un tabagisme. La prescription d'un arGLP-1 ayant démontré un effet cardioprotecteur est une alternative possible aux gliflozines et l'association des deux classes est recommandée si les objectifs d'HbA1c ne sont pas atteints avec une seule de ces deux classes.

Dans toutes ces situations, une gliflozine peut être débutée dès lors que le DFG est supérieur à 20 ml/min/1,73m² et poursuivie jusqu'au passage en dialyse ou à la transplantation rénale.

Enfin, une gliflozine peut être proposée dans le DT2, mais n'est pas l'option prioritaire, bien qu'elle soit préférable aux sulfamides, glinides et iDPP4, lorsque l'objectif de la prise en charge est principalement la réduction de la glycémie ou du poids.

Encadré 5 : Chez quel diabétique de type 2 prescrire une gliflozine ?

Les gliflozines sont en position préférentielle, indépendamment de l'HbA1c et de la prescription préalable de metformine (un seul critère suffit) :

- quand il y a une insuffisance cardiaque quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ;
- quand il y a une maladie rénale chronique définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ou un rapport albumine sur créatinine urinaire supérieur ou égal à 30 mg/g ;
- quand il y a une maladie athéromateuse avérée, c'est-à-dire en prévention cardiovasculaire secondaire ;
- quand il y a un risque cardiovasculaire élevé en prévention cardiovasculaire primaire, risque élevé défini par un âge au moins égal à 55 ans et la présence d'au moins 2 facteurs de risque CV traditionnels parmi une HTA, une dyslipidémie, une obésité, une albuminurie, un tabagisme. La prescription d'un arGLP-1 ayant démontré un effet cardioprotecteur est une alternative possible aux gliflozines et l'association des deux classes est recommandée si les objectifs d'HbA1c ne sont pas atteints avec une seule de ces deux classes.
- Dans toutes ces situations, une gliflozine peut être débutée dès lors que le débit de filtration glomérulaire est supérieur à 20 ml/min/1,73m² et poursuivie jusqu'au passage en dialyse ou à la transplantation rénale.

Quel insuffisant cardiaque justifie d'une gliflozine ?

Dès lors que dans l'IC, l'effet bénéfique est indépendant de la FEVG et de l'existence d'un DT2, tous les patients

ayant une IC quelle que soit leur FEVG devraient avoir une prescription d'une gliflozine afin de diminuer précocement leur risque d'hospitalisation pour IC.

Les modalités de prescription dans certaines situations cliniques seront détaillées au chapitre « Prescription en cardiologie ».

Dans quelle maladie rénale chronique proposer une gliflozine ?

Un bénéfice clinique a été démontré chez les patients ayant des DFG aussi bas que 20 ml/min/1,73m² inclus dans les ETC ayant évalué l'effet néphroprotecteur des gliflozines.

En accord avec les recommandations communes KDIGO/ADA [9] et celles de l'ADA-EASD de 2022 [6], il est donc proposé de pouvoir débuter une gliflozine dès lors que le DFG est supérieur à 20 ml/min/1,73m². Et ce, même s'il est probable que le bénéfice CV soit l'élément majeur de la prescription car les données concernant la néphroprotection sont limitées à ces niveaux de DFG. Il est par ailleurs proposé de ne pas arrêter un traitement par gliflozine débuté auparavant chez un patient dont le DFG passerait ensuite sous le seuil de 20 ml/min/1,73m². Seule la prise en charge en dialyse ou en transplantation doit entraîner un arrêt de la thérapeutique.

L'évaluation des gliflozines dans la MRC a les limites suivantes :

- le nombre de patients inclus dans les ETC et ayant une MRC sans DT2 a été relativement faible (n = 4 967) et, dans cette population, la certitude d'un bénéfice CV n'est pas obtenue bien que la diminution relative des événements CV constatée soit homogène avec celle constatée chez les 20 931 patients ayant une MRC et un DT2 inclus dans ces ETC [1]. Toutefois, chez les patients n'ayant pas de DT2, mais soit une IC soit une MRC ou les deux, les gliflozines diminuent significativement le risque d'événements rénaux majeurs (de l'ordre de 40 %) et le risque d'insuffisance rénale aiguë (de l'ordre de 30 % en valeur relative) [1] ;
- les gliflozines n'ont pas (ou peu) été évaluées dans la MRC des patients ayant un diabète de type 1, ou une polykystose hépatorenale, ou une vascularite à ANCA, ou un lupus et en cas de transplantation rénale ou dialyse rénale et en pédiatrie. De ce fait, elles ne doivent pas être proposées pour ces situations cliniques spécifiques.

En néphrologie, la présence d'une albuminurie est un facteur pronostic majeur de la progression de la MRC. La micro-albuminurie est définie comme un RAC compris entre 30 et 300 mg/g et la macro-albuminurie par un RAC supérieur à 300 mg/g. Dans les ETC ayant évalué

les gliflozines chez des patients ayant une MRC, un des critères d'inclusion ayant été dans DAPA CKD [36] et EMPA KIDNEY [19], un RAC supérieur à 200 mg/g, nous avons choisi ce critère comme seuil décisionnel pour l'indication des gliflozines dans certains cas.

En matière de néphroprotection, les patients ayant une albuminurie importante, c'est-à-dire un RAC supérieur à 200 mg/g, doivent en priorité justifier de ce traitement dans l'objectif de réduire l'évolution de leur maladie rénale. Si l'effet néphroprotecteur est moins bien validé en cas d'albuminurie pathologique plus basse (c'est-à-dire en cas de RAC compris entre 30 et 200 mg/g), il semble utile de les prescrire chez un patient qui a des signes d'évolution de sa maladie rénale, tel un DFG qui diminue rapidement ou une albuminurie qui se majore. Enfin, même en cas d'albuminurie plus basse que 200 mg/g, les gliflozines gardent leurs indications validées dans le DT2 en prévention secondaire, ou risque CV élevé ou en cas d'IC (figure 1).

En prenant comme cadre de référence le consensus ADA-EASD de 2022 [6], en cas de DT2, une gliflozine doit être prescrite en cas de DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ou de RAC supérieur ou égal à 30 mg/g. Il nous paraît que les patients n'ayant pas de DT2 et répondant aux mêmes critères doivent recevoir une gliflozine et notamment et

prioritairement les patients dont le DFG est inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou le RAC supérieur à 200 mg/g et ce, à titre de prévention des décès CV et des événements rénaux majeurs.

Encadré 6 : Chez qui prescrire une gliflozine ?

- Dans le diabète de type 2 :
 - en prévention cardiovasculaire secondaire ;
 - chez le patient à risque CV élevé ou très élevé en prévention cardiovasculaire primaire ;
 - dans ces deux cas, indépendamment de la valeur de l'HbA1c ;
 - avec ou sans metformine associée selon les recommandations.
- Dans l'insuffisance cardiaque :
 - quelle que soit la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ;
 - qu'il y ait ou non un diabète de type 2.
- Dans la maladie rénale chronique :
 - en cas de DFG inférieur à 45 ml/min/1,73 m² et/ou de RAC supérieur 200 mg/g ;
 - en cas de DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m² et de RAC entre 30 et 300 mg/g s'il y a des signes d'évolution de la MRC ou si le patient est à risque cardiovasculaire élevé ;
 - qu'il y ait ou non un diabète de type 2.

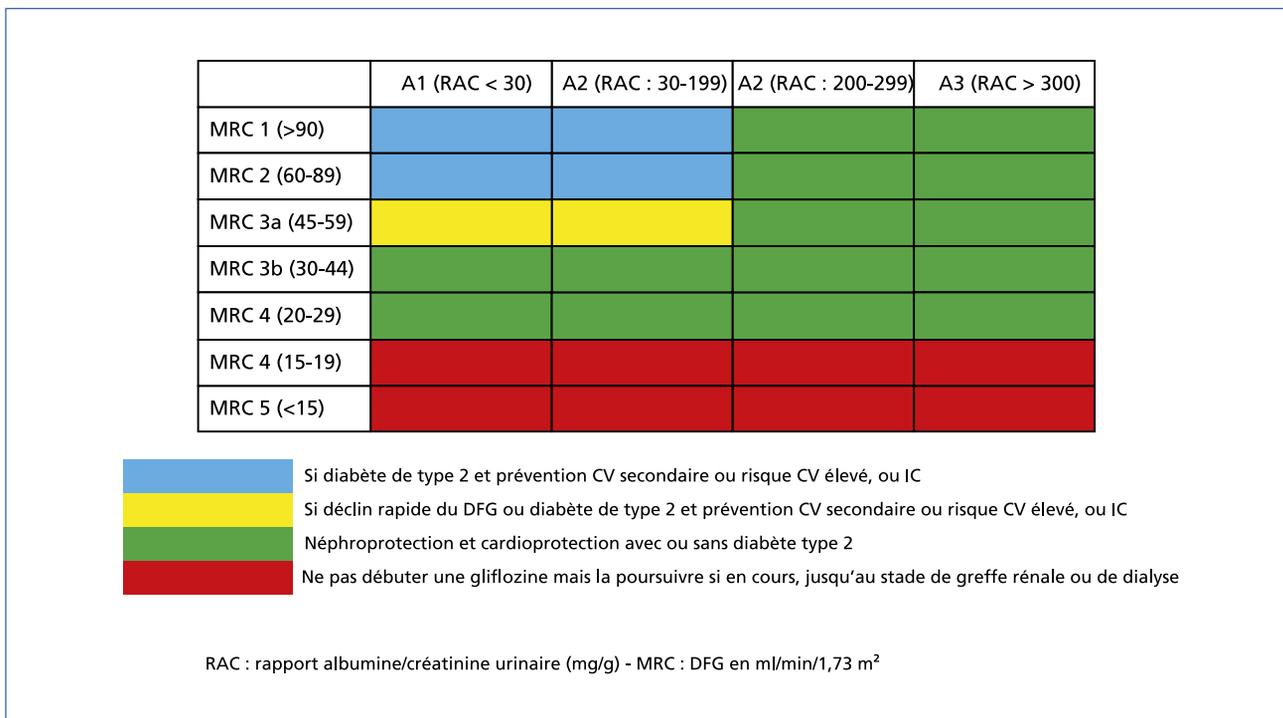


Figure 1 • Stade de maladie rénale chronique et de rapport albuminurie/créatininurie (A1, A2, A3) pour débiter une gliflozine.

Quand prescrire une gliflozine ?

Dans le diabète de type 2

Une gliflozine peut être prescrite aussi rapidement que possible dans les indications préférentielles citées plus avant [6].

Les gliflozines ne doivent pas être proposées chez un patient ayant un diabète de type 1 (DT1). Dans certains cas, il est nécessaire de vérifier qu'un patient ayant en apparence un DT2 n'ait pas une forme de développement lent du DT1 dénommée LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*), cas dans lesquels la gliflozine ne sera pas indiquée. Les éléments évocateurs d'un LADA sont un âge relativement jeune de survenue du diabète (entre 30 et 50 ans) sans excès pondéral et sans antécédent familiaux de DT2 (37).

- **En pratique dans le diabète de type 2**

La prescription peut être faite dès l'indication posée, dès lors que le DFG est supérieur à 20 ml/min/1,73 m².

Les gliflozines peuvent être utilisées seules (selon les recommandations des sociétés savantes) et peuvent être associées à tous les traitements du DT2 mais il faut parfois diminuer les sulfamides, ou les glinides ou l'insuline, notamment si l'HbA1c n'est pas élevée afin de diminuer le risque d'hypoglycémies induit par ces traitements (voir plus loin).

En cardiologie

Tant chez le patient ayant un DT2 à risque CV élevé ou en prévention CV secondaire, que chez le patient ayant une IC ou une MRC, avec ou sans DT2, le cardiologue peut et doit prescrire des gliflozines.

Les recommandations 2021 de la Société européenne de cardiologie (ESC) donnent un niveau de recommandation I/A aux gliflozines chez les patients ayant une IC à FEVG altérée inférieure à 40 % [38]. Cette classe thérapeutique est positionnée en première ligne en association aux autres classes thérapeutiques déjà validées dans cette indication à savoir les IEC/ARA2/ARNI, les bêtabloquants et les ARM.

Les gliflozines sont donc un des traitements de première intention chez les patients ayant une IC à FEVG altérée car elles permettent de réduire la mortalité totale dans cette maladie.

Elles doivent aussi être utilisées chez les patients ayant une FEVG intermédiaire (comprise entre 41 et 49 %) du fait d'un même bénéfice clinique.

Chez les patients ayant une IC à FEVG préservée (FEVG au moins égale à 50 %), les gliflozines sont le seul traitement ayant démontré une diminution significative du risque d'aggravation de l'IC et de décès CV [39, 40]. Elles doivent être proposées en première intention, le cas échéant, en sus des diurétiques, ces derniers ayant comme objectif de réduire les signes et symptômes en rapport avec la congestion.

