

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 7 Juin 2023
Par Mme TOKARZ Agathe**

**DISPENSATION DES GLIFLOZINES À L'OFFICINE : ENQUÊTE
AUPRÈS DES PHARMACIENS DU NORD ET RÉALISATION
D'UNE FICHE À DESTINATION DES PATIENTS**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER, Professeur de Pharmacologie (PU-PH) à la faculté de Pharmacie, Université de Lille, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Docteur Nicolas KAMBIA, Maître de conférences en pharmacologie à la faculté de pharmacie, Université de Lille

Assesseur(s) : Monsieur le Docteur Antoine MORTELLARO, pharmacien titulaire à Coutiches

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87

Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85

Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Économie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont
propres à leurs auteurs.**

Remerciements

À Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER.

Merci d'avoir accepté de présider ma soutenance de thèse. Merci pour vos enseignements tout au long de mon cursus.

À Monsieur le Docteur Nicolas KAMBIA.

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre suivi et vos remarques qui m'ont permis d'améliorer cette thèse. Merci pour vos enseignements tout au long de mon cursus.

À Monsieur le Docteur Antoine MORTELLARO.

Merci à vous d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de m'avoir encadrée lors de mes stages en officine et pour tous les conseils que vous m'avez déjà donnés mais aussi pour ceux que vous pourrez me donner par la suite.

À mes parents.

Merci pour votre amour et votre soutien tout au long de mes études mais aussi pour tout le reste. Merci pour l'éducation que vous m'avez donnée qui m'a permis d'être celle que je suis aujourd'hui.

À Rémi.

À nous la vie sans révisions et sans thèse, les prochaines années seront pleines de nos projets communs, c'est certain. Merci pour ton amour et ton soutien de chaque instant, merci de me faire rire tous les jours.

À toute ma famille, mon frère, mes grands-parents, ma marraine, mon parrain, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines.

Merci pour votre amour, votre présence et votre bonne humeur à tous nos repas de famille. Avoir une famille comme la nôtre est ma plus grande fierté.

À Solveig.

Merci d'avoir été à mes côtés pour étudier et merci pour tous les moments qu'on a passé ensemble dans le stress comme dans la bonne humeur. Qui dit fin de nos études, dit virées parisiennes pleines de gourmandises.

À mes correcteurs attitrés Maman et Rémi,

Merci d'avoir relu et corrigé mon travail avec beaucoup d'attention.

À Corinne et Paul,

Merci pour votre générosité et votre gentillesse.

À l'équipe de la pharmacie de l'Hôtel de Ville et à Madame Cécile Santerne.

Merci pour tout ce que vous m'avez appris et qui me servira de base pour toute ma carrière. Merci à mes collègues Élisabeth, Mélanie, Mylène et Laurine pour leur gentillesse, leur bonne humeur et pour leurs conseils.

À l'équipe de la grande pharmacie de Coutiches et à Monsieur et Madame Mortellaro.

Merci pour votre accueil chaleureux lors de mes stages et à chaque fois que je passe dans votre pharmacie.

À l'équipe de la pharmacie Dessaillez et à Monsieur et Madame Dessaillez.

Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir prise dans votre équipe. C'est un plaisir de travailler chaque jour à vos côtés. Merci également à ma collègue Michèle pour ses conseils et sa patience.

Table des matières

Liste des abréviations.....	16
Liste des figures	18
Liste des tableaux	19
Liste des annexes	20
Introduction	21
Partie I : Généralités sur les pathologies pouvant être prises en charge par les inhibiteurs de SGLT2	23
A. Le diabète de type 2	25
1. Définition du diabète de type 2	25
2. Epidémiologie.....	26
3. Physiopathologie du diabète de type 2.....	27
4. Complications.....	29
5. Prise en charge thérapeutique et non thérapeutique	30
B. L'insuffisance cardiaque	33
1. Définition de l'insuffisance cardiaque	33
2. Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque	33
3. Rappels physiopathologiques.....	34
4. Complications.....	37
5. Prise en charge thérapeutique et non thérapeutique	37
C. La maladie rénale chronique	42
1. Définition	42
2. Rappels physiopathologiques.....	43
3. Epidémiologie.....	45
4. Complications.....	46
5. Prise en charge thérapeutique et non thérapeutique	46
Partie II : Les inhibiteurs de SGLT2 : de leur découverte à leur place dans la thérapeutique	49
A. Rôle du rein dans la régulation de la glycémie	51
1. Homéostasie glucidique rénale	51
2. La réabsorption tubulaire du glucose.....	52
3. Pathologies ayant une influence sur la réabsorption du glucose au niveau du TCP	53
B. Pharmacodynamie des inhibiteurs de SGLT2.....	55
1. Découverte de la phloridzine : ancêtre des inhibiteurs de SGLT2	55
2. Pharmacodynamie des inhibiteurs de SGLT2.....	56

C.	Commercialisation des médicaments ayant obtenu une AMM en France	64
1.	Pour le traitement du diabète	64
2.	Pour le traitement de l'insuffisance cardiaque	71
3.	Pour le traitement de la maladie rénale chronique.....	75
4.	Disponibilités des spécialités en France et évolution des conditions de prescription	78
D.	Effets indésirables des inhibiteurs de SGLT2.....	81
E.	Contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi	90
F.	Interactions médicamenteuses	91
1.	Interactions pharmacodynamiques.....	91
2.	Interactions pharmacocinétiques	91
Partie III : Enquête observationnelle sur la dispensation des inhibiteurs de SGLT2 dans des officines du Nord et élaboration d'une brochure à destination des patients.95		
A.	Elaboration d'un questionnaire pour les pharmaciens d'officine : enquête sur l'augmentation de la dispensation des médicaments inhibiteurs de SGLT2.....	97
1.	Les objectifs	97
2.	Matériels et méthodes.....	97
3.	Documents ayant permis le recueil des informations.....	98
4.	Résultats et discussions	99
B.	Amélioration de la dispensation des i-SGLT2 en officine : parler des effets indésirables potentiels	110
1.	Les points d'attention au comptoir	110
2.	Amélioration de la dispensation des inhibiteurs de SGLT2 au comptoir : prévenir les effets indésirables potentiels	112
Conclusion.....		115
Bibliographie		117
Annexes		123

Liste des abréviations

AAP : Autorisation d'Accès Précoce (ex ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte)

ADA : American Diabetes Association

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ARA2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2

BNP : Brain Natriuretic Peptid

CANVAS : CANagliflozin cardioVascular Assessment Study

CEPS : Comité Economique des produits de santé

CREDESCENCE : Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation

CV : Cardiovasculaire

DAPA-CKD : Effect of DAPAgliflozin on renal outcomes and cardiovascular mortality in patients with Chronic Kidney Disease

DAPA-HF : Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure

DDN : Date De Naissance

DECLARE-TIMI 58 : Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DID : Diabète Insulino-Dépendant

DT2 : Diabète de Type 2

SEC : Société Européenne de Cardiologie (en anglais ESC : European Society of Cardiology)

EASD : European Association for the Study of Diabetes

eDGF : DGF estimé (En anglais : eGFR, estimated glomerular filtration rate)

EMPA-REG OUTCOME : EMPagliflozin cardiovascular OUTCOME events in type 2 diabetes mellitus patients.

EMPEROR-Preserved : EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chrOnic heaRt failure with Preserved ejection fraction

EMPEROR-Reduced : EMPagliflozin outcome tRial in patients with chrOnic heaRt failure with Reduced ejection fraction

FEVG : Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Insuffisance Cardiaque

ICC : Insuffisance Cardiaque Chronique

IDF : International Diabetes Federation

IDM : Infarctus du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

i-SGLT2 : Inhibiteur du Cotransporteur Sodium-GLucose de Type 2

LADA : Latent Autoimmune Diabetes in Adults

MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young

MRC : Maladie Rénale Chronique

La classification **NYHA** : New-York Heart Association

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SGLT2 : Cotransporteur Sodium-GLucose de Type 2

UGT : Uridines 5'-diphosphoglucuronosyltransférases

Liste des figures

<u>Figure 1</u> : Taux de prévalence standardisé du diabète traité pharmacologiquement (tout type) (%) - hommes et femmes 2020	26
<u>Figure 2</u> : Schéma représentant les différentes cibles des médicaments du DT2	32
<u>Figure 3</u> : Schéma du cœur et des étapes du cycle cardiaque	35
<u>Figure 4</u> Schéma de la structure du rein	44
<u>Figure 5</u> : Schéma du néphron	45
<u>Figure 6</u> : Mécanisme de la réabsorption tubulaire du glucose	53
<u>Figure 7</u> : Excrétion urinaire du glucose chez le sujet non diabétique	54
<u>Figure 8</u> : Excrétion urinaire du glucose chez le sujet diabétique de type 2	54
<u>Figure 9</u> : Structure chimique de la phloridzine	55
<u>Figure 10</u> : Excrétion urinaire du glucose chez le sujet diabétique de type 2 traité par un inhibiteur de SGLT2	57
<u>Figure 11</u> : Structure chimique de la dapagliflozine	64
<u>Figure 12</u> : Structure chimique de l'empagliflozine	67
<u>Figure 13</u> : Structure chimique de la canagliflozine	69
<u>Figure 14</u> : Structure chimique de l'ertugliflozine	69
<u>Figure 15</u> : Stade initial (a) et stades tardifs (b) de la gangrène de Fournier	84
<u>Figure 16</u> : Diagramme représentant la répartition de la population concernée en fonction du sexe	99
<u>Figure 17</u> : Diagramme représentant la répartition des différentes spécialités de gliflozines prescrites dans l'étude.....	100
<u>Figure 18</u> : Diagramme représentant la répartition des différents prescripteurs par spécialités	102
<u>Figure 19</u> : Diagramme représentant la répartition des différentes pathologies probables ou supposées.....	105
<u>Figure 20</u> : Histogramme représentant le nombre de dispensations de la spécialité Forxiga® pour les pharmacies A, B, C, D, E entre avril 2020 et septembre 2022	106
<u>Figure 21</u> : Histogramme représentant le nombre de dispensations de la spécialité Xigduo® pour les pharmacies A, B, C, D, E entre avril 2020 et septembre 2022	107
<u>Figure 22</u> : Histogramme représentant le nombre de dispensations de la spécialité Jardiance® pour les pharmacies A, B, C, D, E entre avril 2020 et septembre 2022.....	107
<u>Figure 23</u> : Ventes d'un grossiste des médicaments contenant un i-SGLT2 entre mars 2021 et février 2023	108

Liste des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Synthèse du traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite	40
<u>Tableau 2</u> : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique	43
<u>Tableau 3</u> : Récapitulatif des variations par rapport à la valeur initiale de l'HbA1c (Monographie de Forxiga® 10 mg	58
<u>Tableau 4</u> : Récapitulatif des variations par rapport à la valeur initiale de l'HbA1c (Monographie de Jardiance®)	58
<u>Tableau 5</u> : Résumé des résultats CV dans les études ayant testé un inhibiteur des SGLT2. Les résultats sont exprimés par le Hazard Ratio (HR) versus placebo [avec intervalle de confiance à 95 %]	61
<u>Tableau 6</u> : Caractéristiques cliniques des patients dans les trois études princeps (cœur-rein) inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2) versus placebo	63
<u>Tableau 7</u> : Évolution du risque rénal sous gliflozines (versus placebo) chez le diabétique de type 2 avec débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) > 70 mL/min/1,73 m ² (moyenne)	63
<u>Tableau 8</u> : Tableau récapitulatif des prises en charge par pays pour le médicament Forxiga®	65
<u>Tableau 9</u> : Synthèse des évaluations réalisées par la Commission de Transparence de la HAS entre 2014 et 2020 pour la spécialité Forxiga®	65
<u>Tableau 10</u> : Synthèse des évaluations réalisées par la Commission de Transparence de la HAS entre 2014 et 2020 pour la spécialité Jardiance®	68
<u>Tableau 11</u> : Evolution des prises en charge en France de la spécialité Jardiance® concernant l'insuffisance cardiaque	74
<u>Tableau 12</u> : Les inhibiteurs de SGLT2 disponibles en France	79
<u>Tableau 13</u> : Incidence des infections urinaires et génitales dans quatre essais d'événements CV et rénaux menés avec les i-SGLT2	82
<u>Tableau 14</u> : Incidence des hypoglycémies dans les essais d'événements CV et rénaux menés avec les i-SGLT2	85
<u>Tableau 15</u> : Incidence des événements en lien avec une déplétion volémique dans les essais d'événements CV et rénaux menés avec les i-SGLT2	89
<u>Tableau 16</u> : Incidence des amputations dans les essais d'événements CV et rénaux menés avec les i-SGLT2.....	89
<u>Tableau 17</u> : Tableau des différentes indications remboursées des i-SGLT2 en fonction des spécialités et conditions de prescription	93
<u>Tableau 18</u> : Tableau de la répartition des spécialités prescrites.....	100
<u>Tableau 19</u> : Répartition par spécialités des prescripteurs.....	101

<u>Tableau 20</u> : Répartition des prescripteurs en fonction de leurs spécialités avant le 18 novembre 2021	103
<u>Tableau 21</u> : Répartition des prescripteurs en fonction de leurs spécialités après le 18 novembre 2021	103
<u>Tableau 22</u> : Répartition des prescriptions en fonction de l'indication thérapeutique probable	105

Liste des annexes

<u>Annexe 1</u> : Algorithme de prise en charge du diabète	123
<u>Annexe 2</u> : Modèle de la fiche d'enquête	124
<u>Annexe 3</u> : Résultats de l'enquête concernant les caractéristiques des patients ayant reçu un traitement par gliflozine	126
<u>Annexe 4</u> : Résultats de l'enquête sur le nombre de délivrance de gliflozine dans les officines	150
<u>Annexe 5</u> : Fiche d'aide à la dispensation à destination du patient	155

Introduction

Au cours des dernières années, les stratégies de prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 (DT2) ont évolué. De nouvelles classes de molécules ont démontré leur utilité : la plus récente d'entre elles est celle des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (i-SGLT2), aussi appelées gliflozines.

Initialement développées comme traitement pour le diabète de type 2, il est apparu rapidement que ces molécules avaient aussi un impact non négligeable sur la santé cardiovasculaire globale. Ceci est d'autant plus intéressant qu'un certain nombre de patients diabétiques ont aussi d'autres facteurs de risque CV (obésité, hypertension artérielle...). Cette classe de médicaments permet aussi le ralentissement de la progression de l'atteinte rénale.

Inclue dès octobre 2012 dans les recommandations européennes pour le traitement du diabète de type 2, la HAS a cependant rendu entre 2014 et 2019 plusieurs avis défavorables pour la prise en charge de ces médicaments en France. Cela s'explique par un rapport bénéfice - risque - coût jugé alors défavorable et des doutes émis quant à leur profil de tolérance. Au premier trimestre 2019, les gliflozines étaient commercialisées dans plus de 80 pays à travers le monde mais pas en France. La Société Francophone du Diabète avait pourtant pris position en faveur de cette classe.

Désormais disponibles depuis octobre 2020 pour l'empagliflozine et novembre 2020 pour la dapagliflozine dans le cadre du traitement du DT2, leur délivrance ne fait qu'augmenter. Rapidement, les indications ont été étendues à l'insuffisance cardiaque et à la maladie rénale chronique. De même, leur prescription initialement restreinte aux spécialistes compétents s'est élargie à tous les médecins, dont les généralistes, dans le but de faciliter l'accès à cette classe thérapeutique.

Nous ferons dans un premier temps des rappels généraux sur les pathologies pour lesquelles les i-SGLT2 sont indiqués.

Nous détaillerons par la suite les i-SGLT2, de leur découverte à leur commercialisation, en évoquant les évolutions d'indications et de conditions de délivrance.

Pour terminer, nous étudierons les résultats de l'enquête menée auprès de pharmacies sur la délivrance de ces molécules et nous détaillerons les points importants sur lesquels insister au comptoir avec le patient grâce à l'aide d'une fiche de bon usage.

Partie I :
Généralités sur les pathologies
pouvant être prises en charge par les
inhibiteurs de SGLT2

Introduction

Dans cette partie, nous allons décrire les différentes pathologies qui peuvent bénéficier d'un traitement par i-SGLT2. Pour chaque maladie, nous verrons la définition, un bref rappel de la physiopathologie, l'épidémiologie ainsi que les traitements proposés. Les traitements seront simplement énumérés, le but n'est pas ici d'insister sur des médicaments déjà connus et utilisés dans la pratique courante.

A. Le diabète de type 2

1. Définition du diabète de type 2

Le diabète est une maladie chronique qui se caractérise par un excès durable du taux de glucose dans le sang qu'on appelle aussi hyperglycémie.

Biologiquement, le diabète peut être déterminé par différents critères définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

- La constatation d'une glycémie égale ou supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) après un jeûne de 8 heures lors de deux dosages différents ;
- Il est également possible de réaliser le test de l'hyperglycémie provoquée par voie orale, qui permet de détecter un diabète si la glycémie est supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose ;
- Enfin, la présence de symptômes tels qu'une polyurie (urines abondantes), une polydipsie (soif excessive), un amaigrissement associé à une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) à tout moment de la journée, sont des éléments suffisants permettant de détecter un diabète (1).

L'OMS distingue 4 types de diabètes dont 2 principaux :

- Le **diabète de type 1**, dû à une carence absolue de sécrétion d'insuline par le pancréas, secondaire à la destruction auto-immune des cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques, (il était appelé autrefois diabète insulino-dépendant (DID)). Il touche principalement des enfants et son traitement repose sur une insulinothérapie.
- Le **diabète de type 2** est dû à une mauvaise utilisation de l'insuline par les cellules de l'organisme. C'est la forme de diabète la plus fréquente. On l'appelait

autrefois le diabète non insulino-dépendant (DNID). Son développement se fait très progressivement, de manière silencieuse sur de nombreuses années.

- Le diabète gestationnel, qui est une intolérance au glucose et qui apparaît au cours de la grossesse.
- Les autres formes de diabète (MODY, LADA ou diabète secondaire à certaines maladies ou prises de médicaments).

On estime que plus de **90% des diabétiques souffrent d'un DT2 (2)**.

2. Epidémiologie

a) En France

En France, en 2020, le pourcentage de la population ayant un traitement pour le diabète était estimé à **5,3% ce qui représentait plus de 3,5 millions de personnes**. À ce chiffre s'ajoutaient les personnes souffrant de diabète sans le savoir : ce chiffre était évalué à près de 1 million de personnes.

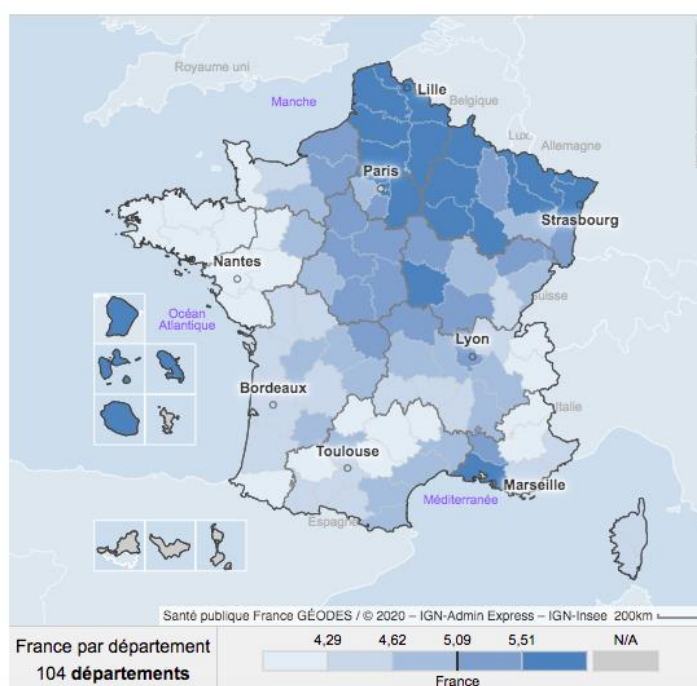


Figure 1 : Taux de prévalence standardisé du diabète traité pharmacologiquement (tout type) (%) - hommes et femmes 2020 (3)

Il existe une disparité territoriale concernant la fréquence du diabète : le Nord et le Pas-de-Calais font partie des régions où la fréquence est la plus élevée (*Figure 1*). En

2020, selon Santé Publique France, dans le Nord, le taux de prévalence standardisé du diabète traité pharmacologiquement était de 6,25% (hommes et femmes confondus). Il était de 6,42% dans le Pas-de-Calais (3).

b) Dans le Monde

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le diabète est « l'un des principaux tueurs au monde », avec l'hypertension artérielle et le tabagisme (4).

Cette maladie est considérée comme une pandémie non infectieuse et constitue un problème de santé publique majeur.

- En **1980**, l'OMS estimait que **108** millions d'adultes vivaient avec le diabète ;
- En **2014**, l'OMS estimait que **422** millions d'adultes vivaient avec le diabète ;
- En **2019**, l'International Diabetes Federation (IDF) estimait que le diabète affectait plus de **463** millions de personnes dans le monde (dont 59 millions en Europe) (5) ;
- En **2021**, l'International Diabetes Federation (IDF) estimait que le diabète affectait plus de **537** millions de personnes dans le monde (soit 1 personne sur 10) dont 61 millions en Europe ;
- L'OMS prévoit qu'en **2030**, le diabète sera la 7^e cause de décès dans le monde avec **643** millions de patients diabétiques ;
- L'IDF annonce **784** millions de diabétiques pour **2045**.

La prévalence du diabète a augmenté plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (6).

3. Physiopathologie du diabète de type 2

L'insuline est l'hormone sécrétée par les cellules bêta du pancréas. Elle possède un rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie du glucose. Elle agit au niveau de trois tissus cibles : le tissu hépatique, le tissu musculaire et le tissu adipeux.

- Elle stimule l'entrée du glucose dans les tissus cibles ;
- Elle favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène et de triglycérides ;
- Elle entraîne l'oxydation du glucose via la glycolyse.

L'hyperglycémie durable présente dans le DT2 peut s'expliquer par deux phénomènes distincts :

- Une augmentation de la résistance à l'insuline, qu'on appelle **insulino-résistance**.
- Une diminution ou un déficit de la sécrétion d'insuline, qu'on appelle **insulinodéficience** (2).

La mise en place du diabète se fait de manière progressive. Tout d'abord, les tissus cibles deviennent moins sensibles à l'insuline, c'est ce qu'on définit comme **l'insulinorésistance**. L'action de l'insuline étant diminuée, les tissus captent moins de glucose, ce qui engendre une augmentation de la concentration sanguine en glucose. Afin de maintenir une glycémie normale, le pancréas va compenser cela en sécrétant plus d'insuline, c'est le phénomène d'**hyperinsulinisme compensatoire**.

Des phénomènes inflammatoires interviennent également et conduisent à une réduction de la masse des cellules bêta pancréatiques et donc de la sécrétion d'insuline. Après plusieurs années, **l'insulinodéficience** s'installe, le corps n'est plus en mesure de compenser l'augmentation de la glycémie (7).

L'insulinorésistance ainsi que l'insulinodéficience résulteraient de la conjonction de facteurs à la fois génétiques, épigénétiques mais aussi environnementaux. Ainsi la physiopathologie du DT2 est **multifactorielle et différente chez chaque patient**, ce qui rend l'étiologie de la maladie particulièrement complexe.

Il existe tout de même des facteurs de risque connus tels que :

- Le surpoids et ou l'obésité (notamment l'obésité abdominale)
- Le manque d'activité physique et la sédentarité
- L'hypertension artérielle
- Les dyslipidémies
- Le tabagisme
- L'âge

Longtemps asymptomatique, l'hyperglycémie est souvent découverte lors d'une prise de sang à la demande du médecin. Le DT2 est par conséquent une maladie chronique d'évolution lente avec une physiopathologie qui commence des années avant que le diagnostic soit porté.

4. Complications

Le diabète est une maladie chronique d'évolution lente. Lorsqu'elle persiste plusieurs années, une concentration élevée de sucre dans le sang provoque des atteintes de la paroi des vaisseaux sanguins qui apportent le sang vers les organes.

On distingue :

- Les **microangiopathies** qui sont des atteintes des petits vaisseaux sanguins ;
- Les **macroangiopathies** qui sont des atteintes des artères principales.

D'autres pathologies provoquent aussi ces atteintes au niveau des vaisseaux tel que l'hypertension artérielle, la consommation de tabac, l'hypercholestérolémie...

Les **microangiopathies** diabétiques comprennent les atteintes des petits vaisseaux sanguins :

- Au niveau des **yeux**, plus précisément au niveau de la rétine, c'est ce qu'on appelle la **rétinopathie diabétique**, qui, à terme, peut entraîner une baisse de la vision. La **cataracte** et le **glaucome** sont par conséquent plus fréquents chez les diabétiques ;
- Au niveau des **reins** : c'est ce qu'on appelle la **néphropathie diabétique**. Cela entraîne une mauvaise filtration du sang ; certaines substances passent dans le sang alors qu'elles ne le devraient pas et d'autres substances ne sont pas correctement éliminées. Avec le temps, une **insuffisance rénale chronique** peut apparaître ;
- **Au niveau des nerfs des pieds et des jambes** : cela se traduit par une perte de sensibilité, des sensations douloureuses ou des fourmillements ;
- La **cicatrisation** des plaies et des blessures est ralentie.

Les **macro-angiopathies** diabétiques rassemblent les atteintes des gros vaisseaux sanguins. Elles s'expliquent par la formation de plaques d'athérome (dépôt de graisse) au niveau de la paroi des vaisseaux. Cela provoque un rétrécissement des artères et aussi une mauvaise oxygénation, appelée ischémie, qui endommage les tissus :

- Au niveau des **artères des membres inférieurs** : c'est ce qu'on appelle artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) qui se traduit par des douleurs à la marche ;
- Au niveau du **cœur et des artères coronaires** : c'est ce qu'on appelle la coronaropathie, qui se manifeste par des douleurs dans la poitrine (angine de

poitrine). Cela peut aller jusqu'au syndrome coronarien aigu (SCA) ou infarctus du myocarde (IDM) si une artère se bouche ;

- Au niveau du **cerveau et des artères cérébrales** qui peut conduire à un AVC (accident vasculaire cérébral) lorsqu'un morceau de plaque d'athérome se détache et bloque la circulation sanguine de la zone en question.

5. Prise en charge thérapeutique et non thérapeutique

Dans le cadre de cette thèse, seul le traitement du DT2 sera détaillé.

Le traitement du DT2 repose en première intention par une éducation thérapeutique qui vise à mettre en place des règles hygiéno-diététiques (équilibre alimentaire, activité physique régulière...). Le traitement médicamenteux est institué en seconde intention.

a) Les règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques sont un ensemble de mesures qui sont à la base de la prise en charge du diabète. Elles doivent être poursuivies tout au long de la maladie. Ces règles sont assez communes avec celles décrites lors de pathologies CV.

D'après les recommandations de la HAS, elles comprennent :

- Une restriction calorique et une réduction pondérale en cas de surpoids (si l'IMC (Indice de Masse Corporel) > 25 kg/ m² : elle doit être de 5 % à 15 % du poids, cela permet d'améliorer le contrôle glycémique ;
- Une activité physique régulière (30 min/j de marche) car elle diminue et stabilise la glycémie et la pression artérielle ;
- L'amélioration de l'équilibre nutritionnel (apports glucidiques répartis en 3 repas/jour, glucides complexes devant apporter la moitié de la ration calorique quotidienne, réduction des sucres dits « raffinés », de l'alcool, des fruits, des laitages ainsi qu'une augmentation des fibres alimentaires) ;
- Mise en place d'un sevrage tabagique car il majore le risque CV ;
- La correction d'une dyslipidémie par des mesures diététiques et/ou l'observance thérapeutique médicamenteuse ;
- La bonne observance du traitement d'une hypertension artérielle éventuelle car celle-ci majore les complications microvasculaires du diabète (1).

b) Les traitements médicamenteux

Ci-dessous sont listées les différentes familles de médicaments agissant contre le diabète (8).

Précisons d'abord les **antidiabétiques oraux** :

- **Biguanide** : plus précisément la metformine qui améliore l'utilisation cellulaire du glucose et inhibe la néoglucogenèse hépatique. C'est le traitement oral de première intention du DT2 (*Exemple : metformine*) ;
- **Sulfamides hypoglycémiants** : ils induisent une insulinosécrétion, donc une baisse de la glycémie (*Exemples : glibenclamide, gliclazide, glimépiride*) ;
- **Glinides** : il s'agit d'insulinosécréteurs non sulfamidés. Leur mécanisme d'action est proche de celui des sulfamides hypoglycémiants (*Exemple : Répaglinide*) ;
- **Inhibiteurs des alphaglucosidases** : ils vont diminuer la dégradation intestinale des glucides complexes (di-oligo et polysaccharides) en monosaccharides absorbables, réduisant donc l'absorption de ces derniers (*Exemple : acarbose*) ;
- **Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP4) ou gliptines** : ils stimulent la sécrétion d'insuline et diminuent la sécrétion de glucagon (*Exemples : sitagliptine, vildagliptine*) ;
- **Inhibiteurs du SGLT2 ou gliflozines** : C'est la classe que nous détaillerons par la suite. Ils inhibent le cotransporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2), protéine qui participe à la réabsorption du glucose par le tubule rénal proximal, ce qui augmente la glycosurie (*Exemples : dapagliflozine, empagliflozine*).

