

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 8 Octobre 2025
Par Madame BOUALI Dahbia**

**Prévention de la iatrogénie liée à l'utilisation des gliflozines chez
les personnes âgées : de la revue de la littérature à l'intégration de
règles de détection dans le système d'aide à la décision
pharmaceutique PharmaClass®**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Bertrand DÉCAUDIN

Premier vice-président de l'Université de Lille

Pharmacien, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, CHU de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Madame le Docteur Anne TOULEMONDE

Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Lille

Assesseurs :

Madame le Docteur Héloïse HENRY

Pharmacien, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier, CHU de Lille

Monsieur le Professeur Jean-Baptiste BEUSCART

Médecin, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, CHU de Lille

Madame le Docteur Mathilde DAMBRINE

Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHU de Lille

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

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

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

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	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie 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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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 Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87

M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie 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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

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

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	<i>DUPIRE</i>	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandre	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique



UFR3S-Pharmacie

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



UFR3S-Pharmacie - 3, rue du Professeur Laguesse - 59000 Lille
T. +33 (0)3 20 96 40 40 - <https://pharmacie.univ-lille.fr>

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Bertrand DÉCAUDIN. Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. J'ai eu l'honneur d'être votre interne durant un semestre, période particulièrement enrichissante et formatrice. Vos conseils avisés, votre pédagogie et votre bienveillance m'ont été très précieux. Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude ainsi que mon profond respect.

À Madame le Docteur Anne TOULEMONDE. Je souhaite vous exprimer ma profonde gratitude pour avoir accepté d'encadrer ma thèse. Votre aide, vos conseils, votre patience, votre gentillesse, votre disponibilité, ainsi que la confiance, le soutien et les encouragements que vous m'avez prodigués tout au long de cette année ont été déterminants dans l'aboutissement de ce travail. Je tiens aussi à vous remercier de m'avoir rassurée dans les moments de doute et de stress. Je vous suis également reconnaissante de m'avoir transmis le goût de la gériatrie lors de mon stage à vos côtés, il y a déjà un an et demi.

À Madame le Docteur Héloïse HENRY. Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en participant à ce jury. Je vous remercie également pour la richesse des enseignements que vous transmettez et dont j'ai eu la chance d'en bénéficier. On apprend toujours à vos côtés. Je vous exprime toute ma gratitude pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée dans la réalisation de ce travail.

À Monsieur le Professeur Jean-Baptiste BEUSCART. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'avoir consacré de votre temps à l'évaluation de ce travail. Je vous adresse l'expression de ma profonde gratitude.

À Madame le Docteur Mathilde DAMBRINE. Je souhaite vous exprimer ma profonde gratitude. J'ai eu le privilège d'avoir été votre interne et j'ai beaucoup apprécié travailler à vos côtés. Je vous suis reconnaissante pour l'ensemble des enseignements que vous m'avez transmis durant mon stage en gériatrie, ainsi que pour la confiance accordée, qui m'a permis de progresser et de m'épanouir. Votre accompagnement bienveillant et votre soutien m'ont profondément marquée tout au long de cette année. Votre humanité et votre rigueur constituent pour moi un modèle, et je suis heureuse de partager avec vous cette belle passion pour la gériatrie.

Aux enseignants de la Faculté de Pharmacie de Lille. Pour la qualité de leurs enseignements et leur accompagnement durant ce long cursus universitaire, je vous exprime ma profonde reconnaissance et mon respect.

Aux équipes du CH de Tourcoing, du CH de Valenciennes, du Centre Oscar Lambret et du CHU de Lille. Un immense merci pour votre accueil, pour tout ce que vous m'avez transmis au cours de mes stages et pour les bons moments vécus à vos côtés.

Au Docteur Laurine Robert. Je te remercie sincèrement pour ton aide dans l'élaboration de cette thèse. Ta gentillesse, ta disponibilité et les moments de travail que nous avons partagés ont beaucoup compté pour moi.

À mes parents adorés. Merci pour votre soutien, votre patience et vos encouragements, aussi bien dans les moments de joie que dans les instants de doute et de difficultés. Merci aussi pour les belles valeurs que vous m'avez inculquées, ainsi que pour cette passion des études de santé que vous m'avez transmise, sans même le vouloir. Je vous suis infiniment reconnaissante pour tout ce que vous avez fait et continuez de faire pour moi. Grâce à vos sacrifices, à votre amour et à votre confiance, j'ai pu réaliser ces études, dans un pays différent de ma terre natale, dès l'âge de 17 ans. Votre accompagnement, vos encouragements et votre présence, même à distance, ont toujours été mon pilier de force. Vous êtes mes repères, et je n'aurais pu rêver d'une plus belle relation avec vous. Vous trouvez toujours les mots justes et savez me donner de précieux conseils. Les quelques semaines de retrouvailles que l'on partage chaque année sont précieuses et merveilleuses. Même après toutes ces années, elles restent uniques, remplies d'amour et de douceur. Loin des yeux mais toujours près du cœur, je vous aime.