Dans ces situations cliniques, elles peuvent être débutées dès la stabilisation clinique obtenue depuis au moins 6 heures sans hypotension et si le DFG est supérieur à 20 ml/min/1,73 m².

Plusieurs situations doivent être envisagées.

- Patient chronique stable au moins en stade NYHA II

En plus de son traitement de fond, une gliflozine, si elle n'a pas déjà été débutée, doit être ajoutée chez le patient vu en consultation et ayant une IC quelle que soit la FEVG, en stade II à IV de la NYHA, stable. L'introduction de ce traitement est d'autant plus justifiée que le patient a des symptômes insuffisamment contrôlés.

Sauf s'il y a hypovolémie ou hypotension artérielle, il n'est classiquement pas recommandé de réduire la dose de diurétique lors du début d'un traitement par une gliflozine chez le patient insuffisant cardiaque. Une étude a montré que la réduction empirique initiale n'était probablement pas nécessaire mais que cette dose pouvait être ajustée dans les semaines qui suivent le début du traitement [41]. La tolérance tensionnelle des gliflozines a été excellente dans les ETC. Il semble toutefois raisonnable de ne pas les introduire chez un patient qui a une PAS inférieure à 100 mm Hg et/ou qui est encore en phase aiguë de décompensation. Dans ce cas, en l'absence de signes congestifs, la dose de diurétique, le cas échéant doit être préalablement réduite, et tout traitement anti-hypertenseur sans indication validée dans l'IC doit être arrêté.

- Décompensation cardiaque

Chez les patients pris en charge en hospitalisation pour une décompensation cardiaque, les ETC ont démontré qu'il y a un bénéfice clinique à l'introduction précoce des gliflozines. Leur utilisation doit être prudente en cas de décompensation cardiaque grave, notamment en cas de choc cardiogénique.

Deux études ont validé l'apport des gliflozines introduites précocement après une situation cardiaque aiguë. Dans l'étude EMPULSE [42], l'empagliflozine a été débutée chez des patients hospitalisés et ayant une IC dès que leur état clinique a été considéré comme stable selon les critères suivants : une PAS supérieure ou égale à 100 mm Hg, pas de symptômes d'hypotension dans les 6 heures précédentes, pas d'augmentation des doses de diurétiques depuis 6 heures et pas de vasodilatateurs ou d'inotropes intraveineux depuis 6 heures. Dans l'étude EMMY [43], l'empagliflozine a été débutée dans les 72 heures suivant une angioplastie pour un IDM avec importante élévation de la troponine (supérieure à 10 fois la valeur supérieure de la normale), chez des patients devant avoir un DFG supérieur à 45 ml/min/1,73m², une PA supérieure à 110/70 mm Hg et ne devant pas avoir d'antécédent d'acidocétose diabétique ni de traitement intraveineux en cours par des catécholamines ou des inotropes positifs.

● Les inconnues : plusieurs inconnues subsistent sur l'utilisation des gliflozines dans l'IC

Faut-il les maintenir en cas de décompensation cardiaque ? La réponse est probablement oui chez le patient n'ayant pas de diabète mais la prudence est nécessaire en cas de DT2 du fait d'un risque augmenté d'acidocétose diabétique et, dans ce cas, il faudra surveiller régulièrement la cétonémie, la cétonurie et, le cas échéant, le pH plasmatique.

Faut-il les introduire chez des patients asymptomatiques ayant une altération de la FEVG ? Aucun ECT n'a validé l'apport des gliflozines en cas de dysfonction ventriculaire gauche (DVG), définie par une FEVG inférieure à 40 % chez un patient n'ayant jamais eu de symptômes d'IC. De ce fait et en théorie, dans cette situation clinique, les gliflozines ne devraient être débutées que chez les patients ayant un DT2 et non chez ceux n'en ayant pas. Des études sont en cours pour évaluer l'apport des gliflozines en cas de DVG.

● En pratique : introduction des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque de stade II à IV de la NYHA

- Quelle que soit la FEVG : les gliflozines apportent un bénéfice clinique dans l'IC, quelle que soit la valeur de la FEVG, y compris chez les patients dont la FEVG s'est préalablement améliorée sous divers autres traitements, passant de moins de 40 % à plus de 40 %. De ce fait, dès le diagnostic d'IC symptomatique affirmé (cliniquement et par le dosage des peptides natriurétiques) les gliflozines doivent être proposées.

- Dès l'hospitalisation : l'introduction des gliflozines chez le patient hospitalisé pour IC doit être précoce et doit avoir lieu pendant la phase d'hospitalisation chaque fois que possible.

- En consultation : l'introduction des gliflozines chez le patient vu en consultation et ayant une IC au moins au stade II de la NYHA (qu'elle soit évolutive ou chronique) doit être précoce et en sus du traitement de fond de l'IC dans le cas d'une FEVG altérée.

- En cas de FEVG altérée, l'ordre de début des traitements est laissé au choix du médecin : quatre traitements de fond doivent être utilisés concomitamment et en première intention car ils réduisent la mortalité totale : IEC/ARA 2/sacubitril-valsartan, bêtabloquants, ARM et gliflozines. Leur ordre d'introduction ainsi que les adaptations posologiques pour arriver aux doses cibles ou aux doses maximales tolérées sont laissés à l'appréciation du médecin. À ce sujet, de nombreuses mises au point reposant sur des modèles théoriques ont été publiées lors des 24 derniers mois. Les gliflozines sont classiquement bien tolérées dans tous les scénarios dès lors qu'il n'y a pas d'hypovolémie qui pourrait être à l'origine d'une diminution importante de la pression artérielle. À la différence des 3 autres classes thérapeutiques, les gliflozines ne font pas l'objet d'une titration puisqu'il n'y a qu'une seule posologie dans l'IC pour les deux molécules disponibles (10 mg par jour).

- Des précautions initiales : en l'état actuel des données disponibles, quelques précautions sont à respecter : stabilité clinique depuis au moins 6 heures, PAS supérieure à 100 mm Hg et DFG supérieur à 20 ml/min/1,73 m².

- Les symptômes : l'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique. Les gliflozines ont été évaluées dans cette maladie chez les patients en stade II à IV de la NYHA, donc chez des patients symptomatiques, qu'il y ait ou non un DT2. Elles doivent donc être prescrites chez les patients symptomatiques qu'il y ait ou non un DT2. Chez le patient asymptomatique, deux cas de figure sont à distinguer. Le premier est celui du patient devenu asymptomatique du fait des traitements de l'IC qui lui ont été prescrits et l'ajout d'une gliflozine est justifié. Le deuxième est celui du patient asymptomatique chez qui est découverte une altération de la fonction cardiaque avec une FEVG inférieure à 40 %, ce qui caractérise la DVG : si le patient a un DT2, la prescription d'une gliflozine est justifiée ; s'il n'a pas de DT2, l'effet clinique des gliflozines dans ce cas n'est pas connu car non encore évalué et leur prescription n'est pas justifiée.

Dans les indications néphrologiques

En matière de néphroprotection, la prescription d'une gliflozine s'intègre dans une démarche globale (voir encadré 6) ayant pour objectif la préservation de la

fonction rénale. À ce titre, les patients devant tirer le plus grand bénéfice néphrologique de ces molécules sont ceux ayant une albuminurie élevée définie par un RAC supérieur à 200 mg/g ou une nette altération de la fonction rénale définie par un DFG inférieur à 45 ml/min/1,73 m², qu'ils aient ou non un DT2.

• En pratique en néphrologie

Une gliflozine peut être proposée dès l'indication néphrologique posée et en sus d'un traitement par IEC ou ARA2 dès lors que le DFG est supérieur à 20 ml/min/1,73 m² et la PAS supérieure à 100 mm Hg et en ayant corrigé les situations à risque d'hypovolémie.

Encadré 7 : Les principes de la néphroprotection

- L'utilisation des gliflozines s'intègre dans une démarche globale de néphroprotection qui comprend :
 - l'avis d'un néphrologue en cas d'interrogation sur la cause ou sur les modalités de la prise en charge d'une maladie rénale ;
 - un avis néphrologique systématique si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 45 ml/min/1,73m² ou si le rapport albumine sur créatinine urinaire est supérieur à 300 mg/g ;
 - l'évaluation régulière du débit de filtration glomérulaire (en CKD-Epi) et du rapport albumine sur créatinine urinaire ;
 - le contrôle de la pression artérielle en consultation (qui doit être proche de 130/80 mm Hg) et en ambulatoire (avec une pression artérielle diurne qui doit être inférieure à 135/85 mm Hg et nocturne qui doit être inférieure à 120/70 mm Hg) ;
 - la prescription d'un IEC ou d'un ARA2 à la dose maximale tolérée de l'AMM ;
 - la normalisation de l'apport sodé traduite par une natriurèse de 24h inférieure à 120 mmol/24h ;
 - l'éviction des néphrotoxiques (AINS, antibiotiques néphrotoxiques, produits de contraste iodés, IPP) autant que possible ;
 - l'adaptation des doses des médicaments à la fonction rénale ;
 - une prévention cardiovasculaire optimale.
 - Une gliflozine doit être prescrite chez les patients diabétiques de type 2 ou non diabétiques* ayant une maladie rénale dès lors que le rapport albumine sur créatinine urinaire est supérieur à 200 mg/g et le débit de filtration glomérulaire estimé est supérieur à 20 ml/min/1,73m².
 - L'utilisation des gliflozines peut aussi être proposée chez les patients en insuffisance rénale (surtout si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 45 ml/min/1,73m²) ayant un rapport albumine/créatinine inférieure à 200 mg/g : ils sont alors utilisés pour réduire le risque d'insuffisance cardiaque.
- * L'effet clinique des gliflozines n'a pas été étudié, et par conséquent leur utilisation ne peut être conseillée, chez les patients qui ont une des maladies suivantes : polykystose rénale, néphropathie lupique, diabète de type 1, vascularite, transplantés rénaux.

Elle doit être prescrite chez des patients recevant déjà un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA2)

à la dose cible. Elles peuvent donc être débutées dès que possible dans leurs indications dans ce cas. Toutefois, si tel n'était pas le cas, la prescription de la gliflozine devrait être débutée dès le mois suivant le début du traitement par le bloqueur du système rénine-angiotensine.

En médecine multidisciplinaire ou médecine générale

Les gliflozines constituent un changement de paradigme pour le médecin généraliste (MG), autant pour la prise en charge des patients ayant un DT2, que pour celle des patients ayant une IC ou ayant une MRC. La question de la prescription d'une gliflozine se pose dans toutes ces situations, en substitution mais le plus souvent en addition des traitements déjà prescrits.

Si la prescription est simple, car il n'existe pas de titration, l'indication doit être bien posée et réfléchie, même si les effets secondaires de cette classe thérapeutique sont rares. Ceux-ci doivent être connus du MG afin qu'il puisse les prendre en charge et qu'il se pose la question de la poursuite du traitement en ré-évaluant le rapport bénéfices-risques, notamment dans une concertation pluridisciplinaire. Le plus souvent, la prescription d'une gliflozine peut être faite sans recours au spécialiste et le rôle du MG sera de la proposer chez tous les patients qui en relèvent et qui n'en auraient pas le jour de la consultation.

• Diabète de type 2

Dans le DT2, le MG peut être confronté à un choix entre une gliflozine et un ar-GLP-1, même si leur association est parfois utile. Ce choix dépend du profil du patient et des risques associés (6) :

- association avec une IC : la gliflozine sera préférée à l'arGLP-1 ;
- association avec une MRC : la gliflozine sera préférée à l'arGLP-1 ;
- haut risque CV de nature athérombotique, comme un LDL élevé, un tabagisme, une hypertension artérielle : l'arGLP-1 ou la gliflozine peuvent être utilisés ;
- antécédent d'AVC : l'arGLP-1 sera préféré à la gliflozine ;
- si l'objectif prioritaire est le contrôle glycémique : l'arGLP-1 sera préféré à la gliflozine et les gliflozines pourront être utilisées parfois en association à la metformine ;
- si l'objectif prioritaire est le contrôle du poids : l'arGLP-1 sera préféré à la gliflozine.

Le bénéfice en matière de baisse de la mortalité totale des gliflozines dans le DT2 chez les patients en prévention CV secondaire ou en prévention primaire et à risque

CV élevé justifie leur prescription quel que soit le taux d'HbA1c et que le patient soit ou non sous metformine [6]. Dans ces situations les gliflozines et les ar-GLP1, seules ou en association à la metformine, sont à privilégier par rapport aux IDPP4, aux sulfamides et aux glinides, dont l'utilisation dépend de l'HbA1c et de leur tolérance [6].