Il existe aussi des **anti-diabétiques injectables** :

- **Insulines** : ce sont des analogues de l'insuline humaine, on distingue les insulines d'action rapide, intermédiaire et lente ;
- **Analogues du glucagon-like peptide 1 (GLP 1), ou incrétinomimétiques** : ils vont augmenter la sécrétion d'insuline, ralentir la vidange gastrique et diminuer la sécrétion de glucagon (*Exemples : exénatide, liraglutide, sémaglutide, dulaglutide*).

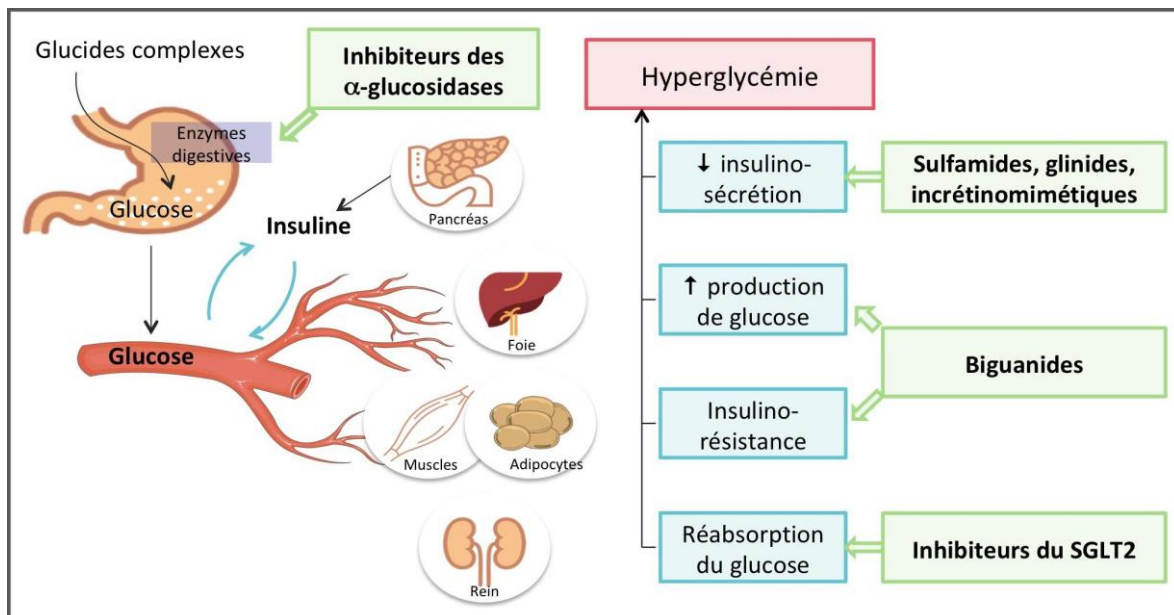


Figure 2 : Schéma représentant les différentes cibles des médicaments du DT2 (9)

La HAS a établi un algorithme qui synthétise les recommandations pour la prise en charge du DT2, cependant ce dernier ne prend pas en compte les i-SGLT2. En revanche, l'algorithme proposé par le VIDAL inclut cette dernière famille de médicaments pour le diabète et nous détaillerons par la suite sa place dans la prise en charge du diabète (cf. Annexe 1).

B. L'insuffisance cardiaque

1. Définition de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est l'incapacité du muscle cardiaque à assurer normalement la propulsion du sang dans l'organisme. Cela va provoquer un apport en oxygène et en nutriments insuffisants pour répondre aux besoins métaboliques des différents organes (10). La Société Européenne de Cardiologie ou l'ESC (European Society of Cardiology), dans ses recommandations publiées en 2021, indiquait que : “L'insuffisance cardiaque n'est pas un diagnostic pathologique unique, mais un **syndrome clinique composé de symptômes cardinaux** (par exemple, essoufflement, gonflement de la cheville et fatigue) qui peuvent être accompagnés de **signes** (par exemple, une pression veineuse jugulaire élevée, des râles crépitants pulmonaires et un œdème périphérique). Elle est due à une **anomalie structurelle et/ou fonctionnelle du cœur** qui se traduit par des pressions intracardiaques élevées et/ou un débit cardiaque insuffisant au repos et/ou à l'effort ” (11).

C'est une maladie qui apparaît progressivement à la suite de complications d'un problème cardiaque déjà existant comme par exemple :

- Une maladie coronarienne, parfois à la suite d'un infarctus du myocarde ;
- L'hypertension artérielle qui, sur le long terme, va fatiguer le cœur ;
- Des maladies valvulaires, des cardiomyopathies ou myocardites, des arythmies, des maladies congénitales...;
- La consommation de médicaments ou de substances toxiques (*Ex. : alcool*) ;
- ...

2. Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque

Selon l'ESC, l'insuffisance cardiaque chronique touche entre 1% et 2% de la population générale. La prévalence augmente avec l'âge : elle est d'environ 1 % chez les patients de moins de 55 ans et supérieure à 10 % chez les patients de 70 ans ou plus.

D'après les études réalisées par Santé Publique France, l'insuffisance cardiaque toucherait 2,3 % de la population française adulte, ce qui représente plus d'un million de personnes dont 10 % seraient des personnes de plus de 70 ans. En

France, chaque année, plus de 160 000 personnes sont hospitalisées pour une insuffisance cardiaque et plus de 70 000 décès sont associés à cette pathologie (12).

3. Rappels physiopathologiques

a) Fonctionnement d'un cœur sain

Situé au sein du thorax, entre les 2 poumons, le cœur est un organe musculaire creux appelé myocarde, de la grosseur d'un poing. Il est au centre du système cardiovasculaire (CV), auquel s'ajoutent les artères et les veines. Il a pour fonction de distribuer aux organes, via le sang, l'oxygène et les nutriments indispensables à leur vie, tout en éliminant leurs déchets (13).

Le cœur est composé de quatre parties, appelées les cavités. On distingue :

- Les deux cavités supérieures (du haut) : les oreillettes ;
- Les deux cavités inférieures (du bas) : les ventricules.

Le cycle cardiaque (*Figure 3*) se compose de différentes périodes :

- La diastole : phase dans laquelle le muscle cardiaque se détend, les oreillettes vont se remplir de manière passive (lettres a et f sur le schéma) par le biais des veines ;
- La systole qui est une phase de contraction : les oreillettes se contractent (b et g) pour envoyer le sang dans les ventricules (c et h) à travers les valves. Les ventricules vont ensuite se contracter (d et h) pour envoyer le sang dans les artères (e, i et j).

La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est le pourcentage de sang contenu dans le ventricule gauche qui est expulsé lors de la systole. C'est sur cette valeur que se base la principale classification de l'insuffisance cardiaque.

La valeur physiologique de la FEVG est d'environ 60%.

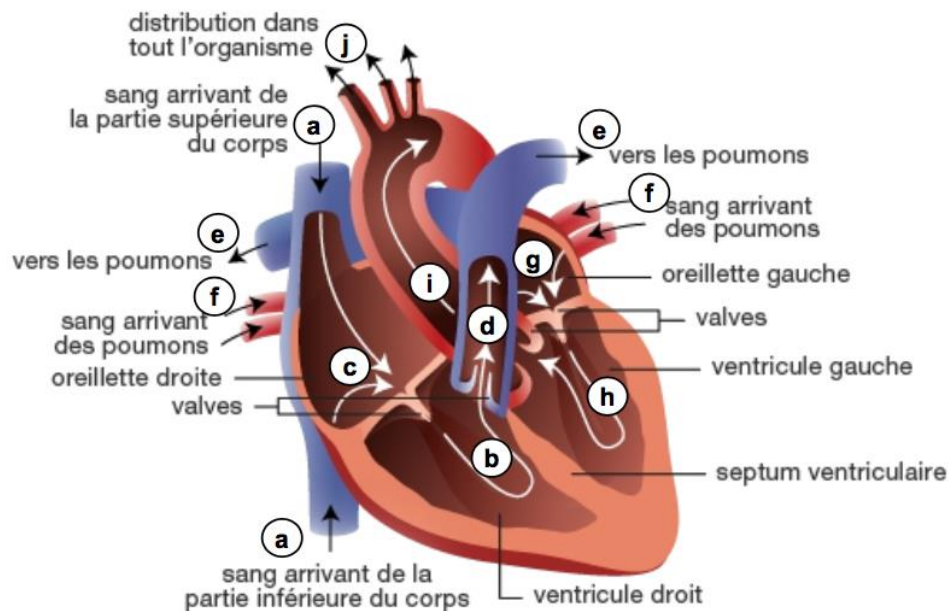


Figure 3 : Schéma du cœur et des étapes du cycle cardiaque (14)

b) L'insuffisance cardiaque

Lors d'une insuffisance cardiaque, c'est le ventricule qui va faire défaut. On distingue deux types d'insuffisance ventriculaire :

- **L'insuffisance ventriculaire gauche** : c'est la plus fréquente, elle va notamment entraîner des difficultés respiratoires (dyspnée) et une asthénie ;
- **L'insuffisance ventriculaire droite** : elle entraîne une rétention hydrosodée qui va engendrer des œdèmes périphériques.

La Société Européenne de Cardiologie a distingué 3 types d'insuffisance cardiaque chronique (ICC) en fonction de la valeur de la FEVG :

- **L'ICC à fraction d'éjection préservée** avec une FEVG ≥ 50 %. On parle aussi d'insuffisance cardiaque diastolique. Dans cette pathologie, le cœur a des difficultés à se remplir à chaque contraction mais il arrive à expulser suffisamment de sang. Elle représente environ 40 % des cas.
- **L'ICC à fraction d'éjection altérée / réduite avec une FEVG ≤ 40 %**. On parle aussi d'insuffisance cardiaque systolique. Elle représente environ 60 % des cas. Dans cette pathologie, le ventricule ne parvient pas à expulser assez de sang à chaque battement.

- **L'ICC à fraction d'éjection intermédiaire** avec une FEVG comprise en 41 et 49 %. Cette dernière, plus rare, représente moins de 1% des cas.

Les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont :

- **Une fatigue constante** : les muscles sont en manque d'oxygène et de nutriments ;
- **L'essoufflement ou dyspnée** : la pression du sang dans les vaisseaux pulmonaires augmente et le fonctionnement des poumons est diminué ;
Cette dyspnée se manifeste dans un premier temps à l'effort et quand la pathologie progresse, on constate ces symptômes au repos également. Parfois une toux y est associée ;
- **Un gain de poids et des œdèmes** au niveau des membres inférieurs ;
- **Une tachycardie réactionnelle** : Comme le cœur subit une perte de sa force de contraction, il s'adapte en accélérant les battements du cœur ;
- D'autres symptômes tels que des palpitations, une diminution de l'appétit, le besoin d'uriner fréquemment durant la nuit, une douleur au niveau du foie ;
- Chez les personnes très âgées, on retrouve parfois de la confusion, de la désorientation ou encore des chutes.

En plus de l'accélération du rythme cardiaque, le cœur s'adapte aussi en augmentant de volume (épaississement des parois ou dilatation des cavités cardiaques) ce qui contribue à une aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque chronique repose sur :

- Un examen clinique réalisé par le médecin traitant ou un cardiologue ;
- Un bilan clinique complet avec le dosage d'un peptide natriurétique (BNP ou NT-proBNP selon les laboratoires) qui sont des marqueurs d'atteinte du myocarde ;
- Un électrocardiogramme ;
- Une radiographie du thorax ;
- Une échographie du cœur (échocardiographie doppler) qui permet de visualiser la morphologie du cœur et de mesurer la FEVG ;
- D'autres examens peuvent être effectués : une épreuve d'effort (un examen cardiaque pendant un exercice physique d'intensité croissante), une imagerie par résonance magnétique (IRM), une coronarographie ...(10).

La sévérité clinique de l'IC est évaluée selon la classification de la *New York Heart Association* (NYHA) :

- Stade I : pas de limitation des activités physiques ni de dyspnée lors des activités de la vie courante ;
- Stade II : limitation modérée des activités physiques, gêne lors des activités importantes, pas de gêne au repos ;
- Stade III : limitation franche des activités physiques, gêne lors des activités même modérées de la vie courante, sans gêne de repos ;
- Stade IV : incapacité de réaliser la plupart des activités de la vie courante sans gêne, gêne au repos.

4. Complications

La principale complication de l'insuffisance cardiaque chronique est **une décompensation cardiaque autrement appelée insuffisance cardiaque aiguë**. C'est une urgence qui nécessite une hospitalisation du patient (13).

Les signes de la décompensation cardiaque sont :

- Un essoufflement plus marqué, notamment en position allongée ;
- Une prise de poids rapide (2-3 kilogrammes en une semaine) avec des œdèmes (signe du godet) ;
- Une tachycardie, des palpitations, des hypotensions...

5. Prise en charge thérapeutique et non thérapeutique

L'insuffisance cardiaque nécessite une prise en charge globale du patient, mais avant cela, il est nécessaire de traiter la cause de l'insuffisance cardiaque ainsi que les facteurs de risque CV associés.

Par la suite, les traitements proposés auront pour objectif de ralentir la progression de la maladie et réduire la mortalité ; en outre, ils permettront d'améliorer la qualité de vie du patient en tentant de soulager ses symptômes (essoufflement, fatigue, œdèmes, etc.). On essayera également de prévenir les épisodes de décompensation et de réduire le nombre d'hospitalisations pour décompensation cardiaque.

a) Les traitements médicamenteux

Les médicaments utilisés dans l'insuffisance cardiaque sont :

- **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)** : ils vont agir en inhibant la formation d'angiotensine. Ils vont notamment avoir un effet vasodilatateur et donc hypotenseur. (*Exemples : ramipril, périndopril, énalapril ...*) ;
- **Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II ou sartans)** : ils seront uniquement indiqués en cas de contre-indication aux IEC (*Exemples : candésartan, valsartan ...*) ;
- **L'association sacubitril et valsartan** : Cette association fixe contient un inhibiteur de la néprilysine à un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 ou sartan ;
- **Les bêta-bloquants (BB)** : ils vont notamment avoir un effet bradycardisant, hypotenseur et antiarythmique (*Exemples : Sotalol, bisoprolol, aténolol ...*) ;
- **Les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM)** : ce sont des diurétiques qui vont diminuer la tension artérielle et l'excès d'eau dans l'organisme (*Exemples : spironolactone, éplérénone...*) ;
- **Les inhibiteurs des SGLT2 ou gliflozines** (*Exemples : dapagliflozine, empagliflozine*) ;
- D'autres traitements plus spécifiques comme la digoxine, l'ivabradine ou les dérivés nitrés peuvent être envisagés (16).

Les traitements présentés ci-dessus permettent de prendre notamment en charge l'IC à FEVG réduite voire intermédiaire. Le traitement de l'IC à FEVG conservé consiste à contrôler la tension artérielle, la fréquence cardiaque et à prendre en charge des comorbidités. Néanmoins, aucune thérapeutique n'a montré de bénéfice pour diminuer la mortalité liée à celle-ci.

Les anciennes recommandations de la HAS en 2014 ou de l'ESC proposaient de prescrire en première intention un IEC (ou de l'association sacubitril/valsartan voir ARA2 en cas d'intolérance) associé à un bêtabloquant ajouté de manière progressive chez les patients stables. Après cela, d'autres classes comme les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM) et les i-SGLT2 devaient être introduites au fur et à mesure.

En 2021, l'ESC édite de nouvelles recommandations dans lesquelles des changements importants apparaissent. En effet, pour l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite, les gliflozines font leur entrée dans l'arsenal thérapeutique. De plus, il n'existe plus de progression dans l'utilisation des traitements (*Tableau 1*).

Désormais, quatre classes de médicaments sont recommandées en première intention : les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ou l'association sacubitril/valsartan), les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes et enfin les gliflozines car elles ont toutes démontré un bénéfice important sur la mortalité (17).

Dans certains cas particuliers, les spécialistes peuvent envisager d'utiliser un dispositif implantable pour traiter l'insuffisance cardiaque. Il en existe deux sortes :

- La thérapie de resynchronisation cardiaque (TRC ou en anglais CRT : Cardiac Resynchronization Therapy), aussi appelée stimulateur bi-ventriculaire ;
- Le défibrillateur cardiaque automatique implantable.

Tableau 1 : Synthèse du traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite (18)

Pour réduire la mortalité – pour tous les patients				
IEC/Sacubitril-Valsartan	BB	ARM	iSGLT2	
Pour réduire les hospitalisations/mortalité – au cas par cas				
Surcharge volumique				
Diurétiques				
RS avec BBG $\geq$ 150 ms		RS, BBG 130-149 ms ou QRS $\geq$ 150 ms sans BBG		
CRT-P/D		CRT-P/D		
Etiologie ischémique		Etiologie non ischémique		
DAI		DAI		
Fibrillation atriale	Fibrillation atriale		Coronaropathie	Carence martiale
Anticoagulation	Digoxine Ablation		Pontage	Carboxymaltose ferrique
Rétrécissement aortique	IM	RS, FC > 70 bpm	Race noire	Intolérance IEC
RVA chirurgical ou percutanée	Mitraclip	Ivabradine	Hydralazine Ou isosorbide	ARA2
En cas d'IC avancée et pour des patients sélectionnés				
Transplantation cardiaque	Assistance circulatoire en bridge à la transplantation ou inscription sur liste		Assistance circulatoire au long cours, en destination therapy	
Pour réduire les hospitalisations pour IC, améliorer la qualité de vie - pour tous les patients				
Réhabilitation à l'effort		Prise en charge multidisciplinaire		

Légende : ARM : Agoniste des Récepteurs aux Minéralocorticoïdes / ARA2 : Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine 2 / BB : Bêtabloquant / BBG : Bloc de Branche Gauche / CRT-P/D : thérapie de Resynchronisation Cardiaque avec Pacemaker/Défibrillateur / DAI : Défibrillateur Automatique Implantable / FC : Fréquence Cardiaque / IC-FER : Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Éjection Réduite / IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion / i-SGLT2 : Inhibiteur du transporteur de glucose sodium de type 2 / QRS : complexe QRS visible sur l'électrocardiogramme / RS : Rythme Sinusal / RVA : Remplacement Valve Aortique

b) Les règles hygiéno-diététiques

En complément des traitements médicamenteux, il faut encourager les patients à modifier leurs habitudes alimentaires et avoir une activité physique adaptée afin de lutter contre la sédentarité (15). On pourra notamment conseiller :

- Une restriction sodée entre 4 et 5 g/24 h ;
- Une limitation des aliments riches en sel (charcuteries, fromages, pain, conserves, etc.) et certains médicaments (formes effervescentes, etc.) ;
- Un régime méditerranéen en ayant soin d'équilibrer la balance calorique et de supplémenter si nécessaire ;
- Une suppression de toute consommation d'alcool et de tabac afin de réduire les facteurs de risque cardio-vasculaires ;
- Une mesure du poids notée au moins 1-2 fois/semaine chez les patients stables et au moins 2-3 fois/semaine chez les patients en stade III-IV de la NYHA afin de détecter toute décompensation cardiaque.

C. La maladie rénale chronique

1. Définition

La maladie rénale chronique désigne la diminution des fonctions rénales qui se traduit par une diminution de la capacité des reins à filtrer le sang de l'organisme. C'est une maladie à évolution lente et silencieuse avec des conséquences irréversibles (19).

D'après la définition donnée par la HAS (20), la maladie rénale chronique (MRC) est définie par la présence, pendant plus de 3 mois :

- De marqueurs d'atteinte rénale, tels que :
 - Une albuminurie ou une protéinurie, normalement nulle dans les urines
 - Une hématurie : GR > 10/mm³ ou 10 000/ml
 - Une leucocyturie : GB > 10/mm³ ou 10 000/ml
 - Des anomalies morphologiques à l'échographie rénale : taille et forme des reins, asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petite taille ou gros reins polykystiques...
- Et/ou d'une insuffisance rénale chronique (IRC°) qui est définie par une diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieure à 60 ml/min/1,73 m² ;
- Un débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/1,73 m². Ce débit est estimé à l'aide d'une équation élaborée par la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) qui prend en compte la créatininémie.

Le tableau suivant (*Tableau 2*) décrit la classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique en fonction du niveau de la filtration rénale (DFG).

Tableau 2 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique (20)

Stade	DFG estimé (ml/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec filtration normale ou augmentée
2	60-89	Maladie rénale chronique* avec filtration légèrement diminuée
3A	45-59	Insuffisance rénale chronique modérée de grade A
3B	30-44	Insuffisance rénale chronique modérée de grade B
4	15-29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* avec marque d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie ou anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.

2. Rappels physiopathologiques

a) Anatomie et fonctions des reins

Les reins, au nombre de deux, sont des organes vitaux qui font partie de l'appareil urinaire. Ils se situent dans l'abdomen, de chaque côté de la colonne vertébrale, à hauteur des dernières côtes. Chaque rein pèse environ 160 g et a la forme d'un haricot de 12 centimètres de long sur 6 cm de large.

Les reins possèdent différentes fonctions :

- Filtrer le sang afin d'éliminer les déchets produits par l'organisme (tels que l'urée, l'acide urique, la créatinine, les résidus des médicaments...), dont l'accumulation serait toxique pour l'organisme, dans l'urine ;
- Maintenir constante la composition du sang (quantité d'eau, de sel, de potassium...) en ne gardant que les substances utiles au bon fonctionnement de l'organisme ;
- Maintenir la pression artérielle ;
- Transformer la vitamine D qui permet l'absorption du calcium alimentaire par l'intestin et sa fixation sur l'os ;
- Produire une substance appelée érythropoïétine, qui stimule la production des globules rouges.

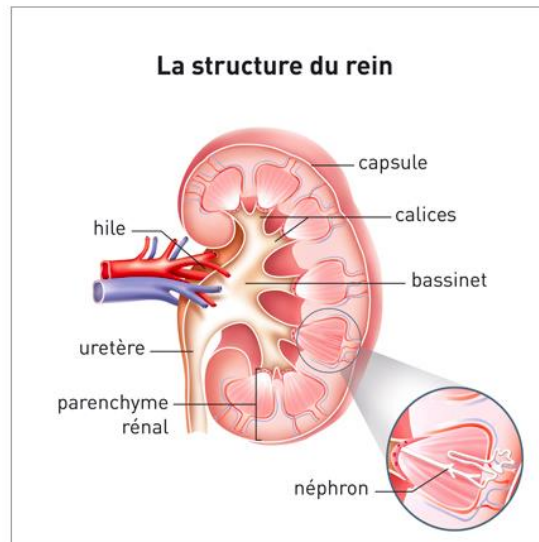


Figure 4 Schéma de la structure du rein (21)

Le rein est structuré en plusieurs parties (*Figure 4*) :

- La capsule : c'est l'enveloppe externe qui protège le rein ;
- Le parenchyme rénal : cette partie contient les néphrons, unités fonctionnelles du rein qui permettent la filtration du sang ainsi que la production de l'urine. Le parenchyme comporte deux parties : la médulla au centre et le cortex rénal en périphérie ;
- Les calices et le bassinets : ce sont les cavités où est collectée l'urine ;
- L'uretère : c'est cette structure qui va permettre l'écoulement de l'urine.

b) L'anatomie du néphron

Chaque rein comporte environ 1 million de néphrons. Le néphron, unité fonctionnelle du rein, se divise en plusieurs parties (*Figure 5*) :

- **Le glomérule** avec sa capsule glomérulaire (capsule de Malpighi), situé dans le cortex rénal qui va élaborer l'urine primitive par filtration du sang contenu dans le peloton de capillaire qui l'entoure ;
- **Le tube urinifère**, qui se situe à la fois dans le cortex et la médulla, élabore l'urine définitive à partir de l'urine primitive. Il est divisé en 4 segments :
 - **Le tube contourné proximal** ;
 - L'anse de Henlé ;
 - Le tube contourné distal ;
 - Le tube collecteur (finissant le tube distal).

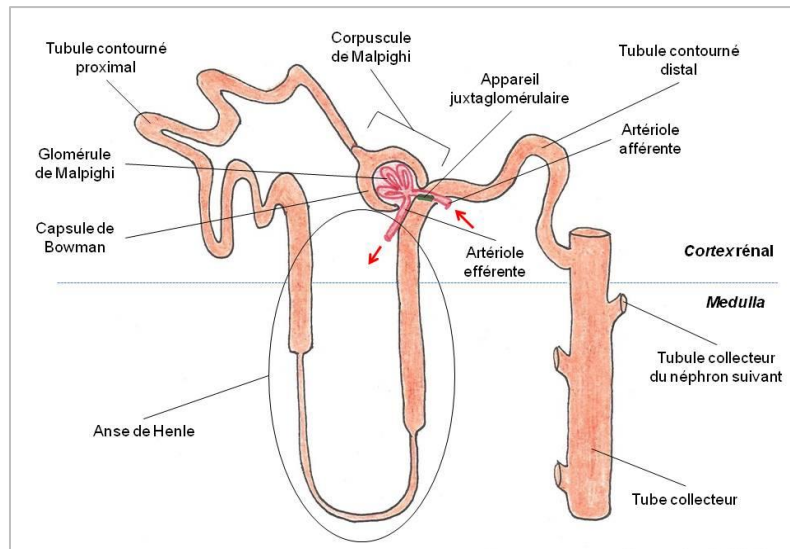


Figure 5 : Schéma du néphron (22)

3. Epidémiologie

La maladie rénale chronique étant une maladie silencieuse dont le dépistage est insuffisant, il est compliqué d'évaluer le pourcentage de la population atteinte. Par ailleurs, la découverte de la maladie ne se fait parfois qu'à un stade avancé de celle-ci.

Certaines études ont estimé que **7 à 10 %** de la population française souffrirait d'une atteinte rénale. La maladie rénale chronique touche actuellement près d'une personne sur dix en France, soit environ **5,7 millions de personnes**.

Des chiffres ont pu être établis concernant l'insuffisance rénale chronique terminale grâce au Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) qui répertorie les patients pris en charge par dialyse ou transplantés. En France, en 2020, 91 875 personnes étaient en insuffisance rénale chronique terminale (avec 11 437 nouveaux patients en 2019) dont 55 % étaient traités par dialyse et 45 % avaient reçu une greffe (20).

4. Complications

La principale complication de la maladie rénale chronique est l'insuffisance rénale chronique. L'insuffisance rénale chronique peut évoluer vers **l'insuffisance rénale terminale** qui est la perte totale de la fonction rénale : à ce stade, une prise en charge par la dialyse (épuration extra-rénale) ou par une greffe de rein est nécessaire. L'insuffisance rénale terminale peut conduire au décès du patient.

5. Prise en charge thérapeutique et non thérapeutique

Le traitement de la maladie rénale chronique sera tout d'abord de prendre en charge la pathologie à l'origine de cette maladie rénale. Parmi les origines de l'insuffisance rénale, on retrouve notamment l'hypertension artérielle ou encore le diabète...

L'objectif de la prise en charge sera de protéger les reins afin de ralentir l'évolution de la MRC vers l'insuffisance rénale terminale.

Pour cela, les recommandations sont (20,23) :

- Un **contrôle de la pression artérielle** qui doit être strictement inférieure à 140/90 mmHg (voire 130/80 pour les personnes ayant une protéinurie importante) : elle se fera à l'aide d'anti-hypertenseurs comme les **IEC** ou les **ARA2**. Ces deux classes de médicaments sont à utiliser en première intention car elles permettent de ralentir la vitesse de détérioration de la fonction rénale au cours d'une IRC. On pourra conseiller au patient une automesure de la tension artérielle ;
- La contrôle des facteurs de risques cardio-vasculaires (anomalies lipidiques, contrôle glycémique, arrêt du tabac, sédentarité...) ;
- Une information au patient devra être donnée concernant la **néphrotoxicité** de certains médicaments comme les AINS ... ;
- En plus d'un calendrier vaccinal à jour, la **vaccination** contre la grippe saisonnière, le pneumocoque, la COVID-19 sera recommandée.
- Un traitement par i-SGLT2 pourra être envisagé dans certains cas, en ajout du traitement standard. Nous détaillerons cette option thérapeutique par la suite.

Il est aussi important de prendre en charge les complications de la maladie rénale chronique (23) :

- La capacité d'épuration du rein diminue. Cela va provoquer :
 - Une **accumulation de déchets du métabolisme (acide urique, urée, créatinine, etc.)** dans le sang qui peuvent entraîner des nausées, des vomissements et une perte d'appétit. De plus, la présence dans le sang de quantités anormalement élevées d'acides issus du métabolisme perturbe le pH sanguin (« acidose ») et peut entraîner des troubles neurologiques, voire un coma ;
 - Une **accumulation de l'eau** dans les tissus qui provoque des gonflements (œdèmes), voire une accumulation d'eau dans les poumons (« œdème aigu du poumon ») qui peut être à l'origine d'une asphyxie mortelle ;
- **Des déséquilibres au niveau des éléments minéraux** présents dans le sang tels que le sodium, le potassium, le phosphore et le calcium en particulier peuvent apparaître. Ces déséquilibres peuvent avoir des conséquences importantes comme des troubles du rythme cardiaque en cas d'hyperkaliémie. Une perte anormalement élevée de calcium (hypocalcémie), associée à un excès de phosphore (hyperphosphorémie), peut être à l'origine d'une fragilité osseuse (ostéoporose), voire de troubles CV. On va donc ajouter des traitements correcteurs afin de maintenir l'équilibre hydroélectrique et phosphocalcique ;
- La perte de la capacité de sécrétion d'hormones telles que :
 - L'**érythropoïétine** qui stimule la production de globules rouges par la moelle osseuse. Une **anémie** s'installe, responsable de fatigue et d'essoufflement. Le traitement se fera par une supplémentation en fer par voie orale ou injectable en fonction de l'importance de l'anémie. En cas d'échec de ce premier traitement, on pourra utiliser des Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) ;
 - La rénine : cela peut provoquer ou aggraver l'**hypertension artérielle** (ou l'aggravation d'une hypertension préexistante) et augmenter le

risque de **maladies et d'accidents CV** (angine de poitrine, AVC ou infarctus du myocarde, par exemple) ;

- De plus, les reins jouent également un rôle dans le métabolisme de la vitamine D. La perte de cette capacité peut aggraver la **fragilisation des os**.