À mon frère, Hocine. Merci pour cette colocation qui dure depuis 8 ans ! Ces souvenirs créés sont précieux et inoubliables. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Nos chamailleries de coloc resteront gravées à vie... même si j'avais souvent raison !

À toutes mes tatas et tous mes tontons, ainsi qu'à mes cousins et cousines. Je tiens à vous remercier pour tous vos encouragements et pour l'affection que vous m'avez toujours portée, qui m'ont accompagnée tout au long de ce chemin. Vous allez enfin pouvoir arrêter de me demander quand se terminent ces longues études !

À mes amies d'enfance. Selma et Sonia. Une amitié sincère depuis 20 ans ! Même si depuis quelques années la vie nous a menées aux quatre coins du monde, notre lien reste unique, vrai, et n'est pas près de s'arrêter. À tout ce que nous partageons, et à tout ce qui nous attend encore.

À Lou. Ma meilleure amie. Tu es la plus belle rencontre de mes années d'études et une présence très précieuse dans ma vie. J'ai beaucoup de chance de t'avoir : tu es celle qui me comprend le mieux et qui trouve toujours les mots justes quand j'en ai besoin. Merci pour tout ce que tu m'apportes : nos discussions sans fin, nos secrets, nos fous rires, nos soirées et tous ces instants de complicité resteront gravés. Merci aussi pour ton écoute attentive, ta générosité et tes encouragements.

À Manon. Mon binôme de choc, mon binôme de master. Dès le premier jour, notre rencontre s'est transformée en une amitié fusionnelle. Je repense à nos révisions interminables pour le concours de l'internat, à nos TP de chimie analytique, à nos cours d'anglais, aux séries pendant le confinement, aux télé-réalités absurdes, à tous nos potins, à toutes nos discussions qui ne se terminent jamais, à tous nos moments de joie, nos superbes sorties mais aussi à tous ces souvenirs si nombreux qu'il serait impossible de lister. Tous ces moments sont gravés dans ma mémoire. Tu as toujours été présente pour moi. Merci d'être une amie si exceptionnelle et toujours aussi bienveillante.

À Steven. Je ne saurais trouver les mots justes pour te remercier. Merci pour ton soutien immense, infailible et sans limites depuis toutes ces années. J'ai beaucoup de chance de pouvoir compter sur toi et je suis heureuse que tu sois à mes côtés en ce jour particulier.

À Hamidou. Mon premier co-interne. Je repense à toutes nos conversations, nos soirées jeux, nos marches quotidiennes, nos vocaux matinaux, nos confidences, nos multiples relectures de thèse, notre motivation mutuelle tout au long de la rédaction et aussi pour tous nos moments de panique (et il y en a eu cette année !). Merci pour tous tes conseils et ta bonne humeur. Tu es une personne authentique, unique et d'une gentillesse inégalable, merci d'être toi.

À Jeanne B. La reine des jeux de société et des jeux de mots. Tes trouvailles me font toujours rire, tu arrives toujours à me surprendre. Merci pour nos soirées jeux, nos restos, les crêpes bretonnes, et surtout pour ton écoute, tes astuces et ta présence. Cette année nous a encore rapprochées. Ne change rien, tu es géniale.

À Léa et Jeanne T. Un grand merci pour tous les moments vécus ensemble durant tous ces semestres d'internat, entre rires, confiance, confidences, stress et bien plus. Vous êtes des personnes au grand cœur et des amies chères.

À Corentin. Pour tous nos longs vocaux où l'on discutait de tout et de rien, pour les révisions, les balades, et pour le binôme de congrès que tu es pour moi. Je n'oublierai pas la Camargue !

À mes copains officine : Cassandre, Rayan, Marie M, Marie G, Vanessa, Claire, Julien et Perrine M et **à mes co-internes** qui ont particulièrement compté pour moi : Camélia, Margaux, Arthur, Aurianne, Perrine C, Laurine, Dorian, Neïla et Marie V. Merci infiniment pour votre gentillesse et pour tous les bons moments passés ensemble, qui ont rendu ces années plus belles.

Une pensée particulière pour **mes quatre grands-parents** ainsi que pour **mon oncle Moumoh**, partis trop tôt. Vous resterez toujours présents dans mon cœur.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	19
LISTE DES FIGURES	21
LISTE DES TABLEAUX.....	21
LISTE DES ANNEXES.....	21
INTRODUCTION ET OBJECTIFS	23
I. LES GLIFLOZINES	25
A. Généralités.....	25
1) Classification et structure du SGLT2.....	25
2) Fonction du SGLT2.....	25
3) Les gliflozines, une révolution thérapeutique en pleine expansion	26
4) Gliflozines sur le marché français	27
B. Rôle des gliflozines	27
1) Rôle dans la prise en charge du DT2	27
a) Prévalence de la maladie	27
b) Effets des gliflozines dans le diabète	27
c) Place dans la stratégie thérapeutique actuelle	28
2) Rôle dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque	29
a) Prévalence de la maladie	29
b) Effets cardioprotecteurs des gliflozines	29
c) Place dans la stratégie thérapeutique actuelle	30
3) Rôle dans l'insuffisance rénale chronique.....	31
a) Prévalence de la maladie	31
b) Effets rénaux	31
c) Place dans la stratégie thérapeutique actuelle	32
4) Gliflozines et interconnexion DT2, MRC et IC	32
5) Autres indications potentielles	32
C. Pharmacologie des gliflozines	33
1) Pharmacocinétique	33
2) Interactions pharmacocinétiques	33
3) Pharmacogénomique.....	34
D. Populations particulières	34
II. LA PERSONNE ÂGÉE.....	35
A. Épidémiologie et accroissement de l'espérance de vie	35
B. Le concept de fragilité	35
1) Spécificités du vieillissement	35
2) Outils d'évaluation de la fragilité chez la personne âgée	37
C. Modifications physiologiques liées à l'âge.....	38
1) Altérations des paramètres pharmacocinétiques liés à l'âge	38
a) Absorption	38
b) Distribution	38
c) Métabolisme.....	39
d) Élimination.....	39
2) Altérations des paramètres pharmacodynamiques liés à l'âge	39
D. Gestion de la polymédication et de la iatrogénie chez la personne âgée...	40
1) La polymédication chez la personne âgée.....	40

