

LES INHIBITEURS DES SGLT2 (GLIFLOZINES) CHEZ LA PERSONNE AGÉE

CONTEXTE

Les gliflozines ou iSGLT2 font partie des dernières générations d'**antidiabétiques oraux**. Dans la prise en charge du diabète de type 2 (DT2), ils sont le plus souvent indiqués, en association à la metformine, après échec de 3 à 6 mois de modification thérapeutique du mode de vie (MTMV) non médicamenteuse et monothérapie par metformine.

Mécanisme d'action : En inhibant la protéine de transport sodium-glucose 2, ils inhibent la réabsorption tubulaire rénale du glucose générée par l'hyperglycémie, et favorisent l'élimination du glucose dans les urines (glucosurie). Ce mode d'action disparaissant en l'absence d'hyperglycémie et étant **indépendant de l'insulinosécrétion**, les gliflozines **n'induisent pas d'hyperglycémie**.

Les iSGLT2 sont associés à une diminution de l'évolution de la MRC vers la suppléance, de la pente de DFG et de l'albuminurie. Ils ont démontré un effet **néphroprotecteur en cas d'albuminurie**. (Etudes DAPA-CDK et EMPA-KIDNEY)

D'autres parts, ils augmentent également l'élimination urinaire d'acide urique (uricosurie) et de sodium (natriurèse) et diminuent l'albuminurie.

Ces mécanismes d'action expliquent leur indication dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et de la maladie rénale chronique, avec **diminution de la pression artérielle et de la surcharge volémique**. La glycosurie sera moindre en cas d'insuffisance rénale (DFG < 45 ml/min/1.73m²).

Les gliflozines apportent des bénéfices cliniques majeurs en réduisant les risques de mortalités, notamment cardiovasculaires chez le DT2, chez l'insuffisant cardiaque, et en limitant la progression de la maladie rénale et le risque d'évènements rénaux.

En France, la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine bénéficient d'un avis favorable (Service Médical Rendu important) au remboursement par la Haute Autorité de Santé (HAS).

INDICATIONS ET RECOMMANDATIONS

Chez qui prescrire une gliflozine ? ⁵

Dans le diabète de type 2	Dans l' insuffisance cardiaque (IC)	Dans la maladie rénale chronique (MRC)
Si DFG > 20 ml/min/1.73m ² à l'instauration En prévention cardiovasculaire, quel que soit la valeur de l'HbA1c : <ul style="list-style-type: none"> Prévention secondaire (maladie athéromateuse avérée) Prévention primaire chez le patient à risque CV élevé ou très élevé (effet non démontré si risque CV modéré) Associé à la metformine ou non (problème de tolérance ou insuffisance rénale sévère)	Effet bénéfique quelle que soit la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) Indépendamment de l'existence d'un DT2	Indépendamment de l'existence d'un DT2 et si DFG > 20 ml/min/1.73m ² à l'instauration : <ul style="list-style-type: none"> en cas de DFG inférieur à 45ml/min/1,73m² et/ou de RAC supérieur à 200 mg/g en cas de DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m² et de RAC entre 30 et 300mg/g (microalbuminurie), s'il y a des signes d'évolution de la MRC ou si le patient est à risque cardiovasculaire élevé. +/- en association avec un IEC ou ARAII
Chez le sujet âgé vigoureux (bonne santé) ou fragile (à éviter chez PA dépendante sauf IC associée)	- Parmi les 4 « fantastiques » si IC à FEVG réduite (<40%) - IC à FEVG préservée (≥50%) ou légèrement réduite (41 à 49%) [Dapa]	En concertation avec un néphrologue

DCI	Spécialité	Dosage – posologie recommandée	Aire thérapeutique avec AMM*et prise en charge par l'ass.maladie
Dapagliflozine	FORXIGA	10 mg – 1 fois/jour (DFG ≥ 25 mL/min)	Diabète de type 2 Insuffisance cardiaque Maladie Rénale chronique
Empagliflozine	JARDIANCE	10 mg à 25 mg – 1 fois/jour (DFG ≥ 20 mL/min)	Diabète de type 2 (10 et 25 mg) Insuffisance cardiaque Maladie Rénale chronique
Canagliflozine	INVOKANA	100 mg ou 300 mg (DFG ≥ 45 mL/min)	Diabète de type 2
Dapagliflozine/Metformine	XIGDUO	5 mg / 1 000 mg	Diabète de type 2
Empagliflozine / Metformine	SYNJARDI	5 mg/1000 mg ou 12,5/1000 mg	Diabète de type 2

*AMM : autorisation de mise sur le marché- RAC : Rapport albumine/créatinine urinaire (mg/g) – DFG : Débit de Filtration Glomérulaire – CV : cardiovasculaire – PA : personne âgée – HTO : hypotension orthostatique