Partie II :

Les inhibiteurs de SGLT2 : de leur
découverte à leur place dans la
thérapeutique

Introduction

Malgré l'important arsenal thérapeutique disponible pour le traitement du diabète, des limites aux traitements apparaissent telles que :

- Une baisse insuffisante de la glycémie ;
- Une diminution de l'efficacité des traitements au long cours ;
- Des effets indésirables (hypoglycémie, nausées, diarrhées, prise de poids...).

Le contrôle glycémique peut être parfois difficile à atteindre malgré la combinaison des différents traitements, c'est pourquoi il est important de développer des thérapeutiques avec de nouveaux modes d'action. Les traitements utilisés jusqu'alors ciblaient le foie, le pancréas, l'intestin, le tissu adipeux et le muscle squelettique mais aucun ne ciblait le rein alors que ce dernier joue un rôle important dans l'homéostasie du glucose.

A. Rôle du rein dans la régulation de la glycémie

1. Homéostasie glucidique rénale

Le rein joue un rôle important dans l'homéostasie glucidique en période post-absorptive (après un jeûne de plus de 12h) ainsi qu'en période postprandiale.

- Le **cortex rénal** va jouer un rôle dans la néoglucogenèse afin de produire du glucose nécessaire à l'organisme en complément de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse hépatique ;
- Pour couvrir ses besoins énergétiques, la **médulla rénale** va utiliser la plus grande partie du glucose capté par les reins car elle n'a pas la capacité de métaboliser les substrats oxydatifs tels que les acides gras comme le fait le cortex rénal ;
- Enfin, le glucose plasmatique qui est filtré librement au niveau du **glomérule rénal** va être totalement réabsorbé (plus de 99% du glucose plasmatique) au niveau des tubules contournés proximaux. Cette réabsorption du glucose est cruciale pour assurer les besoins énergétiques de l'organisme.

2. La réabsorption tubulaire du glucose

On estime que chez un sujet sain, les glomérules rénaux peuvent filtrer et ensuite réabsorber jusqu'à 180 grammes par jour de glucose, ce qui permet d'avoir des urines finales quasi dépourvues de glucose (24).

La réabsorption tubulaire du glucose se réalise au niveau du tubule contourné proximal (TCP) du glomérule et va se faire de manière active. C'est dans le segment S1 du tubule proximal que 90% du glucose va être réabsorbé. Les 10 % restants seront eux réabsorbés au niveau du segment S3 du tubule proximal. Cette réabsorption est possible grâce à l'aide de protéines qui vont transporter le glucose :

- Les co-transporteurs SGLT qui sont présents au niveau de la bordure en brosse de l'épithélium ;
- Les transporteurs GLUT qui permettent une diffusion facilitée au niveau de la membrane basolatérale de l'épithélium.

Les co-transporteurs SGLT présents dans le rein sont des protéines qui vont transporter à la fois du glucose et du sodium dans la même direction, à savoir de la lumière tubulaire (urine) vers l'intérieur de la cellule du TCP.

On distingue 2 types de co-transporteurs SGLT :

- Le SGLT de type 1 (SGLT1) : c'est un transporteur de forte affinité avec une faible capacité de transport. Il est aussi présent au niveau du tube digestif et du cœur. On le retrouve au niveau du segment S2/S3 du TCP ;
- Le SGLT de type 2 (SGLT2) : c'est un transporteur de faible affinité et de forte capacité de transport. Il est uniquement présent au niveau du rein et plus précisément dans le segment S1 du tubule proximal. On comprend ainsi que le co-transporteur SGLT2 joue un rôle clé dans la réabsorption rénale du glucose car elle est, pour rappel, de 90% dans ce segment.

Le transport d'une molécule de glucose via les transporteurs SGLT1 et 2 va se faire en même temps que le transport de deux molécules de sodium depuis la lumière tubulaire, vers l'intérieur de la cellule tubulaire. Cette réabsorption du glucose est permise grâce à une concentration intracellulaire basse en sodium qui est maintenue grâce à la pompe Na^+/K^+ ATPase présente sur la membrane basolatérale de la cellule du TCP

Le glucose intracellulaire réabsorbé va ensuite diffuser de manière passive dans le sang (capillaire péri-tubulaire, *Figure 6*) via le transporteur GLUT2 localisé le long des segments S1 et S2 du TP, et GLUT1 situé au niveau du segment S3.

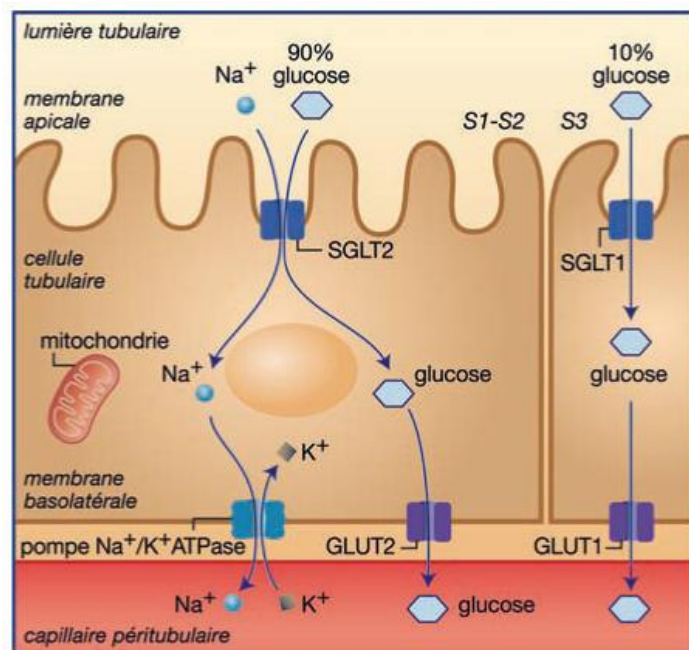


Figure 6 : Mécanisme de la réabsorption tubulaire du glucose (24)

3. Pathologies ayant une influence sur la réabsorption du glucose au niveau du TCP

a) Mutation des gènes SGLT

Chez l'homme, des mutations codant le gène SGLT1 entraînent une malabsorption digestive du glucose et du galactose provoquant des symptômes tels que de la diarrhée avec une glycosurie faible ou nulle.

A l'inverse, des mutations du gène codant SGLT2 ont pour conséquence une **glycosurie rénale familiale** chez des patients normo-glycémiques avec une fonction rénale conservée et sans effets indésirables sur le long terme. Ceci démontre que c'est principalement le co-transporteur SGLT2 qui joue un rôle dans la réabsorption tubulaire du glucose (25).

b) Seuil de réabsorption du glucose

La quantité de glucose filtré au niveau rénal augmente avec la glycémie. Cependant, la réabsorption rénale du glucose par SGLT1 et 2 a ses limites. Un seuil a été observé à partir duquel la capacité maximale de réabsorption tubulaire du glucose est atteinte. En effet, lorsque la glycémie plasmatique dépasse 1,8 g/L, l'excès de glucose est excrété dans les urines, c'est ce qu'on appelle la glycosurie (*Figure 7*).

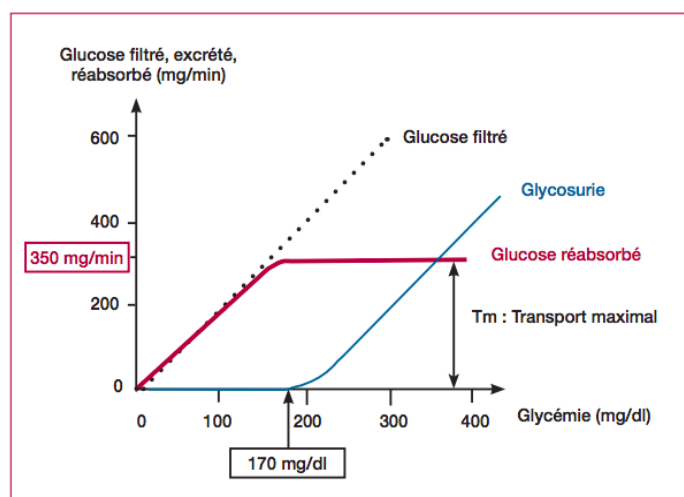


Figure 7 : Excrétion urinaire du glucose chez le sujet non diabétique (26)

Des études ont montré que, chez le diabétique, cette réabsorption tubulaire du glucose est augmentée, ce qui contribue à aggraver le diabète. En effet, chez des patients souffrant d'un DT2, le seuil rénal de réabsorption du glucose est plus élevé et se situe autour de 2,20 g/L (*Figure 8*). Cela s'explique par une augmentation de l'expression du gène de SGLT2 (27,28).

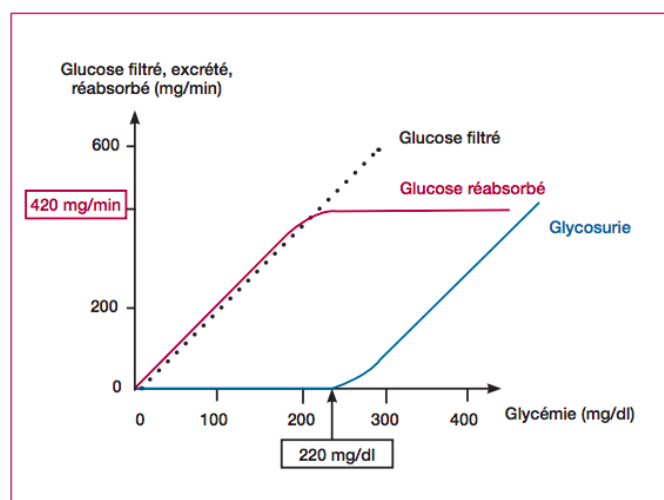


Figure 8 : Excrétion urinaire du glucose chez le sujet diabétique de type 2 (26)

B. Pharmacodynamie des inhibiteurs de SGLT2

1. Découverte de la phloridzine : ancêtre des inhibiteurs de SGLT2

La Phloridzine (phlorizin en anglais) est une molécule connue depuis le XIX^e siècle. Elle a été isolée de l'écorce des racines de pommier. Au moment de sa découverte, elle a d'abord été considérée comme un antipyrétique et un anti-infectieux. Les travaux menés par la suite ont montré qu'elle avait un effet sur la glycosurie et ceci de manière indépendante du pancréas, du foie et du système nerveux (29).

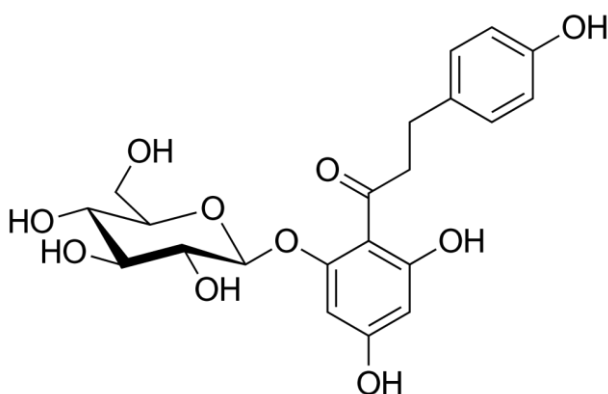


Figure 9 : Structure chimique de la phloridzine (30)

Ce n'est que vers les années 1990 que le mécanisme de cette molécule a été élucidé avec l'identification des récepteurs SGLT (31).

Les propriétés de la phloridzine sont :

- La diminution de la réabsorption rénale du glucose : elle induit une glycosurie ;
- La diminution de la réabsorption intestinale du glucose : elle induit une hypoglycémie ;
- L'augmentation de la sensibilité à l'insuline chez le diabétique, ainsi qu'une hypoglycémie chez l'animal.

Cette molécule étant un inhibiteur non sélectif des cotransporteurs sodium/glucose, un certain nombre de troubles digestifs ont été observés. Elle possède également une mauvaise absorption intestinale ainsi qu'un métabolisme trop rapide et n'a donc pas été développée comme médicament. Par ailleurs, on sait maintenant qu'on retrouve cette molécule dans l'écorce des rosacées (pommier, poirier, cerisier, prunier).

Par la suite, des inhibiteurs SGLT2 sélectifs ont donc été développés. Lors du développement de ces différentes molécules, les résultats expérimentaux ont confirmé l'approche théorique : ces médicaments provoquaient une glycosurie et une diminution de la glycémie sans hypoglycémies chez l'animal diabétique, y compris chez l'animal insulino-dépendant.

Les i-SGLT2 développés ont pour structure commune un C-glucoside auquel est attaché un groupe aromatique en position β au niveau du carbone anomérique. Cette structure permet une résistance face aux bêta-glycosidases gastro-intestinales. Cependant, ces molécules se distinguent par leurs profils de sélectivité pour les récepteurs SGLT2 et SGLT1 : l'empagliflozine a le plus haut degré de sélectivité pour SGLT2 ($\approx 2\,500$ fois), suivie par l'ertugliflozine ($\approx 2\,000$ fois) et la dapagliflozine ($\approx 1\,200$ fois), loin devant la canagliflozine (≈ 250 fois) (32).

2. Pharmacodynamie des inhibiteurs de SGLT2

a) Action glycosurique

Les i-SGLT2 inhibent de façon compétitive, sélective et puissante, le cotransporteur rénal sodium / glucose de type 2 au niveau du TCP. Cela va avoir pour impact une réduction de la réabsorption tubulaire du glucose. Le glucose ne sera donc pas réabsorbé mais éliminé dans les urines, c'est ce qu'on nomme la glycosurie. Grâce aux i-SGLT2, le seuil de réabsorption rénale du glucose, normalement situé vers 1,8 g/L, est abaissé à environ 0,80 g/L (33) (*Figure 10*).

La glycosurie induite par l'inhibition des co-transporteurs SGLT2 est de l'ordre de 50 à 100 g/24 h, soit une perte énergétique importante qui représente 15 à 30 % de la ration en hydrates de carbone chez un homme, et de 20 à 45 % chez une femme, pour une ration glucidique couvrant la moitié des besoins énergétiques (34).

Les i-SGLT2 diminuent la glycémie via un mécanisme d'action indépendant de la sécrétion résiduelle d'insuline, donc agissent malgré la diminution de la fonction des cellules bêta du pancréas et du degré de l'insulino-résistance. Le risque de perte de puissance de ces médicaments avec le temps est donc par conséquent réduit.

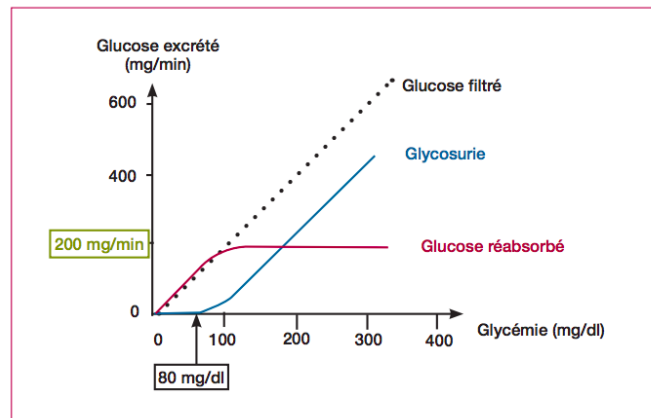


Figure 10 : Excrétion urinaire du glucose chez le sujet diabétique de type 2 traité par un inhibiteur de SGLT2 (26)

b) Diminution de la glycémie et de l'HbA1c

En diminuant la réabsorption rénale du glucose et en facilitant son excrétion urinaire, les i-SGLT2 vont permettre une diminution de la glycémie à jeun et postprandiale.

L'effet hypoglycémiant induit par les i-SGLT2 est totalement indépendant de la sécrétion et de l'action de l'insuline ce qui permet une action de ces médicaments à tous les stades de la maladie.

Les études ont montré une baisse quasi immédiate de la glycémie dès le début de traitement et qui se maintient dans le temps.

En fonction des médicaments, de leur posologie et de leur utilisation en monothérapie/bithérapie ou trithérapie, il a été observé des variations de glycémies moyennes de :

- **-1,14 mmol/l [-20,5 mg/dl]** pour l'empagliflozine 10 mg et de **-1,29 mmol/l [-23,2 mg/dl]** pour l'empagliflozine 25 mg, par rapport au placebo (0,41 mmol/l [7,4 mg/dl]) (35).
- **-1,90 à -1,20 mmol/l [-34,2 à -21,7 mg/dl]** pour la dapagliflozine par rapport au placebo (-0,33 à 0,21 mmol/l [-6,0 à 3,8 mg/dl]) (36).

De manière générale, la baisse d'HbA1c se situe entre 0.5 à 0.9% par rapport au placebo, quelles que soient les modalités de prescription des gliflozines : en monothérapie, en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.

De plus, la diminution de l'HbA1c est d'autant plus significative si celle-ci était importante au départ (37).

Les tableaux ci-dessous (*Tableau 3 & 4*), issus du RCP de Forxiga®, montrent les résultats de variations de l'HbA1c pour les personnes ayant reçu un traitement par dapagliflozine (Forxiga®) ou par empagliflozine (Jardiance®) par rapport à la valeur initiale.

Tableau 3 : Récapitulatif des variations par rapport à la valeur initiale de l'HbA1c (Monographie de Forxiga® 10 mg) (36)

	Placebo	Forxiga® 10 mg
En monothérapie	-0,23	-0,89
En association + metformine	-0,30	-0,84
En association + sitagliptine	0,04	-0,45
En association + glimépiride	-0,13	-0,82
En association + Sulfamide hypoglycémiant + metformine	-0,17	-0,86
En association + l'insuline (seule ou avec un hypoglycémiant oral)	-0,30	-0,90

Tableau 4 : Récapitulatif des variations par rapport à la valeur initiale de l'HbA1c (Monographie de Jardiance®) (35)

	Placebo	Jardiance® 10 mg	Jardiance® 25 mg
En monothérapie	0,08	-0,66	-0,78
En association + metformine	-0,13	-0,70	-0,77
En association metformine + sulfamide hypoglycémiant	-0,17	-0,82	-0,77
En association + metformine + linagliptine	0,14	-0,65	-0,56
En association + l'insuline +/- metformine	-0,50 (semaine 18) -0,81 (semaine 52)	-0,94 (semaine 18) -1,18 (semaine 52)	-1,02 (semaine 18) -1,27 (semaine 52)
En association + l'insuline basale +/- metformine ou sulfamide hypoglycémiant	-0,01 (semaine 18) -0,02 (semaine 78)	-0,57 (semaine 18) -0,48 (semaine 78)	-0,71 (semaine 18) -0,64 (semaine 78)

c) Diminution du poids et réduction calorique

Les différentes méta-analyses s'accordent sur une baisse de 2 à 3 kg en moyenne et pouvant aller jusqu'à 4 kg. Cette diminution pondérale est plus ou moins marquée selon que les i-SGLT2 sont associés à d'autres molécules connues pour favoriser la prise de poids (27).

La perte de poids est d'abord due à une perte hydrique provoquée par l'effet diurétique du médicament. Cependant, après un certain temps, une perte calorique est visible car le glucose excrété par les urines représente 200 à 400 kcal / jour (4 kcal par gramme de glucose « uriné »). Cela entraîne donc une perte de poids avec une diminution de la masse grasseuse essentiellement et non du tissu maigre ou une perte hydrique (38).

Les études laissent penser que la perte pondérale aurait été plus importante au vu du mécanisme d'action. Cependant, on a observé une augmentation des apports alimentaires pour compenser la glycosurie (27).

d) Baisse de l'uricémie

Une diminution de l'uricémie est visible chez les patients traités par les i-SGLT2. Ce constat s'explique par une augmentation de l'élimination urinaire de l'acide urique. C'est un effet de classe de cette famille de médicaments.

Dans une méta-analyse publiée en 2018 regroupant 62 essais contrôlés randomisés impliquant 34 941 patients, il a été estimé que l'action des i-SGLT2 chez des patients atteints de DT2 a permis une diminution de l'acide urique allant de 17,4 à 45,8 $\mu\text{mol/L}$ (39).

e) Diminution de la pression artérielle

L'excrétion urinaire du glucose induite par les i-SGLT2 entraîne une **natriurèse** (car les SGLT2 sont des cotransporteurs sodium/glucose) ainsi qu'une **diurèse osmotique**. On observe alors une augmentation du volume urinaire, une diminution de la volémie mais également une augmentation de l'hématocrite. Cela conduit à une diminution de la pression artérielle.

Sous i-SGLT2, la diminution moyenne de la pression artérielle systolique est de 4 mmHg et celle de la pression artérielle diastolique de 1,6 mmHg sans augmentation de la fréquence cardiaque (34).

f) Amélioration du pronostic cardiovasculaire

Suite aux doutes émis quant aux effets CV néfastes des glitazones, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a exigé en 2008, pour tous les nouveaux antidiabétiques, des études de sécurité cardiovasculaire avec pour critère principal le MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) qui consiste à évaluer le délai de survenue du premier événement du critère composite « décès CV, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique » (40).

Les résultats des études EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, évaluant les effets CV, respectivement, de l'empagliflozine, de la canagliflozine et de la dapagliflozine ont apporté des résultats inédits jusqu'alors, démontrant une sécurité CV ainsi qu'une supériorité par rapport au placebo. Les i-SGLT2 ont été, avec certains analogues du GLP 1, parmi les premiers médicaments du diabète à démontrer un effet cardioprotecteur. En comparaison, les inhibiteurs de la DPP4 ont démontré une neutralité CV sans supériorité sur les traitements antérieurs du DT2. Pour certains analogues du GLP 1 (liraglutide, sémaglutide, albiglutide, dulaglutide), une protection CV a été démontrée chez des patients principalement en prévention secondaire sauf pour l'exénatide et le lixisénatide. Pour les i-SGLT2, il s'agit d'un effet de classe démontré par toutes les études (41).

Ceci est d'autant plus inédit que les i-SGLT2 :

- **Diminuent les hospitalisations** pour l'IC d'environ 30% ainsi que la dégradation de la fonction rénale qu'il existe ou non préalablement une maladie CV athéromateuse ou une IC ;
- **Diminuent la mortalité CV et la mortalité globale** chez les patients DT2 en prévention CV secondaire.

Cependant, ils ne diminuent pas les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (41,42).

Tableau 5 : Résumé des résultats CV dans les études ayant testé un inhibiteur des SGLT2. Les résultats sont exprimés par le Hazard Ratio (HR) versus placebo [avec intervalle de confiance à 95 %] (43)

Études	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE-TIMI 58
Suivi (années)	3,1	3,6	4,2
Patients (n)	4 687 vs 2 333	5 795 vs 4 247	8 582 vs 8 578
Prévention CV secondaire versus primaire (%)	> 99 vs < 1	65 vs 35	40 vs 60
HbA _{1c} moyenne (%)	8,1	8,2	8,3
Inhibiteur des SGLT2	Empagliflozine 10 ou 25 mg	Canagliflozine 100-300 mg	Dapagliflozine 10 mg
Critère CV composite	0,86 [0,74-0,99] $p < 0,001$	0,86 [0,75-0,97] $p = 0,02$	0,93 [0,84-1,03] $p = 0,17$ (**)
Infarctus du myocarde	0,87 [0,70-1,09] $p = 0,23$	0,85 [0,69-1,05] $p = \text{NT}$	0,89 [0,77-1,01] $p = \text{NT}$
AVC	1,18 [0,89-1,56] $p = 0,26$	0,87 [0,69-1,09] $p = \text{NT}$	1,01 [0,84-1,21] $p = \text{NT}$
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,65 [0,50-0,85] $p = 0,002$	0,78 [0,67-0,91] $p = \text{NT}$ (*)	0,73 [0,61-0,88] $p = \text{NT}$
Mortalité CV	0,62 [0,49-0,77] $p < 0,001$	0,87 [0,72-1,06] $p = \text{NT}$	0,98 [0,82-1,17] $p = \text{NT}$
Mortalité globale	0,68 [0,57-0,82] $p < 0,001$	0,87 [0,74-1,01] $p = 0,24$	0,93 [0,82-1,04] $p = \text{NT}$

(*) Combiné à la mortalité CV.

(**) Autre critère primaire pré-spécifié : mortalité CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR = 0,83 [intervalles de confiance à 95 % : 0,73-0,95] ; $p = 0,005$).

AVC : accident vasculaire cérébral ; CV : cardiovasculaire ; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée ; NT : non testé compte tenu de la séquence hiérarchique pré-spécifiée (positionné après la mortalité totale, non significative).

g) Ralentissement de la progression de l'atteinte rénale

Lors des études de sécurité CV réalisées pour démontrer l'absence de toxicité cardiaque de ces antidiabétiques, il a pu également être observé qu'un effet néphroprotecteur existait avec les i-SGLT2. La population incluse dans ces études n'était pas à haut risque d'événement rénal car beaucoup de patients avaient un DFG > 60 ml/min et une normo-albuminurie. Les tableaux suivants (*Tableau 6 & 7*) montrent les différents résultats de ces premières études (44).

Ces études ont évalué l'apparition ou la progression d'une néphropathie en fonction de différents critères (44) :

- L'étude EMPAREG-OUTCOMES avait pour critère l'apparition ou la progression d'une néphropathie en se basant sur :
 - L'apparition d'une macro-albuminurie,
 - Un doublement de la créatininémie avec un DFG $\leq$ 45 ml/min (signe d'atteinte rénale),
 - La mise en dialyse ou la mortalité de cause rénale).

Ce critère a diminué de 39% pour les patients sous i-SGLT2 avec un doublement de créatinine diminué de 44 % et la mise en dialyse diminuée de 55% bien qu'il n'ait été nécessaire que rarement ;

- Pour l'étude CANVAS, le critère principal prenait en compte la réduction de 40 % de du DFG estimé ainsi que la mise en dialyse ou la transplantation ou le décès de cause rénale. La canagliflozine était associée à une **diminution significative de 40 % de l'atteinte rénale** ;
- Dans l'étude DECLARE-TIMI 58, le critère principal prenait en compte la réduction de 40 % du DFG estimé (eDGF) (en deçà de 60 mL/min/1,73 m²), l'apparition d'une insuffisance rénale terminale ou le décès de cause rénale. Ici, il est estimé que **l'atteinte rénale a diminué de 24% avec le traitement par dapagliflozine**.

La réduction de ce risque se retrouvait tant chez les patients en prévention CV primaire que secondaire, et quel que soit le degré d'atteinte rénale à l'inclusion.

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques des patients dans les trois études princeps (cœur-rein) inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (SGLT2) versus placebo (44)

	EMPA-REG OUTCOME Empagliflozine 10-25 mg/j	CANVAS Canagliflozine 100-300 mg/j	DECLARE-TIMI 58 Dapagliflozine 10 mg/j
<i>n</i>	7020	10 142	17 160
Âge (années) ¹	67	63	64
Durée d'étude (années) ¹	2,6	2,4	4,2
Antécédents cardiovasculaires (%)	99	65,6	40,6
eGFR (mL/min/1,73 m ²) ¹	74	76,5	85
eGFR < 60 mL/min/1,73 m ² (%)	25	20	7
Albuminurie (mg/g de créatinine) ¹	18	12,3	13
Microalbuminurie (%)	28,7	22,6	23,9
Macroalbuminurie (%)	11,0	7,6	7,0

eGFR : débit de filtration glomérulaire estimé.

¹Moyenne ou médiane.

Tableau 7 : Évolution du risque rénal sous gliflozines (versus placebo) chez le diabétique de type 2 avec débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) > 70 mL/min/1,73 m² (moyenne) (44)

	EMPA-REG OUTCOME Empagliflozine 10-25 mg	CANVAS Canagliflozine 100-300 mg	DECLARE-TIMI 58 Dapagliflozine 10 mg
Critère composite	HR = 0,61 [−39 %] ¹⁺	HR = 0,60 [−40 %] ²	HR = 0,76 [−24 %] ³
Doublement créatinine sérique	HR = 0,56 [−44 %] ⁺	NR	NR
Dialyse/transplantation	HR = 0,45 [−55 %] ⁺	NR	NR
Albuminurie			
Microalbuminurie (incident)	HR = 0,95 [−5 %] ⁺⁺	NR	NR
Progression de la (macro)albuminurie	HR = 0,62 [−38 %] ⁺	HR = 0,73 [−27 %]	NR
Régression de la (macro)albuminurie	–	HR = 1,70 [+70 %]	NR
Δ eGFR en fin d'étude gliflozine-placebo (mL/min/1,73 m ²)	4,7 ⁺	NR	NR

HR : hazard ratio [réduction du risque relatif] ; + : significatif ; ++ : non significatif. Les résultats CANVAS et DECLARE (à l'exception du critère composite) n'ont pas été testés statistiquement pour raisons méthodologiques. NR : non rapporté dans l'article *princeps*.

¹Néphropathie débutante ou évolutive (macroalbuminurie, doublement de la créatinine, dialyse/transplantation/décès rénal).