a)	Définition et prévalence des personnes âgées	40
b)	Causes de la polymédication	40
c)	Conséquences de la polymédication.....	43
2)	Quelques stratégies.....	44
a)	Conciliation médicamenteuse de sortie.....	44
b)	Déprescription : Enjeu majeur de santé publique.....	44
c)	Agir en équipe pluriprodisciplinaire	45
3)	Outils et bases de données pour identifier les situations à risques iatrogènes	46
a)	Outils spécifiques de la personne âgée	46
b)	Système d'Aide à la Décision Pharmaceutique (SADP).....	46
MATÉRIELS ET MÉTHODES		49
I.	Revue apparentée de la littérature selon PRISMA.....	49
A.	Définition de la question de recherche : critères PICO.....	49
B.	Stratégie de recherche	50
1)	Bases de données utilisées	50
a)	Littérature blanche	50
b)	Littérature grise	52
2)	Sélection et extraction des références	52
a)	Critères d'éligibilité	52
b)	Extractions des articles	53
II.	Étude d'intégration des situations iatrogènes dans le SADP : PharmaClass®	53
A.	Identification des règles de détection	53
B.	Création et intégration des règles.....	54
C.	Analyse des règles déclenchées	54
RÉSULTATS		55
I.	Revue apparentée de la littérature selon PRISMA.....	55
A.	Diagramme de flux de sélection des articles	55
B.	Analyse des articles	56
1)	Pertinence des articles	56
2)	Effets iatrogènes décrits	57
a)	Les acidoses diabétiques	57
b)	Les effets sur l'hémoglobine glyquée	58
d)	Les effets sur la pression artérielle.....	60
e)	La déplétion volémique	60
f)	Les affections uro-génitales	61
g)	La gangrène de Fournier.....	62
h)	Le cancer de la vessie	62
i)	Les insuffisances rénales aiguës	63
j)	La sarcopénie.....	64
k)	Les fractures	64
l)	Les chutes.....	64
m)	La pancréatite aigüe.....	65
n)	Les manifestations cutanées.....	65
o)	Les troubles gastro-intestinaux	65
p)	Les cas rares.....	66
3)	Bilan des effets indésirables	66
a)	Synthèse générale de la revue de littérature.....	66
b)	Quelques données issues des bases de pharmacovigilance	70

c) Tolérance et interruption des iSGLT2	70
II. Étude d'intégration des situations iatrogènes dans le SADP : PharmaClass®	71
A. Intégration des règles dans PharmaClass®	71
1) Règles non intégrées	71
2) Règles intégrées	72
B. Analyses des alertes générées dans PharmaClass®	73
1) Données générales	73
2) Répartition et typologie des alertes déclenchées	73
3) Intervention pharmaceutique potentielle	74
a) Typologie, fréquence des problèmes liés à la thérapeutique et solutions	74
b) Observations de l'usage des gliflozines en pratique	75
4) Optimisation des règles déclenchées	76
DISCUSSION	79
I. Revue apparentée de la littérature selon PRISMA	79
A. Choix de l'équation de recherche et critères de sélection des articles	79
B. Synthèses des principaux résultats	79
C. Croissance des prescriptions de gliflozines, vigilance renforcée chez les	
sujets âgés	82
D. Rôle de l'entretien pharmaceutique des gliflozines	82
E. Limites et forces de la revue de littérature	83
II. Étude d'intégration des situations iatrogènes dans le SADP : PharmaClass®	85
A. Synthèse des principaux résultats	85
B. Réflexions sur l'optimisation des règles intégrées dans PharmaClass®	85
C. Forces et limites de l'étude	86
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	89
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	91
ANNEXES	99