Le MG doit avoir recours au diabétologue avant la prescription d'une gliflozine dans les situations suivantes : doute sur la cause du diabète (LADA ?), patient de plus de 75 ans, patient fragile, patient sous doses élevées d'insuline.

● Insuffisance cardiaque

L'indication des gliflozines chez le patient ayant une IC, quelle que soit la FEVG, doit être envisagée en consultation chez le patient en stade II à III de la NYHA et en situation clinique stable sans recours préalable au cardiologue [38].

● IC à FEVG préservée

Le MG peut débuter une gliflozine chez presque tous les patients ayant une IC à FEVG préservée, même sans l'avis du cardiologue [39, 40].

Il pourra être amené à demander l'avis du cardiologue chez les patients âgés de plus de 75 ans. Une attention particulière doit être portée aux patients traités par des doses élevées de diurétiques, chez lesquels il existe un risque de déplétion volémique sous gliflozines, de même que chez les patients recevant un traitement antihypertenseur et ayant un antécédent d'hypotension, et notamment chez les sujets âgés ou, fragiles.

L'avis du néphrologue est justifié en cas de syndrome cardio-rénal avec altération du DFG < 30 ml/mn.

● IC à FEVG altérée

Chez les patients ayant une IC à FEVG altérée, le traitement doit comprendre (hors intolérance) une gliflozine, un IEC/ARA2/ARNI, un bêtabloquant et un ARM [38]. Si le patient ne prend pas encore de gliflozine, elle peut être débutée par le MG sans l'avis du cardiologue. Le recours au cardiologue est souhaitable pour les patients en stade IV de la NYHA ou en cas de PAS inférieure à 100 mm Hg.

L'ajout d'une gliflozine ne dispense pas le MG de titrer les autres traitements de l'IC jusqu'à la dose recommandée, en fonction de la tolérance (hypotension et syndrome cardio-rénal).

Une gliflozine ne devra pas être débutée en cas de décompensation cardiaque, s'il y a une hypotension et si le DFG est < 20 ml/min/1,73 m² [6].

● Maladie rénale chronique

Le MG a un rôle important dans la prise en charge des patients ayant une MRC notamment dans le dépistage le plus précoce possible chez les patients diabétiques hypertendus pour lesquels un dosage de la créatinine avec évaluation du DFG, et un dosage du RAC sur spot urinaire doit être effectué une fois par an.

Les patients ayant un DFG inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou une élévation du RAC supérieure à 300 mg/g doivent être adressés aux néphrologues, surtout s'ils sont jeunes, notamment dans l'objectif d'établir un diagnostic de néphropathie à IgA ou d'hyalinose segmentaire et focale.

Encadré 8 : Quand demander l'avis d'un spécialiste avant de débuter une gliflozine ?

- L'avis d'un diabétologue est nécessaire lorsqu'il existe un doute sur la cause du diabète (possible diabète de type 1 lent ou diabète secondaire à une maladie pancréatique par exemple) ou lorsque le patient est traité par de multiples injections d'insuline ou s'il y a un déséquilibre glycémique important (HbA1c > 9 %).
- Il n'est pas nécessaire de recourir à un avis spécialisé lorsque le patient est traité uniquement par des médicaments n'induisant pas d'hypoglycémie (metformine, iDPP4, arGLP-1, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase) et qu'il n'y a pas de déséquilibre glycémique important.
- Lorsqu'un patient est traité au préalable par des médicaments pouvant induire des hypoglycémies (sulfamide, glinide, insuline), un avis spécialisé peut être envisagé pour l'ajustement de ces traitements et l'évaluation de l'éducation du patient vis-à-vis du risque d'hypoglycémie.
- La présence d'une insuffisance cardiaque ou d'une maladie rénale chronique chez un patient ayant un DT2 rend souhaitable la recherche de complications microvasculaires.
- Dans l'insuffisance cardiaque, le recours au cardiologue est nécessaire en cas de stade IV de la NYHA ou de pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg.
- Dans la maladie rénale chronique, le recours au néphrologue est nécessaire pour en déterminer sa cause et, dans tous les cas, quand le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou le rapport albumine sur créatinine urinaire supérieur à 300 mg/g.

En gériatrie

Les données issues des ETC ayant évalué des gliflozines suggèrent une efficacité similaire de ces molécules chez les patients âgés de plus de 65 ans par rapport à ceux âgés de moins de 65 ans [44]. La sécurité de prescription, évaluée chez les patients âgés de plus de 75 ans à partir

des études de phase III est considérée dans l'ensemble comme satisfaisante [44].

Comparativement aux arGLP-1, une étude de registre conduite chez des patients âgés de plus de 65 ans a objectivé 0,7 acidocétose, 0,9 amputation distale et 57 infections génitales supplémentaires pour 1 000 patients-année traités par gliflozine [45].

Une analyse *a posteriori* de l'étude DAPA-HF a évalué l'effet thérapeutique en fonction d'un index de fragilité des patients. Le bénéfice thérapeutique sur des critères cliniques tels que l'aggravation de l'IC ou le décès CV a été supérieur chez les patients les plus fragiles alors que les effets indésirables sévères ou les arrêts de traitement n'ont pas été significativement liés au score de fragilité [46].

Pour les patients âgés, la SFD a proposé en 2021 [10] que l'utilisation des gliflozines dans le DT2 soit réservée à une minorité de patients, idéalement après avis d'un endocrinologue-diabétologue, car le rapport bénéfices-risques de ces molécules est insuffisamment évalué dans cette population. La perte de poids, qui accompagne généralement la prise de ces traitements, est rarement un objectif prioritaire à cet âge et les gliflozines peuvent entraîner une majoration de la diurèse et une hypovolémie, aggraver une hypotension orthostatique et, ainsi, favoriser les chutes. La protection cardio-rénale peut constituer un argument en faveur de cette prescription chez certains patients âgés.

Quels sont les effets indésirables des gliflozines ? Comment les prévenir ? Comment les prendre en charge ?

Les gliflozines exposent à quelques effets secondaires dont certains peuvent être prévenus. De très rares effets secondaires sont des urgences : l'acidocétose et l'exceptionnelle gangrène de Fournier.

Globalement ces effets sont rares et la balance bénéfices-risques des gliflozines dans leurs indications préférentielles est nettement en faveur de leur prescription. Certains effets secondaires peuvent conduire à réévaluer cette balance bénéfices-risques et à faire interrompre, transitoirement ou définitivement, le traitement ou, rarement, à y sursoir.

Lorsque la balance bénéfices-risques doit être évaluée ou réévaluée, elle doit l'être en concertation multidisciplinaire au cas par cas.

Infections génitales

Les gliflozines augmentent le risque d'infections mycotiques génitales, principalement des balanites chez l'homme et des vulvovaginites chez la femme. Leur taux est multiplié par 4 sous traitement mais leur incidence reste faible, de l'ordre de 1 pour 100 patients par an (47, *tableau 2*).

Ces infections surviennent majoritairement lors des premiers mois de traitement, plutôt chez la femme, avec un effet-classe et un effet-dose illustrant le rôle clé de la glycosurie dans leur survenue. Ce sur-risque est retrouvé dans les méta-analyses d'essais randomisés [48, 49] comme dans les registres [50, 51].

● En pratique : informer, prévenir et traiter les infections génitales

Les infections génitales survenant sous gliflozines sont généralement bénignes, faciles à traiter, le plus souvent par l'application d'un antifongique local, et rarement récidivantes. Elles n'imposent que rarement l'arrêt du traitement, mais peuvent constituer un obstacle à l'observance thérapeutique.

Lors de la première prescription, il est préconisé d'informer le patient de ce risque et de lui prodiguer des conseils d'hygiène génitale préventivement.

La prescription systématique d'un traitement antimycotique n'est pas recommandée. Parmi les patients ayant un DT2, ceux ayant une propension élevée aux infections génitales ne sont pas de bons candidats à un traitement par gliflozine et la balance bénéfices-risques sera à évaluer.

Encadré 9 : Conseils à donner aux patients pour diminuer le risque d'infections génitales

- S'essuyer d'avant en arrière pour les femmes et veiller à une bonne hygiène intime pour les hommes, en particulier non circoncis.
- Éviter de porter des pantalons trop serrés et privilégier les sous-vêtements en coton.
- Changer fréquemment de sous-vêtements et de protections intimes pour éviter la macération.

Infections urinaires

Une élévation modérée du risque d'infection urinaire a été observée sous gliflozines dans certaines études de phase 2 et 3. Il s'agissait généralement d'infections urinaires basses d'intensité légère à modérée, mais des cas exceptionnels de pyélonéphrite ou d'urosepsis, de relation causale incertaine, ont été rapportés.

TABLEAU 2 • Incidences rapportées des infections urinaires et génitales dans les essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué la dapagliflozine et l'empagliflozine.

Études	Infections urinaires (gliflozines <i>versus</i> placebo)	Infections génitales (gliflozines <i>versus</i> placebo)
EMPAREG-Outcomes (empagliflozine)	H : 10,5 % vs 9,4 % F : 36,4 % vs 40,6 % Sévères : 1,7 % vs 1,8 %	H : 5 % vs 1,5 % F : 10 % vs 2,6 %
DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine)	Sévères : 1,5 % vs 1,6 %	Sévères : 0,9 % vs 0,1 % HR = 8,36 [IC95 % : 4,19-16,68] <i>p</i> < 0,001
DAPA HF (dapagliflozine)	0,5 % vs 0,7 %	NR
EMPEROR-Reduced (empagliflozine)	4,9 % vs 4,5 % Sévères : 1,0 % vs 0,8 %	1,7 % vs 0,6 % Sévères : 0,3 % vs 0,3 %
Quand diabète	5,6 % vs 5,3 %	1,9 % vs 0,4 %
Sans diabète	4,2 % vs 3,6 %	1,4 % vs 0,9 %
DELIVER (dapagliflozine)	1 % vs 1 %	NR
EMPEROR-Preserved (empagliflozine)	9,9 % vs 8,1 % Sévères : 1,9 % vs 1,5 %	2,2 % vs 0,7 % Sévères : 0,3 % vs 0,3 %
Quand diabète	10,1 % vs 8,9 %	2,5 % vs 1,0 %
Sans diabète	9,7 % vs 7,4 %	2,0 % vs 0,5 %
DAPA CKD (dapagliflozine)	0,9 % vs 0,7 % Sévères : 0,2 % vs 0,1 %	NR
EMPA Kidney (empagliflozine)	Sévères : 1,6 % vs 1,6 %	< 0,1 % vs < 0,1 %

H : hommes ; F : femmes ; HR : *hazard ratio* ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; vs : *versus* ; NR : non rapporté.

Encadré 10 : Que faire en cas d'infection génitale ?

- Ne pas arrêter le traitement par gliflozine ni celui du diabète.
- Adopter une toilette intime externe 1 à 2 fois par jour avec un savon à pH neutre.
- Appliquer le traitement local (ovule et crème chez la femme, crème chez l'homme) après avoir effectué une toilette intime et avoir soigneusement séché les parties intimes.
- S'abstenir de rapports sexuels ou utiliser un préservatif.

Pour autant, la plupart des études d'observation ne montrent pas de majoration du risque [52-54]. Dans les ETC, il n'a pas été observé d'augmentation significative du risque d'infection urinaire (tableau 2) mais une méta-analyse de ces essais retrouve une augmentation modérée de ce risque (HR : 1,09 ; IC95 % : 1,01-1,16) *versus* placebo [47]. Ainsi, l'augmentation relative du risque est faible, mais l'incidence de base est plus élevée que celle des infections génitales.

- **En pratique : traiter les infections urinaires, ne pas arrêter la gliflozine, évaluer la balance bénéfices-risques à partir de 4 épisodes de cystites par an**

Les infections urinaires pouvant survenir chez des patients traités par une gliflozine ne posent pas de problème thérapeutique particulier. L'interruption temporaire du traitement doit être envisagée lors du traitement d'une pyélonéphrite ou d'un sepsis urinaire.

Les patients ayant une propension aux infections urinaires ne sont généralement pas de bons candidats à un traitement par gliflozine (notamment pour des risques d'inobservance) mais la balance bénéfices-risques sera à évaluer. Leur prescription sera à éviter chez le patient immunodéprimé ou dans les cas urologiques compliqués.

TABLEAU 3 • Incidences rapportées des hypoglycémies, des acidocétoses et des gangrènes de Fournier dans les essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué la dapagliflozine et l'empagliflozine.