²Réduction ≥ 40 % de la eGFR – dialyse/transplantation/décès rénal.

³Réduction ≥ 40 % de la eGFR (en deçà de 60 mL/min/1,73 m²) ; insuffisance rénale terminale, décès rénal.

C. Commercialisation des médicaments ayant obtenu une AMM en France

1. Pour le traitement du diabète

Quatre médicaments ont obtenu une AMM en France : la canagliflozine (Jardiance®, Synjardy®), la dapagliflozine (Forxiga®, Xigduo®), l'empagliflozine (Invokana®, Vokanamet®) et l'ertugliflozine (Steglatro®, Steglujan®, Segluromet®) .

a) La dapagliflozine

Le premier médicament à obtenir une AMM en France est la dapagliflozine à la fin de l'année 2012. Aux Etats-Unis, la FDA a d'abord refusé ce médicament en 2012 puis l'a autorisé en janvier 2014 (45). L'EMA a accordé son AMM en novembre 2012 (46). La molécule de dapagliflozine est présente dans deux spécialités :

- Forxiga® (dapagliflozine)
- Xigduo® (dapagliflozine + metformine)

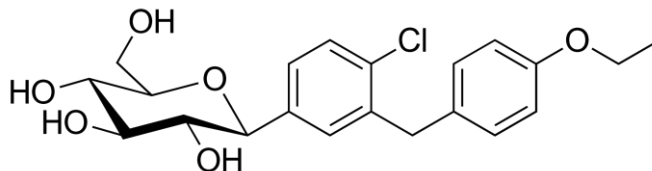


Figure 11 : Structure chimique de la dapagliflozine (47)

D'après l'AMM, **Forxiga® (dapagliflozine)** dosée à 10 mg est indiquée chez les adultes dans le traitement du DT2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique :

- En **monothérapie** quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ;
- En **association** avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète incluant l'insuline, lorsque ces derniers ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (36).

Entre 2012 et 2015, ce médicament a été approuvé pour une prise en charge dans différents pays d'Europe tels que l'Allemagne, l'Angleterre, la Belgique, l'Espagne, l'Italie, les Pays-Bas, la Norvège, l'Australie, la Finlande, la Suède, l'Autriche ou encore le Danemark. Dans le tableau ci-dessous (*Tableau 8*), nous pouvons voir quelques pays européens où ce médicament Forxiga® a été autorisé à la commercialisation.

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des prises en charge par pays pour le médicament Forxiga® (48)

Pays	Prise en charge dans l'indication concernée	
	Oui / Non / En cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (Décembre 2012)	Indications de l'AMM
Angleterre	Oui (Janvier 2013)	Indiqué chez les patients ayant une contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant
Belgique	Oui (Octobre 2016)	En association à la metformine seule ou avec un sulfamide ou avec l'insuline En association à la metformine et à un sulfamide
Espagne	Oui (Novembre 2013)	En association à la metformine et si les sulfamides ne sont pas recommandés
Italie	Oui (Mars 2015)	En association à la metformine ou à l'insuline
Pays-Bas	Oui (Novembre 2013)	En association à la metformine seule ou avec un SU En association aux SU

La spécialité Forxiga® a été évaluée en France pour la première fois en avril 2014. Le tableau suivant (*Tableau 9*) résume les différentes évaluations effectuées par la HAS (49).

Tableau 9 : Synthèse des évaluations réalisées par la Commission de Transparence de la HAS entre 2014 et 2020 pour la spécialité Forxiga®

Spécialité	Date de l'avis	Mono - thérapie	Bithérapie			Trithérapie		
			+ metformine	+ sulfamide hypoglycémiant	+ insuline	+metformine + sulfamide hypoglycémiant	+metformine + insuline	+metformine + Gliptines
Forxiga® 10 mg	23/04/2014	Motif : Inscription						
		Insuffisant	Modéré ASMR V	Modéré ASMR V	Insuffisant		Modéré ASMR V	
	07/10/2015	Motif : Extension d'indication (en trithérapie). Réévaluation du Service Médical Rendu (en bithérapie) à la demande du laboratoire						
			Modéré ASMR V			Modéré ASMR V		Insuffisant
	18/11/2020	Motif : Réévaluation SMR et ASMR						
		Insuffisant	Important ASMR IV	Important ASMR IV	Insuffisant	Important ASMR IV	Important ASMR IV	

Xigduo® (Dapagliflozine/ metformine) a une AMM dans le traitement du DT2 chez l'adulte (50) :

- Chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée ;
- En association avec d'autres médicaments hypoglycémiants, incluant l'insuline, chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine et ces médicaments ;
- Chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous forme de comprimés séparés.

Le médicament Xigduo® a été autorisé en janvier 2014 par l'EMA et en novembre 2014 par la FDA. Cette spécialité a été évaluée une première fois en octobre 2015 en même temps que la réévaluation de Forxiga®. La HAS a conduit à un SMR modéré et un ASMR V pour les indications de l'AMM sauf pour l'association avec une gliptine qui a eu un AMSR insuffisant (51).

Lors des premières évaluations par la HAS en 2014 et 2015 de la dapagliflozine, des doutes avaient été émis concernant le profil de tolérance (infectieux, CV, carcinogène). De plus, il était expliqué que ce médicament avait une efficacité modeste sur le contrôle de la glycémie et qu'il était difficile de définir sa place dans la stratégie thérapeutique.

En décembre 2019, la société française de diabétologie (SFD) a pris position sur le rapport bénéfice risque de cette nouvelle famille de molécules (52). Cela a fait suite aux résultats des grands essais de sécurité CV cités précédemment qui ont montré, au-delà de l'effet sur la glycémie, des bénéfices importants sur certaines comorbidités associées au diabète qui sont fréquentes, invalidantes et coûteuses telles que l'atteinte cardiaque et l'atteinte rénale. La SFD s'est positionnée en faveur de ces nouvelles thérapies en se basant sur les recommandations internationales faites par l'ADA (American Diabetes Association) et de l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) publiées fin 2018 (53).

C'est ainsi que dans l'arrêté du 24 mars 2020, Forxiga® et Xigduo® ont été inscrits sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. Après plusieurs années d'attente, la dapagliflozine a été commercialisée en France, avec une publication au Journal Officiel en date du 1er avril 2020 (54).

Une nouvelle évaluation de cette classe médicamenteuse a été faite en octobre 2020 (48).

En France, le remboursement de Forxiga® (dapagliflozine) est possible dans le traitement des adultes atteints de DT2 insuffisamment contrôlés en monothérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire, de l'exercice physique et uniquement en association :

- En **bithérapie** uniquement avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant ;
- En **trithérapie** uniquement avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline.

De même, un remboursement a été accordé pour Xigduo® (SMR important et ASMR IV) dans la prise en charge du DT2 en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique pour les patients :

- Insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée ;
- Insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline ;
- Déjà traités par l'association de dapagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.

b) L'empagliflozine

La spécialité Jardiance® (empagliflozine) a obtenu l'AMM en 2014 en Europe, en Australie et aux Etats-Unis. Elle a reçu l'AMM en France en mai 2014. La spécialité Synjardy® (empagliflozine/metformine) a eu son AMM par l'EMA en mai 2015.

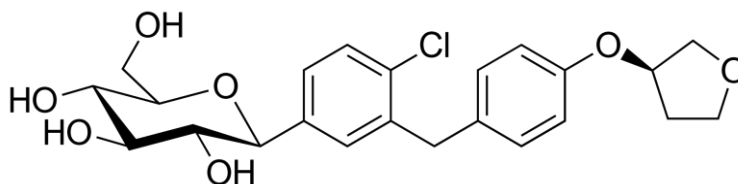


Figure 12 : Structure chimique de l'empagliflozine (55)

La spécialité Jardiance® a fait l'objet de 4 évaluations médico-économiques par la Commission de la Transparence en 6 ans, la première datant de 2014 (Tableau 10).

Jusqu'en 2019, la HAS avait estimé que l'empagliflozine avait un intérêt clinique sur le contrôle glycémique insuffisant pour justifier son remboursement dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en raison de nouvelles données de tolérance.

En octobre 2020, un remboursement a été accordé dans la prise en charge du DT2 au même titre que Forxiga® (56). Le médicament Synjardy® a fait l'objet d'une seule évaluation en octobre 2020. Elle a les mêmes indications et les mêmes remboursements que Xigduo® (57).

Ces médicaments ont été inscrits sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux le 16 mars 2021 avec pour indication le diabète de type 2.

Tableau 10 : Synthèse des évaluations réalisées par la Commission de Transparence de la HAS entre 2014 et 2020 pour la spécialité Jardiance® (57)

Spécialité	Date de l'avis	Mono-thérapie	Bithérapie			Trithérapie	
			+ metformine	+ sulfamide hypoglycémiant	+ insuline	+ metformine + sulfamide hypoglycémiant	+ metformine + insuline
Jardiance® 10 et 25 mg	17/12/2014	Motif : Inscription					
		Insuffisant	Modéré ASMR V	Insuffisant	Insuffisant	Modéré ASMR V	Modéré ASMR V
	19/10/2016	Motif : Réévaluation SMR et ASMR					
		Insuffisant	Important ASMR V	Insuffisant	Insuffisant	Important ASMR V	Important ASMR V
	27/02/2019	Motif : Réévaluation des comparateurs cliniquement pertinents et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire					
			Insuffisant			Insuffisant	Insuffisant
	21/10/2020	Motif : Réévaluation SMR et ASMR					
		Insuffisant	Important ASMR IV	Important ASMR IV	Insuffisant	Important ASMR IV	Important ASMR IV

c) La canagliflozine

La spécialité Invokana® (canagliflozine) a obtenu son AMM en mars 2013 par la FDA (58) puis en novembre 2013 par l'EMA (59), tandis que la spécialité Vokanamet® (canagliflozine/metformine) a été autorisée par l'EMA en avril 2014 (60). Ces deux spécialités ont les mêmes indications que Forxiga® pour Invokana® et Xigduo® pour Vokanamet® et ont été évaluées en novembre 2014 en France (61,62).

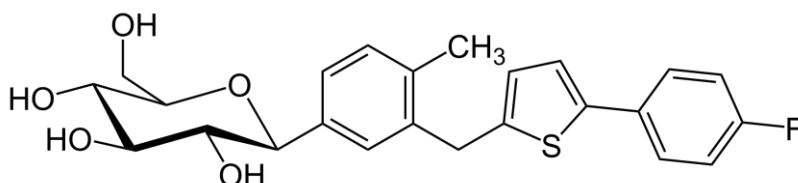


Figure 13 : Structure chimique de la canagliflozine (63)

Il a été conclu que le Service Médical Rendu par Invokana® était important en bithérapie en association à la metformine et en trithérapie en association à la metformine ainsi qu'à un sulfamide hypoglycémiant. Cependant, l'ASMR était mineure et ne permettait pas de prise en charge. L'association fixe canagliflozine/metformine (Vokanamet®) n'a pas démontré d'avantage clinique par rapport à l'association libre de la canagliflozine et de la metformine.

Réévalué en octobre 2020, le remboursement de Invokana® a été autorisé au même titre que l'empagliflozine et la dapagliflozine. Une distinction est tout de même à noter : Invokana® est remboursable pour des **patients adultes atteints de DT2, avec une maladie rénale chronique de stade 2 et 3 avec une albuminurie, en association au traitement standard comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II)** (62).

d) L'ertugliflozine

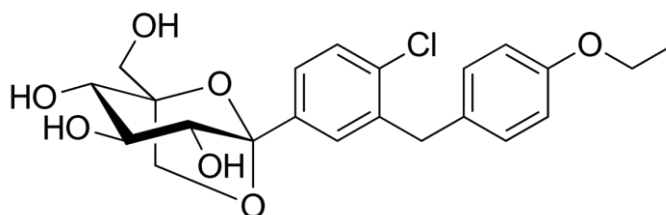


Figure 14 : Structure chimique de l'ertugliflozine (64)

La FDA a approuvé en décembre 2017 cette gliflozine pour le traitement du DT2 (65, 66).

Steglatro® est indiqué chez les adultes diabétiques de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en complément d'un régime alimentaire et d'exercice physique adapté :

- En monothérapie chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication
- En association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète (67).

Il peut être utilisé :

- En monothérapie : Steglatro® (ertugliflozine)
- En association à dose fixe avec la sitagliptine : Steglujan® (ertugliflozine/sitagliptine))
- En association à dose fixe avec la metformine : Segluromet® (ertugliflozine/metformine)

L'EMA a autorisé ces spécialités entre mars et avril 2018 (68). En mars 2019, elles ont été évaluées pour la première fois par la HAS qui a conclu que l'intérêt clinique est insuffisant pour justifier leur remboursement dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 (67).

e) Autres gliflozines

- La sotagliflozine (Zynquista®) est un double inhibiteur non sélectif SGLT1-SGLT2. Sa commercialisation a été autorisée en avril 2019 pour le traitement du diabète de type 1 de l'adulte en association avec une insuline. Cependant, l'AMM a été retirée en mars 2022 en Europe car le laboratoire n'a pas souhaité commercialiser son médicament en Europe (69) ;
- L'ipragliflozine est autorisée au Japon et en Russie ;
- La tofogliflozine est autorisée au Japon ;
- La luseogliflozine est autorisée au Japon.

2. Pour le traitement de l'insuffisance cardiaque

a) La dapagliflozine

A la suite des bénéfices CV démontrés par l'étude DECLARE-TIMI 58, une étude a été menée sur la prévention des effets indésirables dans l'IC : c'est l'étude DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure). Cette étude incluait 4 744 patients insuffisants cardiaques stables à FEVG $\leq$ 40 %. Ils devaient être symptomatiques (classe NYHA II à IV) et avoir un taux de NT proBNP élevé : au moins 600 pg/mL (900 pg/mL en cas de FA) ou 400 pg/mL mais avec un antécédent d'hospitalisation pour IC dans les 12 mois précédents. La moitié des patients étaient diabétiques (41.8%), la fonction rénale était plutôt peu altérée et les patients étaient bien traités (plus de 80% sous bêtabloquants, IEC ou ARAII, et ARM ; seulement 10% sous sacubitril-valsartan). En 2019, les résultats de cette étude ont été publiés.

La dapagliflozine diminue de 26% le critère de jugement principal (HR = 0,74 ; IC95% [0,65 ; 0,85] ; $p < 0,0001$) qui comprenait la survenue d'hospitalisations pour aggravation de l'IC, les admissions aux urgences nécessitant l'administration de diurétiques par voie intra-veineuse et les décès d'origine CV.

Le bénéfice était autant lié à la baisse des hospitalisations ou visites urgentes pour IC (- 30%) que par la réduction de la mortalité CV (-18%). La mortalité totale a aussi diminué de manière significative (17%). Les effets sont similaires dans de multiples sous-groupes, quel que soit le statut diabétique ou non (70).

En novembre 2020, la spécialité Forxiga® (dapagliflozine) a été approuvée en Europe pour le traitement de l'IC. **C'est la première molécule de la famille de i-SGLT2 à être indiquée pour cette maladie en Europe** (71). Elle avait été autorisée également en mai 2020 pour cette indication par la FDA (72). En France, Forxiga® 10 mg est indiqué chez les adultes pour le traitement de **l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (36)**.

En mars 2021, le comité de transparence de la HAS a évalué ce médicament dans cette indication et a émis :

- Un avis favorable à son remboursement (SMR important et AMSR mineur) uniquement en traitement de recours, en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG = 40%) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement. La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de Forxiga® (dapagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à dose maximale tolérée, dont Entresto® (sacubitril/valsartan) en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient.
- Un avis défavorable au remboursement SMR insuffisant notamment en première intention ou en ajout d'un traitement standard non optimisé incluant l'association valsartan/sacubitril (Entresto®).

A la suite de cela, le périmètre de remboursement de Forxiga® a été élargi grâce au décret du 3 novembre 2021 (73,74).

b) L'empagliflozine

⇒ Dans l'ICC à FEVG réduit

Après les résultats de l'étude EMPAREG-OUTCOMES, c'est l'étude EMPEROR-Reduced qui a démontré la supériorité de l'empagliflozine en association à un traitement standard optimisé par rapport à un placebo, dans une population sélectionnée, en termes de :

- Réduction du premier évènement du critère principal composite cliniquement pertinent combinant décès CV et hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec une quantité d'effet jugée pertinente et objectivée par une différence absolue de 5,3% (HR = 0,75 ; IC95% [0,65 ; 0,86], $p < 0,0001$), malgré l'absence d'impact démontré sur la mortalité CV et sur la mortalité toutes causes isolément (analyses exploratoires) ;
- Réduction de la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (initiale et récurrente), critère de jugement secondaire hiérarchisé, avec un HR = 0,70 (IC95% [0,58 ; 0,85] ; $p = 0,0003$).

L'élargissement d'indication pour Jardiance® a été autorisé en Europe en Juin 2021 puis en Janvier 2022 en France (août 2021 pour la FDA (75)), pour l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection diminuée (56).

La prise en charge par les collectivités pour le remboursement de Jardiance® dans cette indication a été publiée au journal officiel le 2 juin 2022 (76).

⇒ *Dans l'ICC à FEVG conservé*

Une autre étude a été menée en parallèle EMPEROR-Preserved visant à évaluer si, par rapport au placebo, l'empagliflozine peut réduire le risque de décès CV et d'hospitalisation pour IC chez des patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure à 40 %. Les résultats de cette étude ont été dévoilés lors du congrès de l'ESC en 2021 et ont été parmi les plus remarquables.

C'est une étude qui a été conduite chez 5 988 patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou modérément altérée ($\geq 40\%$). Environ la moitié de la population était constituée de diabétiques de type 2. Les patients inclus devaient présenter une anomalie structurale du cœur comportant, notamment, une dilatation de l'oreillette gauche ou une hypertrophie ventriculaire gauche ou une hospitalisation pour insuffisance cardiaque au cours des 12 derniers mois et une augmentation du taux plasmatique de NT-proBNP avec un niveau différent selon que les patients étaient, ou non, en arythmie complète par fibrillation auriculaire (900 et 300 pg/mL, respectivement). La fraction d'éjection moyenne était de 54 %. 80 % des patients étaient en classe NYHA II. Le suivi moyen était de 26,2 mois.

Le critère composite principal prenant en compte la mortalité CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été significativement amélioré sous empagliflozine avec une **réduction du risque de 21 % principalement liée à une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque**. Le bénéfice apparaît très précocement, dès les premières semaines du traitement.

C'est grâce à ces études qu'une autre extension d'indication a été autorisée en mars 2022 en Europe (77,78) et en juin 2022 en France (79) pour toutes les insuffisances cardiaques chroniques symptomatiques (Février 2022 pour la FDA (80)).

Jardiance® (empagliflozine) est une option thérapeutique à privilégier en cas d'insuffisance cardiaque chronique à FEVG légèrement réduite (41% à 49%) et un traitement de première intention en cas d'insuffisance cardiaque chronique à FEVG préservée ($\geq 50\%$).

Tableau 11 : Evolution des prises en charge en France de la spécialité Jardiance® concernant l'insuffisance cardiaque (56)

Dates de l'évaluation	SMR / ASMR	Indications
05/01/2022	SMR Important ASMR IV	Traitement de recours, en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite ($FEVG \leq 40\%$) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement. La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de Jardiance® (empagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à la dose maximale tolérée, dont l'association sacubitril/valsartan en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient.
	SMR insuffisant	« Insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite », notamment en première intention ou en ajout d'un traitement standard non optimisé incluant l'association sacubitril/valsartan.
01/06/2022	SMR important ASMR IV	Avis favorable au remboursement de Jardiance® (empagliflozine) 10 mg pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche ($FEVG > 40\%$). A la suite de cela, une autorisation d'accès précoce a été accordée le 3 juin 2022 pour cette indication
03/06/2022	Autorisation d'accès précoce accordée à Jardiance® dans l'indication « chez les patients adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche ($FEVG > 40\%$) »	

La prise en charge par les collectivités pour le remboursement de Jardiance dans cette indication a été publiée au journal officiel le 4 novembre 2022 (81).

3. Pour le traitement de la maladie rénale chronique

Suite aux résultats positifs des différentes études de sécurité CV concernant la fonction rénale, des études plus précises ont été menées chez des patients ayant une atteinte rénale en évaluant à la fois les événements CV et rénaux. Il était notamment important de voir si l'effet rénal constaté chez des patients diabétiques avec un faible risque rénal était aussi présent chez des patients avec un risque rénal plus important.

a) La canagliflozine

Tout d'abord, c'est l'étude CREDENCE avec la canagliflozine qui a été menée dont les résultats ont été publiés en 2019.

Jean Michel Halimi, explique les résultats de cette étude :

« En effet, 4401 patients diabétiques de type 2 ont été randomisés pour recevoir de la canagliflozine ou un placebo. Les patients avaient un DFG compris entre 30 et 90 mL/min/1,73 m² (moyenne 56 mL/min/1,73 m²) et un rapport albumine/créatinine moyenne à 923 mg/g. La canagliflozine a montré une réduction significative du risque d'insuffisance rénale chronique terminale, de doublement de la créatinine ou de décès de cause rénale de 34 %. D'autres critères de jugement étaient également positifs, notamment la réduction du risque de décès cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Les iSGLT2 devenaient un outil opérationnel pour nos patients insuffisants rénaux. » (82).

b) L'empagliflozine

Les résultats de l'étude EMPA KIDNEY (83) pour l'empagliflozine ont été publiés en novembre 2022. Cet essai randomisé a inclus 6 609 patients atteints d'insuffisance rénale chronique et présentant un risque de progression de la maladie avec un DFG moyen de 37 mL/min/1,73 m² (âge moyen 64 ans et 33 % de femmes). La proportion de patients non diabétiques était de 54 %. Dans cette étude, 26 % des patients avaient une maladie CV préexistante.

Chez les patients avec une insuffisance rénale chronique, **l'empagliflozine a réduit de 28% le critère principal composite incluant la progression de la maladie rénale, l'insuffisance rénale terminale, la mort de cause rénale, une baisse soutenue du DFG (de ≥ 40 % ou jusqu'à < 10 mL/min/1,73 m²) ou le décès CV.**

L'empagliflozine a diminué de 14% le risque d'hospitalisation quel que soit la cause mais sans effet significatif sur la mortalité toute cause.

Il est important de souligner que ces résultats étaient indépendants de l'existence d'une maladie CV préexistante, ainsi que de la présence ou non d'un DT2.

c) La dapagliflozine

Pour la dapagliflozine, les résultats de l'étude DAPA-CKD ont été publiés en octobre 2020. L'objectif principal de cette l'étude était d'étudier l'impact de la dapagliflozine sur la réduction du déclin de la fonction rénale et du décès de cause rénale ou cardiovasculaire chez les patients atteints d'IRC indépendamment du statut diabétique de type 2. Elle avait inclus 4 304 patients majeurs, insuffisants rénaux dont la moyenne d'âge était de 61,8 ans avec 66,9% d'hommes. Il est à noter que 67.5% des patients avaient un DT2.

Le critère principal étudiait la période écoulée entre le début du traitement et la première survenue de l'un des événements suivants :

- **Une dégradation de la fonction rénale** (définie comme une diminution de $\geq 50\%$ du DFG confirmée après ≥ 28 jours),
- **L'apparition d'une insuffisance rénale terminale** (DFG < 15 mL/mn/1,73 m², nécessité de dialyse ou de transplantation confirmée après ≥ 28 jours)
- **Ou un décès d'origine CV ou rénal** (84).

L'étude a été stoppée prématurément au vu des résultats car la dapagliflozine a permis une **réduction de 39% du critère principal sur une période de suivi médian de 2,4 ans**. Autrement dit, le critère principal s'était produit chez 9,2% du groupe sous i-SGLT2 contre 14,5% chez le groupe sous placebo.

Cette étude a aussi évalué d'autres critères, jugés secondaires. Cependant, même pour ces critères secondaires, il a été mis en évidence les bénéfices de la dapagliflozine :

- Un des critères secondaires portait à la fois sur une diminution supérieure ou égale à 50% du DFG, l'apparition d'une insuffisance rénale terminale ou le décès de cause rénal. Ici, le risque relatif a été diminué de 44% ($p < 0.0001$).

- Un autre critère portait sur la mortalité toute cause. Une diminution de 31 % de ce risque relatif a été observée.

L'ANSM a accordé une autorisation accès précoce (AAP) à Forxiga® 10 mg dans le traitement de la maladie rénale chronique qui a débuté le 5 juillet 2021 (85). Par la suite, une extension de l'AMM ainsi qu'un avis favorable au remboursement ont été accordés à Forxiga® en octobre 2021 (août 2021 pour l'EMA et avril 2021 pour la FDA) pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie rénale chronique, en ajout du traitement standard :

- Avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73 m² et un rapport albumine/créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g ;
- Traités depuis au moins 4 semaines par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan) à la dose maximale tolérée.

La Commission de la transparence de la HAS recommande par ailleurs que la prescription de Forxiga® (dapagliflozine) soit réalisée :

- En concertation avec un spécialiste en néphrologie au regard de la gravité de la pathologie et de la population restreinte recommandée au remboursement ;
- Par un spécialiste en néphrologie pour les patients ayant un DFG entre 60 et 75 mL/min/1,73 m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g.

Le remboursement de Forxiga dans cette indication a été effectif à partir du 7 octobre 2022 (86).

4. Disponibilités des spécialités en France et évolution des conditions de prescription

Les gliflozines ont mis longtemps à arriver sur le marché français. Alors que les premières autorisations de mise sur le marché ont débuté en 2012, leur commercialisation en France n'a seulement eu lieu qu'en 2020 à cause de leur profil de tolérance.

Ces médicaments auraient pu être commercialisés plus tôt en France que les médicaments avec une ASMR V s'ils avaient permis de faire des économies en termes de coût (article R.163-5 du code de la Sécurité sociale). Cependant, des difficultés ont été rencontrées lors des négociations avec le CEPS (Comité Economique des produits de santé) concernant le prix de ces médicaments (87,88). Pour ces raisons, seuls 2 médicaments sont commercialisés en France : la dapagliflozine et l'empagliflozine.

Le tableau suivant (*Tableau 12*) décrit les différentes spécialités commercialisées en France ainsi que les différents dosages disponibles. Les spécialités à base de canagliflozine ne sont pas commercialisées en France.

Tableau 12 : Les inhibiteurs de SGLT2 disponibles en France (88, 89, 90, 91)

	Seul	En association avec la metformine (1000 mg)
Dapagliflozine (Laboratoire AstraZeneca)	Forxiga® 10 mg 	Xigduo® 5 mg 
Empagliflozine (Laboratoires Boehringer Ingelheim)	Jardiance® 10 mg Jardiance® 25 mg 	Synjardy® 5 mg Synjardy® 12,5 mg 

Alors que la prescription des i-SGLT2 était initialement réservée à certains spécialistes, la prescription de dapagliflozine ou d'empagliflozine peut désormais être réalisée par tous les médecins, en ville comme à l'hôpital (92).

Les restrictions de prescription de ces spécialités ont évolué au fur et à mesure de l'extension des indications. Tout d'abord, lorsque ces thérapeutiques n'étaient indiquées que pour le traitement du DT2, seuls les diabétologues, endocrinologues, médecins de nutrition, internistes pouvaient les prescrire et sans restriction pour le renouvellement. Lorsque Forxiga® a obtenu une indication dans l'insuffisance cardiaque chronique, seuls les cardiologues ont eu le droit de prescrire cette spécialité. Avec l'AAP de Forxiga® pour la maladie rénale chronique, seuls les néphrologues ont été ajoutés à cette liste de spécialistes.

La fin des restrictions de prescriptions s'est faite de manière progressive : tout d'abord pour la spécialité Forxiga® en octobre 2021, puis en novembre 2021 pour les spécialités Jardiance®, Synjardy® et Xigduo®.

Cet élargissement des conditions de prescription a été rendu possible grâce :

- À la place de ces médicaments dans la stratégie thérapeutique qui est de mieux en mieux précisée ;
- Au profil de sécurité favorable suite aux remontées des données de pharmacovigilance au niveau national, européen et mondial.

La fin de cette restriction de prescription a facilité la prise en charge et le parcours de soins des patients tout en permettant de garantir un accès équitable à ces médicaments partout en France. L'objectif a été de diminuer les disparités de prise en charge, notamment dans les régions où la prise de rendez-vous avec un médecin spécialiste pouvait être difficile. Cela a permis aussi de renforcer le rôle du médecin généraliste dans la prise en charge des patients atteints de diabète, d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale.

D. Effets indésirables des inhibiteurs de SGLT2

1. Infections des voies urinaires

Une discrète majoration du risque d'infection du tractus urinaire sous i-SGLT2 a été observée de façon inconstante dans les études de phases 2 et 3. Ces infections concernaient le plus souvent l'appareil urinaire bas telles que des cystites dues à *Escherichia coli*. Elles étaient d'intensité légère à modérée et répondaient à un traitement standard. De rares cas d'infections plus graves telles que la pyélonéphrite, la trigonite, l'urétrite, la prostatite ont été recensées (93).

Cependant, comme le montre le tableau regroupant les résultats des études CV, la fréquence globale de ces infections urinaires était similaire chez les patients traités par l'i-SGLT2 et par le placebo (*Tableau 13*). De même, les études d'essais randomisés ont conclu que ces médicaments ne conduisaient pas à une majoration significative du risque d'infections urinaires (94).

2. Infections génitales

Les infections génitales font partie des effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des études cliniques ainsi qu'après leur commercialisation pour cette classe de médicaments.