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BSA : Bactériurie asymptomatique
CAT : Conduite à tenir
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DT2 : Diabète de Type 2
EGS : Évaluation Gériatrique Standardisée
EI : Effet indésirable
FAERS : FDA Adverse Event Reporting System
FDR : Facteur de risque
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
GLP-1 : Glucagon-Like Peptide 1
GLUT : Glucose Transporter
HbA_{1c} : Hémoglobine glyquée
IC : Insuffisance Cardiaque
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC : Indice de Masse Corporelle
IP : Intervention Pharmaceutique
IR : Insuffisance Rénale
IRA : Insuffisance Rénale Aiguë
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
iSGLT2 : Inhibiteur du Co-Transporteur Sodium-Glucose De Type 2
MACE : Major Adverse Cardiovascular Events
MRC : Maladie Rénale Chronique
MTE : Marge Thérapeutique Etroite
PAD : Pression artérielle Diastolique
PAS : Pression Artérielle Systolique
PLT : Problèmes Liés à la Thérapeutique
PPI : Prescriptions Potentiellement Inappropriés
SADP : Système d'Aide à la Décision Pharmaceutique
SLC : Solute Carrier (Transporteur De Solutés)
SHG : Sulfamide Hypoglycémiant

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Fonctionnement du SGLT2 (4)	26
Figure 2 : Positionnement des gliflozines selon le profil gériatrique (17)	29
Figure 3 : Rôle des iSGLT2 dans la protection cardio-rénale (41)	32
Figure 4 : Différents types de profils de vieillissements (53)	36
Figure 5 : Modèle du " 1 +2 + 3 de Bouchon" (53)	36
Figure 6 : Fragilité pharmacologique (89)	43
Figure 7 : Fonctionnement d'un SADP	47
Figure 8 : Méthodologie PRISMA (102)	49
Figure 9 : Diagramme de flux PRISMA	56
Figure 10 : Algorithme d'introduction des iSGLT2 dans le traitement des patients âgés atteints de DT2 (162)	80
Figure 11 : Algorithme de déprescription des antihypertenseurs et des antidiabétiques à l'initiation des iSGLT2 (163)	81

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Indications remboursées des iSGLT2 en France	27
Tableau 2 : Recommandations de l'utilisation des gliflozines selon les seuils d'IR et l'indication de prescription (8,9,48,49)	34
Tableau 3 : Équation de recherche traduite dans les différentes bases de données	51
Tableau 4 : Liste des critères d'inclusion et d'exclusion	52
Tableau 5 : Typologie des articles retenus selon leur pertinence scientifique	57
Tableau 6 : Synthèse des éléments principaux	67
Tableau 7 : Classification des situations à risque	72
Tableau 8 : Répartition des alertes par règles déclenchées	73
Tableau 9 : Répartition des PLT et IP potentielles justifiées	74
Tableau 10 : Optimisations apportées aux règles intégrées dans le SADP	76

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : L'échelle CLEO	99
Annexe 2 : Fiche d'intervention pharmaceutique selon la Société Française de Pharmacie Clinique	99
Annexe 3 : Résultats de la revue de littérature selon le niveau de preuve scientifique	100
Annexe 4 : Règles intégrées dans le logiciel PharmaClass®	118

INTRODUCTION ET OBJECTIFS

Le vieillissement de la population s'accompagne d'une augmentation marquée des maladies chroniques, parmi lesquelles le diabète de type 2 (DT2) occupe une place importante. Les Inhibiteurs du co-Transporteur Sodium-Glucose de type 2 (iSGLT2) ou gliflozines, représentent une avancée thérapeutique majeure, en raison de leurs effets bénéfiques métaboliques ainsi que de leurs effets protecteurs sur les fonctions cardiovasculaires et rénales. Toutefois, leur prescription chez les personnes âgées soulève des questions importantes concernant leur sécurité d'emploi et leur tolérance. Cette population, souvent polymédiquée, fragile et présentant de multiples comorbidités est particulièrement exposée au risque d'iatrogénie médicamenteuse.

Dans le but de prévenir les risques iatrogènes liés à l'utilisation des gliflozines chez les personnes âgées, ce travail se structure en deux étapes. La première consiste en une revue approfondie de la littérature afin d'identifier les effets indésirables (EI) et les situations à risque imputables à ces molécules dans cette population, à en déterminer les facteurs de risque (FDR) associés, ainsi que les périodes critiques de survenue.

La seconde étape vise à traduire ces situations iatrogènes sous forme de règles d'alerte spécifiques intégrées dans le Système d'Aide à la Décision Pharmaceutique (SADP) PharmaClass®, utilisé en pratique courante par l'équipe pharmaceutique du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Lille, puis à évaluer la pertinence de leur intégration pour sécuriser leur utilisation en pratique clinique.

I. LES GLIFLOZINES

A. Généralités

1) Classification et structure du SGLT2

Les SGLT (Sodium-Glucose Linked Transporters) appartiennent à la famille des transporteurs de solutés SLC5 (Solute Carrier Family 5), un ensemble de protéines membranaires impliquées dans le transport actif de divers substrats, tels que le glucose, les osmolytes, les vitamines, certains acides aminés et plusieurs types d'ions (1).