Études	Hypoglycémies (gliflozines <i>versus</i> placebo)	Acidocétoses (gliflozines <i>versus</i> placebo)	Gangrène de Fournier (gliflozines <i>versus</i> placebo)
EMPAREG-Outcomes (empagliflozine)	27,7 % vs 27,8 % Sévères : 1,4 % vs 1,4 %	0,1 % vs < 0,1 %	NR
DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine)	Sévères : 0,7 % vs 1,0 %	0,3 % vs 0,2 %	1 vs 5 cas
DAPA HF (dapagliflozine)	Sévères : 0,2 % vs 0,2 %	0,1 % vs 0 %	0 vs 1 cas
Quand diabète	Sévères : 0,4 % vs 0,4 %	3 vs 0 cas	NR
Sans diabète	Sévères : 0 vs 0 cas	0 vs 0	NR
EMPEROR-Reduced (empagliflozine)	1,4 % vs 1,5 %	0 vs 0	NR
Quand diabète	2,2 % vs 2,4 %	-	NR
Sans diabète	0,7 % vs 0,6 %	-	NR
DELIVER (dapagliflozine)	Sévères : 0,2 % vs 0,2 %	2 cas vs 0	0 vs 0 cas
EMPEROR-Preserved (empagliflozine)	2,4 % vs 2,6 %	0,1 % vs 0,2 %	NR
Quand diabète	4,3 % vs 4,5 %	NR	NR
Sans diabète	0,7 % vs 0,8 %	NR	NR
DAPA CKD (dapagliflozine)	Sévères : 0,7 % vs 1,3 %	0 vs 2 cas	NR
Quand diabète	Sévères : 1 % vs 2 %	0 vs 2 cas	NR
Sans diabète	0 cas	0 cas	NR
EMPA Kidney (empagliflozine)	Sévères : 2,3 % vs 2,3 %	6 cas vs 1 cas	NR
Quand diabète	NR	5 cas vs 1 cas	NR
Sans diabète	NR	1 cas vs 0	NR

HR : *hazard ratio* ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; vs : *versus* ; NR : non rapporté.

Encadré 11 : Prise en compte du risque d'infections urinaires sous gliflozine

- Avant de débiter le traitement :
 - en cas de cystites récurrentes c'est-à-dire en cas de survenue d'au moins 4 cystites par an, la balance bénéfices-risques sera évaluée en favorisant la prescription en cas d'insuffisance cardiaque, de maladie rénale chronique avec protéinurie élevée et en prévention CV secondaire et en l'évitant chez le patient immunodéprimé ou les cas urologiques compliqués.
- Sous traitement :
 - il n'y a pas lieu d'arrêter le traitement par gliflozine en cas de survenue de cystite dont le traitement est simple ;
 - la balance bénéfices-risques sera ré-évaluée en cas de cystites récurrentes c'est-à-dire en cas de survenue d'au moins 4 cystites par an ;
 - la balance bénéfices-risques sera de même ré-évaluée dans les cas d'immunodépression et dans les cas urologiques compliqués.
- Ces propositions ne concernent pas les colonisations bactériennes ou infections urinaires asymptomatiques qui ne justifient ni d'être recherchées, ni d'être traitées ni d'arrêter la gliflozine.

Hypoglycémie induite par certains traitements associés

Les gliflozines en tant que telles n'induisent pas d'hypoglycémie. Toutefois, elles peuvent majorer le risque d'hypoglycémie induit par l'insuline ou les sécrétagogues de l'insuline tels les sulfamides ou les glinides.

Cette absence de sur-risque est confirmée dans les études d'observation comme dans les méta-analyses d'essais randomisés [55] ainsi que dans les ETC conduits contre placebo (tableau 3) [56-58].

• En pratique : prévenir le risque d'hypoglycémie induit par certains traitements associés

Au début d'un traitement par une gliflozine, il faut le plus souvent réduire les doses des traitements associés pouvant induire des hypoglycémies (insuline et sécrétagogues tels les sulfamides et les glinides), en particulier si l'HbA1c n'est que modérément élevée ou s'il y a des antécédents d'hypoglycémie symptomatique lors des 6 derniers mois.

Les modalités suivantes que nous proposons rendent indispensable de connaître le taux d'HbA1c :

- s'il y a des antécédents d'hypoglycémie lors des 6 derniers mois et une HbA1c supérieure à 7 %, il est prudent de diminuer la posologie du sulfamide ou du glinide de 50 % et celle de l'insuline de 10 %, en demandant au patient d'intensifier son autosurveillance glycémique, au moins au début afin d'ajuster secondairement les doses de ces traitements. Chez ce type de patient l'avis d'un diabétologue est préconisé ;
- si le taux d'HbA1c est supérieur à 8 %, il n'est généralement pas nécessaire de diminuer la posologie de ces traitements ;
- si le taux d'HbA1c est inférieur à 8 % et supérieur à 7 %, il est prudent de diminuer la posologie du sulfamide ou du glinide de 50 % et celle de l'insuline de 10 %, en demandant au patient d'intensifier son autosurveillance glycémique, au moins au début afin d'ajuster secondairement les doses de ces traitements ;
- si le taux d'HbA1c est égal ou inférieur à 7 %, il est prudent d'arrêter le sulfamide ou le glinide et de diminuer la posologie de l'insuline de 20 %, en demandant au patient d'intensifier son autosurveillance glycémique, au moins au début afin d'ajuster secondairement les doses de ces traitements.

Déplétion volémique, hypotension

Les gliflozines peuvent induire une déplétion volémique possiblement responsable de signes cliniques

Encadré 12 : Prévenir le risque d'hypoglycémie induit par l'insuline ou les sécrétagogues d'insuline (sulfamide ou glinide) s'ils sont en cours lors de l'instauration d'un traitement par gliflozine.

- **Antécédents d'hypoglycémie lors des 6 derniers mois et HbA1c supérieure à 7 % :**
 - diminution de la dose d'insuline de 10 % ;
 - ou diminution de la dose du sulfamide ou de la glinide de 50 % ;
 - intensification de l'autosurveillance glycémique, au moins au début, afin d'ajuster secondairement les doses de ces traitements ;
 - l'avis de diabétologue peut être utile.
- **HbA1c supérieure à 8 % sans antécédents d'hypoglycémie lors des 6 derniers mois :**
 - pas d'ajustement de l'insuline, des sulfamides ou des glinides.
- **HbA1c entre 7,1 et 8 % :**
 - diminution de la dose d'insuline de 10 % ;
 - ou diminution de la dose du sulfamide ou du glinide de 50 % ;
 - intensification de l'autosurveillance glycémique, au moins au début, afin d'ajuster secondairement les doses de ces traitements.
- **HbA1c inférieure ou égale à 7 % :**
 - diminution de la dose d'insuline de 20 % ;
 - ou arrêt du sulfamide ou du glinide ;
 - intensification de l'autosurveillance glycémique, au moins au début, afin d'ajuster secondairement les doses d'insuline, voire de reprendre les traitements arrêtés.

(Pour mémoire, un sulfamide ne doit pas être associé à une glinide)

(hypotension orthostatique, malaises posturaux, déshydratation) et biologiques (hausse de l'hématocrite) [47] (tableau 4). Cet effet résulte de la diurèse osmotique et de l'augmentation de la natriurèse qu'elles induisent.

Les hypotensions orthostatiques sont rares [47, 59, 60] et le plus souvent transitoires, lors de la mise en route du traitement. Le risque de déplétion volémique est mentionné dans le RCP de toutes les gliflozines, et il faut envisager leur survenue particulièrement chez les patients recevant un traitement antihypertenseur avec un antécédent d'hypotension, chez les sujets âgés fragiles et/ou traités par diurétiques de l'anse, ou dans certaines situations cliniques favorisant une hypovolémie.

L'excès de risque d'événements liés à une déplétion volémique est confirmé dans tous les essais d'événements CV et rénaux menés avec les gliflozines et une méta-analyse de ces essais retrouve une augmentation relative du risque de 18 % (HR : 1,18 ; IC95 % : 1,09-1,28) versus placebo [47].

TABLEAU 4 • Incidences rapportées des amputations des membres inférieurs, des hypotensions et signes d’hypovolémie dans les essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué la dapagliflozine et l’empagliflozine.

Études	Amputations des membres inférieurs (gliflozines versus placebo)	Hypotension ou signes d’hypovolémie (gliflozines versus placebo)
EMPAREG-Outcomes (empagliflozine)	1,9 % vs 1,8 %	2,0 % vs 2,0 %
DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine)	1,4 % vs 1,3 %	0,3 % vs 0,1
DAPA HF (dapagliflozine)	0,5 % vs 0,5 %	7,5 % vs 6,8 %
Quand diabète	1,1 % vs 0,8 %	7,8 % vs 7,8 %
Sans diabète	0,1 % vs 0,2 %	7,3 % vs 6,1 %
EMPEROR-Reduced (empagliflozine)	0,7 % vs 0,5 %	Hypotension : 9,4 % vs 8,7 % Hypotension symptomatique : 5,7 % vs 5,5 %
Quand diabète	NR	Hypotension : 9,8 % vs 7,8 %
Sans diabète	NR	Hypotension : 9,1 % vs 9,7 %
DELIVER (dapagliflozine)	0,6 % vs 0,8 %	Hypotension ayant conduit à l’arrêt du traitement : 0,2 % vs 0,0 % Hypovolémie ayant conduit à l’arrêt du traitement : 1,3 % vs 1,0 %
EMPEROR-Preserved (empagliflozine)	0,5 % vs 0,8 %	Hypotension : 10,4 % vs 8,6 % Hypotension symptomatique : 6,6 % vs 5,5 %
Quand diabète	1,0 % vs 1,4 %	Hypotension : 9,4 % vs 8,3 % Déplétion volémique : 11,0 % vs 9,3 %
Sans diabète	0,1 % vs 0,1 %	Hypotension : 11,4 % vs 8,9 % Déplétion volémique : 12,7 % vs 9,8 %
DAPA CKD (dapagliflozine)	1,6 % vs 1,8 %	Déplétion volémique : 5,9 % vs 4,2 %
Quand diabète	2 % vs 3 %	Déplétion volémique : 6 % vs 5 %
Sans diabète	0 cas vs 1 cas	Déplétion volémique : 5 % vs 3 %
EMPA Kidney (empagliflozine)	0,8 % vs 0,6 %	Déshydratation symptomatique : 2,5 % vs 2,3 %
HR : <i>hazard ratio</i> ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; vs : <i>versus</i> ; NR : non rapporté.		

● **En pratique : prévenir le risque**

Il faut être vigilant quant au risque de déplétion volémique sous gliflozine chez les patients recevant un traitement antihypertenseur avec antécédent d’hypotension, chez les sujets âgés de plus de 75 ans ou fragiles chez les patients traités par des diurétiques de l’anse.

Le traitement par des diurétiques peut être poursuivi aux mêmes doses si la PAS est au moins égale à 130 mm Hg. Il est prudent de diminuer sa posologie si la PAS est inférieure à 130 mm Hg et en cas d’hypotension orthostatique.

Si la PAS est inférieure à 110 mm Hg, il est conseillé d’interrompre transitoirement le traitement diurétique lors de l’instauration d’une gliflozine quitte à le réintroduire par la suite.

En cas de conditions intercurrentes pouvant entraîner une déplétion volémique (comme une gastro-entérite par exemple), l’arrêt temporaire de la gliflozine et une surveillance attentive de l’état d’hydratation sont recommandés.

Encadré 13 : Adapter les diurétiques de l'anse lorsqu'ils sont en cours préalablement à la prescription d'une gliflozine pour diminuer le risque de déplétion volémique = prendre en compte la pression artérielle systolique (PAS).

- PAS supérieure ou égale à 130 mm Hg : poursuivre les diurétiques aux mêmes doses.
- PAS entre 110 et 129 mm Hg : diminuer la dose des diurétiques.
- PAS inférieure à 110 mm Hg : interrompre, au moins transitoirement le traitement diurétique si possible.

Modification de la fonction rénale

• Une baisse initiale et transitoire du DFG

Les gliflozines ralentissent le déclin du DFG, par rapport au placebo, après une diminution initiale, transitoire, plus ample du DFG que sous placebo [61].

Dans les ETC conduits contre placebo, que le patient soit diabétique ou non, lorsqu'un traitement par une gliflozine est débuté, il y a une diminution transitoire du DFG en moyenne de l'ordre de 2 à 4 ml/min/1,73 m² par rapport à sa valeur initiale [62]. Au fil du temps, le DFG diminue progressivement et linéairement sous placebo mais il diminue alors de façon moindre sous gliflozine, faisant que les droites d'évolution se croisent en 6 à 18 mois et que le DFG diminue moins à long terme sous gliflozine que sous placebo (figure 2).

Dans certains cas, sous gliflozine, la diminution initiale du DFG peut être plus importante [62], mais il n'est pas nécessaire de surveiller régulièrement la fonction rénale

chez la majorité des patients car l'augmentation importante de la créatinine ou la baisse importante du DFG est rare et le plus souvent transitoire.