Les différentes infections génitales rapportées sont : **les candidoses vulvo-vaginales, les vulvovaginites**, les vaginites **bactériennes**, les **balanites** et les abcès vulvaires.

Ces infections sont plus fréquentes chez les patients ayant un diabète déséquilibré, ceux qui ont déjà présenté des antécédents d'infections génitales et chez les hommes, en l'absence de circoncision. Par ailleurs, ces infections ont été plus fréquemment rapportées chez les femmes.

Dans un article, l'endocrinologue Patrice Darmon (93) concernant le profil de tolérance des i-SGLT2, écrit "*La majoration du risque d'infections génitales est la seule manifestation indésirable **retrouvée systématiquement dans les grands essais de sécurité cardiovasculaire**. Elle est confirmée dans les méta-analyses d'essais randomisés comparant les i-SGLT2 et le placebo et/ou à d'autres*

antihyperglycémiants. **Le risque est multiplié par un facteur situé généralement entre 2 et 6**, variant selon les études, les populations et les événements considérés. Les études de « vraie vie » confirment cet excès de risque”.

Ces infections étaient d'intensité légère à modérée, plus fréquente lors de l'initiation du traitement et rarement récurrentes. Le traitement par un antifongique local permet de stopper facilement l'infection dans la majorité des cas. L'arrêt du traitement n'est nécessaire que très rarement.

Tableau 13 : Incidence des infections urinaires et génitales dans quatre essais d'événements CV et rénaux menés avec les i-SGLT2 (93)

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE-TIMI 58	CREDENCE
Infections urinaires (iSGLT2 versus placebo)	H : 10,5 % versus 9,4 % F : 36,4 % versus 40,6 % Sévères : 1,7 % versus 1,8 %	40,0 versus 37,0 evts/1000 pts/an	– Sévères : 1,5 % versus 1,6 %	48,3 versus 45,1 evts/1000 pts/an
Infections génitales (iSGLT2 versus placebo)	H : 5 % versus 1,5 % F : 10 % versus 2,6 %	H : 34,9 versus 10,8 evts/1000 pts/an $p < 0,001$ F : 68,8 versus 17,5 evts/1000 pts/an $p < 0,001$	Sévères : 0,9 % versus 0,1 % HR = 8,36 [IC95 % : 4,19–16,68] $p < 0,001$	H : 8,4 versus 0,9 evts/1000 pts/an HR = 9,30 [IC95 % : 2,83–30,60] F : 12,6 versus 6,1 evts/1000 pts/an HR = 2,10 [IC95 % : 1,00–4,45]

iSGLT2 : inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 ; H : hommes ; F : femmes ; HR : hazard ratio ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; evts : événements ; pts : patients.

3. La gangrène de fournier ou fasciite nécrosante du périnée

La gangrène de Fournier aussi appelée fasciite nécrosante du périnée est une cellulite nécrosante qui va toucher le périnée et les organes génitaux externes notamment le scrotum.

C'est un effet indésirable **très rare mais grave** qui met en jeu le pronostic vital du patient. Elle fait souvent suite à une infection urogénitale ou à un abcès périnéal qui vont provoquer une érosion cutanée, point d'entrée des bactéries.

En janvier 2020, l'endocrinologue Serge Halimi (95) a publié un article dans lequel il estime que **l'incidence annuelle de cet effet indésirable se situe entre 1,6 et 3,3 cas/100 000 patients**. Cette affection touche essentiellement les hommes (quelques cas seulement chez des femmes). Parmi eux, les diabétiques de type 2 représentent, selon les études, entre 30 et 50 % des cas. En effet, le DT2 fait partie des facteurs de risque pour le développement d'une gangrène de Fournier. Les autres facteurs de risque sont le sexe masculin, l'obésité, les traumatismes locaux, un âge avancé, une immunosuppression, une infection par le VIH ainsi que les insuffisances rénales ou hépatiques en phase terminale, le tabagisme ou encore l'abus d'alcool.

Patrice Darmon avait annoncé : *“En août 2018, la FDA a mis en garde sur une possible majoration du risque de gangrène de Fournier sous i-SGLT2 suite au signalement de 12 cas (5 femmes et 7 hommes âgés de 38 à 78 ans ; un décès) survenus entre mars 2013 et mai 2018 chez des patients DT2 dans un délai de 7 jours à 25 mois suivant l'introduction du traitement. Plus récemment, la FDA a rapporté 55 cas de gangrène de Fournier chez des patients DT2 traités par i-SGLT2 (3 décès) entre mars 2013 et janvier 2019, à mettre en balance avec 19 cas chez des patients DT2 traités par d'autres anti-hyperglycémifiants entre janvier 1984 et janvier 2019 (2 décès) : concernant les patients sous i-SGLT2, il s'agissait de 39 hommes et 16 femmes âgés de 33 à 87 ans, et le délai de survenue après initiation du traitement variait de 5 jours à 49 mois. “*

Au total, des trois grandes études de sécurité CV, EMPA-REG OUTCOME (empagliflozine), CANVAS (canagliflozine), DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine), qui ont réuni 16 147 patients DT2 sous SGLT2-i et 12 344 sous comparateur, six cas de

gangrène de Fournier ont été diagnostiqués dont un dans le groupe SGLT2-i et cinq sous comparateur (70). Dans l'étude DAPA-HF, il n'y a eu aucun cas sous dapagliflozine ni sous placebo.

A la demande de l'EMA, la gangrène de Fournier a été ajoutée aux effets indésirables et figure aussi dans les précautions d'emploi. Une lettre de mise en garde a été adressée aux professionnels de santé concernant ce risque (96).

Le mécanisme physiopathologique pouvant expliquer la survenue d'une gangrène de Fournier sous i-SGLT2 n'est pas clairement élucidé. Les résultats des différentes études ne montrent pas toutes une augmentation de cet effet indésirable i-SGLT2. En conséquence, un lien de causalité ne peut être établi sans études complémentaires pour déterminer si ce sont les gliflozines qui provoquent des gangrènes de Fournier ou si le sous-groupe de patients recevant ce type de médicament antidiabétique est plus à risque du fait de la pathologie (97).

Les symptômes de la fasciite nécrosante du périnée peuvent être une douleur intense, une sensibilité au toucher, un érythème (rougeur), une tuméfaction (gonflement) au niveau de la zone génitale et/ou périnéale (*Figure 15*).

Ces symptômes locaux sont associés à de la fièvre ou des malaises. En cas d'apparition des symptômes suivants, le patient doit consulter immédiatement un médecin. Il est conseillé d'arrêter le traitement en cas de suspicion d'une gangrène de Fournier, d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal.

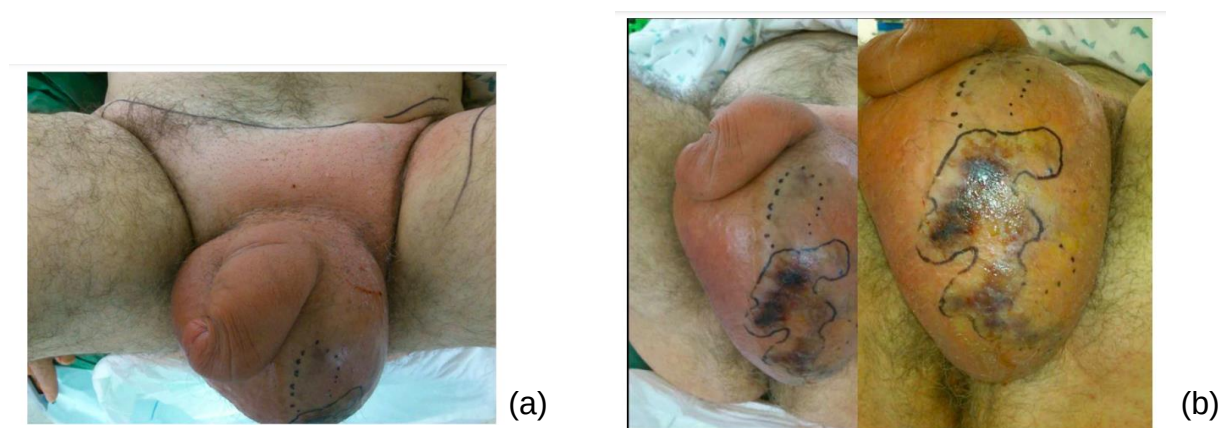


Figure 15 : Stade initial (a) et stades tardifs (b) de la gangrène de Fournier (95)

La prise en charge doit se faire le plus rapidement possible par une intervention chirurgicale (débridement chirurgical) ainsi qu'un traitement antibiotique à large spectre en urgence.

4. Hypoglycémie

L'inhibition du SGLT2 n'interfère ni sur la sécrétion d'insuline, ni sur la production du glucose endogène en réponse à l'hypoglycémie. **Le risque d'hypoglycémie sous traitement par i-SGLT2 est donc négligeable, sauf en cas d'association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline.** Dans ces conditions, les doses doivent alors être diminuées, en particulier si l'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'est que modérément élevée.

Cette absence de surrisque est confirmée dans les essais d'événements CV et rénaux (cf. Tableau 14).

Tableau 14 : Incidence des hypoglycémies dans les essais d'événements CV et rénaux menés avec les i-SGLT2 (93)

	iSGLT2 % patients	Placebo % patients	Hazard ratio HR [IC95 %]	P
EMPA-REG OUTCOME				
Hypoglycémies sévères	1,3 %	1,5 %	-	NA
Hypoglycémies totales	27,8 %	27,9 %	-	NA
CANVAS				
Hypoglycémies sévères	-	-	-	-
Hypoglycémies totales	50,0 %	46,4 %	-	0,20
DECLARE-TIMI 58				
Hypoglycémies sévères	0,7 %	1,0 %	0,68 [0,49-0,95]	0,02
Hypoglycémies totales	-	-	-	-
CREDENCE				
Hypoglycémies sévères	-	-	-	-
Hypoglycémies totales	10,2 %	10,9 %	0,92 [0,77-1,11]	NA
DAPA-HF				
Hypoglycémies sévères	0,2 %	0,2 %	-	NA
Hypoglycémies totales	-	-	-	-

iSGLT2 : inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NA : non applicable.

5. Acidocétose diabétique euglycémique

L'acidocétose est une acidité excessive du sang causée par l'accumulation de corps cétoniques. C'est la conséquence d'une concentration sanguine en insuline trop faible. Ces corps cétoniques sont produits lorsque l'organisme transforme les graisses pour produire de l'énergie (après que le glucose ait été utilisé). Ceci est fréquent et normal à jeun ou suite à un effort physique intense. Ces corps cétoniques sont ensuite éliminés dans les urines (96, 97).

Après un repas ou une absorption de sucre, cette transformation de graisses cesse à condition que le corps soit capable de produire suffisamment d'insuline (ou d'en recevoir par injection) car c'est l'hormone qui va faire entrer le glucose dans les cellules.

Dans les cas survenus, il a été rapporté des cas **atypiques** d'acidocétose diabétique avec une élévation modérée de la glycémie (en dessous de 14 mmol/L (250 mg/dL)), voire sans anomalies de la glycémie.

Les symptômes non spécifiques sont : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif importante, difficulté respiratoire, confusion, fatigue inhabituelle, somnolence. Du fait de ces symptômes non spécifiques et d'une glycémie dans la norme, cela entraîne un retard de diagnostic. Pour la plupart des cas de pharmacovigilance rapportés, une hospitalisation est nécessaire.

Le mécanisme de survenue de l'acidocétose diabétique liée aux i-SGLT2 n'est pas établi. Les données de pharmacovigilance ont montré que cet effet indésirable survient en majorité aux cours des 2 premiers mois de traitements ou peu de temps après l'arrêt du traitement par les i-SGLT2. Lors des essais cliniques et dans les pays qui utilisent les gliflozines pour le traitement du diabète de type 1, des acidocétoses diabétiques ont été observées de manière plus fréquente.

Les facteurs favorisant ont été les suivants :

- Une réduction de la dose d'insuline, un déficit relatif en insuline ou un contrôle insuffisant du diabète ;

- Une diminution de la prise alimentaire suite à une maladie aiguë (infection), une intervention chirurgicale, un jeûne prolongé, une perte de poids, des vomissements ...
- Une déshydratation plus ou moins sévère ;
- Une pathologie pancréatique induisant un déficit en insuline (antécédent de pancréatite, chirurgie pancréatique ou diabète de type 1) ;
- Abus d'alcool (gluconéogenèse réduite) ;
- Activité physique prolongée.

En cas d'hospitalisation pour une intervention chirurgicale lourde ou en cas de pathologie aiguë et grave, il est recommandé d'interrompre le traitement par i-SGLT2.

Suite aux différentes remontées de pharmacovigilance, une lettre de mise en garde à destination des professionnels de santé a été adressée en décembre 2020 concernant ce risque de gangrène de fourrier et d'acidocétose diabétique atypique (84). Afin de prévenir au mieux cet effet indésirable, le lecteur de glycémie/cétonémie Freestyle® Optium Neo et les électrodes Freestyle® Optium Bêta-cétone sont pris en charge depuis le 17 mars 2021 pour les patients diabétiques de type 2 traités par i-SGLT2 (1 boîte de 10 électrodes remboursée par an) (98).

6. Déplétion volémique et hypotension

De par leur mécanisme d'action, les i-SGLT2 ont un effet de diurèse osmotique et vont induire une augmentation, au moins transitoire, de la natriurèse d'où une déplétion volémique ainsi que des symptômes cliniques associés tels que la diminution de la pression artérielle voire une hypotension orthostatique, une déshydratation, des vertiges, des malaises posturaux (syncope). Cela se traduit au niveau biologique par l'augmentation de l'hématocrite.

Cependant, les résultats des différentes études et méta-analyses sont discordants (93). Les études d'événements CV et rénaux pour la dapagliflozine et l'empagliflozine ne montrent pas de différence significative par rapport au placebo (*cf. Tableau 15*).

Pourtant, ce risque de déplétion volémique est mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de toutes les gliflozines. Donc, une précaution est à prendre 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 en cas de situations cliniques favorisant une hypovolémie (par exemple : une maladie gastro-intestinale). Dans ces cas, une surveillance concernant l'état d'hydratation du patient est recommandée (par exemple : examen clinique, mesure de la pression artérielle, bilans biologiques incluant l'hématocrite et les électrolytes) et une interruption temporaire du traitement pourra être recommandée dans certains cas.

7. Amputation des membres inférieurs

Bien que présent dans les RCP de toutes les gliflozines disponibles sur le marché, cet effet indésirable n'a pas été clairement démontré comme un effet de classe. En effet, lors de l'étude CANVAS, le risque d'amputation des membres inférieurs a été augmenté. (6,3 événements/ 1000 patients/an sous canagliflozine versus 3,4 événements/1000 patients/an sous placebo ; HR = 1,97 [IC95 % : 1,41–2,75]) (93). Il s'agissait d'amputations mineures (orteils, métatarse) dans 71 % des cas et d'amputations majeures (principalement sous le genou) dans 29 % des cas. Il est important de noter que, de manière générale, les patients diabétiques ont plus de risque de subir de telles amputations (93).

Avec les données de pharmacovigilances de la FDA et de l'OMS, il a été envisagé la possibilité d'un effet indésirable de l'ensemble de la classe, ce qui a amené les autorités compétentes à ajouter une mise en garde dans les RPC. Cependant, les essais DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF et EMPAREG OUTCOME n'ont pas démontré d'augmentation du risque d'amputation des membres inférieurs sous i-SGLT2. De même, l'étude CREDENCE n'a pas mis en évidence de surrisque d'amputation sous canagliflozine (*cf. Tableau 16*).

Tableau 15 : Incidence des événements en lien avec une déplétion volémique dans les essais d'événements CV et rénaux menés avec les i-SGLT2 (93)

	iSGLT2 evts/1000 pts/an	Placebo evts/1000 pts/an	iSGLT2 % patients	Placebo % patients	Hazard ratio HR [IC95 %]	p
EMPA-REG OUTCOME	–	–	5,1 %	4,9 %	–	NA
CANVAS	26,0	18,5	–	–	–	0,009
DECLARE-TIMI 58	–	–	2,5 %	2,4 %	1,00 [0,83–1,21]	0,99
CREDENCE	28,4	23,5	6,5 %	5,2 %	1,25 [0,97–1,59]	NA
DAPA-HF	–	–	7,5 %	6,8 %	–	0,40

iSGLT2 : inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 ; evts : événements ; pts : patients ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NA : non applicable.

Tableau 16 : Incidence des amputations dans les essais d'événements CV et rénaux menés avec les i-SGLT2 (93)

	iSGLT2 evts/1000 pts/an	Placebo evts/1000 pts/an	iSGLT2 % patients	Placebo % patients	Hazard ratio HR [IC95 %]	p
EMPA-REG OUTCOME	6,5	6,5	1,9	1,8	1,01 [0,70–1,44]	NA
CANVAS	6,3	3,4	2,4	1,1	1,97 [1,41–2,75]	< 0,001
DECLARE-TIMI 58	3,6	3,3	1,4	1,3	1,09 [0,84–1,40]	0,53
CREDENCE	12,3	11,2	3,2	2,9	1,11 [0,79–1,56]	NA
DAPA-HF	–	–	0,5	0,5	–	1,00

iSGLT2 : inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; evts : événements ; pts : patients ; NA : non applicable.

E. Contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi

Dans cette famille de médicaments, il n'y a **pas d'autres contre-indications que l'hypersensibilité à la substance active** ou à l'un des excipients mentionnés dans les RCP (35, 36). Pour les spécialités contenant de la metformine, les contre-indications sont celles liées à ce principe actif.

Les i-SGLT2 sont à **éviter chez les femmes enceintes et allaitantes** du fait d'un manque de données et de recul. Les études chez le rat ont montré une toxicité pour le développement du rein lors du deuxième et troisième trimestre de gestation.

L'utilisation des i-SGLT2 dans le traitement du diabète de type 2 n'est pas recommandée chez des patients ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 25 ml/min. Cela peut s'expliquer par le fait que l'efficacité glycémique des i-SGLT2 dépend de la fonction rénale. En effet, cette dernière est réduite chez les patients ayant un DFG < 45 ml/min et ces médicaments ne sont plus du tout efficaces chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (35,36).

L'expérience des études cliniques chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique est limitée. L'exposition à la dapagliflozine est augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

Suite au risque d'acidocétose diabétique, il est recommandé d'arrêter le traitement par i-SGLT2 3 jours avant une chirurgie sous anesthésie générale. L'interruption du traitement peut aussi être proposée en cas de pathologie médicale aiguë grave ou lors d'une imprégnation éthylique avec arrêt de l'insulinothérapie. La reprise du traitement ne doit se faire que lorsque la période aiguë est passée et que le patient peut s'alimenter et s'hydrater à nouveau correctement.

Lorsqu'une acidocétose est suspectée, le traitement par iSGLT2 doit tout de suite être arrêté et la reprise du traitement n'est pas recommandée, sauf si un facteur déclenchant est identifié et corrigé.

F. Interactions médicamenteuses

1. Interactions pharmacodynamiques

Les i-SGLT2 peuvent majorer l'effet **des diurétiques thiazidiques et de l'anse**, ce qui peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension. L'association avec des diurétiques est considérée comme une précaution d'emploi.

L'insuline et les médicaments sécrétagogues de l'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiants, peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie. Par conséquent, une réduction de la dose d'insuline ou de médicaments sécrétagogues de l'insuline peut être nécessaire pour diminuer le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec les i-SGLT2. C'est donc une interaction à prendre en compte. De plus, ce risque est plus important pour les spécialités contenant un i-SGLT2 en association à la metformine.

2. Interactions pharmacocinétiques

Les gliflozines sont rapidement absorbées per os sans influence d'une prise alimentaire. Elles sont fortement métabolisées principalement par glucuronidation par les uridines 5'-diphosphoglucuronosyltransférases (UGT), notamment par l'UGT1A9, enzyme hépatique et rénale. La voie de métabolisation par les cytochromes P450 (CYP450) est mineure. Leur demi-vie plasmatique est d'environ 12 heures (99).

L'empagliflozine (Jardiance®, Synjardy®) peut augmenter l'excrétion rénale du **lithium** et donc entraîner une diminution de ses concentrations sanguines. Il convient d'augmenter la fréquence des dosages sériques du lithium après l'instauration de l'empagliflozine et en cas de modification posologique.

D'après les études *in vitro*, l'empagliflozine n'inhibe pas, n'inactive pas et n'induit pas les isoformes du CYP450. Elle n'inhibe pas non plus les transporteurs UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ou UGT2B7. Par conséquent, des interactions médicamenteuses impliquant les principales isoformes du CYP450 et des UGT entre l'empagliflozine et des substrats coadministrés de ces enzymes, sont considérées comme peu probables.

L'empagliflozine n'inhibe pas la glycoprotéine d'efflux P (P-gp) aux doses thérapeutiques. Sur la base des études *in vitro*, il est considéré comme peu probable que l'empagliflozine entraîne des interactions avec des substances actives qui sont des substrats de la P-g

Tableau 17 : Résumé des différentes indications remboursées des i-SGLT2 en fonction des spécialités

Spécialité	Diabète de type 2	Insuffisance cardiaque chronique	Maladie rénale chronique
Forxiga®	Chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association : ⇒ En bithérapie uniquement avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant ; ⇒ En trithérapie uniquement avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline.	Chez les adultes atteints d'ICC symptomatique ⇒ à FEVG ≤ 40 % en ajout d'un traitement standard optimisé qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement.	Traitement des adultes atteints de MRC, en ajout au traitement standard : ⇒ avec (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73 m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g ⇒ recevant depuis au moins 4 semaines un traitement par IEC ou ARA II à la dose maximale tolérée. ⇒ En outre, la prise en charge des spécialités, dans cette indication, est subordonnée à la réalisation d'une prescription : en concertation avec un spécialiste en néphrologie ou par un spécialiste en néphrologie pour les patients ayant un DFG entre 60 et 75 mL/min/1,73 m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g.
Jardiance®		Chez les adultes atteints d'ICC symptomatique ⇒ à FEVG > 40 % ⇒ à FEVG ≤ 40 % en ajout d'un traitement standard optimisé qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement.	
Xigduo®	Traitement de la prise en charge DT2 en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique pour les patients : ⇒ Insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée ; ⇒ Insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline ; ⇒ <i>Déjà traités par l'association de dapagliflozine ou d'empagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.</i>		
Synjardy ®			

Partie III :

Enquête observationnelle sur la
dispensation des inhibiteurs de SGLT2
dans des officines du Nord et
élaboration d'une brochure à
destination des patients

A. Elaboration d'un questionnaire pour les pharmaciens d'officine : enquête sur l'augmentation de la dispensation des médicaments inhibiteurs de SGLT2

1. Les objectifs

Cette enquête réalisée auprès des pharmaciens d'officine a plusieurs objectifs :

- Évaluer le profil des patients traités par gliflozines (âge à l'initiation, sexe) ;
- Évaluer la répartition des différentes spécialités pharmaceutiques prescrites ;
- Évaluer la répartition des prescripteurs en fonction de leurs spécialités ;
- Évaluer l'augmentation de la dispensation de ces médicaments en pharmacie de ville ;
- Établir si une corrélation existe entre les évolutions d'indications et le nombre de dispensations de ces médicaments à l'officine.

2. Matériels et méthodes

Une enquête observationnelle a été effectuée auprès des pharmaciens d'officines du Nord sur des données collectées via les logiciels informatiques concernant la dispensation des i-SGLT2 entre avril 2020 et septembre 2022.

Afin d'obtenir des réponses claires et précises, les pharmaciens ont été sollicités directement sur place avec le questionnaire d'enquête (*Annexe 2*) et en proposant de le remplir ensemble.

a) Caractéristiques de l'étude

C'est une étude observationnelle, anonymisée et rétrospective.

Les données recueillies manuellement ont été analysées statistiquement à l'aide du logiciel Google Sheets.

b) Population concernée

Population ciblée : patients ayant reçu un traitement de la famille des i-SGLT2 au cours de la période établie.

Lieu : Nord (Villes ou villages dans un rayon de 40 kilomètres autour de Lille)

Taille de l'échantillon : 109 patients avec 112 primo-prescriptions d'un médicament contenant un i-SGLT2.

Lors de l'étude, il est apparu que 3 patients ont été successivement traités par 2 médicaments contenant un i-SGLT2. Ces trois patients (n°30/58, n°87/2, n°103/110) n'ont été comptabilisés qu'une fois en ce qui concerne le critère du sexe et de l'âge.

3. Documents ayant permis le recueil des informations

Différents tableaux ont été proposés aux pharmaciens d'officine en fonction du temps qu'ils souhaitent accorder à l'étude (*Annexe 2*).

Le premier document permet de recueillir plusieurs informations pour chaque patient ayant reçu un i-SGLT2 pendant la période donnée. Ce document permet de récolter des informations telles que :

- Le sexe du patient ;
- La spécialité prescrite ;
- La spécialité du prescripteur initiale ;
- La date de naissance et la date de prescription afin de déduire l'âge à la date de la première délivrance ;
- L'indication thérapeutique probable.

Le deuxième document comporte deux tableaux : l'un permettant de recenser le nombre de boîtes de chaque spécialité délivrée par période de 3 mois entre avril 2020 et septembre 2022, l'autre tableau permettant d'identifier le nombre de patients différents ayant reçu ces boîtes pour les mêmes périodes.

Toutes les données ont été anonymisées afin de respecter le droit des personnes (conformité au règlement général sur la protection des données (RGPD) et à la loi Informatique et liberté) (100).

Certaines informations, comme par exemple la spécialité du prescripteur initial, n'ont pas été trouvées dans les bases de données car certaines pharmacies ont changé de logiciel pendant la durée de l'étude. Les ordonnances scannées avant le changement de logiciel n'ont pas été sauvegardées.

4. Résultats et discussions

L'ensemble des résultats obtenus est regroupé dans les annexes (*Annexe 3 et 4*).

a) Sexe

Le sexe (homme / femme) des patients a pu être déterminé grâce au numéro de sécurité sociale commençant par 1 pour les hommes et 2 pour les femmes.

Sur un total de 109 patients :

- 38 étaient des femmes, soit 34,9%
- 71 étaient des hommes, soit 65,1 %.

On remarque donc que la majorité des patients était de sexe masculin.

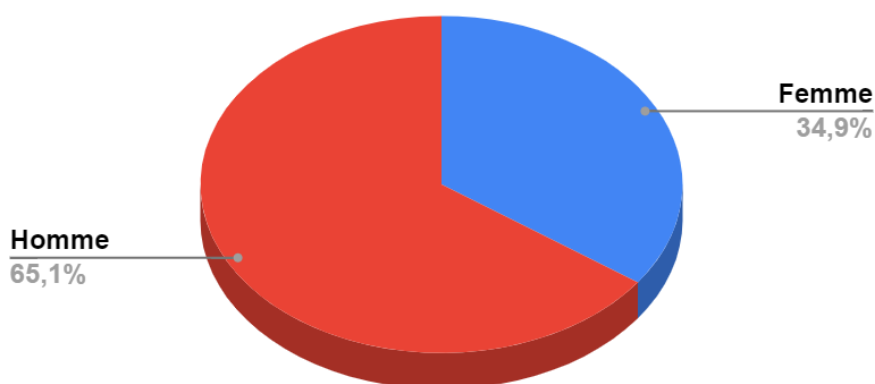


Figure 16 : Diagramme représentant la répartition de la population concernée en fonction du sexe

b) L'âge à la date de la première prescription

Afin de déterminer l'âge auquel le patient a reçu le médicament pour la première fois, nous avons pris soit l'âge directement sur le logiciel, soit la date de naissance ainsi que la date de primo-prescription afin de faire une déduction.

Pour déterminer la date du début de traitement, c'est la date de primo-prescription figurant sur l'ordonnance qui a été sélectionnée. A défaut, c'est la date de la première délivrance qui a été sélectionnée.

La fourchette d'âge se situe entre 30 et 95 ans, avec un âge moyen de 64,7 ans.

L'âge médian est de 66 ans. A partir de ces données, nous pouvons déduire que :

- 25 % des patients ont entre 30 et 57 ans ;
- **50 % des patients ont entre 57 et 74 ans ;**
- 25 % des patients ont entre 74 et 95 ans.

L'âge moyen chez les hommes est de 63,8 ans tandis qu'il est de 66,4 chez les femmes.

c) La spécialité pharmaceutique prescrite

La majorité des prescriptions concerne des médicaments contenant de la dapagliflozine. En effet :

- Forxiga® 10 mg est prescrite pour 65,2% des patients ;
- Xigduo® 5 mg/ 1000 mg est prescrite pour 20,5 % des patients.

Ainsi, la dapagliflozine est prescrite dans 85,7% des cas. Cette répartition peut s'expliquer par le fait que la dapagliflozine a été la première gliflozine à être commercialisée en France.