BONNES PRATIQUES DE PRESCRIPTION DES GLIFLOZINES

- Accompagner la prescription des gliflozines d'un **temps d'éducation du patient** :
 - ✓ Hydratation suffisante, surveillance quotidienne du poids
 - ✓ Reconnaissance des signes précoces d'effets indésirables
- En cas de suspicion de fragilité, une évaluation gériatrique doit être réalisée pour juger de la pertinence du traitement (cf. grille de dépistage de la fragilité des patients, HAS, 2013) (4). Pour exemple, dans le cadre d'un DT2, les iSGLT2 ne sont pas recommandées chez les personnes âgées « dépendantes ».
- En raison de son mode d'action et d'un risque potentiel d'altération de la fonction rénale en début de traitement (risque diminué par l'absence d'HTO et l'adaptation éventuelle de traitement diurétique), une **évaluation de fonction rénale doit être réalisée à l'instauration et 1 mois**.
- **Attention à la polymédication et effets synergiques** :
 - ✓ Co prescription avec un antidiabétique hypoglycémiant (en présence de sulfamide, glinides ou insuline majoration du risque d'hypoglycémie ; renforcer la surveillance glycémique et adapter ces traitements hypoglycémiant en fonction du taux d'HbA1c et des objectifs)
 - ✓ Co prescription avec un diurétique (majoration effet diurétique et risque déshydratation)
- Il n'est pas recommandé de prescrire un iSGLT2 seul : situation hors AMM, non prise en charge par l'Assurance Maladie.
- Assurer un **bilan nutritionnel** du patient, une surveillance du risque d'amaigrissement et de dénutrition.
- **Ne pas initier le traitement en cas de DFG < 25 ml/min**. Si déjà initié en amont, l'évolution d'un DFG inférieur à 25 n'impose pas l'arrêt du traitement.
- **Penser à l'arrêt temporaire des gliflozines (l'anticipation de la reprise)**: en cas d'IRA ou situation à haut risque d'IRA (diarrhées, vomissement...), 3 jours avant une intervention chirurgicale, en cas de sepsis sévères ou de jeûne prolongé.

SURVEILLANCE LORS D'UN TRAITEMENT PAR GLIFLOZINE

Dépister les effets indésirables :

- Parmi les plus fréquents, bien que d'incidence rare, imposant **rarement l'arrêt du traitement** :
 - ✓ mycose génitale (balanite, vulvovaginite...) [interroger sur l'état cutané et muqueux du patient/résident (au niveau du siège++) d'autant plus si incontinence associée ; assurer une hygiène intime quotidienne]
 - ✓ infection urinaire, généralement basse (interruption temporaire du traitement lors d'infection haute ou sévère, balance bénéfice risque à discuter si 4 cystites ou plus/an ou si apparition d'immunodépression ou affection urologique compliquée)
 - ✓ déplétion volémique avec risque d'HTO (attention sous diurétiques, si diarrhée...)[ex – y penser devant une chute].
 - ✓ augmentation de la créatininémie avec diminution transitoire du DFG de l'ordre de quelques ml/min/1.73m² le plus souvent. Si **altération DFG > 30%**, **recontrôler**, éliminer une situation à risque (troubles digestifs,...) et agir en priorité sur les autres traitements à répercussion rénale (diurétiques, IEC, ARA2...) l'effet protecteur de la gliflozine se maintient.
- Parmi les effets les plus rares mais potentiellement graves justifiant d'interrompre le traitement :
 - ✓ **Acidocétose diabétique** sans hyperglycémie majeure favorisée par une insulinopénie, un stress chirurgical ou infectieux, un jeûne, une déshydratation, un alcoolisme...)
=> À évoquer devant : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif extrême, asthénie intense, confusion, dyspnée, troubles de vigilance... ; doser quelle que soit la glycémie : cétonémie capillaire, pH sanguin et/ou bicarbonates. Eviter les gliflozines dans les situations à risque.
 - ✓ **Amputation de membre inférieur** : surrisque mis en évidence dans 1 seule étude ; de principe, éviter les gliflozines si artériopathie sévère, antécédent d'amputation, neuropathie périphérique, plaie évolutive du pied.
 - ✓ **Gangrène de Fournier** : fasciite nécrosante exceptionnelle du périnée et des organes génitaux, d'origine souvent bactérienne et favorisée par l'existence d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal (éléments à dépister)

PROBLEMATIQUES DE LA PERSONNE AGE (PA)

- ✓ Vigilance sur l'état nutritionnel. Le risque de sarcopénie et de dénutrition, avec perte de poids important est plus marqué avec les analogues de GLP-1 qu'avec les gliflozines, néanmoins un contrôle régulier surtout chez les PA « fragiles à dépendant » doit être mis en place. Ne pas négliger l'hygiène des pieds, avec examen régulier et mise en place de chaussures adaptées.
- ✓ Ne pas négliger l'activité physique adaptée
- ✓ Assurer une bonne hydratation (sensation de soif moins exprimée chez la PA)
- ✓ Réévaluer l'observance et les troubles de la déglutition (Empagliflozine et Dapagliflozine : cp non écrasables d'après les données des laboratoires – écrasables selon HUG (03/2023)).

SOURCES DOCUMENTAIRES

- HAS - Haute Autorité de Santé - Médicaments du diabète de type 2 : la HAS actualise son évaluation des gliflozines (has-sante.fr) 2020;
- Haute Autorité de Santé - Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2 (has-sante.fr) - Juin 2024
- Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2 - recommandations.pdf (has-sante.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 (SFND), 2023
- ** Les 4 classes thérapeutiques communément appelées les 4 Fantastiques sont : IEC ou ARAII ou ARNI + Béta bloquant + ARA+Gliflozine (dapag.. Du empag.)
- Etudes EMPEROR-Preserved et DELIVER
- ESC 2021 et Recommandations de la SFD (Société Francophone de Diabète) pour les plus de 75 ans.
- Fiche SFNDT décembre 2022 – Bon usage des iSGLT2 en néphrologie clinique
- Liste de médicaments écrasable OMÉDIT Normandie – Consulté en septembre 2024 – MAJ juillet 2024

*AMM : autorisation de mise sur le marché- RAC : Rapport albumine/créatinine urinaire (mg/g) – DFG : Débit de Filtration Glomérulaire – CV : cardiovasculaire – PA : personne âgée – HTO : hypotension orthostatique