Des diminutions amples de DFG, c'est-à-dire de plus de 30 % ont été rapportées chez 0,5 % des patients sous canagliflozine [63] et jusqu'à 5,4 % des patients sous gliflozine vs 4,6 % sous autres antidiabétiques dans une méta-analyse. Dans ce même travail, des diminutions de plus de 20 % du DFG ont été rapportées chez 11,84 % des patients sous gliflozines, vs 7,92 % sous autres antidiabétiques [62].

Ces diminutions plus amples ayant des facteurs favorisants [62], il est proposé de réserver la surveillance régulière de la fonction rénale à certains patients qui ont de tels facteurs de risque d'altération de la fonction rénale à court terme :

- ceux recevant des diurétiques de l'anse à dose élevée (équivalent à au moins 80 mg/j de furosémide) [62] ;
- ceux ayant un DFG inférieur à 45 ml/min/1,73m² [62, 64] ;
- ceux ayant une pression artérielle inférieure à 120/70 mm Hg ;
- ceux ayant des symptômes de déplétion volémique et une hypotension orthostatique ;
- les sujets âgés de plus de 75 ans ou fragiles.

Une augmentation importante de la créatinémie n'est pas associée à une réduction des bénéfices à long terme. Au contraire, les patients ayant développé une élévation de la créatinine la plus élevée à court terme (tertile le

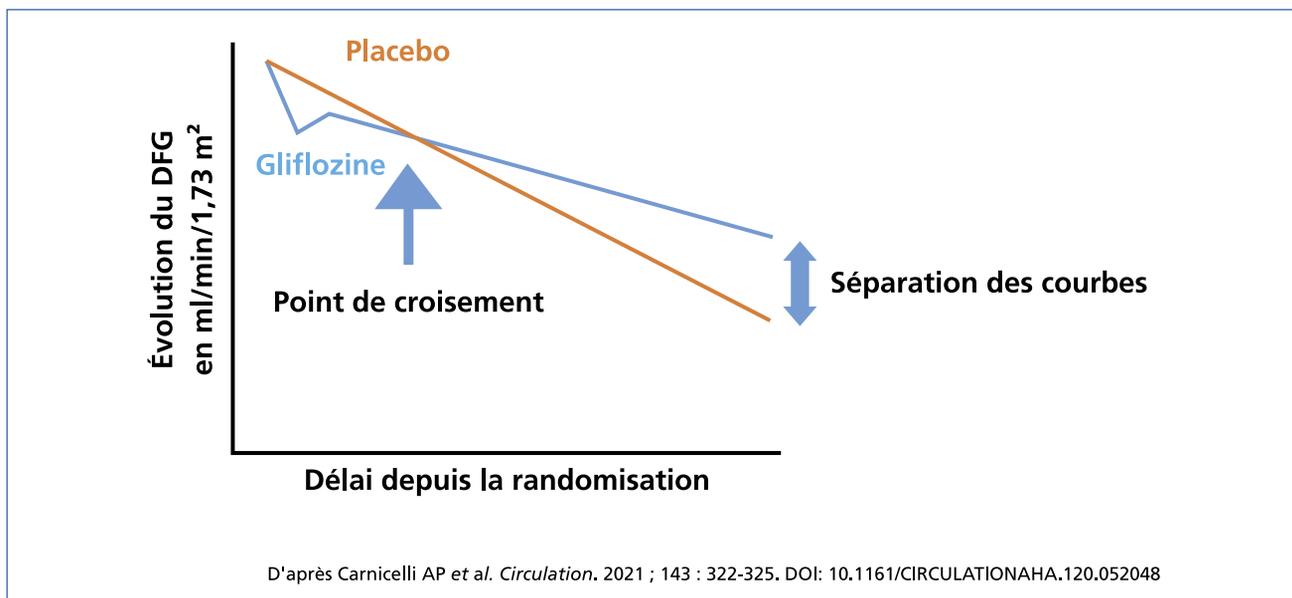


Figure 2 • Évolution de la progression du débit de filtration glomérulaire chez les patients traités par une gliflozine par rapport à ceux sous placebo dans les essais thérapeutiques contrôlés (d'après [61]).

plus élevé) avaient secondairement une pente plus plate d'évolution du DFG que les 2 autres tertiles [62].

● **Une diminution du risque d'insuffisance rénale aiguë**

Fin 2015, la FDA a émis une alerte de pharmacovigilance sur un risque potentiel d'altération aiguë de la fonction rénale avec la canagliflozine et la dapagliflozine. Pour la plupart, les cas rapportés sont survenus au cours du premier mois de traitement, avec une amélioration rapide à l'arrêt de celui-ci, mais quelques cas plus sévères, nécessitant une hospitalisation et/ou un passage en hémodialyse, ont été décrits [65]. Le risque d'événements indésirables liés à une augmentation de la créatinine est mentionné dans le RCP des gliflozines. Les hypothèses pouvant expliquer ces insuffisances rénales aiguës (IRA) sont nombreuses [66] : déplétion volémique, atteinte tubulaire, hypoxie de la médullaire, prise de médicaments néphrotoxiques, etc.

Toutefois, les études de registres sont rassurantes, montrant une absence de sur-risque d'IRA [52] voire une baisse de ce risque [66, 67] sous gliflozines par rapport aux comparateurs. Dans une méta-analyse de 112 ETC, il est constaté une baisse significative de 25 % du risque d'IRA et de 36 % du risque d'IRA sévère sous gliflozines par rapport aux comparateurs [68]. Dans les essais d'événements CV et rénaux, le nombre des IRA est toujours plus faible sous gliflozines et dans une méta-analyse de ces essais il y a une diminution relative du risque de 25 % (HR : 0,75 ; IC95 % : 0,67-0,85) versus placebo [47].

● **En pratique : surveiller la fonction rénale qu'en cas de situation favorisant son altération**

Avant de prescrire une gliflozine, s'il y a au moins 1 facteur de risque d'élévation de la créatinine il est préconisé de :

- vérifier l'absence d'hypotension orthostatique ;
- réduire la dose des diurétiques de l'anse si elle est supérieure à 40 mg de furosémide par jour et les arrêter temporairement si possible si la dose est inférieure ou égale à 40 mg/jour ;
- mesurer la créatininémie et évaluer le DFG à 1 mois ou avant s'il y a des signes cliniques d'intolérance.

La conduite à tenir est ensuite guidée par les données d'études ayant montré que le risque CV et rénal est plus élevé chez les patients qui ont dû arrêter les gliflozines que chez ceux qui les ont continués [62] et que le risque de développer une IRA au cours du suivi est plus faible sous gliflozine que sous placebo [69].

Comme la dose de certains traitements du DT2 (comme la metformine par exemple) dépend de la fonction rénale, il est parfois nécessaire de vérifier que la fonction rénale modifiée sous gliflozine ne justifie pas un ajustement posologique de tels traitements.

Encadré 14 : Dans quels cas proposer un dosage de la créatinine et du débit de filtration glomérulaire un mois après le début d'un traitement par gliflozine ?

- Débit de filtration glomérulaire inférieur à 45 ml/min/1,73 m².
- Sujets âgés ou fragiles.
- Fortes doses de diurétiques (de l'anse notamment).
- Symptômes de déplétion volémique.
- Pression artérielle inférieure à 120/70 mm Hg.
- Ajout concomitant ou rapproché d'autres traitements pouvant avoir un effet sur le débit de filtration glomérulaire DFG (IEC, ARA2, spironolactone, éplérénone, sacubitrilvalsartan, etc.).

Encadré 15 : Conduite à tenir en cas d'élévation de la créatinine de plus de 30 % lors du début d'un traitement par gliflozine

- Recontrôler rapidement la fonction rénale.
- Evaluer cliniquement le patient.
- Réduire ou arrêter la dose des diurétiques de l'anse si possible.
- Vérifier l'absence de troubles digestifs pouvant aggraver ce problème et le corriger le cas échéant.
- N'arrêter les gliflozines qu'en dernière extrémité.

Acidocétose diabétique

Le risque d'acidocétose est très faible dans le DT2, mais il est plus élevé en cas de traitement par gliflozine (tableau 3) et cet effet indésirable est mentionné dans le RCP de tous les produits de la classe. L'acidocétose survenant sous gliflozine a des caractéristiques cliniques usuelles (encadré 16) mais des caractéristiques biologiques particulières avec notamment une glycémie non élevée conduisant à les décrire comme des acidocétoses euglycémiques.

Les caractéristiques biologiques d'une acidocétose sont une glycémie élevée, une cétonémie et une cétonurie élevées et un pH acide. Mais, sous gliflozines, les acidocétoses sont caractérisées par l'absence d'hyperglycémie majeure, et donc une glycémie inférieure à 250 mg/dl du fait de l'augmentation de la glycosurie liée à leur mode d'action. De plus, il y a souvent une discordance entre une cétonémie positive et une cétonurie faible ou absente [70]. L'absence d'hyperglycémie marquée et de cétonurie peut conduire à un retard au diagnostic et à la prise en charge. Le diagnostic d'une acidocétose sous

gliflozine repose donc sur les signes cliniques et biologiquement, principalement sur le pH acide et la cétonémie.

Le risque est rare (environ 1 à 2 cas pour 1 000 patients-année) et il est presque doublé sous gliflozine par rapport aux comparateurs dans certaines études d'observation [52, 71, 72] alors qu'il n'y a pas eu de signal d'augmentation du risque dans d'autres registres [73]. Ce surrisque est généralement observé dans les études d'intervention [74], même si toutes les méta-analyses d'ETC ne le retrouvent pas [75]. Un excès de risque d'acidocétose est rapporté dans tous les grands essais d'événements CV et rénaux menés avec les gliflozines chez les patients ayant un DT2, même si l'incidence est faible. Une méta-analyse des ETC d'événements CV et rénaux menés avec les gliflozines retrouve un risque multiplié par 2,82 (HR : 2,82 ; IC95 % : 1,77-4,52) versus placebo chez les patients ayant un DT2 [47]. Il n'y a pas de surrisque chez les patients n'ayant pas de DT2 et fin 2022, un seul cas d'acidocétose avait été rapporté chez les 7 788 patients non diabétiques traités par gliflozine dans les ETC d'événements CV et rénaux [36, 39, 76, 77].

Si l'incidence des acidocétoses sous gliflozine est très faible chez les patients ayant un DT2, elle survient généralement dans des conditions particulières avec un cumul de facteurs précipitants rappelés par l'Agence européenne du médicament (EMA : https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sglt2-inhibitors-article-20-procedure-ema-confirms-recommendations-minimise-ketoacidosis-risk-sglt2_en.pdf, cf. encadré 3) tels une insulinopénie marquée, une période chirurgicale, un sepsis, un jeûne, une déshydratation, une consommation excessive d'alcool, etc.) [78, 79].

● En pratique : informer, prévenir et considérer comme une urgence

Avant de débiter une gliflozine chez un patient ayant un DT2, il faut s'enquérir des facteurs pouvant augmenter le risque d'acidocétose. Comme ce risque est plus important dans les types de diabète caractérisés par une carence marquée en insuline et pouvant initialement passer pour des DT2 (DT1 sans auto-anticorps, DT1 lent ou LADA, pancréatite chronique, etc.), il est nécessaire de connaître les critères cliniques pouvant évoquer ces types de diabète.

A contrario, le risque d'acidocétose sous gliflozine n'est pas toujours augmenté chez les patients ayant un DT2 traités par insuline, même si le passage à l'insuline reflète généralement un épuisement relatif ou absolu de la fonction des cellules bêta-pancréatiques. Ce risque justifie de ne pas réduire de façon trop importante les doses

d'insuline lors de l'instauration d'une gliflozine et la réduction de dose sera donc fonction de l'HbA1c initiale (encadré 12). Il faudra être vigilant chez les patients pour lesquels la survenue répétée d'hypoglycémies a conduit à diminuer les doses d'insuline de façon importante.

Il faut ensuite prendre en compte les circonstances pouvant majorer le risque d'acidocétose (période chirurgicale, sepsis, jeûne, déshydratation, alcoolisme, etc.). Ainsi, comme préconisé par la FDA et par les experts de l'ADA-EASD et ceux de l'ESC, les gliflozines doivent être arrêtées 3 jours avant une chirurgie sous anesthésie générale et être reprises seulement lorsque la période aiguë est passée et que le patient peut s'alimenter et s'hydrater à nouveau correctement. L'interruption temporaire de la gliflozine peut également être proposée en cas de maladie médicale aiguë sévère ou lors d'une imprégnation éthylique.