Tableau 18 : Tableau de la répartition des spécialités prescrites

Spécialité prescrite	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Forxiga® 10 mg	73	65,2
Xigduo® 5 mg / 1000 mg	23	20,5
Jardiance® 10 mg	11	9,8
Jardiance® 25 mg	1	0,9
Synjardy® 5 mg / 1000 mg	1	0,9
Synjardy® 12,5 mg / 1000 mg	3	2,7
Total	112	100 %

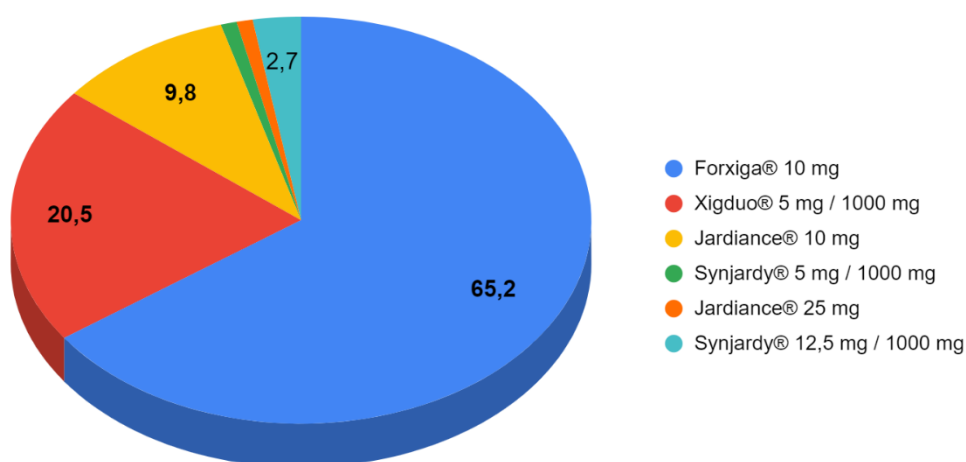


Figure 17 : Diagramme représentant la répartition des différentes spécialités de gliflozines prescrites dans l'étude

d) La spécialité du prescripteur initiale

La spécialité du prescripteur a pu être déterminée grâce aux informations récupérées directement sur le scanner d'ordonnances ou en effectuant des recherches sur internet avec le nom du prescripteur. Dans certains cas, l'identification de la spécialité du prescripteur n'a pas pu être faite par manque de données. Parfois l'ordonnance permet d'identifier uniquement la structure comme par exemple un centre hospitalier, mais pas toujours le service (cardiologie, maladie métabolique...)

Dans cette étude, pour un seul cas, ni la structure (centre hospitalier ou cabinet), ni le nom du prescripteur n'étaient identifiables sur le scanner de l'ordonnance et aucune donnée n'était disponible sur le logiciel de gestion d'officine.

Tableau 19 : Répartition par spécialités des prescripteurs

Spécialité du prescripteur	Nombre de patient	Pourcentage
Traitement prescrit par un médecin généraliste	37	33,0
Traitement prescrit par un cardiologue	21	18,8
Traitement prescrit par un endocrinologue/diabétologue	39	34,8
Traitement prescrit par un hôpital ou un service médecine interne	10	8,9
Spécialité du prescripteur inconnue	1	0,9
Traitement prescrit par un néphrologue	4	3,6
Total	112	100 %

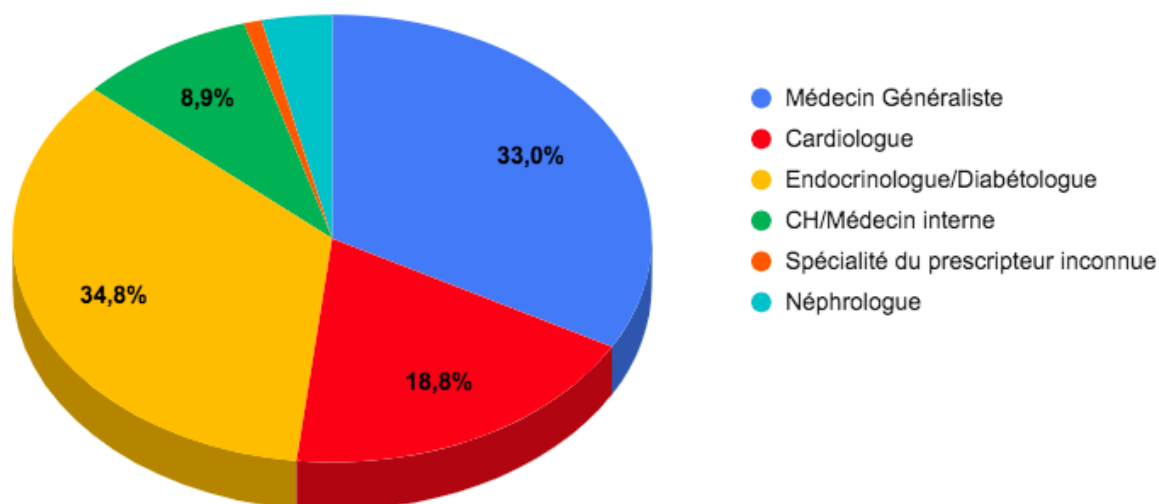


Figure 18 : Diagramme représentant la répartition des différents prescripteurs par spécialités

Afin d'étudier plus en détail la spécialité du prescripteur initial, il est important de rappeler quelques dates clés concernant l'accès au remboursement des i-SGLT2 ainsi que l'évolution des indications et des conditions de prescriptions :

- **1 avril 2020** : début de commercialisation et du remboursement de la dapagliflozine (**Forxiga® et Xigduo®**) pour le traitement du DT2 avec une prescription initiale réservée aux diabétologues, aux endocrinologues et aux médecins internistes ;
- **19 mars 2021** : début de commercialisation et du remboursement de l'empagliflozine (**Jardiance® et Synjardy®**) pour le traitement du DT2 avec une prescription initiale réservée aux diabétologues, aux endocrinologues et aux médecins internistes
- **5 juillet 2021** : Forxiga® a reçu une AAP (ex ATUc) pour la **MRC** avec une prescription initiale réservée aux néphrologues ;
- **27 octobre 2021** : Levée des restrictions de prescription pour Forxiga® et Xigduo® qui peuvent désormais être primo-prescrites par les **généralistes** ou tout autre spécialiste ;
- **3 novembre 2021** : remboursement accordé **pour Forxiga® dans l'ICC symptomatique à FEVG réduite** ;
- **18 novembre 2021** : **levée des restrictions de prescriptions pour toutes les spécialités contenant un i-SGLT2 (91)** ;

- 2 juin 2022 : prise en charge de **Jardiance®** 10 mg dans le traitement **de l'ICC symptomatique à FEVG réduit**
- 3 juin 2022 : AAP pour **Jardiance®** dans le traitement de l'ICC symptomatique à FEVG préservée (parution au journal officiel le 4 novembre 2022)

Suite aux données récoltées dans cette étude, on a donc remarqué que :

- La première délivrance de dapagliflozine date de juin 2020 ;
- La première prescription par un cardiologue date de janvier 2021 ;
- La première délivrance d'empagliflozine date de janvier 2022.

Avant la levée des restrictions de prescriptions pour toutes ces spécialités, seuls les endocrinologues/ diabétologues étaient majoritaires (48,78%). Après cette levée, les médecins généralistes sont devenus les prescripteurs majoritaires (45,07%).

Tableau 20 : Répartition des prescripteurs en fonction de leurs spécialités avant le 18 novembre 2021

Spécialité du prescripteur	Nombre de prescriptions	Pourcentage %
Médecin généraliste	5	12,20
Cardiologue	9	21,95
Néphrologue	0	0,00
Endocrinologue / diabétologue	20	48,78
Centre Hospitalier/ Médecin interniste	7	17,07
Total	41	100 %

Tableau 21 : Répartition des prescripteurs en fonction de leurs spécialités après le 18 novembre 2021

Spécialité du prescripteur	Nombre de prescriptions	Pourcentage %
Médecin généraliste	32	45,07
Cardiologue	12	16,90
Néphrologue	4	5,63
Endocrinologue/diabétologue	19	26,76
Centre Hospitalier/ Médecin interniste	3	4,23
Inconnue	1	1,41
Total	71	100 %

Des incohérences sont tout de même visibles, notamment des prescriptions faites par des généralistes avant la date de la levée de restriction de prescriptions. Ceci pourrait être expliqué :

- Par le fait qu'il ne s'agissait pas d'une primo-prescription mais d'un renouvellement effectué par le généraliste ;
- Mais aussi par le fait que la spécialité du médecin prescripteur n'était pas toujours bien identifiée par le pharmacien qui, lors de la dispensation, a choisi le médecin généraliste comme prescripteur.

e) L'indication thérapeutique probable ou supposée

Comme l'étude ne se base uniquement que sur des données récoltées, il n'est pas possible d'avoir une affirmation absolue de la pathologie traitée par l'i-SGLT2. Afin de répondre au mieux à cette question, l'historique médicamenteux a été étudié pour chaque patient afin d'avoir une idée globale des autres médicaments co-prescrits.

Il est admis pour la prescription de Xigduo® ou de Synjardy®, médicaments associant un i-SGLT2 et de la metformine, que la pathologie probable était le DT2 car c'est la seule indication possible dans l'AMM.

Concernant la prescription de Forxiga® et de Jardiance®, cela a été plus compliqué d'en déduire la pathologie sous-jacente.

Cependant :

- En présence dans l'historique de médicaments spécifiques du DT2, il est admis que le médicament est pris afin de traiter cette pathologie.
- En présence dans l'historique de médicaments spécifiques de l'insuffisance cardiaque chronique tel que l'Entresto®, il est admis que le médicament est prescrit afin de traiter cette pathologie.

Il est à noter que chez certains patients, le nouveau traitement par i-SGLT2 avec ou sans association à la metformine est parfois prescrit pour remplacer un des médicaments pris antérieurement.

Les résultats de cette partie de l'étude restent donc subjectifs.

Tableau 22 : Répartition des prescriptions en fonction de l'indication thérapeutique probable

Indication probable ou supposée	Nombre de prescriptions	Pourcentage %
DT2	73	66,4
MRC	23	20,9
IC	11	10,0
DT2 + IC	1	0,9
DT2 + IC + MRC	1	0,9
Inconnue	3	2,7
Total	112	100 %

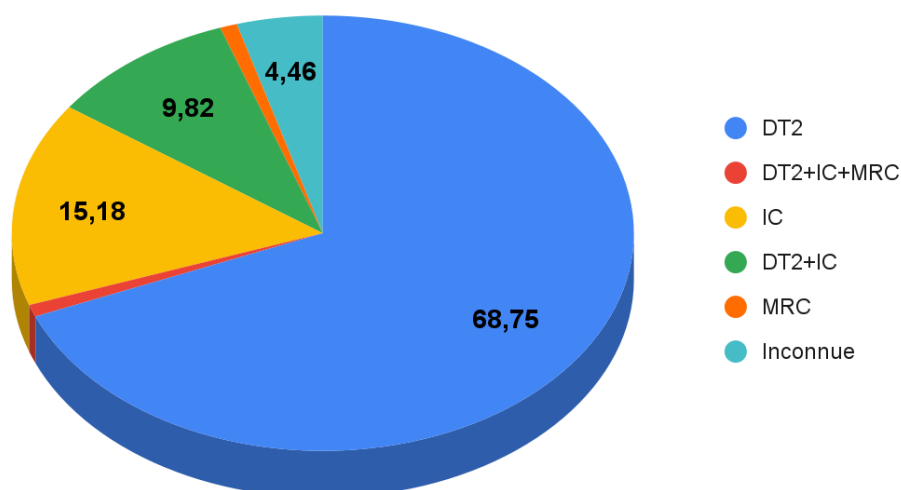


Figure 19 : Diagramme représentant la répartition des différentes pathologies probables ou supposées

Dans tous les cas, on remarque que :

- La majorité des prescriptions de i-SGLT2 concerne la prise en charge du DT2.
- Un suivi de la prise en charge de l'IC.

C'est-à-dire les deux indications majoritaires.

f) Evolution du nombre de dispensation

A l'aide des données obtenues (*Annexe 4*), nous avons pu réaliser des histogrammes pour visualiser l'augmentation du nombre de prescriptions des i-SGLT2. Les données n'étant pas exploitables pour les médicaments Synjardy® et Jardiance® 25 mg, ces histogrammes n'ont été réalisés que pour les spécialités Forxiga®, Xigduo® et Jardiance® 10 mg.

Les données pour la pharmacie C n'ont pas pu être communiquées pour la période d'avril à septembre 2022, de même que pour les données de la période de juillet à septembre 2022 pour la pharmacie E.

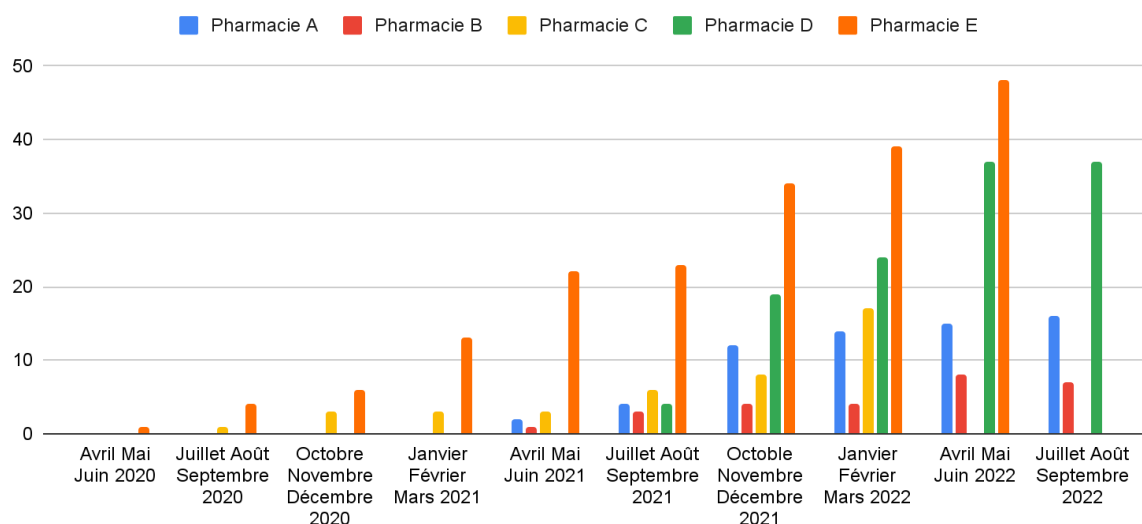


Figure 20 : Histogramme représentant le nombre de dispensations de la spécialité Forxiga® pour les pharmacies A, B, C, D, E entre avril 2020 et septembre 2022

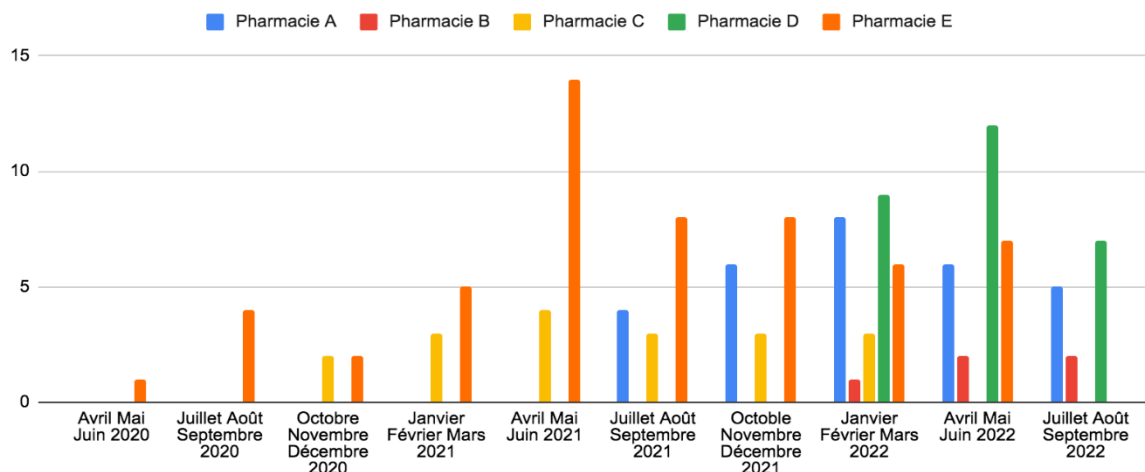


Figure 21 : Histogramme représentant le nombre de dispensations de la spécialité Xigduo® pour les pharmacies A, B, C, D, E entre avril 2020 et septembre 2022

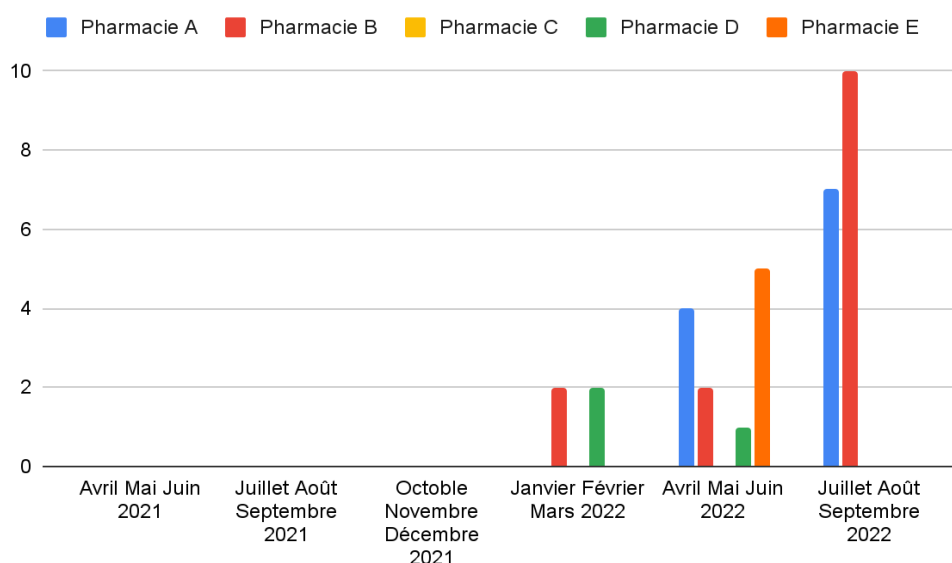


Figure 22 : Histogramme représentant le nombre de dispensations de la spécialité Jardiance® pour les pharmacies A, B, C, D, E entre avril 2020 et septembre 2022

L'augmentation du nombre de dispensations est bien visible pour ces 3 spécialités. C'est plus particulièrement visible pour le médicament Forxiga® (Figure 20). En effet on peut voir cette nette augmentation du nombre de dispensations de Forxiga® pour la pharmacie E et la pharmacie D, et une augmentation plus légère pour la pharmacie A, B et C.

Afin d'avoir des histogrammes plus explicites et exploitables, il aurait été intéressant de réaliser cette enquête auprès d'un plus grand nombre de pharmacies.

g) Evolution des ventes de i-SGLT2 chez un grossiste

Les données de ventes de i-SGLT2 d'un grossiste sur une période allant de mars 2021 à février 2023 ont pu être obtenues. Ces données nous ont permis d'obtenir la figure suivante. Ce graphique permet d'illustrer de manière plus significative l'augmentation des ventes de médicaments contenant un i-SGLT2. Nous pouvons remarquer l'importance du nombre de ventes de la spécialité Forxiga® dont les ventes atteignent environ 4000 boîtes par mois en janvier 2023. En comparaison les ventes des autres médicaments restent en dessous de 1000 boîtes par mois.

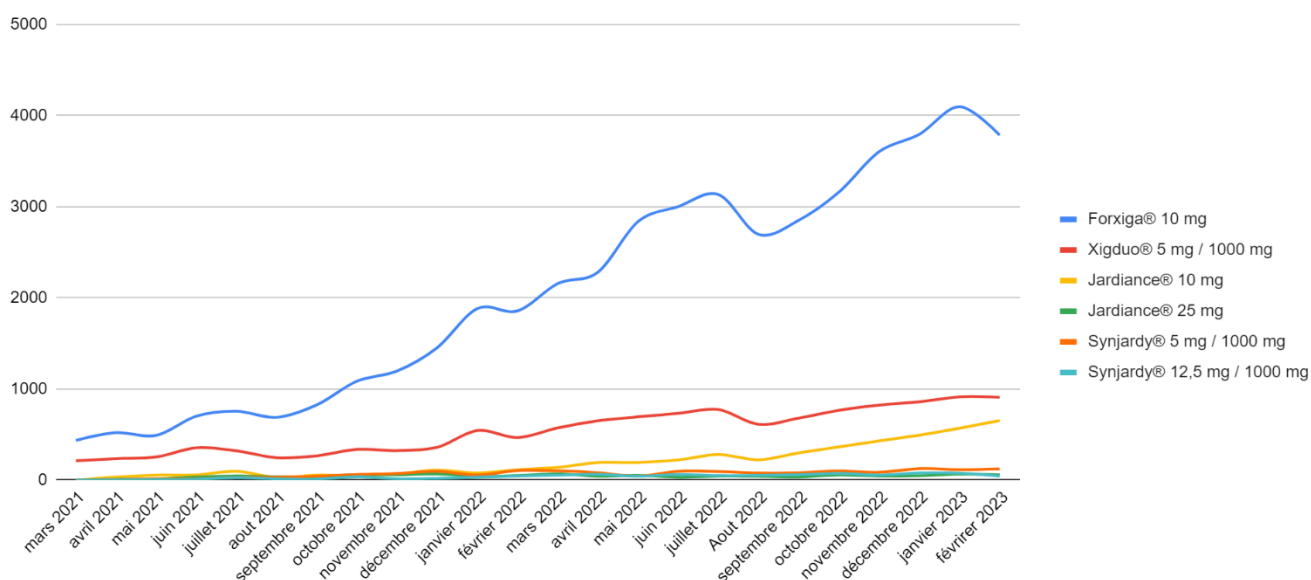


Figure 23 : Ventes d'un grossiste des médicaments contenant un i-SGLT2 entre mars 2021 et février 2023

h) Conclusions de l'enquête

Cette enquête a permis de mettre en évidence certains points d'attention concernant la dispensation des i-SGLT2 :

- La population traitée par i-SGLT2 dans cette étude concerne majoritairement des hommes ;
- L'âge moyen lors de l'initiation du traitement est de 64,3 ans ;
- Le médicament prescrit en grande majorité est Forxiga® ;
- L'indication majoritaire des traitements est le DT2.

- L'augmentation du nombre de dispensations est visible mais non exploitable avec les données recueillies dans notre enquête. Cependant, cela est visible de manière plus claire grâce aux données obtenues par le grossiste.

Il est aussi important de remarquer que les élargissements de remboursement ainsi que les levées de restrictions de prescription, ont eu une influence non négligeable sur le nombre de dispensations de i-SGLT2 à l'officine.

Afin d'avoir des résultats plus objectifs, il pourrait être intéressant de réaliser cette étude sur un plus grand nombre de pharmacie du Nord mais aussi d'autres régions.

B. Amélioration de la dispensation des i-SGLT2 en officine : parler des effets indésirables potentiels

1. Les points d'attention au comptoir

a) L'indication

Lors de la dispensation d'un i-SGLT2 à un patient, il est important de bien lui expliquer ce nouveau traitement. Il est tout d'abord primordial de discuter de l'indication pour laquelle ce traitement lui a été prescrit. Il peut s'agir :

- D'un traitement pour le DT2 pour les spécialités Forxiga®, Jardiance®, Xigduo® ou Synjardy® ;
- D'un traitement pour l'insuffisance cardiaque pour les spécialités Forxiga® et Jardiance® ;
- D'un traitement pour l'insuffisance rénale pour la spécialité Forxiga®.

L'historique thérapeutique du patient pourra aussi aider le pharmacien à déduire l'indication du nouveau traitement. Il est important de noter que ce traitement peut être prescrit pour traiter plusieurs pathologies en même temps comme par exemple un DT2 et une IC.

b) Le mécanisme d'action

Afin d'aider le patient à comprendre comment son médicament va agir, il est important d'utiliser des mots simples et de s'assurer que le patient comprend tout ce qui lui a été dit. On pourra, par exemple, expliquer que le traitement par i-SGLT2 va provoquer une élimination de sucre de l'organisme dans les urines, ce qui va permettre une diminution de la glycémie, mais aussi provoquer des bienfaits sur le plan cardiovasculaire et rénal.

c) La posologie

Les médicaments Forxiga® et Jardiance® doivent être pris une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, par voie orale, sans les croquer, avec ou sans aliments.

Pour les spécialités contenant de la metformine (Synjardy® et Xigduo®), il faut conseiller au patient de prendre son médicament au cours du repas afin de limiter les

effets indésirables liés à la metformine. La posologie est de deux comprimés par jour, soit un comprimé le matin et un comprimé le soir. Ces comprimés sont à prendre par voie orale avec de l'eau sans les croquer ou les couper.

d) Vérifier les contre-indications et interactions médicamenteuses

En raison du risque d'acidocétose diabétique, ces traitements sont déconseillés chez les patients ayant **des antécédents d'acidocétose diabétique ou chez les patients diabétiques de type 1** (102).

Faute d'un manque de données et de recul, cette classe médicamenteuse est déconseillée lors de la **grossesse et de l'allaitement**. On conseillera aux patientes d'arrêter le traitement en cas de grossesse ou d'allaitement.

L'utilisation des i-SGLT2 **n'est pas recommandée chez les patients avec un DFG < 25 ml/min**. De plus, l'efficacité de ces traitements sur la glycémie est conditionnée par le DFG. Il est donc important pour le patient d'avoir un suivi régulier de sa fonction rénale pendant le traitement.

En cas d'association des i-SGLT2 à **des sulfamides hypoglycémiants ou à l'insuline**, il existe un risque accru d'hypoglycémie. L'historique thérapeutique du patient permettra de prendre en compte ces interactions.

De par leur mécanisme d'action, les i-SGLT2 vont provoquer une déplétion volémique et une augmentation des mictions. Cela peut conduire à une déshydratation et une hypotension, notamment orthostatique. Il faudra faire attention à potentialisation de cet effet indésirable en cas d'interaction avec des diurétiques notamment.

2. Amélioration de la dispensation des inhibiteurs de SGLT2 au comptoir : prévenir les effets indésirables potentiels

Afin de limiter les effets indésirables potentiels des i-SGLT2, il est nécessaire d'en discuter au comptoir avec le patient. Le rôle du pharmacien d'officine est de l'informer sur les symptômes évocateurs des effets indésirables les plus graves.

Il faudra parler du risque **d'acidocétose diabétique** qui peut être suspecté en cas de survenue de nausées, de vomissements, de perte d'appétit, de douleurs abdominales, de soif intense, de difficultés respiratoires, de confusion ou de fatigue inhabituelle. Ces signes doivent faire suspecter une acidocétose, et ce quelle que soit la valeur de la glycémie. L'arrêt du traitement est nécessaire ainsi qu'un avis médical immédiat pour confirmer le diagnostic. En cas d'acidocétose sévère, la respiration s'accélère et l'haleine est caractéristique, avec une odeur d'acétone qui rappelle celle de la pomme reinette.

Il faudra ensuite parler **des infections des voies urinaires et génitales et du risque de gangrène de Fournier**.

- Les symptômes des infections génitales sont des démangeaisons, des éruptions, des irritations, des rougeurs, des sécrétions et des odeurs inhabituelles. En cas de symptômes, il est conseillé de consulter un médecin.
- Les symptômes des infections urinaires sont notamment des brûlures à la miction et des envies plus fréquentes d'uriner. Il peut aussi y avoir une fièvre, des douleurs au niveau dans le bas du dos et des traces de sang dans les urines.

Les conseils à donner aux patients sont :

- Concernant les infections urinaires :
 - De boire abondamment ;
 - De s'essuyer de l'avant vers l'arrière après les mictions et les selles pour les femmes et veiller à une bonne hygiène intime pour les hommes notamment ceux qui ne sont pas circoncis ;
 - D'utiliser des produits d'hygiène intime doux et non irritants ;
 - De préférer les sous-vêtements en coton et non serrants ;
 - D'éviter les pantalons trop serrés ;

- D'uriner après une relation sexuelle ;
- Concernant les infections génitales de type mycose, on pourra également conseiller :
 - D'éviter les douches vaginales pour les femmes ;
 - De changer régulièrement de protections intimes pour éviter la macération ;
 - D'enlever les maillots de bain et les vêtements humides dès que possible.

En cas d'infection génitale, il faudra conseiller au patient :

- De faire une toilette intime externe maximum 2 fois par jour avec un savon au pH neutre et de sécher correctement les parties intimes ;
- D'appliquer le traitement prescrit (ovule et/ ou crème antifongique) ;
- De s'abstenir de relations sexuelles ou d'utiliser un préservatif ;

Afin d'aider à la dispensation, une fiche à destination du patient a été réalisée (*Annexe 5*). Cette fiche résume les principaux points importants à aborder avec le patient de manière non exhaustive. Elle peut être donnée au patient lors de l'initiation d'un traitement par i-SGLT2 ou lors d'un renouvellement de traitement.

Conclusion

Les inhibiteurs de SGLT2, initialement indiqués dans le traitement du diabète de type 2 ont obtenu par la suite des extensions d'indication dans l'insuffisance cardiaque chronique et dans la maladie rénale chronique. Présentés à la fin de l'année 2022, les résultats de l'étude DELIVER (*Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction*) ont démontré le bénéfice de l'ajout de la dapagliflozine au traitement standard de l'IC à FEVG > 40 % (préservée et modérément altérée). Avec l'étude EMPEROR-Preserved, cela confirme le bénéfice thérapeutique des inhibiteurs SGLT2 dans l'IC, indépendamment de la FEVG et du statut diabétique, qui permettent de diminuer le décès d'origine cardiovasculaire ou l'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Cet enchaînement d'extensions d'indications ainsi que l'ouverture de la primo-prescription de ces médicaments par les généralistes ou tout autre spécialiste, en ont fait des médicaments de plus en plus courants dans les officines.