La famille SLC5 regroupe 12 transporteurs, dont 6 (SGLT1 à SGLT6) participent au co-transport du glucose et du sodium. Parmi eux, le SGLT2, codé par le gène SLC5A2 et majoritairement exprimé au niveau rénal, est responsable de la majeure partie de la réabsorption du glucose filtré au niveau du glomérule (2). Cette protéine transmembranaire, composée de 672 acides aminés pour une masse moléculaire d'environ 78,9 kDa, possède une capacité de transport élevée mais une affinité modérée pour le glucose (Constante de Michaelis-Menten = 4 mmol/L). Son fonctionnement repose sur un mécanisme de co-transport, permettant l'entrée simultanée d'un ion sodium et d'une molécule de glucose, selon un ratio molaire de 1:1 (1,3).

2) Fonction du SGLT2

Le glucose, en tant que molécule polaire, ne peut traverser librement la membrane plasmique des cellules. Son passage entre les compartiments extracellulaires et intracellulaires nécessite l'intervention de transporteurs spécifiques: les GLUT (Glucose Transporter) et les SGLT (2,4).

Les transporteurs SGLT sont des co-transporteurs actifs de sodium et de glucose fonctionnant selon un mécanisme qualifié de symport, où l'entrée d'ions Na^+ dans la cellule est couplée à celle d'une molécule de glucose. Leur activité repose sur l'existence d'un gradient de concentration, établi par la pompe Na^+/K^+ -ATPase (4). Cette dernière fait sortir trois ions Na^+ hors de la cellule et fait entrer simultanément un ion K^+ , maintenant un gradient favorable à l'entrée du sodium. Ce gradient favorise l'entrée simultanée du sodium et du glucose via les SGLT, localisés au pôle apical des cellules épithéliales. Une fois dans la cellule, le glucose suit son gradient de concentration et quitte la cellule au pôle basolatéral par diffusion facilitée, grâce aux transporteurs de la famille GLUT (4) (Figure 1). Ce système de transport coordonné joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie glucidique, contribuant ainsi au métabolisme énergétique cellulaire.

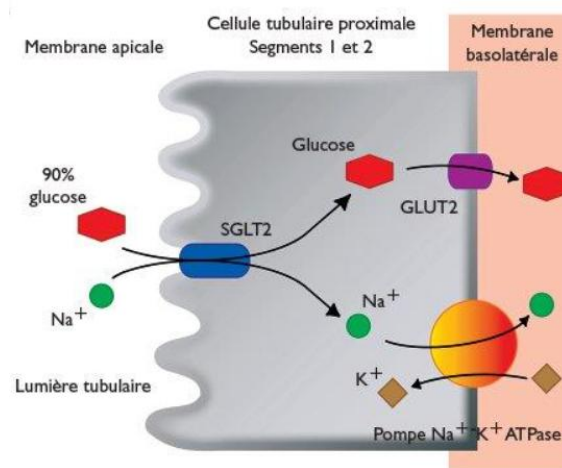


Figure 1 : Fonctionnement du SGLT2 (4)

3) Les gliflozines, une révolution thérapeutique en pleine expansion

Les gliflozines connaissent une augmentation importante de leurs prescriptions, liée à plusieurs facteurs. D'une part, l'élargissement de leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et des conditions de prescription ont joué un rôle central. Initialement réservée aux spécialistes, la primo-prescription est désormais autorisée aux médecins généralistes, permettant ainsi, une initiation du traitement tant en ville qu'en milieu hospitalier (5,6). Cette évolution renforce l'accessibilité des gliflozines et favorise une prise en charge plus précoce. D'autre part, ces molécules ont montré des effets bénéfiques au-delà du contrôle glycémique, notamment dans la réduction des risques cardiovasculaires et rénaux, ce qui élargit leur champ d'indication. Par ailleurs, le vieillissement de la population et la hausse de la prévalence des pathologies chroniques, telles que le DT2, l'insuffisance cardiaque (IC) ou rénale (IR) sont des pathologies pour lesquelles les gliflozines ont montré un bénéfice thérapeutique majeur.

Enfin, l'amélioration de l'accès aux soins dans plusieurs régions du monde contribue également à l'expansion de leur utilisation. Sur le plan économique, l'Amérique du Nord représente 45 % du marché mondial, suivie par l'Europe (25 %). Parmi les différentes molécules, la dapagliflozine est actuellement la molécule la plus prescrite (40 %), devant l'empagliflozine (30 %). En 2022, le marché mondial des gliflozines était estimé à 5,3 milliards de dollars ; il pourrait atteindre 12,4 milliards d'ici 2030 (7).

4) Gliflozines sur le marché français

Le Tableau 1 résume l'ensemble des indications actuelles associées à chaque gliflozine (8–10).