Devant toute suspicion clinique d'acidocétose, il faut établir le diagnostic en utilisant les bandelettes à la recherche de corps cétoniques, en privilégiant les dosages sanguins plutôt qu'urinaires. Une concentration supérieure à 3 mmol/l de bêta-hydroxybutyrate permet d'établir le diagnostic de cétose, et une prise de sang permet d'affirmer l'acidose (pH abaissé et/ou bicarbonates inférieurs à 15 mmol/l).

La prise en charge de la cétose nécessite un traitement habituel de cet événement, en suivant par exemple le protocole « STICH » (arrêt des gliflozines, injection d'insuline en bolus, prise orale de 30 g de glucides, hydratation) [80] tandis qu'une acidocétose doit être prise en charge en milieu hospitalier [81].

La reprise d'un traitement par gliflozine chez les patients ayant eu une acidocétose sous gliflozine n'est pas recommandée sauf si un facteur déclenchant a été clairement identifié et a pu être corrigé.

Lors de la réévaluation de la classe des gliflozines fin 2020, la HAS a précisé : « Les gliflozines sont susceptibles d'induire une acidocétose qui nécessite une sensibilisation et une information du patient. Celle-ci doit être auto-surveillée par le patient en particulier en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, soif excessive, difficultés respiratoires, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. En cas d'apparition de ces symptômes, une acidocétose doit immédiatement être recherchée, quelle que soit la glycémie du patient. Le patient doit être en mesure de réaliser une cétonémie en autosurveillance en cas de survenue des signes d'alerte. Chez les patients chez lesquels une

acidocétose diabétique est suspectée ou a été diagnostiquée, le traitement par gliflozine doit immédiatement être arrêté. ». La HAS préconise l'utilisation d'un lecteur de corps cétoniques sur sang capillaire dans « l'autocontrôle de la cétonémie dans le cadre d'un DT2 chez les patients sous traitement appartenant à la classe (...) des gliflozines ». La Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) a recommandé la prise en charge limitée à 1 boîte de 10 électrodes par patient et par an. Les experts indiquent la difficulté de la réalisation d'une éducation efficace à l'acidocétose. Ainsi, tout en prenant en compte l'avis de la HAS, ils rappellent que la HAS ne s'est pas positionnée de façon claire sur l'éducation systématique de toute personne diabétique sous gliflozine vis-à-vis du risque cétonique et de la façon de le limiter. De ce fait, les experts indiquent que l'éducation et la prescription du système de recherche d'acétonémie pourraient être réservées en priorité aux sujets ayant les facteurs de risque rappelés par l'EMA.

Encadré 16 : Acidocétose sous gliflozines (EMA)

- Signes cliniques d'une acidocétose :
 - perte de poids ;
 - nausées/vomissements ;
 - anorexie / douleurs abdominales ;
 - soif excessive ;
 - essoufflement ;
 - confusion / endormissement ;
 - fatigue inhabituelle ;
 - hyperglycémie moins franche que lors des acidocétoses classiques.
- Facteurs favorisants :
 - faible réserve fonction bêta (LADA, maladie pancréatique, peptide-C bas) ;
 - insulinothérapie associée ;
 - apports alimentaires limités ;
 - diète cétogène ;
 - déshydratation sévère ;
 - diminution des doses d'insuline ;
 - chirurgie (arrêt 3 jours avant) ;
 - alcool.
- Prévention dans les situations à risque :
 - adaptation de la dose d'insuline ;
 - surveillance de la cétonémie notamment autosurveillance à la bandelette ;
 - arrêt transitoire de la gliflozine, notamment 3 jours avant une chirurgie avec anesthésie générale et jusqu'à reprise de l'alimentation.

Amputation des membres inférieurs

Un risque accru d'amputations des membres inférieurs a été rapporté dans l'étude CANVAS ayant évalué la canagliflozine contre placebo (6,3 événements/1 000 patients/an sous canagliflozine versus 3,4 sous placebo ; HR : 1,97 ; IC95 % : 1,41-2,75) [57]. Il s'agissait d'amputations mineures (orteils, métatarse) dans 71 % des cas. Les antécédents d'amputation, la présence d'une artériopathie des membres inférieurs, la présence d'une neuropathie, le sexe masculin ou une HbA_{1c} supérieure à 8 % ont été des facteurs identifiés comme étant prédictifs d'amputation dans les deux groupes de randomisation, mais l'élévation de l'incidence des amputations sous canagliflozine a été retrouvée à l'identique indépendamment de la présence ou non de ces facteurs de risque et quelle que soit la dose de canagliflozine administrée [82].

Une méta-analyse de 12 ETC, ne prenant pas en compte l'étude CANVAS, ne rapporte pas de surrisque d'amputation (RR : 1,06 ; IC95 % : 0,93-1,21 ; hétérogénéité de l'étude CANVAS par rapport aux autres 12 ETC : p = 0,0007). En absence de DT2, le risque d'amputation est moindre qu'en cas de DT2 et cette méta-analyse ne met pas en évidence d'augmentation du risque d'amputation sous gliflozine par rapport au placebo chez les patients n'ayant pas de DT2 [1].

Ainsi, en dehors de l'évaluation de la canagliflozine dans l'étude CANVAS, il n'y a pas de surrisque significatif d'amputation des membres inférieurs chez les patients ayant un DT2 ou n'en ayant pas et traités par la dapagliflozine ou l'empagliflozine (tableau 4). Ainsi, après des alertes initiales de la FDA et de l'EMA avec ajout de mises en garde dans le RCP de la canagliflozine, puis de toutes les gliflozines par crainte d'un effet-classe (« *Boxed Warning* »), à la lumière des dernières données, la FDA a décidé de supprimer la mention de ces mises en garde en août 2020 (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-removes-boxed-warning-about-risk-leg-and-foot-amputations-diabetes-medicine-canagliflozin>).

Dans son actualisation de septembre 2022, le consensus ADA-EASD ne fait plus mention de ce risque et souligne au contraire l'intérêt pour les patients ayant une artérite des membres inférieurs de recevoir une gliflozine [6].

● **En pratique : de rares cas dans lesquels une gliflozine ne doit pas être proposée voire arrêtée**

À la lumière de ces données, on peut raisonnablement proposer que les patients ayant une plaie évolutive du pied ne sont pas candidats à un traitement par une gliflozine.

Chez les patients ayant une artériopathie sévère ou des antécédents d'amputation, les données sont rassurantes mais la prudence est requise : il est nécessaire d'évaluer le rapport bénéfices-risques d'un tel traitement et d'en discuter dans le cadre de la décision médicale partagée. Même si un excès de risque d'amputation pourrait exister sous gliflozines, il devrait pouvoir être prévenu par une bonne éducation du patient concernant la surveillance des pieds et la prise en charge rapide et appropriée de toute lésion plantaire comme recommandé dans la pratique clinique quotidienne.

Lors de sa réévaluation de la classe des gliflozines fin 2020, la HAS a écrit : « *L'instauration d'un traitement par une gliflozine doit être évitée chez des patients ayant des facteurs identifiés comme augmentant le risque d'amputation dans la mesure où un surrisque d'amputation (principalement de l'orteil) a été identifié avec la canagliflozine versus placebo dans le programme CANVAS. Ce surrisque, bien que non mis en évidence dans les études cliniques disponibles, n'est pas exclu pour les autres molécules de la classe. Les facteurs potentiels prédisposant à l'amputation sont notamment un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique, de neuropathie. Il convient de surveiller attentivement les patients avec un risque d'amputation plus élevé, de les informer et les accompagner pour la bonne mise en œuvre des soins de routine préventifs du pied et du maintien d'une hydratation adéquate. Tout patient diabétique sous gliflozine doit être déchaussé à chaque consultation et ses pieds examinés, notamment puisque ces plaies sont souvent non détectables par les patients eux-mêmes. Le traitement par gliflozine doit être arrêté chez les patients qui développent des événements susceptibles de précéder une amputation tels qu'un ulcère cutané au niveau des membres inférieurs, une infection ou une ostéomyélite.* »

Gangrène de Fournier

Maladie très rare, voire exceptionnelle, la gangrène de Fournier est une fasciite nécrosante, le plus souvent d'origine bactérienne, qui affecte les organes génitaux externes et le périnée. Elle prédomine chez les hommes et il existe des facteurs favorisants en plus du diabète, comme l'âge avancé, l'obésité sévère ou l'immunodépression. La gangrène de Fournier peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal.

La gangrène de Fournier est une urgence médico-chirurgicale, avec un taux de mortalité non négligeable, qui impose une prise en charge en hospitalisation, une antibiothérapie, et une chirurgie souvent délabrante. En août 2018, la FDA a mis en garde sur une possible

augmentation du risque de gangrène de Fournier sous gliflozine suite au signalement de 12 cas survenus entre mars 2013 et mai 2018 chez des patients ayant un DT2 [83]. La FDA a ensuite rapporté 55 cas de gangrène de Fournier chez des patients ayant un DT2 traités par gliflozines entre mars 2013 et janvier 2019, chiffre à mettre en balance avec 19 cas chez des patients ayant un DT2 et traités par d'autres agents anti-hyperglycémifiants entre janvier 1984 et janvier 2019 [84]. Pour autant, aucune majoration du risque de gangrène de Fournier n'a été constatée dans les ETC (tableau 3) avec notamment dans l'étude DAPA-HF, aucun cas sous dapagliflozine contre un cas sous placebo [76] et dans l'étude DECLARE-TIMI 58, l'essai avec la population la plus large et le plus long suivi, un cas sous dapagliflozine contre cinq cas sous placebo [58]. Dans l'étude DAPA-CKD, un cas a été rapporté dans le groupe dapagliflozine contre aucun dans le groupe placebo [36].

• En pratique : informer, et considérer comme une urgence

Bien que la relation causale entre gliflozine et gangrène de Fournier soit incertaine, le RCP des gliflozines informe désormais de ce possible effet indésirable et incite les patients ayant des symptômes évocateurs à interrompre le traitement et à consulter au plus vite. Lors de sa réévaluation de la classe des gliflozines fin 2020, la HAS a précisé : « *La survenue de symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises doit alerter. La fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par gliflozine doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant antibiotiques et débridement chirurgical) doit être instauré.* »

Trois cas particuliers

Quelle est la place des gliflozines dans le diabète de type 1 ?

Il n'y a aujourd'hui pas d'indication à utiliser les gliflozines chez les patients ayant un DT1 compte tenu de la balance bénéfices-risques défavorable dans cette population, essentiellement du fait du risque augmenté d'acidocétose [85].

La FDA a rendu un avis défavorable pour la dapagliflozine dans cette indication dès juillet 2019, tout comme l'EMA qui, après avoir autorisé son utilisation dans le DT1 en février 2019, s'est rangée à l'avis de la FDA en

octobre 2021, toujours en raison du risque accru d'acidocétose dans cette population.

En conséquence, il est important de vérifier la cause du diabète au moment de la prescription d'une gliflozine et envisager l'existence d'un possible DT1 lent (LADA) dans les situations cliniques évocatrices. Par extension, il est également préférable d'éviter de prescrire une gliflozine chez les patients ayant d'autres diabètes insulino-prives comme les diabètes secondaires à une maladie pancréatique (pancréatite chronique, cancer du pancréas, etc.).

Ainsi, chez les patients traités par de multiples injections quotidiennes d'insuline mais également lorsqu'il y a un doute sur la cause du diabète, un avis spécialisé en diabétologie est indispensable avant de débuter un traitement par gliflozine.

Peut-on envisager d'associer une gliflozine et un agoniste des récepteurs du GLP-1 ?

L'association d'une gliflozine et d'un arGLP-1 est proposée dans toutes les recommandations internationales pour la prise en charge d'un patient ayant un DT2 et étant en prévention CV secondaire ou à risque CV élevé.

Plusieurs études cliniques ont montré qu'il y a une efficacité supplémentaire sur l'HbA1c, sans risque hypoglycémique, qu'il y a une efficacité supplémentaire sur la perte de poids et qu'il y a une efficacité supplémentaire sur la baisse de la PAS avec ici un effet additif voire synergique [86].

Il n'existe pas, à ce jour, d'ETC démontrant le bénéfice CV ou rénal de l'association d'une gliflozine et d'un arGLP-1, mais des analyses *a posteriori* de quelques essais de sécurité CV menés avec ces molécules (EXCEL [87] ; AMPLITUDE-O [88]) et des études d'observation [89] suggèrent qu'elle pourrait conférer une protection supplémentaire chez les patients déjà traités par un arGLP-1.

Que préconiser à un patient sous gliflozine faisant un jeûne comme lors du ramadan ou de certains régimes ?

Il est recommandé de débuter un traitement par gliflozine au moins 2 semaines à 1 mois avant le début d'un jeûne programmé et notamment du ramadan. Dans ce dernier cas, il est proposé que le traitement par gliflozine soit pris lors du repas du soir ou du repas de rupture de jeûne.