Ces médicaments avaient pour autant fait l'objet de craintes importantes de la part des autorités sanitaires concernant leur profil de tolérance, notamment concernant le risque de fasciite nécrosante du périnée ou d'acidose diabétique euglycémique. Ce dernier effet indésirable étant bien documenté, le laboratoire AstraZeneca a même demandé le retrait de l'AMM européenne de Forxiga® dans le traitement adjuvant du diabète de type 1. Afin de prévenir au mieux les effets indésirables de ces médicaments, des messages d'informations ont été diffusés par les autorités sanitaires. Le pharmacien d'officine doit prendre part à cette prévention lors de la dispensation de ces médicaments. Il est important de rappeler au patient les symptômes de ces effets indésirables et d'être disponible pour le patient afin de répondre à ses attentes.

Bibliographie

- (1)** HAS. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. 2014.
- (2)** Qu'est-ce que le diabète ? [Internet]. [Cité 16 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete/diabete-comprendre/definition>
- (3)** Le diabète en France : les chiffres 2020 [Internet]. [Cité 1 avr. 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020>
- (4)** Organisation Mondiale de la Santé « Rapport mondial sur le diabète ». 2016
- (5)** IDF Diabetes Atlas, 10th edition, 2021
- (6)** Centre européen d'étude du Diabète. « Les chiffres du diabète ». Consulté le 1 avril 2022. <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/>.
- (7)** Tenenbaum, Mathie, Amélie Bonnefond, Philippe Froguel, et Amar Abderrahmani. « Physiopathologie du diabète » Revue Francophone des Laboratoires, Les marqueurs des complications des diabètes, 2018, no 502 (1 mai 2018) : 26-32.
- (8)** VIDAL. « Recommandations Diabète de type 2 : prise en charge initiale ». Consulté le 6 avril 2022. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-2-prise-en-charge-initiale-1440.html>.
- (9)** « Antidiabétiques : Les points essentiels ». Consulté le 13 avril 2022. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidiabetiques-les-points-essentiels>.
- (10)** « Insuffisance cardiaque | ameli.fr | Assuré ». Consulté le 6 avril 2022. <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/insuffisance-cardiaque>.
- (11)** 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 ». European Heart Journal 42, no 36 (21 septembre 2021) : 3599-3726.
- (12)** « Insuffisance cardiaque ». Consulté le 1 avril 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque>.
- (13)** FFC. « Le fonctionnement du cœur ». Consulté le 5 avril 2022. <https://fedecardio.org/je-m-informe/le-fonctionnement-du-coeur/>.
- (14)** CHUV. « Fonctionnement du cœur ». Consulté le 6 avril 2022. <https://www.chuv.ch/fr/cardiologie/car-home/patients-et-famille/fonctionnement-du-coeur>.
- (15)** HAS. « Guide du parcours de soins - Insuffisance cardiaque ». Juin 2014
- (16)** VIDAL. « Recommandations Insuffisance cardiaque chronique ». Consulté le 5 avril 2022. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/insuffisance-cardiaque-chronique-1584.html>.
- (17)** « Prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FE réduite : une nouvelle première ligne thérapeutique ». Consulté le 1 avril 2022. <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Nouvelle-prise-en-charge-de-l-insuffisance-cardiaque>.
- (18)** E-cordiam : Nouvelles recommandations ESC 2021 sur l'Insuffisance Cardiaque aiguë et chronique : que retenir en pratique clinique ? [Cité 1 avr. 2022]. Disponible sur : <https://e-cordiam.fr/archives/19144>
- (19)** « Maladie rénale chronique et insuffisance rénale : définition et causes ». Consulté le 1 avril 2022. <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/comprendre-maladie-renale-chronique>.
- (20)** HAS, « Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC) », 2021, 85.
- (21)** « Anatomie du rein - Cancer du rein ». Consulté le 6 avril 2022. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Anatomie-du-rein>.
- (22)** Fernandes A. Néphron - Knoow [Internet]. [Cité 16 nov 2022]. Disponible sur : <https://knoow.net/fr/sciences-terre-vie/biologie/nephron/>
- (23)** Les symptômes et les complications de l'IRC [Internet]. VIDAL. [Cité 4 janv. 2023]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/insuffisance-renale-chronique/symptomes-complications-diagnostic.html>
- (24)** CHARBONNEL B, « Le rein, un nouvel organe cible des hypoglycémiantes », Médecine des maladies métaboliques, 5, 2011, p. S37-S41.

- (25)** Revue Medicale Suisse. « Glucosurie rénale ». Consulté le 6 avril 2022. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-378/glucosurie-renale>.
- (26)** GIRARD, J., 2013. Le rôle du rein dans l'homéostasie du glucose. Médecine des maladies métaboliques. 2013. Vol. 7, n° 1, pp. 41-48. DOI 10.1016/S1957-2557(13)70491-7.
- (27)** Bruno GUERCI, Laurene LEY et Philip BOHME « Les inhibiteurs de SGLT2 : de la clinique à la physiopathologie », consulté le 15 novembre 2022. https://www.s fendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/Gueritee/Guer2016/12_guerci.pdf
- (28)** Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition — a novel strategy for diabetes treatment. Nature reviews Drug discovery. 2010 ;9(7) :551–9.
- (29)** « Phlorizine — acadpharm ». Consulté le 22 mars 2022. <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Phlorizine>.
- (30)** Phloridzine. In : Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 18 nov 2022]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Phloridzine&oldid=196321254>
- (31)** BLICKLÉ J.-F, « La découverte des propriétés glycosuriques de la phloridzine », Médecine des maladies métaboliques, 8, Elsevier Masson SAS, 2014, no 5, p. 544-549.
- (32)** Larson, Gerald L. "The synthesis of gliflozins." Chem Today 33 (2015) : 37-40.
- (33)** Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, McCann PJ, Patel M, Girotra RN, et al. Discovery of Dapagliflozin : A Potent, Selective Renal Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. Journal of medicinal chemistry. 2008 ;51(5) :1145–9.
- (34)** Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. 2019 ; Médecine des maladies Métaboliques - Mars 2019 - Vol. 13 - N°2.
- (35)** Jardiance® 10 mg, Résumé des caractéristiques du produit
- (36)** Forxiga® 10 mg, Résumé des caractéristiques du produit
- (37)** SCHLIENGER, J.-L. et HALIMI, S., 2016. Les acidocétoses diabétiques atypiques. Médecine des maladies métaboliques. 2016. Vol. 10, n° 4, pp. 314-319.
- (38)** Buysschaert, M. Les SGLT-2 inhibiteurs sont-ils une approche thérapeutique holistique du diabète de type 2 ? Le point après l'essai EMPA-REG OUTCOME. Louvain med.2017 ; 136 (5) : 293-299
- (39)** ZHAO, Yumo, XU, Lubin, TIAN, Dongli, XIA, Peng, ZHENG, Hua, WANG, Li et CHEN, Limeng, 2018. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level : A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes, obesity & metabolism. 2018. Vol. 20, n° 2, pp. 458-462.
- (40)** Federal Register : Guidance for Industry on Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes ; Availability [Internet]. [Cité 19 mars 2023].
- (41)** HALIMI, S., 2019. Transposabilité dans la pratique clinique des dernières grandes études en diabétologie. Médecine des maladies métaboliques. 2019. Vol. 13, pp. S40-S50.
- (42)** HALIMI, J.-M., 2015. Inhibiteurs du SGLT2 : mécanisme d'action, effets rénaux et effets sur la pression artérielle. Médecine des maladies métaboliques. 2015. Vol. 9, n° 1, pp. S26-S29.
- (43)** SCHEEN, A.J., 2019. Études cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2 à risque : conclusions et impact des essais publiés en 2017-2018. Médecine des maladies métaboliques. 2019. Vol. 13, n° supplément 1, pp. S10-S24.
- (44)** BUYSSCHAERT, Martin, PREUMONT, Vanessa et BUYSSCHAERT, Benoît, 2020. Médicaments hypoglycémisants dans le diabète de type 2 et néphroprotection : un nouvel axe thérapeutique ? Médecine des maladies métaboliques. 2020. Vol. 14, n° 1, pp. 77-84.
- (45)** Farxiga (dapagliflozin) FDA Approval History - Drugs.com [Internet]. [Cité 14 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.drugs.com/history/farxiga.html>
- (46)** EMA. Forxiga [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>
- (47)** Dapagliflozin. In : Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 14 déc. 2022]. Disponible sur : <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Dapagliflozin&oldid=1126544782>
- (48)** HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Rapport d'évaluation des antidiabétiques de type 2 de la classe des gliflozines ou inhibiteurs du SGLT2. Avis version définitive modifié le 03/12/2020.
- (49)** FORXIGA (dapagliflozine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [Cité 19 mars 2023]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984329/fr/forxiga-dapagliflozine
- (50)** Xigduo®, Résumé des caractéristiques du produit

(51) XIGDUO (metformine/dapagliflozine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [Cité 14 déc 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984318/fr/xigduo-metformine/dapagliflozine

(52) DARMON, Patrice, BAUDUCEAU, Bernard, BORDIER, Lyse, CHARBONNEL, Bernard, COSSON, Emmanuel, DETOURNAY, Bruno, FONTAINE, Pierre, GRIMALDI, André, GOURDY, Pierre, GUERCI, Bruno, HANAIRE, Hélène, PENFORNIS, Alfred et SCHEEN, André, 2019. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 – 2019. Médecine des maladies métaboliques. 2019. Vol. 13, n° 8, pp. 711-732.

(53) Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018 ;41 :2669-701.

(54) JORF n°0079 du 1 avril 2020 Arrêté du 24 mars 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. NOR : SSAS2007024A

(55) Empagliflozine. In : Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 14 déc 2022]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Empagliflozine&oldid=198287648>

(56) JARDIANCE (empagliflozine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [Cité 14 déc 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982867/fr/jardiance-empagliflozine

(57) SYNJARDY (empagliflozine/ metformine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [Cité 14 déc 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3219547/fr/synjardy-empagliflozine/-metformine

(58) Invokana (canagliflozin) FDA Approval History [Internet]. Drugs.com. [Cité 8 janv. 2023]. Disponible sur : <https://www.drugs.com/history/invokana.html>

(59) EMA. Invokana [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 8 janv. 2023]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/invokana>

(60) EMA. Vokanamet [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 8 janv. 2023]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vokanamet>

(61) VOKANAMET (canagliflozine/metformine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [Cité 8 janv. 2023]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984657/fr/vokanamet-canagliflozine/metformine

(62) INVOKANA (canagliflozine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [Cité 8 janv. 2023]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3218337/fr/invokana-canagliflozine

(63) Canagliflozine. In : Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 14 déc 2022]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Canagliflozine&oldid=175445594>

(64) Ertugliflozine. In : Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 14 déc 2022]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ertugliflozine&oldid=175233728>

(65) Steglatro (ertugliflozin) FDA Approval History [Internet]. Drugs.com. [Cité 8 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.drugs.com/history/steglatro78.html>

(66) Steglujan (ertugliflozin and sitagliptin) FDA Approval History [Internet]. Drugs.com. [Cité 8 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.drugs.com/history/steglujan.html>

(67) STEGLATRO (ertugliflozine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [Cité 8 janv 2023]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2913810/fr/steglatro-ertugliflozine

(68) EMA. Steglatro [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 8 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/steglatro>

(69) EMA. Zynquista [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 14 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynquista>

(70) Principaux résultats cliniques dans le traitement de l'IC à FEVG réduite [Internet]. [Cité 14 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Principaux-resultats-cliniques-traitement-IC-a-FEVG-reduite>

(71) Forxiga approved in the EU for heart failure [Internet]. [Cité 14 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/forxiga-approved-in-the-eu-for-heart-failure.html>

(72) Commissioner O of the. FDA approves new treatment for a type of heart failure [Internet]. FDA. FDA ; 2020 [cité 14 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure>

(73) FORXIGA : prise en charge étendue à l'insuffisance cardiaque chronique [Internet]. [Cité 14 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/28224-forxiga-prise-en-charge-etendue-a-l-insuffisance-cardiaque-chronique.html>

(74) JORF n°0261 du 9 novembre 2021. Arrêté du 3 novembre 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. NOR : SSAS2131689A

(75) FDA Approves Empagliflozin For Adults With HFrEF [Internet]. American College of Cardiology. [Cité 14 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2021/08/23/11/39/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2flatest-in-cardiology%2farticles%2f2021%2f08%2f23%2f11%2f39%2ffda-approves-empagliflozin-for-adults-with-hfref>

(76) JORF n°0131 du 8 juin 2022. Arrêté du 2 juin 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. NOR : SPRS2216159A

(77) Ingelheim B. preserved-heart-failure-treatment-approval-europe [Internet]. Boehringer Ingelheim. 2022 [cité 14 décembre 2022]. Disponible sur : <https://www.boehringer-ingelheim.com/human-health/heart-diseases/heart-failure/preserved-heart-failure-treatment-approval-europe>

(78) Eli Lilly and Boehringer Ingelheim's Jardiance gains heart failure approval from EU [Internet]. Pharmaceutical Technology. 2022 [cité 14 décembre 2022]. Disponible sur : <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/jardiance-heart-failure-approval/>

(79) HAS. Avis de la commission de la transparence du 1er juin 2022 pour Jardiance 10 mg

(80) Commissioner O of the. FDA Approves Treatment for Wider Range of Patients with Heart Failure [Internet]. FDA. FDA ; 2022 [cité 14 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-wider-range-patients-heart-failure>

(81) JORF n°0259 du 8 novembre 2022. Arrêté du 4 novembre 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. NOR : SPRS2229854A

(82) Halimi JM. Les inhibiteurs du SGLT2 : une nouvelle ère pour nos patients. Néphrologie & thérapeutique. 2021 ;17(3):143–8.

(83) AHA 2022 : l'étude EMPA-KIDNEY [Internet]. [Cité 14 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/AHA-2022/Oceana-DOSE-Trial-interet-reduction-lipoproteinea-ARN-interferent-Olpasiran2>

(84) DAPA-CKD : la dapagliflozin un nouvel allié dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique ? [Internet]. [Cité 14 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/DAPA-CKD-la-dapagliflozin-un-nouvel-allie-dans-le-traitement-de-l-insuffisance-renale-chronique>

(85) FORXIGA : désormais pris en charge dans la maladie rénale chronique de l'adulte au titre de son ATU [Internet]. VIDAL. [Cité 15 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/27716-forxiga-desormais-pris-en-charge-dans-la-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-au-titre-de-son-atu.html>

(86) JORF n°0236 du 11 octobre 2022. Arrêté du 7 octobre 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. NOR : SPRS2226363A

(87) « Les gliflozines, une nouvelle classe d'antidiabétique oral ». Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance (blog), 8 janvier 2021. <https://www.rfcrpv.fr/les-gliflozines-une-nouvelle-classe-dantidiabetique-oral/>.

(88) Forxiga désormais accessible en France : un espoir pour ralentir l'évolution de l'insuffisance rénale chronique [Internet]. Renaloo. 2021 [cité 20 mars 2023]. Disponible sur : <https://renaloo.com/forxiga-desormais-accessible-en-france-un-espoir-pour-ralentir-levolution-de-linsuffisance-renale-chronique/>

(89) XIGDUO 5 mg/1000 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [Cité 20 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/xigduo-5-mg-1000-mg-cp-pellic-138716.html>

(90) Jardiance®, une nouvelle gliflozine disponible en France | Le Généraliste [Internet]. [Cité 20 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.legeneraliste.fr/actu-medicale/medicaments/jardiancer-une-nouvelle-gliflozine-disponible-en-france>

(91) Synjardy [Internet]. [Cité 20 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.espaceinfirmier.fr/produits/210520-synjardy.html>

(92) Actualité - Diabète, maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque : prescription initiale de dapagliflozine et d'empagliflozine étendue à tous les médecins - ANSM [Internet]. [Cité 20 mars 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-maladie-renale-chronique-insuffisance-cardiaque-prescription-initiale-de-dapagliflozine-et-dempagliflozine-etendue-a-tous-les-medecins>

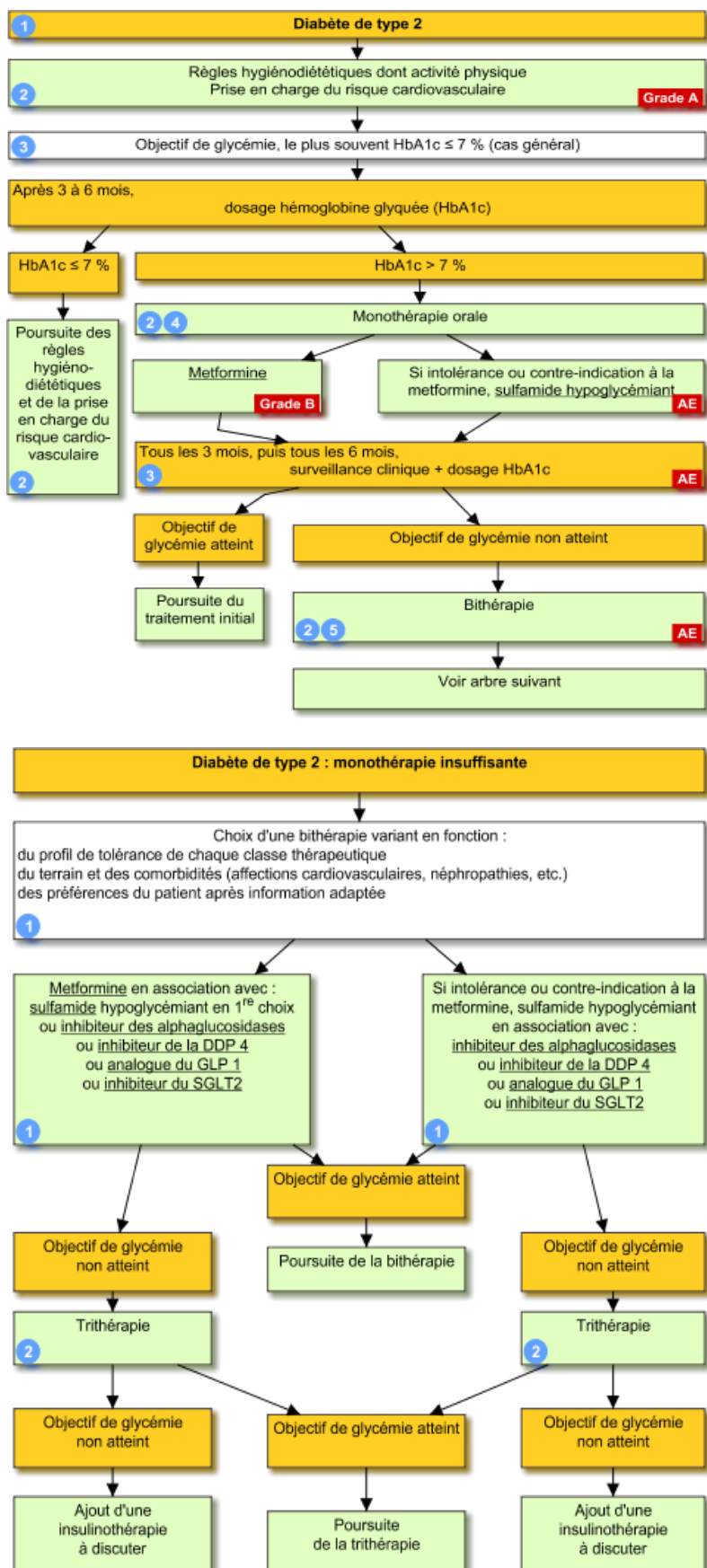
(93) DARMON, Patrice, 2020. Profil de tolérance des inhibiteurs de SGLT2 : le point en 2020. Médecine des maladies métaboliques. 2020. Vol. 14, n° 4, pp. 331-341. DOI 10.1016/j.mmm.2020.04.010.

(94) 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.

- (95)** Halimi, Serge. « Gangrène de Fournier. Rôle du diabète. Quelle responsabilité pour les inhibiteurs de SGLT2 ? » Médecine des Maladies Métaboliques 14, no 1 (1 février 2020) : 21-28.
<https://doi.org/10.1016/j.mmm.2019.12.015>.
- (96)** ANSM. Lettre aux professionnels de santé "Forxiga® 10 mg (dapagliflozine), Xigduo® (dapagliflozine/metformine) : Recommandations pour prévenir les risques d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale)", novembre 2020
- (97)** Lettre d'information - numéro spécial gliflozine - A propos de 2 cas d'effets indésirables sous dapagliflozine : abcès périnéal et cétose euglycémique", Pharmacovigilance de Bretagne N°1 janvier, février, mars 2022
- (98)** Contrôle de la cétonémie par FREESTYLE OPTIUM NEO : désormais remboursable pour les patients sous gliflozine [Internet]. VIDAL. [Cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26956-contrôle-de-la-cetonémie-par-freestyle-optium-neo-desormais-remboursable-pour-les-patients-sous-gliflozine.html>
- (99)** Teknetzian Maïtena, 2022. Les inhibiteurs de SGLT2. Le Moniteur des Pharmacies n° 3410 du 26/03/2022
- (100)** Décret n° 2019-536 du 29 mai 2019 pris pour l'application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. 2019-536 mai 29, 2019.

Annexes

Annexe 1 : Algorithme de prise en charge du diabète



Annexe 2 : Modèle de la fiche d'enquête

ENQUÊTE SUR LES GLIFLOZINES REALISEE AUPRES DES PHARMACIENS DU NORD-PAS-DE-CALAIS

⇒ Nombre de **boîtes** de gliflozines délivrées pour chaque période

	Avril Mai Juin 2020	Juillet Août Sept. 2020	Oct. Nov. Déc. 2020	Janvier Février Mars 2021	Avril Mai Juin 2021	Juillet Août Sept. 2021	Oct. Nov. Déc. 2021	Janvier Février Mars 2022	Avril Mai Juin 2022	Juillet Août Sept. 2022
Forxiga® 10 mg										
Xigduo® 5 mg / 1000 mg										
Jardiance® 10 mg										
Jardiance® 25 mg										
Synjardy ® 5 mg / 1000 mg										
Synjardy ® 12,5 mg / 1000 mg										

⇒ Nombre de **patients différents** ayant reçu un traitement par gliflozines pour chaque période

	Avril Mai Juin 2020	Juillet Août Sept. 2020	Oct. Nov. Déc. 2020	Janvier Février Mars 2021	Avril Mai Juin 2021	Juillet Août Sept. 2021	Oct. Nov. Déc. 2021	Janvier Février Mars 2022	Avril Mai Juin 2022	Juillet Août Sept. 2022
Forxiga® 10 mg										
Xigduo® 5 mg / 1000 mg										
Jardiance® 10 mg										
Jardiance® 25 mg										
Synjardy® 5 mg / 1000 mg										
Synjardy ® 12,5 mg /1000 mg										

⇒ Détails pour chaque patient de la pharmacie

Patient n°...	
Sexe	
DDN (date de naissance) et âge à l'initiation du traitement	
Médicament prescrit	
Spécialité du prescripteur	
Date début de traitement	
Indication(s) probable(s)	

Patient n°...	
Sexe	
DDN et âge à l'initiation du traitement	
Médicament prescrit	
Spécialité du prescripteur	
Date début de traitement	
Indication(s) probable(s)	

Patient n°...	
Sexe	
DDN et âge à l'initiation du traitement	
Médicament prescrit	
Spécialité du prescripteur	
Date début de traitement	
Indication(s) probable(s)	

Annexe 3 : Résultats de l'enquête concernant les caractéristiques des patients ayant reçu un traitement par gliflozine

Patient n°1	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	25/09/1953 (67 ans)
Date début de traitement	31/08/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 +/- IC (Autres traitements : lercanidipine, losartan/hydrochlorothiazide, nébivolol)

Patient n°2 (patient n°87)	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	18/09/1973 (47 ans)
Date début de traitement	02/09/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : Metformine + statine, passage à Xigduo® en janvier 2022)

Patient n°3	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	24/04/1963 (58 ans)
Date début de traitement	10/09/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Cardiologue / ICP Lille
Indication(s) probable(s)	IC (Autres traitements : Coumadine®, Entresto®, rosuvastatine, bisoprolol, furosémide, ézétimibe, fénofibrate)

Patient n°4	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	03/10/1954 (67 ans)
Date début de traitement	11/10/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Cardiologue
Indication(s) probable(s)	IC (Autres traitements : clopidogrel, Previscan®, bisoprolol, périndopril/amlodipine, atorvastatine)

Patient N°5	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	19/11/1954 (66 ans)
Date début de traitement	29/10/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Cardiologue
Indication(s) probable(s)	DT2+IC (Autres traitements : Eliquis®, éplérénone, glimépiride, Adenuric®, Liptruzet®, metformine, Kardégic®, Ozempic®)

Patient n°6	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	25/04/1950 (71 ans)
Date début de traitement	10/11/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Cardiologue
Indication(s) probable(s)	IC (Autres traitements : clopidogrel, Kardégic®, Onbrez, ramipril, bisoprolol, atorvastatine)

Patient n°7	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	01/10/1941 (80 ans)
Date début de traitement	23/12/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Cardiologue
Indication(s) probable(s)	IC + DT2 (Autres traitements : lercanidipine, Kardégic®, ramipril/hydrochlorothiazide, rosuvastatine, metformine)

Patient n°8	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	19/07/1942 (79 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Date début de traitement	30/12/2021
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 +/-IC (Autres traitements : gliclazide, bisoprolol, Eliquis®, furosémide, Tresiba®, Reselip®, Kayexalate®)

Patient n°9	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	23/12/1957 (64 ans)
Date début de traitement	28/01/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Cardiologue
Indication(s) probable(s)	IC (Autres traitements : Entresto®, Eliquis®, Liptruzet®, furosémide, bisoprolol)

Patient n°10	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	30/11/1953 (68 ans)
Date début de traitement	07/02/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Cardiologue
Indication(s) probable(s)	IC + DT2 (Autres traitements : Velmetia®, Duoplavin®, Reselip®, bisoprolol, éplérénone, ramipril)

Patient n°11	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	05/12/1942 (79 ans)
Date début de traitement	25/02/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	IC + DT2 (Autres traitements : Cardensiel®, fluvastatine, clopidogrel, Co-Triatec®, furosémide, metformine, Kayexalate®)

Patient n°12	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	18/09/1959 (62 ans)
Date début de traitement	10/03/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : Kardégic®, Stagid®, Xultophy®, ézétimibe, atorvastatine, gliclazide)

Patient n°13	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	17/10/1958 (63 ans)
Date début de traitement	14/03/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	IC + DT2 (Autres traitements : Entresto®, furosémide, éplérénone, amiodarone, bisoprolol, Kardégic®, Novorapid®, ézétimibe/simvastatine, metformine)

Patient n°14	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	15/09/1936 (65 ans)
Date début de traitement	15/04/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : énalapril/lercanidipine, metformine, Lantus®)

Patient n°15	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	10/11/1948 (73 ans)
Date début de traitement	01/06/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	IC (Autres traitements : propranolol, péridopril, atorvastatine)

Patient n°16	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	16/06/1961 (61 ans)
Date début de traitement	22/07/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : metformine, ézétimibe, irbesartan/hydrochlorothiazide, Novorapid®, Lantus®, spironolactone, amlodipine)

Patient n°17	
Sexe	Femme
Âge à l'initiation du traitement	75 ans
Date début de traitement	15/09/2020
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Diabétologue (CHR)
Indication(s) probable(s)	DT2 (Traitement précédent : Stagid® + Januvia® / Autres traitements : glimépiride, Januvia®)

Patient n°18	
Sexe	Homme
Âge à l'initiation du traitement	55 ans
Date début de traitement	09/09/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Endocrinologue/diabétologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : gliclazide, Januvia®)

Patient n°19	
Sexe	Homme
Âge à l'initiation du traitement	74 ans
Date début de traitement	05/11/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Cardiologue
Indication(s) probable(s)	IC

Patient n°20	
Sexe	Homme
Âge à l'initiation du traitement	70 ans
Date début de traitement	18/01/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Cardiologue
Indication(s) probable(s)	Inconnue

Patient n°21	
Sexe	Homme
Âge à l'initiation du traitement	42 ans
Date début de traitement	09/02/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°21	
Sexe	Homme
Âge à l'initiation du traitement	76 ans
Date début de traitement	19/11/2020
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du prescripteur	CHR / Médecine interne
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°23	
Sexe	Homme
Âge à l'initiation du traitement	75 ans
Date début de traitement	25/11/2021
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du prescripteur	CHR / Médecine interne
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°24	
Sexe	Femme
Âge à l'initiation du traitement	83 ans
Date début de traitement	13/01/2022
Médicament prescrit	Synjardy® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du prescripteur	CHR /Médecine interne
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°25	
Sexe	Homme
DDN (date de naissance) et âge à l'initiation du traitement	13/01/1978 (43 ans)
Date début de traitement	15/09/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Centre Hospitalo-Universitaire
Indication(s) probable(s)	Inconnue

Patient n°26	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	01/10/1949 (72 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Centre Hospitalier
Date début de traitement	11/10/2021
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°27	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	12/12/1949 (71 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	CHU
Date début de traitement	13/11/2021
Indication(s) probable(s)	IC

Patient n°28	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	21/12/1976 (44 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	CHU Lille
Date début de traitement	04/12/2021
Indication(s) probable(s)	DT2 + IC

Patient n°29	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	25/02/1960 (61 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Date début de traitement	29/01/2022
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°30 (patient n°58)	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	14/01/1975 (46 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Date début de traitement	23/02/2021
Indication(s) probable(s)	DT2 (passage à Xigduo® par la suite)