Tableau 1 : Indications remboursées des iSGLT2 en France

Médicament	Indications des iSGLT2 selon l'AMM
Dapagliflozine (Forxiga®)	- DT2 en bithérapie avec metformine ou en trithérapie avec metformine et sulfamide hypoglycémiant (SHG) ou insuline. - IC à Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche (FEVG) réduite, modérément réduite et préservée. - Maladie Rénale Chronique (MRC) chez l'adulte, diabétique ou non, avec un Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) entre 25 et 75 mL/min/1,73 m² et un rapport albumine/créatinine urinaire entre 200 et 5 000 mg/g, sous Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC) ou Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) depuis au moins 4 semaines.
Empagliflozine (Jardiance®)	- DT2 en bithérapie ou trithérapie avec metformine et SHG ou insuline. - IC à FEVG réduite, modérément réduite et préservée. - MRC chez l'adulte avec DFG entre 20 et 45 mL/min/1,73 m², ou entre 45 et 90 mL/min/1,73 m² avec albuminurie ≥ 200 mg/g, sous IEC ou ARA II.
Canagliflozine (Invokana®)	- DT2 en bithérapie avec metformine ou SHG ou en trithérapie avec metformine et SHG ou metformine et insuline. - DT2 avec MRC et albuminurie, en association au traitement standard par IEC ou ARA II.

B. Rôle des gliflozines

1) Rôle dans la prise en charge du DT2

a) Prévalence de la maladie

Le DT2 est l'une des maladies métaboliques chroniques les plus répandues à l'échelle mondiale. Selon une étude publiée dans *The Lancet* en 2023, environ 529 millions de personnes sont actuellement atteintes de DT2, un chiffre qui pourrait dépasser 1,3 milliard d'ici 2050 (11). En France, la prévalence du diabète était estimée, en 2023, à 5,6 % de la population, soit environ 3,8 millions de personnes (12), dont environ 90 % présentaient un DT2 (13).

b) Effets des gliflozines dans le diabète

i. Hémoglobine glyquée et glycémie

Les gliflozines sont des antidiabétiques oraux qui agissent en inhibant le SGLT2. Cette inhibition empêche la réabsorption du glucose, induisant une glycosurie et contribuant ainsi à la réduction de la glycémie (14). Chez les patients atteints de DT2, ces molécules permettent une diminution de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), généralement comprise entre 0,6 % et 1 % (14). L'ampleur de cette baisse dépend de

deux paramètres : le taux initial d'HbA_{1c} et la fonction rénale. Plus l'HbA_{1c} initiale est élevée, plus la réduction observée est importante. À l'inverse, plus le DFG est bas, plus l'efficacité glycosurique des gliflozines diminue : elle devient faible en dessous de 45 mL/min et pratiquement nulle en dessous de 30 mL/min (14).

Chez le sujet sain, le seuil rénal de réabsorption du glucose est d'environ 180 mg/dL. Ce seuil est augmenté chez les patients diabétiques en raison d'une surexpression du SGLT2 passant de 38 % à 56 % (15), favorisant la rétention du glucose et contribuant à l'hyperglycémie chronique. En bloquant ce transporteur, les gliflozines abaissent ce seuil autour de 100 à 120 mg/dL (16), entraînant une élimination urinaire du glucose dès l'apparition de glycémies modérément élevées.

ii. Poids

La glycosurie induite par les gliflozines s'accompagne d'une perte de glucose estimée entre 50 et 100 grammes par jour (16), correspondant à un déficit énergétique quotidien de 200 à 400 kilocalories, favorisant une réduction pondérale de l'ordre de 2 à 4 kg (17). Cette perte pondérale concerne principalement la masse grasse viscérale (18), ce qui représente un avantage métabolique important chez les patients présentant un DT2 associé à un surpoids ou à un syndrome métabolique. Cependant, chez certains profils de patients, en particulier les personnes âgées fragiles, cette perte pondérale peut s'avérer inadaptée voire délétère. La masse musculaire est généralement préservée, toutefois, une surveillance nutritionnelle attentive s'impose afin de prévenir le risque de dénutrition ou de sarcopénie.

iii. Pression artérielle

Les gliflozines exercent un effet antihypertenseur modéré mais cliniquement significatif, lié à leur mécanisme d'action rénal. En inhibant le SGLT2, elles induisent une diurèse osmotique associée à une natriurèse, entraînant une réduction du volume intravasculaire et par conséquent, une diminution de la pression artérielle (14). Les données issues des essais cliniques ont rapporté une diminution moyenne de la Pression Artérielle Systolique (PAS) de 3 à 6 mmHg et de la Pression Artérielle Diastolique (PAD) de 1 à 2 mmHg (19). Dans certains cas, ces diminutions sont plus marquées, avec des réductions de PAS pouvant atteindre 11 mmHg (20).

c) Place dans la stratégie thérapeutique actuelle

La Société Française de Diabétologie (SFD) propose, dans ses recommandations de 2023, une stratégie thérapeutique individualisée, en prenant en compte l'âge, l'Indice de Masse Corporelle (IMC), l'HbA_{1c} et les comorbidités. Ainsi, pour les patients atteints d'IC ou de MRC, une bithérapie incluant une gliflozine est préconisée dès le diagnostic. En l'absence de ces comorbidités, les gliflozines sont recommandées en deuxième ou troisième intention, selon la cible d'HbA_{1c} définie pour chaque patient (17). Par ailleurs, des recommandations spécifiques concernant la population gériatrique ont été formulées (Figure 2). En effet, l'utilisation des gliflozines nécessite une vigilance chez les personnes âgées robustes ou fragiles, notamment lorsqu'elles sont associées à

d'autres antidiabétiques. En revanche, leur emploi n'est pas recommandé chez les patients âgés en situation de dépendance (17).