Il est recommandé d'augmenter les apports hydriques pendant les périodes de jeûne.

Quand arrêter une gliflozine ?

Les principales causes d'arrêt transitoire d'une gliflozine ont été envisagées dans le texte.

Parmi les situations cliniques les plus fréquentes, rappelons que les gliflozines doivent être arrêtées transitoirement chez les patients à risque d'acidocétose comme la chirurgie avec anesthésie générale – dans ce cas, elles seront arrêtées 3 jours avant le geste et reprises lors de la

En synthèse																																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Indications et bénéfices des gliflozines</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Médecin généraliste</th> <th>Diabétologue</th> <th>Cardiologue</th> <th>Néphrologue</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diabétique de type 2 sans FDR CV ou rénal</td> <td colspan="4" rowspan="7">Contrôle glycémique (avec ou sans metformine, associé aux MHD)</td> </tr> <tr> <td>Diabétique de type 2 à haut risque CV</td> </tr> <tr> <td>Diabétique de type 2 en prévention secondaire</td> </tr> <tr> <td>Diabétique de type 2 avec MRC</td> </tr> <tr> <td>MRC défini par DFG: 20-> ml/min/1,73m² ET RAC>200mg/g, avec ou sans diabète de type 2</td> </tr> <tr> <td>MRC défini par DFG<45 ml/min/1,73m² et RAC>30 mg/g, avec ou sans diabète de type 2</td> </tr> <tr> <td>Insuffisant cardiaque (diabétique ou non; avec ou sans MRC, qq soit la FEVG)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="4">Protection cardiovasculaire et rénale</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="4"> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Gliflozines: non indications actuelles</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diabète de type 1</td> <td colspan="4" rowspan="4">Pas de bénéfice prouvé, pas d'indication actuelle</td> </tr> <tr> <td>Transplanté rénal</td> </tr> <tr> <td>MRC due à polykystose rénale, néphropathie lupique, vascularite</td> </tr> <tr> <td>Dialysé chronique</td> </tr> </tbody> </table> </td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="4"> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Gliflozines: précautions d'emploi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infection génitale</td> <td>Conseil d'hygiène corporelle</td> </tr> <tr> <td>Hypovolémie</td> <td>Evaluation clinique, réduction de la dose des diurétiques si nécessaire</td> </tr> <tr> <td>Acidocétose</td> <td>Connaitre situations à risque et surveillance clinique</td> </tr> <tr> <td>Hypoglycémie</td> <td>Adapter la dose des autres anti-diabétiques oraux</td> </tr> <tr> <td>Affection inter-courante, chirurgie</td> <td>Interrompre temporairement</td> </tr> </tbody> </table> </td> </tr> </tbody> </table>	Indications et bénéfices des gliflozines						Médecin généraliste	Diabétologue	Cardiologue	Néphrologue	Diabétique de type 2 sans FDR CV ou rénal	Contrôle glycémique (avec ou sans metformine, associé aux MHD)				Diabétique de type 2 à haut risque CV	Diabétique de type 2 en prévention secondaire	Diabétique de type 2 avec MRC	MRC défini par DFG: 20-> ml/min/1,73m ² ET RAC>200mg/g, avec ou sans diabète de type 2	MRC défini par DFG<45 ml/min/1,73m ² et RAC>30 mg/g, avec ou sans diabète de type 2	Insuffisant cardiaque (diabétique ou non; avec ou sans MRC, qq soit la FEVG)		Protection cardiovasculaire et rénale					<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Gliflozines: non indications actuelles</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diabète de type 1</td> <td colspan="4" rowspan="4">Pas de bénéfice prouvé, pas d'indication actuelle</td> </tr> <tr> <td>Transplanté rénal</td> </tr> <tr> <td>MRC due à polykystose rénale, néphropathie lupique, vascularite</td> </tr> <tr> <td>Dialysé chronique</td> </tr> </tbody> </table>				Gliflozines: non indications actuelles					Diabète de type 1	Pas de bénéfice prouvé, pas d'indication actuelle				Transplanté rénal	MRC due à polykystose rénale, néphropathie lupique, vascularite	Dialysé chronique		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Gliflozines: précautions d'emploi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infection génitale</td> <td>Conseil d'hygiène corporelle</td> </tr> <tr> <td>Hypovolémie</td> <td>Evaluation clinique, réduction de la dose des diurétiques si nécessaire</td> </tr> <tr> <td>Acidocétose</td> <td>Connaitre situations à risque et surveillance clinique</td> </tr> <tr> <td>Hypoglycémie</td> <td>Adapter la dose des autres anti-diabétiques oraux</td> </tr> <tr> <td>Affection inter-courante, chirurgie</td> <td>Interrompre temporairement</td> </tr> </tbody> </table>				Gliflozines: précautions d'emploi		Infection génitale	Conseil d'hygiène corporelle	Hypovolémie	Evaluation clinique, réduction de la dose des diurétiques si nécessaire	Acidocétose	Connaitre situations à risque et surveillance clinique	Hypoglycémie	Adapter la dose des autres anti-diabétiques oraux	Affection inter-courante, chirurgie	Interrompre temporairement
Indications et bénéfices des gliflozines																																																														
	Médecin généraliste	Diabétologue	Cardiologue	Néphrologue																																																										
Diabétique de type 2 sans FDR CV ou rénal	Contrôle glycémique (avec ou sans metformine, associé aux MHD)																																																													
Diabétique de type 2 à haut risque CV																																																														
Diabétique de type 2 en prévention secondaire																																																														
Diabétique de type 2 avec MRC																																																														
MRC défini par DFG: 20-> ml/min/1,73m ² ET RAC>200mg/g, avec ou sans diabète de type 2																																																														
MRC défini par DFG<45 ml/min/1,73m ² et RAC>30 mg/g, avec ou sans diabète de type 2																																																														
Insuffisant cardiaque (diabétique ou non; avec ou sans MRC, qq soit la FEVG)																																																														
	Protection cardiovasculaire et rénale																																																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Gliflozines: non indications actuelles</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diabète de type 1</td> <td colspan="4" rowspan="4">Pas de bénéfice prouvé, pas d'indication actuelle</td> </tr> <tr> <td>Transplanté rénal</td> </tr> <tr> <td>MRC due à polykystose rénale, néphropathie lupique, vascularite</td> </tr> <tr> <td>Dialysé chronique</td> </tr> </tbody> </table>				Gliflozines: non indications actuelles					Diabète de type 1	Pas de bénéfice prouvé, pas d'indication actuelle				Transplanté rénal	MRC due à polykystose rénale, néphropathie lupique, vascularite	Dialysé chronique																																													
Gliflozines: non indications actuelles																																																														
Diabète de type 1	Pas de bénéfice prouvé, pas d'indication actuelle																																																													
Transplanté rénal																																																														
MRC due à polykystose rénale, néphropathie lupique, vascularite																																																														
Dialysé chronique																																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Gliflozines: précautions d'emploi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infection génitale</td> <td>Conseil d'hygiène corporelle</td> </tr> <tr> <td>Hypovolémie</td> <td>Evaluation clinique, réduction de la dose des diurétiques si nécessaire</td> </tr> <tr> <td>Acidocétose</td> <td>Connaitre situations à risque et surveillance clinique</td> </tr> <tr> <td>Hypoglycémie</td> <td>Adapter la dose des autres anti-diabétiques oraux</td> </tr> <tr> <td>Affection inter-courante, chirurgie</td> <td>Interrompre temporairement</td> </tr> </tbody> </table>				Gliflozines: précautions d'emploi		Infection génitale	Conseil d'hygiène corporelle	Hypovolémie	Evaluation clinique, réduction de la dose des diurétiques si nécessaire	Acidocétose	Connaitre situations à risque et surveillance clinique	Hypoglycémie	Adapter la dose des autres anti-diabétiques oraux	Affection inter-courante, chirurgie	Interrompre temporairement																																														
Gliflozines: précautions d'emploi																																																														
Infection génitale	Conseil d'hygiène corporelle																																																													
Hypovolémie	Evaluation clinique, réduction de la dose des diurétiques si nécessaire																																																													
Acidocétose	Connaitre situations à risque et surveillance clinique																																																													
Hypoglycémie	Adapter la dose des autres anti-diabétiques oraux																																																													
Affection inter-courante, chirurgie	Interrompre temporairement																																																													

reprise de l'alimentation –, une hospitalisation pour une maladie sévère ou un sepsis et ce d'autant que le patient est traité par de l'insuline.

Le traitement par gliflozine doit être arrêté chez les patients développant des événements susceptibles de précéder une amputation tels qu'un ulcère cutané au niveau des membres inférieurs, une infection ou une ostéomyélite.

Elles ne seront pas reprises ou indiquées chez des patients ayant eu une acidocétose sans cause évidente trouvée et chez ceux ayant eu une gangrène de Fournier.

Conclusion

Les gliflozines constituent une classe unique en médecine par leur effet bénéfique sur le pronostic CV et rénal de patients ayant un DT2, chez ceux ayant une insuffisance cardiaque quelle que soit la valeur de la FEVG et chez ceux ayant une maladie rénale chronique. À ce titre, leurs indications ont dépassé le cadre du DT2 qui était à l'origine de leur développement, au point qu'elles doivent être largement proposées dans diverses situations cliniques par divers spécialistes et notamment les endocrino-diabétologues, les cardiologues, les néphrologues, les spécialistes en médecine générale et les spécialistes en maladies vasculaires, notamment chez des patients n'ayant pas de DT2.

Leurs effets indésirables sont rares et la plupart peuvent être prévenus ou facilement traités. Ils ne justifient que rarement un arrêt définitif du traitement dans le cadre d'une réévaluation du rapport bénéfices-risques. Ils peuvent parfois justifier un arrêt transitoire du traitement.

Nous espérons avec ce document issu de l'analyse de la littérature et de nos choix guidés par la pratique clinique, pouvoir contribuer à un usage large, raisonné et pluridisciplinaire de ces traitements en ayant apporté des solutions aussi simples que possibles à diverses situations cliniques.

Liens d'intérêts :

FD : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Bouchara-Recordati, BMS, Boehringer-Ingelheim, Ménarini, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Organon, Pfizer, sanofi-aventis France, Servier.

PDa : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires :

Abbott, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, LVL médical, Menarini, MundiPharma, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis France.

JMH : Honoraires pour conférence et conseils par les laboratoires : Alexion, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim France, GSK, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Vifor Fresenius Pharma.

SH : soutiens financiers destinés à la recherche clinique dans un cadre institutionnel de la part des laboratoires Astra Zeneca, Asten Santé, Air Liquide Health Science, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Isis Diabète, LVL, Nestle Home Care, NovoNordisk, Pierre Fabre, Sanofi, Valbionis, Vitalaire ; honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Mundipharma, Novartis, NovoNordisk, Sanofi, Servier, Valbionis.

DA : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Alnylam, Amarin, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Bouchara-Recordati, BMS, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Novo-Nordisk, Organon, Pfizer, sanofi-aventis France, Servier, Vifor.

GP : honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Isis, Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly.

PDe : honoraires pour conférences ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Astra-Zeneca et Bayer.

JMB : honoraires pour conférences ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Astra-Zeneca et Bayer.

Références

- 1 • Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group ; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes : collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022 ; 400 : 1788-1801. doi : 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
- 2 • Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018 ; 319 : 1580-1591. doi : 10.1001/jama.2018.3024.
- 3 • McGuires DK, Shih WJ, Cosentino F et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes : A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021 ; 6 : 148-158. doi : 10.1001/jamacardio.2020.4511.
- 4 • Giugliano D, Longo M, Signoriello S et al. The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes : a network meta-analysis of 23 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2022 ; 21 : 42. doi : 10.1186/s12933-022-01474-z.
- 5 • Vaduganathan M, Kieran F, Docherty KF, Claggett BL et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure : a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022 ; 400 : 757-767. doi : 10.1016/S0140-6736(22)01429-5. Epub 2022 Aug 27.
- 6 • Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA)

and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022 ; 65 : 1925-1966. doi : 10.1007/s00125-022-05787-2.

7 • Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3 ; 145(18) : e895-e1032. doi : 10.1161/CIR.0000000000001063.

8 • Mukai J, Kanno S, Kubota R. A literature review and meta-analysis of safety profiles of SGLT2 inhibitors in Japanese patients with diabetes mellitus. *Sci Rep* 2021 ; 11 : 13472. doi : 10.1038/s41598-021-92925-2.

9 • Rossing P, Caramori ML, Chan JCN et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease : an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int* 2022 ; 102 : 990-999. doi : 10.1016/j.kint.2022.06.013.