Patient n°31	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	03/05/1934 (86 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Médecin généraliste
Date début de traitement	15/04/2021
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°32	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	16/05/1955 (65 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Endocrinologue
Date début de traitement	03/05/2021
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°33	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	07/04/1953 (68 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Date début de traitement	02/02/2022
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°34	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	05/09/1932 (89 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Date début de traitement	11/02/2022
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°35	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	18/04/1948 (73 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Date début de traitement	03/03/2022
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°36	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	25/08/1931 (90 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Date début de traitement	10/03/2022
Indication(s) probable(s)	IC

Patient n°37	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	16/06/1965 (57 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Date début de traitement	20/06/2022
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°38	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	04/04/1930 (92 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Date début de traitement	28/04/2022
Indication(s) probable(s)	Inconnue

Patient n°39	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	12/02/1944 (78 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Cardiologue
Date début de traitement	29/04/2022
Indication(s) probable(s)	Inconnue

Patient n°40	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	04/10/1965 (56 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Néphrologue
Date début de traitement	12/04/2022
Indication(s) probable(s)	MRC

Patient n°41	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	21/11/1956 (64 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	CH
Date début de traitement	11/05/2021
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°42	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	25/03/1969 (52 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Cardiologue
Date début de traitement	11/05/2021
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°43	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	18/04/1951 (70 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Date début de traitement	28/05/2021
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°44	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	29/07/1959 (61 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Date début de traitement	27/07/2021
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°45	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	19/05/1967 (53 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	CH
Date début de traitement	26/06/2020
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°46	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	05/08/1945
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Date début de traitement	09/09/2020
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°47	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	21/06/1959 (61 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Endocrinologue
Date début de traitement	26/10/2020
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°48	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	27/05/1990 (30 ans)
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Endocrinologue
Date début de traitement	19/01/2021
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°49	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	16/12/1988 (33 ans)
Médicament prescrit	Jardiance® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Diabétologue
Date début de traitement	12/05/2022
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autre traitement : Trulicity®)

Patient n°50	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	19/06/1954 (67 ans)
Médicament prescrit	Jardiance® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Date début de traitement	06/04/2022
Indication(s) probable(s)	IC

Patient n°51	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	29/10/1953 (66 ans)
Médicament prescrit	Jardiance® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Date début de traitement	02/05/2022
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°52	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	04/10/1952 (69 ans)
Médicament prescrit	Jardiance® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Diabétologue
Date début de traitement	26/04/2022
Indication(s) probable(s)	DT2 (Traitement arrêté et remplacé par Ozempic® par la suite)

Patient n°53	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	20/05/1959 (62 ans)
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du prescripteur	Endocrinologue
Date début de traitement	15/12/2021
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°54	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	21/08/1939 (81 ans)
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du prescripteur	Diabétologue
Date début de traitement	23/05/2021
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°55	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	24/07/1952 (69 ans)
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Date début de traitement	25/05/2022
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°56	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	19/07/1974 (45 ans)
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du prescripteur	CH
Date début de traitement	18/06/2020
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autre traitement : Trulicity®)

Patient n°57	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	09/01/1950 (71 ans)
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du prescripteur	Endocrinologue
Date début de traitement	19/01/2021
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°58 (patient n°30)	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	14/01/1975 (46 ans)
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du prescripteur	Endocrinologue
Date début de traitement	03/05/2021
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°59	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	22/02/1952 (69 ans)
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du prescripteur	Endocrinologue
Date début de traitement	26/05/2021
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°60	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	15/07/1947 (74 ans)
Date début de traitement	22/12/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements dans l'historique : Répaglinide / Aténolol / statine/ IEC)

Patient n°61	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	19/02/1951 (70 ans)
Date début de traitement	19/01/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Cardiologue
Indication(s) probable(s)	IC

Patient n°62	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	26/12/1938 (83 ans)
Date début de traitement	30/06/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 + IC (Autres traitements dans l'historique : Ivabradine + médicament du DT2)

Patient n°63	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	29/11/1958 (63 ans)
Date début de traitement	08/02/2022
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : Trulicity® / glimépiride)

Patient n°64	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	26/01/1962 (60 ans)
Date début de traitement	25/02/2022
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (Traitement précédent Eucras®, metformine) (Autres traitements dans l'historique : bêta bloquant / Duoplavin® / Tarka® / rosuvastatine)

Patient n°65	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	19/02/1946 (75 ans)
Date début de traitement	26/01/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Cardiologue ICP
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : Metformine, répaglinide, atorvastatine, Kardégic®, irbesartan)

Patient n°66	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	25/09/1935 (86 ans)
Date début de traitement	08/04/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Cardiologue
Indication(s) probable(s)	IC (Autres traitements : Entresto®, bisoprolol, furosémide, Kardégic®, Inegy®, Inspra®)

Patient n°67	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	23/10/1946 (75 ans)
Date début de traitement	18/06/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : Levemir®, glibenclamide, Coversyl®)

Patient n°68	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	06/02/1954 (67 ans)
Date début de traitement	17/08/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : metformine, irbesartan / Traitement instauré par la suite Ozempic®)

Patient n°69	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	02/02/1967 (55 ans)
Date début de traitement	07/06/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : metformine, Resitune®)

Patient n°70	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	02/05/1977 (44 ans)
Date début de traitement	18/08/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : Stagid®, lercanidipine, simvastatine)

Patient n°71	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	21/08/1964 (57 ans)
Date début de traitement	25/11/2021
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Cardiologue
Indication(s) probable(s)	IC (Autres traitements : Fumafer®, Aldactone®, Kardégic®, ramipril, furosémide, Coumadine®, bisoprolol, Liptruzet®, puis Entresto® en février 2022)

Patient n°72	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	19/07/1950 (71 ans)
Date début de traitement	28/02/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Cardiologue
Indication(s) probable(s)	IC (Autres traitements : Triatec®, éplérénone, bisoprolol, atorvastatine)

Patient n°73	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	06/03/1947 (75 ans)
Date début de traitement	24/03/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Néphrologue
Indication(s) probable(s)	DT2 + IC + MRC (Autres traitements : Xarelto®, urapidil, irbesartan, indapamide, répaglinide et par la suite Coumadine®)

Patient n°74	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	19/01/1967 (55 ans)
Date début de traitement	02/03/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : gliclazide, Janumet®, Levemir®)

Patient n°75	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	02/06/1952 (69 ans)
Date début de traitement	11/05/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Néphrologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autre traitement : Januvia®)

Patient n°76	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	02/12/1970 (51 ans)
Date début de traitement	11/05/2022
Médicament prescrit	Forxiga 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (traitement précédent : Velmetia®)

Patient n°77	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	10/12/1989 (32 ans)
Date début de traitement	13/06/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Néphrologue
Indication(s) probable(s)	Inconnue (pas d'historique)

Patient n°78	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	14/09/1964 (57 ans)
Date début de traitement	29/11/2021
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2

Patient n°79	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	02/02/1976 (46 ans)
Date début de traitement	02/05/2022
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (traitements précédents : répaglinide + metformine)

Patient n°80	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	09/03/1954 (68 ans)
Date début de traitement	21/09/2022
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : Zofenilduo®, bisoprolol, atorvastatine)

Patient n°81	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	14/11/1987 (34 ans)
Date début de traitement	02/03/2022
Médicament prescrit	Jardiance® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : fénofibrate, Humalog®, Fiasp®, metformine)

Patient n°82	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	13/10/1954 (67 ans)
Date début de traitement	10/05/2022
Médicament prescrit	Jardiance® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : metformine, bisoprolol, indapamide, irbesartan, lercanidipine, pravastatine)

Patient n°83	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	16/01/1973 (49 ans)
Date début de traitement	09/07/2022
Médicament prescrit	Jardiance® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Inconnue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : metformine, Zaldiar®, ramipril, bisoprolol, Liptruzet®)

Patient n°84	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	04/07/1958 (64 ans)
Date début de traitement	28/07/2022
Médicament prescrit	Jardiance® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : metformine, clopidogrel, Resitune®)

Patient n°85	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	27/08/1960 (62 ans)
Date début de traitement	13/09/2022
Médicament prescrit	Jardiance® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : allopurinol, Liptruzet®, irbesartan / Traitement précédent : Victoza®)

Patient n°86	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	05/08/1943 (78 ans)
Date début de traitement	30/12/2021
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg /1000 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : valsartan / Kardégic®, rosuvastatine)

Patient n°87 (patient n°2)	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	18/09/1973 (48 ans)
Date début de traitement	16/12/2021
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg /1000 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Traitements précédents : Forxiga® + metformine 850 mg / rosuvastatine)

Patient n°88	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	23/10/1930 (91 ans)
Date début de traitement	12/01/2022
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg /1000 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (Traitements précédents : Janumet® / Autres traitements : répaglinide, Kardégic®, périndopril, atorvastatine)

Patient n°89	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	13/02/1969 (52 ans)
Date début de traitement	11/02/2022
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg /1000 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autre traitement : gliclazide)

Patient n°90	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	13/03/1948 (74 ans)
Date début de traitement	19/04/2022
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg /1000 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (Traitements précédent : Janumet® / Autres traitements metformine, ézétimibe, Eliquis®)

Patient n°91	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	08/04/1947 (74 ans)
Date début de traitement	20/01/2022
Médicament prescrit	Jardiance® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : rosuvastatine, metformine, Abasaglar®, Coaprovel®, bisoprolol)

Patient n°92	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	17/04/1964 (57 ans)
Date début de traitement	05/04/2022
Médicament prescrit	Jardiance® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : metformine, ramipril)

Patient n°93	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	21/11/1969 (52 ans)
Date début de traitement	04/11/2021
Médicament prescrit	Forxiga ® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : irbesartan, nébivolol, lercanidipine, Liptruzet®, metformine, sitagliptine)

Patient n°94	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	15/06/1945 (76 ans)
Date début de traitement	21/02/2022
Médicament prescrit	Forxiga ® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : Janumet®, urapidil, manidipine, metformine, pravastatine, irbesartan/hydrochlorothiazide)

Patient n°95	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	17/10/1963 (58 ans)
Date début de traitement	21/02/2022
Médicament prescrit	Forxiga ® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : Zanextra®, telmisartan, hydrochlorothiazide, metformine, atorvastatine, Janumet®, Eupressyl®)

Patient n°96	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	20/05/1968 (52 ans)
Date début de traitement	14/05/2021
Médicament prescrit	Forxiga ® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : ramipril, indapamide, Trulicity®, gliclazide, lercanidipine, metformine, clopidogrel)

Patient n°97	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	02/04/1974 (47 ans)
Date début de traitement	21/09/2021
Médicament prescrit	Forxiga ® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : metformine, bisoprolol)

Patient n°98	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	26/11/1953 (67 ans)
Date début de traitement	22/10/2021
Médicament prescrit	Forxiga ® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Cardiologue
Indication(s) probable(s)	IC + DT2 (Autres traitements : Entresto®, nébivolol, éplérénone, Préviscan®, Liptruzet®, Januvia®)

Patient n°99	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	02/02/1927 (95 ans)
Date début de traitement	01/06/2022
Médicament prescrit	Forxiga ® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	IC (Autres traitements : ramipril, bisoprolol, furosémide, Eliquis®, atorvastatine, spironolactone)

Patient n°100	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	28/05/1960 (62 ans)
Date début de traitement	03/06/2022
Médicament prescrit	Forxiga ® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Cardiologue
Indication(s) probable(s)	IC (Autres traitements : Entresto®, Eliquis®, bisoprolol, spironolactone)

Patient n°101	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	03/04/1953 (69 ans)
Date début de traitement	18/08/2022
Médicament prescrit	Forxiga ® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 + IC (Autres traitements : bisoprolol, lercanidipine, metformine, atorvastatine, irbesartan)

Patient n°102	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	26/03/1948 (74 ans)
Date début de traitement	22/11/2022
Médicament prescrit	Forxiga® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	IC (Autres traitements : amiodarone, nébivolol, lercanidipine, Eliquis®, furosémide, atorvastatine)

Patient n°103 (patient n°110)	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	06/08/1957 (64 ans)
Date début de traitement	13/08/2021
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : metformine, Trulicity®)

Patient n°104	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	26/02/1971 (50 ans)
Date début de traitement	31/08/2021
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : Tresiba®, Ozempic®)

Patient n°105	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	13/09/1959 (62 ans)
Date début de traitement	08/01/2022
Médicament prescrit	Xigduo® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : Zanextra®, atorvastatine, metformine)

Patient n°106	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	20/06/1968 (54 ans)
Date début de traitement	29/06/2022
Médicament prescrit	Xigduo ® 5 mg / 1000 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (traitement précédent : Janumet®)

Patient n°107	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	07/04/1961
Date début de traitement	09/05/2022
Médicament prescrit	Jardiance® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Cardiologue
Indication(s) probable(s)	IC (Autres traitements : Eliquis®, spironolactone, furosémide, clopidogrel, Kardégic®, Cosimprel®)

Patient n°108	
Sexe	Femme
DDN et âge à l'initiation du traitement	25/08/1944 (77 ans)
Date début de traitement	09/06/2022
Médicament prescrit	Jardiance® 10 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : Ozempic®, répaglinide, metformine, sotalol, rosuvastatine)

Patient n°109	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	15/06/1945 (77 ans)
Date début de traitement	04/08/2022
Médicament prescrit	Jardiance® 25 mg
Spécialité du Prescripteur	Généraliste
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : irbesartan/hydrochlorothiazide, Kardégic®, manidipine, Eupressyl®, Janumet®)

Patient n°110 (patient n°103)	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	06/08/1957 (64 ans)
Date début de traitement	12/04/2022
Médicament prescrit	Synjardy® 12,5 mg / 1000 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (à la place de Xigduo®)

Patient n°111	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	16/07/1977 (44 ans)
Date début de traitement	09/06/2022
Médicament prescrit	Synjardy® 12,5 mg / 1000 mg
Spécialité du Prescripteur	Cardiologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : metformine, Ozempic®)

Patient n°112	
Sexe	Homme
DDN et âge à l'initiation du traitement	25/05/1956 (66 ans)
Date début de traitement	22/08/2022
Spécialité prescrite	Synjardy® 12,5 mg / 1000 mg
Spécialité du Prescripteur	Endocrinologue
Indication(s) probable(s)	DT2 (Autres traitements : metformine, gliclazide)

Annexe 4 : Résultats de l'enquête sur le nombre de délivrances de gliflozines dans les officines

- **◇ Pharmacie A :** Région : Nord / Typologie d'officine : Pharmacie de village

Nombre de **boîtes** de gliflozines délivrées pour chaque période

	Avril Mai Juin 2020	Juillet Août Sept 2020	Oct. Nov. Déc 2020	Janvier Février Mars 2021	Avril Mai Juin 2021	Juillet Août Sept 2021	Oct. Nov. Déc 2021	Janvier Février Mars 2022	Avril Mai Juin 2022	Juillet Août Sept 2022
Forxiga® 10 mg	0	0	0	0	2	4	12	14	15	16
Xigduo® 5 mg / 1000 mg	0	0	0	0	0	4	6	8	6	5
Jardiance® 10 mg					0	0	0	0	4	7
Jardiance® 25 mg					0	0	0	0	0	3
Synjardy ® 5 mg / 1000 mg					0	0	0	0	0	0
Synjardy ® 12,5 mg / 1000 mg					0	0	0	0	4	5

Nombre de **patients** sous gliflozines

	Avril Mai Juin 2020	Juillet Août Sept 2020	Oct. Nov. Déc 2020	Janvier Février Mars 2021	Avril Mai Juin 2021	Juillet Août Sept 2021	Oct. Nov. Déc 2021	Janvier Février Mars 2022	Avril Mai Juin 2022	Juillet Août Sept 2022
Forxiga® 10 mg	0	0	0	0	1	2	4	6	6	9
Xigduo® 5 mg / 1000 mg	0	0	0	0	0	2	2	3	3	2
Jardiance® 10 mg					0	0	0	0	2	2
Jardiance® 25 mg					0	0	0	0	2	2
Synjardy ® 5 mg / 1000 mg					0	0	0	0	0	0
Synjardy ® 12,5 mg / 1000 mg					0	0	0	0	2	2

◇ **Pharmacie B** : Région : Nord / Typologie d'officine : Pharmacie de grande ville

Nombre de **boîtes** de gliflozines délivrées pour chaque période

	Avril Mai Juin 2020	Juillet Août Sept 2020	Oct. Nov. Déc 2020	Janvier Février Mars 2021	Avril Mai Juin 2021	Juillet Août Sept 2021	Oct. Nov. Déc 2021	Janvier Février Mars 2022	Avril Mai Juin 2022	Juillet Août Sept 2022
Forxiga® 10 mg	0	0	0	3	5	6	12	11	20	16
Xigduo® 5 mg / 1000 mg	0	0	0	0	0	0	1	2	3	4
Jardiance® 10 mg					0	0	0	2	2	10
Jardiance® 25 mg					0	0	0	0	0	0
Synjardy ® 5 mg / 1000 mg					0	0	0	0	0	0
Synjardy ® 12,5 mg / 1000 mg					0	0	0	0	0	0

Nombre de **patients** sous gliflozines

	Avril Mai Juin 2020	Juillet Août Sept 2020	Oct. Nov. Déc 2020	Janvier Février Mars 2021	Avril Mai Juin 2021	Juillet Août Sept 2021	Oct. Nov. Déc 2021	Janvier Février Mars 2022	Avril Mai Juin 2022	Juillet Août Sept 2022
Forxiga® 10 mg	0	0	0	0	1	3	4	4	8	7
Xigduo® 5 mg / 1000 mg	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2
Jardiance® 10 mg					0	0	0	1	2	5
Jardiance® 25 mg					0	0	0	0	0	0
Synjardy ® 5 mg / 1000 mg					0	0	0	0	0	0
Synjardy ® 12,5 mg / 1000 mg					0	0	0	0	0	0

◇ **Pharmacie C** : Région : Nord / Typologie d'officine : petite pharmacie de ville

Nombre de **boîtes** de gliflozines délivrées pour chaque période

	Avril Mai Juin 2020	Juillet Août Sept 2020	Oct. Nov. Déc 2020	Janvier Février Mars 2021	Avril Mai Juin 2021	Juillet Août Sept 2021	Oct. Nov. Déc 2021	Janvier Février Mars 2022	Avril Mai Juin 2022	Juillet Août Sept 2022
Forxiga® 10 mg	0	1	3	3	3	6	8	17	NC*	NC
Xigduo® 5 mg / 1000 mg	0	0	2	3	4	3	3	3	NC	NC
Jardiance® 10 mg				0	0	0	0	0	NC	NC
Jardiance® 25 mg				0	0	0	0	0	NC	NC
Synjardy ® 5 mg / 1000 mg				0	0	0	0	1	NC	NC
Synjardy ® 12,5 mg / 1000 mg				0	0	0	0	0	NC	NC

*NC : Non communiqué

Nombre de **patients** sous gliflozines

	Avril Mai Juin 2020	Juillet Août Sept 2020	Oct. Nov. Déc 2020	Janvier Février Mars 2021	Avril Mai Juin 2021	Juillet Août Sept 2021	Oct. Nov. Déc 2021	Janvier Février Mars 2022	Avril Mai Juin 2022	Juillet Août Sept 2022
Forxiga® 10 mg	0	1	1	1	1	2	3	6	NC	NC
Xigduo® 5 mg / 1000 mg	0	0	1	1	1	1	2	1	NC	NC
Jardiance® 10 mg				0	0	0	0	0	NC	NC
Jardiance® 25 mg				0	0	0	0	0	NC	NC
Synjardy ® 5 mg / 1000 mg				0	0	0	0	1	NC	NC
Synjardy ® 12,5 mg / 1000 mg				0	0	0	0	0	NC	NC

◇ **Pharmacie D** : Région : Nord / Typologie d'officine : Pharmacie de ville

Nombre de boîtes de gliflozines délivrées pour chaque période

	Avril Mai Juin 2020	Juillet Août Sept 2020	Oct. Nov. Déc 2020	Janvier Février Mars 2021	Avril Mai Juin 2021	Juillet Août Sept 2021	Oct. Nov. Déc 2021	Janvier Février Mars 2022	Avril Mai Juin 2022	Juillet Août Sept 2022
Forxiga® 10 mg	0	0	0	0	0	4	19	24	37	37
Xigduo® 5 mg / 1000 mg	0	0	0	0	0	0	0	9	12	7
Jardiance® 10 mg				0	0	0	0	2	1	0
Jardiance® 25 mg				0	0	0	0	0	0	0
Synjardy ® 5 mg / 1000 mg				0	0	0	0	0	0	0
Synjardy ® 12,5 mg / 1000 mg				0	0	0	0	0	0	0

Nombre de patients sous gliflozines

	Avril Mai Juin 2020	Juillet Août Sept 2020	Oct. Nov. Déc 2020	Janvier Février Mars 2021	Avril Mai Juin 2021	Juillet Août Sept 2021	Oct. Nov. Déc 2021	Janvier Février Mars 2022	Avril Mai Juin 2022	Juillet Août Sept 2022
Forxiga® 10 mg	0	0	0	0	0	4	8	12	13	13
Xigduo® 5 mg / 1000 mg	0	0	0	0	0	0	0	4	4	4
Jardiance® 10 mg				0	0	0	0	2	1	0
Jardiance® 25 mg				0	0	0	0	0	0	0
Synjardy ® 5 mg / 1000 mg				0	0	0	0	0	0	0
Synjardy ® 12,5 mg / 1000 mg				0	0	0	0	0	0	0

◇ **Pharmacie E** : Région : Nord / Typologie d'officine : Pharmacie de ville

Nombre de boîtes de gliflozines délivrées pour chaque période

	Avril Mai Juin 2020	Juillet Août Sept 2020	Oct. Nov. Déc 2020	Janvier Février Mars 2021	Avril Mai Juin 2021	Juillet Août Sept 2021	Oct. Nov. Déc 2021	Janvier Février Mars 2022	Avril Mai Juin 2022	Juillet Août Sept 2022
Forxiga® 10 mg	1	4	6	13	22	23	34	39	48	NC*
Xigduo® 5 mg / 1000 mg	1	4	2	5	14	8	8	6	7	NC
Jardiance® 10 mg				0	0	0	0	0	5	NC
Jardiance® 25 mg				0	0	0	0	0	0	NC
Synjardy ® 5 mg / 1000 mg				0	0	0	0	0	0	NC
Synjardy ® 12,5 mg / 1000 mg				0	0	0	0	0	0	NC

*NC : non communiqué

Nombre de patients sous gliflozines

	Avril Mai Juin 2020	Juillet Août Sept 2020	Oct. Nov. Déc 2020	Janvier Février Mars 2021	Avril Mai Juin 2021	Juillet Août Sept 2021	Oct. Nov. Déc 2021	Janvier Février Mars 2022	Avril Mai Juin 2022	Juillet Août Sept 2022
Forxiga® 10 mg	1	2	2	5	10	10	13	17	22	NC
Xigduo® 5 mg / 1000 mg	1	1	1	2	4	3	4	4	3	NC
Jardiance® 10 mg				0	0	0	0	0	4	NC/
Jardiance® 25 mg				0	0	0	0	0	0	NC
Synjardy ® 5 mg / 1000 mg				0	0	0	0	0	0	NC
Synjardy ® 12,5 mg / 1000 mg				0	0	0	0	0	0	NC

Annexe 5 : Fiche d'aide à la dispensation à destination du patient

Votre pharmacien vient de vous délivrer un nouveau médicament :

☐ Forxiga® ☐ Xigduo®
☐ Jardiance® ☐ Synjardy®

Comment agit ce nouveau médicament ?

Il va provoquer une **élimination urinaire de l'excès de sucre (glucose) afin de diminuer votre glycémie**. Il a aussi démontré des bienfaits sur le plan cardiovasculaire et rénal.

Dans quelle pathologie est indiqué ce traitement ?

- Diabète de type 2.
- Insuffisance cardiaque chronique
- Maladie rénale chronique

Ces traitements sont à utiliser en complément d'un régime alimentaire et d'exercices physiques adaptés. Le médicament qui vous a été prescrit peut être utilisé seul ou en complément d'autres traitements.

Comment prendre ce médicament ?

Forxiga® / Jardiance® :

→ Une fois par jour, un comprimé à avaler en entier par voie orale, à avaler avec de l'eau, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas.

En cas d'oubli de moins de 12h :

→ Prenez le médicament dès que vous vous en rendez compte, sinon sautez la dose oubliée et continuez de prendre votre traitement à l'horaire habituel.

Xigduo® / Synjardy® :

→ Un comprimé matin et soir à avaler en entier avec de l'eau au moment des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.

En cas d'oubli de moins de 6h :

→ Prenez le médicament dès que vous vous en rendez compte sinon sautez la dose oubliée et continuez de prendre votre traitement à l'horaire habituel.

Quels peuvent être les effets indésirables les plus fréquents de ce nouveau médicament et que faire ?

Votre traitement peut favoriser l'apparition d'**infections génitales** comme des mycoses génitales. Les signes d'apparitions sont :

- Des démangeaisons
- Des éruptions
- Des irritations
- Des rougeurs
- Des sécrétions et des odeurs inhabituelles.

En cas de symptômes, une consultation est nécessaire. Un traitement local adapté vous sera prescrit.

→ Conseils :

- Avant d'appliquer les traitements locaux, adoptez une toilette intime externe 1 à 2 fois par jour avec un savon pH neutre.
- Changez fréquemment de protections intimes afin d'éviter la macération.
- Privilégiez les sous-vêtements en coton et évitez le port de pantalons trop serrés.

Des infections génitales plus graves, mais plus rares peuvent survenir → Consultez un médecin rapidement en cas de douleur intense, de sensibilité au toucher, de rougeur, de gonflement au niveau de la zone génitale et/ou périnéale.

- Des **hypoglycémies** peuvent survenir si vous prenez gliclazide (Diamicon®), le glimépiride (Amarel®), le glipizide (Ozidia®), et le glibenclamide (Daonil®) ou si vous êtes traités par de l'insuline.
- Une diminution de la tension artérielle ou des **hypotensions**
- Des **infections urinaires** (Exemple : cystite)

Quelles surveillances faire avec ce traitement (en plus de l'autosurveillance de la glycémie) ?

Votre nouveau traitement peut provoquer une augmentation de l'**acétone**.
Il est donc important de surveiller votre taux d'acétone en cas de **signes de cétose** (nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence).

Si ces signes apparaissent, il faut rechercher la présence d'acétone :

- Soit dans les urines grâce à l'utilisation de bandelettes urinaires KETO-DIASTIX® ;
- Soit dans le sang grâce aux électrodes de cétonémie FreeStyle® Optium Béta-cétone et au lecteur FreeStyle® Optium Néo.

En présence d'acétone (quantité modérée ou importante au test urinaire ou supérieure ou égale à 0,5mmol/l au test sanguin), votre traitement doit être immédiatement arrêté et vous devez consulter votre médecin.

Quels sont les éventuels signes à signaler au médecin traitant ou au diabétologue ?

- Une infection génitale ou urinaire (effets indésirables fréquents) ;
- Une douleur, une sensibilité, une rougeur ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises, un abcès périnéal → consultez rapidement ;
- Une plaie ou lésion de la peau au niveau des orteils ;
- La présence d'acétone.

Dans quelles circonstances interrompre le traitement par gliflozine ?

Avant une opération : votre traitement doit être interrompu 3 ou 4 jours avant une intervention chirurgicale sous anesthésie générale et ne peut être repris que lorsque la période aiguë est franchie et que vous pouvez vous alimenter et vous hydrater à nouveau correctement ;

- En cas de **diarrhée**, vomissements et toute situation de déshydratation ;
- En présence d'**acétone** ;
- En cas d'**infection périnéale** ou d'**abcès périnéal** ;
- En cas de **grossesse**.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : TOKARZ
Prénom : Agathe

Titre de la thèse : DISPENSATION DES GLIFLOZINES À L'OFFICINE : ENQUÊTE AUPRÈS DES PHARMACIENS DU NORD ET RÉALISATION D'UNE FICHE À DESTINATION DES PATIENTS

Mots-clés : Diabète de type 2 / Insuffisance cardiaque chronique / Maladie rénale chronique / Inhibiteur de SGLT2 / Gliflozine / Enquête officinale / Dispensation /

Résumé :

Apparus sur le marché français à partir d'avril 2020, les inhibiteurs de SGLT2 (également appelé gliflozines) peuvent être utilisés dans la prise en charge du diabète de type 2, de l'insuffisance cardiaque chronique quelle que soit la FEVG mais aussi pour la maladie rénale chronique. Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à cette nouvelle classe, notamment sur l'évolution des indications thérapeutiques ainsi que sur les conditions de prescription. Une enquête observationnelle menée dans des pharmacies du Nord a permis de faire le point sur l'intérêt de ces médicaments dans la prise en charge de ces trois pathologies chroniques.

Les effets indésirables de cette nouvelle classe sont atypiques et peuvent être graves pour certains (fasciite nécrosante du périnée et acidose diabétique euglycémique). C'est ce qui nous a amené à rédiger une fiche d'aide à la dispensation de ces médicaments à remettre aux patients.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER, Professeur de Pharmacologie (PU-PH) à la faculté de Pharmacie, Université de Lille, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières.

Assesseur(s) : Monsieur le Docteur Nicolas KAMBIA, Maître de Conférences des Universités à la faculté de pharmacie de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur le Docteur Antoine MORTELLARO, pharmacien titulaire à Coutiches.