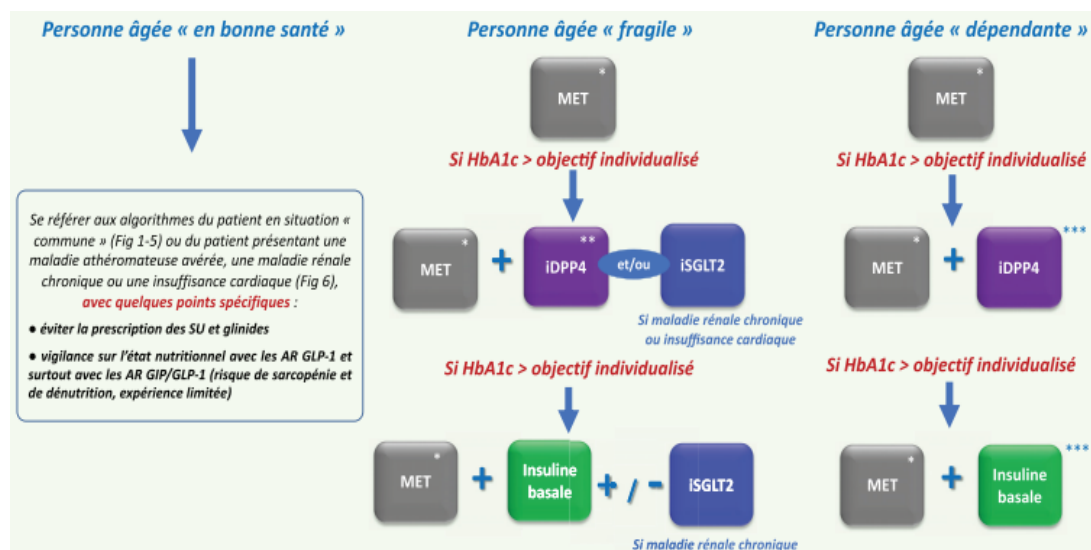


Figure 2 : Positionnement des gliflozines selon le profil gériatrique (17)

2) Rôle dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque

a) Prévalence de la maladie

L'IC constitue un enjeu majeur de santé publique. En France, environ 1,37 million de personnes en sont atteintes, soit 2,6 % de la population adulte (21). Le vieillissement de la population, ainsi que l'amélioration de la prise en charge des pathologies cardiovasculaires suggèrent une augmentation continue de sa prévalence dans les années à venir. À l'échelle mondiale, l'IC affecte environ 26 millions de personnes (22), avec des disparités géographiques marquées. La probabilité de décéder prématurément (avant 70 ans) d'une maladie cardiovasculaire est près de cinq fois plus élevée en Europe de l'Est et en Asie Centrale qu'en Europe de l'Ouest. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les maladies cardiovasculaires sont responsables de plus de 42,5 % des décès chaque année, avec une surmortalité masculine significative (23).

b) Effets cardioprotecteurs des gliflozines

i. Réduction des évènements cardiovasculaires majeurs : Critère MACE

Les critères MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) sont fréquemment utilisés comme critères d'évaluation principaux dans les essais cliniques portant sur les gliflozines. Le plus couramment retenu est le critère MACE à trois composantes, incluant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral (AVC). Certaines études y ajoutent l'hospitalisation pour angor instable ou IC.

Dans l'étude *EMPA-REG OUTCOME* portant sur l'empagliflozine, une réduction significative du critère MACE a été observée (HR = 0,86 ; p = 0,04), principalement liée à une baisse de 38 % de la mortalité cardiovasculaire, de 35 % des hospitalisations pour IC et de 32 % de la mortalité toutes causes confondues (24).

En revanche, dans l'étude *DECLARE-TIMI* évaluant la dapagliflozine, aucune réduction significative du critère MACE n'a été démontrée (HR = 0,93 ; p = 0,17). Toutefois, un bénéfice a été constaté sur le critère composite secondaire associant décès cardiovasculaire et hospitalisation pour IC (HR = 0,83 ; p = 0,005), principalement lié à une diminution des hospitalisations pour IC (25).

Enfin, l'étude *CANVAS* a montré que la canagliflozine permettait une réduction significative de 14 % du critère MACE à trois composantes (HR = 0,86 ; p < 0,001) (26).

ii. Effets sur la précharge et la postcharge

Les gliflozines exercent des effets bénéfiques sur l'hémodynamique cardiaque et la fonction myocardique, ce qui explique leur efficacité démontrée dans le traitement de l'IC. Par leur action diurétique osmotique et natriurétique, elles induisent une réduction des volumes plasmatique et interstitiel, entraînant une baisse de la précharge (27). Cette diminution améliore la compliance ventriculaire et permet une réduction des symptômes congestifs fréquemment observés dans l'IC. Parallèlement, les gliflozines abaissent la post-charge (27), notamment par la baisse de la PAS et la diminution de la rigidité artérielle, ce qui permet de réduire la résistance vasculaire, facilitant l'éjection du sang par le ventricule gauche et allégeant ainsi le travail du cœur.