10 • Darmon P, Bauduceau B, Bordier L et al. pour la Société Francophone du Diabète (SFD). Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiques dans le diabète de type 2 – 2021. *Med Mal Metab* 2021 ; 15 : 781-801.

11 • Pandey AK, Dhingra NK, Hibino M et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with reduced or preserved ejection fraction : a meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2022 ; 9 : 942-946. doi : 10.1002/ehf2.13805.

12 • Butler J, Siddiqi TJ, Filippatos G et al. Early benefit with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction : insights from the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail*. 2022 ; 24 : 245-248. doi : 10.1002/ehf.2420.

13 • Berg DD, Jhund PS, Docherty KF et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2021 ; 6 : 499-507. doi : 10.1001/jamacardio.2020.7585.

14 • Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T et al. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction : The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2022 ; 145 : 184-193. doi : 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812.

15 • Kosiborod MN, Angermann CE, Collins SP et al. Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations, and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure : Results From the EMPULSE Trial. *Circulation*. 2022 ; 146 : 279-288. doi : 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059725.

16 • Shen L, Jhund PS, Docherty KF et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022 ; 43 : 2573-2587. doi : 10.1093/eurheartj/ehac210.

17 • Chun KJ, Jung HH. SGLT2 Inhibitors and Kidney and Cardiac Outcomes According to Estimated GFR and Albuminuria Levels : A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Kidney Med* 2021 ; 3 : 732-744.e1. doi : 10.1016/j.xkme.2021.04.009.

18 • Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017 ; 24 : 73-79. doi : 10.1097/MED.0000000000000311.

19 • The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 ; 388(2) : 117-127. doi : 10.1056/NEJMoa2204233.

20 • Neuen BL, Oshima M, Perkovic V et al. Effects of canagliflozin on serum potassium in people with diabetes and chronic kidney disease : the CREDENCE trial. *Eur Heart J* 2021 ; 42(48) : 4891-4901. doi : 10.1093/eurheartj/ehab497.

21 • Sánchez-García A, Simental-Mendía M, Millán-Alanis JM, Simental-Mendía LE. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile : A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020 ; 160 : 105068. doi : 10.1016/j.phrs.2020.105068.

22 • Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019 ; 21 (6) : 1291-1298. doi : 10.1111/dom.13670.

23 • Suijk DLS, van Baar MJB, van Bommel EJM et al. SGLT2 Inhibition and Uric Acid Excretion in Patients with Type 2 Diabetes and Normal Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 ; 17(5) : 663-671. doi : 10.2215/CJN.11480821.

24 • Chung MC, Hung PH, Hsiao PJ et al. Association of Sodium-Glucose Transport Protein 2 Inhibitor Use for Type 2 Diabetes and Incidence of Gout in Taiwan. *JAMA Netw Open* 2021 ; 4(11) : e2135353. doi : 10.1001/jamanetworkopen.2021.35353.

25 • Oshima M, Neuen BL, Li JW et al. Early Change in Albuminuria with Canagliflozin Predicts Kidney and Cardiovascular Outcomes : A PostHoc Analysis from the CREDENCE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2020 ; 31(12) : 2925-2936. doi : 10.1681/ASN.2020050723.

26 • Jongs N, Greene T, Chertow GM et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes : a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021 ; 9(11) : 755-766. doi : 10.1016/S2213-8587(21)00243-6.

27 • Anker SD, Butler J. Empagliflozin, calcium, and SGLT1/2 receptor affinity : another piece of the puzzle. *ESC Heart Fail* 2018 ; 5(4) : 549-551. doi : 10.1002/ehf2.12345.

28 • Täger T, Frankenstein L, Atar D et al. Influence of receptor selectivity on benefits from SGLT2 inhibitors in patients with heart failure : a systematic review and head-to-head comparative efficacy network meta-analysis. *Clinical Research in Cardiology* 2022 ; 111 : 428-439. https://doi.org/10.1007/s00392-021-01913-z

29 • Schmidt DW, Argyropoulos C, Singh N. Are the protective effects of SGLT2 inhibitors a “class-effect” or are there differences between agents? *Kidney360* 2021 ; 2 : 881-5.

30 • Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 ; 383(15) : 1425-1435. doi : 10.1056/NEJMoa2004967.

31 • Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition : Clinical Physiology. *Cell Metabolism* 2017 ; 27-38. doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.011

32 • Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia* 2018 ; 61 : 2087-2097. doi.org/10.1007/s00125-018-4656-5.

33 • Staels B. Cardiovascular Protection by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors : Potential Mechanisms. *Am J Med* 2017 ; 130(6S) : S30-S39. doi : 10.1016/j.amjmed.2017.04.009.

34 • Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit : a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018 ; 61(10) : 2108-2117. doi : 10.1007/s00125-018-4670-7.

35 • Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation* 2022 ; 14 (18) : 1383-1405. doi : 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732.

36 • Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 ; 383(15) : 1436-1446. doi : 10.1056/NEJMoa2024816.

37 • Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults : A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes*. 2020 ; 69(10) : 2037-2047. doi : 10.2337/dbi20-0017.

38 • McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022 ; 24(1) : 4-131. doi : 10.1002/ehf.2333.

39 • Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 ; 385(16) : 1451-1461. doi : 10.1056/NEJMoa2107038.

40 • Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 ; 387(12) : 1089-1098. doi : 10.1056/NEJMoa2206286.

41 • Trudeau BM, Allen LA, Billups SJ et al. Evaluation of Loop Diuretic Dosing Following Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Initiation in Patients With Heart Failure. *J Pharm Pract*. 2022 ; 897190022116187. doi : 10.1177/0897190022116187.

42 • Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure : a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022 ; 28 : 568-574. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1.

43 • von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction : the EMMY trial. *Eur Heart J*. 2022 ; 43(41) : 4421-4432. doi : 10.1093/eurheartj/ehac494.

44 • Scheen AJ. Efficacy / safety balance of DPP-4 inhibitors versus SGLT2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2021 ; 47 : 101275.

45 • Patorno E, Pawar A, Bessette LG et al. Comparative Effectiveness and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Versus Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Older Adults. *Diabetes Care* 2021 ; 44 : 826-835.

46 • Butt JH, Dewan P, Merkely B et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction : A Post Hoc Analysis of the DAPA-HF Trial. *Ann Intern Med*. 2022 . doi : 10.7326/M21-4776.

47 • Johansen ME, Argyropoulos C. The cardiovascular outcomes, heart failure and kidney disease trials tell that the time to use Sodium Glucose Cotransporter 2 inhibitors is now. *Clin Cardiol* 2020 ; 43 : 1376-87.

48 • Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P et al. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2018 ; 55 : 503-14.

49 • Li D, Wang T, Shen S et al. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors : A

- meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017 ; 19 : 348-55.
- 50 • Thong KY, Yadagiri M, Barnes DJ et al ; ABCD Nationwide Dapagliflozin Audit contributors. Clinical risk factors predicting genital fungal infections with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment : The ABCD nationwide dapagliflozin audit. *Prim Care Diabetes* 2018 ; 12 : 45-50.
- 51 • Adimadhyam S, Schumock GT, Calip GS et al. Increased risk of mycotic infections associated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors : a prescription sequence symmetry analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2019 ; 85 : 160-8.
- 52 • Ueda P, Svanström H, Melbye M et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events : nationwide register-based cohort study. *BMJ* 2018 ; 363 : k4365.
- 53 • Lega IC, Bronskill SE, Campitelli MA et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection : A population-based study of older women and men with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019 ; 21 : 2394-404.
- 54 • Dave CV, Schneeweiss S, Kim D et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for severe urinary tract infections : a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2019 ; 171 : 248-56.
- 55 • Darmon P. Profil de tolérance des inhibiteurs de SGLT2 : le point en 2020. *Med Mal Metab* 2020 ; 14 : 331-41.
- 56 • Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al ; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2117-28.
- 57 • Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al ; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 644-57.
- 58 • Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al ; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 347-57.
- 59 • Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2017 ; 75 (1) : 33-59. doi : 10.1007/s40265-014-0337-y.
- 60 • Rong X, Li X, Gou Q, Liu K, Chen X. Risk of orthostatic hypotension associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor treatment : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diab Vasc Dis Res*. 2020 ; 17(5) : 1479164120953625. doi : 10.1177/1479164120953625.
- 61 • Thomson SC, Vallon V. Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter Inhibitors. *Am J Cardiol*. 2019 ; 124 Suppl 1(Suppl 1) : S28-S35. doi : 10.1016/j.amjcard.2019.10.027.
- 62 • Xie Y, Benjamin Bowe B, Gibson AK et al. Clinical Implications of Estimated Glomerular Filtration Rate Dip Following Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Initiation on Cardiovascular and Kidney Outcomes. *J Am Heart Assoc* 2021 ; 10(11) : e020237. doi : 10.1161/JAHA.120.020237. Epub 2021 May 20.
- 63 • Oshima M, Jardine MJ, Agarwal R et al. Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice. *Kidney Int*. 2021 Apr ; 99(4) : 999-1009. doi : 10.1016/j.kint.2020.10.042.
- 64 • Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney Int*. 2021 ; 99(3) : 750-762. doi : 10.1016/j.kint.2020.10.031.
- 65 • Szalat A, Perlman A, Muszkat M, et al. Can SGLT2 inhibitors cause acute renal failure? Plausible role for altered glomerular hemodynamics and medullary hypoxia. *Drug Saf* 2018 ; 41 : 239-52.
- 66 • Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, et al. Acute kidney injury in patients on SGLT2 inhibitors : a propensity-matched analysis. *Diabetes Care* 2017 ; 40 : 1479-85.
- 67 • Cahn A, Melzer-Cohen C, Pollack R, et al. Acute renal outcomes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors : Real world data analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019 ; 21 : 340-8.
- 68 • Menne J, Dumann E, Haller H et al. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors : a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019 ; 16 : e1002983.
- 69 • Scheen AJ, Delanaye P. Acute renal injury events in diabetic patients treated with SGLT2 inhibitors : A comprehensive review with a special reference to RAAS blockers. *Diabetes Metab* 2022 ; 48(2) : 101315. doi : 10.1016/j.diabet.2021.101315.
- 70 • Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 ; 100 : 2849-52.
- 71 • Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 2300-2.
- 72 • Li CX, Linag S, Gao L et al. Cardiovascular outcomes associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes : A real-world systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021 ; 16(2) : e0244689.
- 73 • Kim YG, Jeon JY, Han SJ et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and the risk of ketoacidosis in patients with type 2 diabetes mellitus : A nationwide population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018 ; 20 : 1852-8.
- 74 • Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis : An updated review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2018 ; 20 : 25-33.
- 75 • Monami M, Nreu B, Zannoni S et al. Effect of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017 ; 130 : 53-60.
- 76 • McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. DAPA-HF Trials Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 1995-2008.
- 77 • Packer M, Anker SD, Butler J et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1413-24.
- 78 • Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors : possible mechanism and contributing factors. *J Diabetes Investig* 2016 ; 7 : 135-8.
- 79 • Thiruvengadarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N et al. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors : a systematic review. *Br J Anaesth* 2019 ; 123 : 27-36.
- 80 • Garg SK, Peters AL, Buse JB et al. Strategy for mitigating with SGLT inhibitors : a STICH protocol. *Diabetes Technol Ther* 2018 ; 20 : 571-5.
- 81 • Nasa P, Chaudhary S, Shrivastava PK et al.. Euglycemic diabetic ketoacidosis : A missed diagnosis. *World J Diabetes*. 2021 May 15 ; 12(5) : 514-523.
- 82 • Matthews DR, Li Q, Perkovic V et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes : the CANVAS Program. *Diabetologia* 2019 ; 62 : 926-38.
- 83 • U.S. Food & Drug Administration. 2018 Safety Alerts for Human Medical Products. SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2) Inhibitors for Diabetes : Drug Safety Announcement - FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes [Posted 08/29/2018]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes>
- 84 • Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C et al. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors : a review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Med* 2019 ; 170 : 764-9.
- 85 • Yamada T, Shojima N, Noma H et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as add-on therapy to insulin for type 1 diabetes mellitus : Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jul ; 20(7) : 1755-1761. doi : 10.1111/dom.13260.
- 86 • Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ et al. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists : established and emerging indications. *Lancet* 2021 ; 398 : 262-76.
- 87 • Clegg LE, Penland RC, Bachina S et al. Effects of exenatide and open-label SGLT2 inhibitor treatment, given in parallel or sequentially, on mortality and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes : insights from the EXSCEL trial. *Cardiovasc Diabetol* 2019 ; 18 : 138.
- 88 • Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021 ; 385 : 896-907.
- 89 • Dave CV, Kim SC, Goldfine AB et al. Risk of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Addition of SGLT2 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Baseline GLP-1RA Therapy. *Circulation* 2021 ; 143(8) : 770-9.