iii. Mécanismes cellulaires des effets myocardiques

Les iSGLT2 exercent plusieurs effets cardioprotecteurs directs sur le myocarde. En stimulant la lipolyse et la cétoxygénèse, ils favorisent la production de corps cétoniques, une source d'énergie nécessitant une moindre consommation d'ATP que le glucose et donc plus efficace pour le myocarde (28). Par ailleurs, l'inhibition de l'échangeur sodium-hydrogène (NHE1) réduit la surcharge intracellulaire en sodium et calcium, limitant ainsi l'excitabilité des cardiomyocytes (28). Les gliflozines possèdent également une action antifibrosante : elles limitent l'activation des fibroblastes induite par le facteur de croissance transformant β (TGF- β 1, Transforming Growth Factor beta 1) et réduisent l'expression de marqueurs pro-fibrotiques, tels que le collagène de type I ou l'actine des muscles lisses (28,29). Enfin, elles moduleraient la sécrétion d'adipokines pro et anti-inflammatoires par la graisse épigastrique, contribuant à créer un environnement local moins inflammatoire, propice à une meilleure fonction myocardique (28,29).

c) Place dans la stratégie thérapeutique actuelle

Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) publiées en 2021 et actualisées en 2023, reconnaissent la dapagliflozine et l'empagliflozine, comme des piliers de la prise en charge de l'IC, indépendamment du niveau de la

FEVG. Elles sont recommandées en première intention dans les formes à FEVG réduite, au même titre que les IEC, ARA II ou Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor (ARNi), les bêtabloquants et les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (30). Dans les formes à FEVG modérément réduite, leur utilisation est également recommandée (30). Enfin, dans les formes à FEVG préservée, elles représentent actuellement la seule classe pharmacologique ayant démontré un bénéfice clinique significatif (31).

3) Rôle dans l'insuffisance rénale chronique

a) Prévalence de la maladie

Sur le plan épidémiologique, la MRC touche entre 7 et 10 % des adultes en France, soit environ 5,9 millions de personnes (32). C'est une pathologie en évolution, qui, selon les projections actuelles, pourrait devenir la cinquième cause de mortalité dans le monde d'ici 2040 (32,33).

b) Effets rénaux

En bloquant le SGLT2, les gliflozines réduisent la réabsorption du glucose et du sodium dans le tubule proximal. Le sodium non réabsorbé atteint alors le tubule distal, où il est détecté par la macula densa. Cette détection active le mécanisme de rétrocontrôle tubulo-glomérulaire, qui entraîne une vasoconstriction de l'artéiole afférente, conduisant à une réduction de la pression intra-glomérulaire (15). Par ailleurs, la perte accrue de sodium et d'eau induite par ces médicaments contribue à réduire la volémie, la pression artérielle et la rétention hydrosodée. Enfin, en atténuant les dommages glomérulaires, les gliflozines réduisent l'albuminurie, ce qui diminue la protéinurie. L'ensemble de ces mécanismes contribue à freiner la progression de la MRC (34).

Plusieurs études cliniques ont par ailleurs confirmé le rôle protecteur des gliflozines sur la fonction rénale, en démontrant une réduction significative du risque de progression de la MRC, tant chez les patients diabétiques que non diabétiques (34,35).

L'étude *DAPA-CKD* a montré que la dapagliflozine entraînait une réduction significative de 44 % du critère composite d'aggravation rénale sévère, défini par une perte > 50 % de la fonction rénale, l'évolution vers une insuffisance rénale chronique (IRC) terminale ou un décès d'origine rénale (36).

De son côté, l'étude *EMPA-KIDNEY*, menée chez des patients avec ou sans diabète, a révélé que l'empagliflozine permettait de réduire de 28 % le risque de progression de la MRC (HR = 0,72 ; $p < 0,0001$) (37).

L'étude *CREDENCE*, quant à elle, s'est intéressée à la canagliflozine chez des patients atteints de DT2 et de MRC. Elle a montré une baisse de 30 % du risque d'événements rénaux graves ou de décès cardiovasculaires (HR = 0,70 ; $p < 0,0001$) (38). Toutefois, une méta-analyse a montré une diminution de l'effet protecteur rénal des gliflozines chez les patients avec un DFG compris entre 30 et 45 mL/min (39).

c) Place dans la stratégie thérapeutique actuelle

La prise en charge de la MRC repose sur des stratégies visant à ralentir la progression de l'IR, bien qu'aucun traitement curatif ne soit actuellement disponible. Sur le plan médicamenteux, les IEC et les ARA II représentent des options de référence, auxquels se sont ajoutés récemment les iSGLT2 (34). Parallèlement, la prise en charge des complications associées à l'IRC est essentielle. Elle inclut notamment le traitement de l'anémie, de l'hyperkaliémie, des troubles du métabolisme phosphocalcique et d'autres déséquilibres métaboliques, fréquemment rencontrés aux stades avancés (40).

4) Gliflozines et interconnexion DT2, MRC et IC

La Figure 3 résume les effets pléiotropes des gliflozines décrits précédemment, en illustrant leur rôle central dans la protection cardio-rénale.

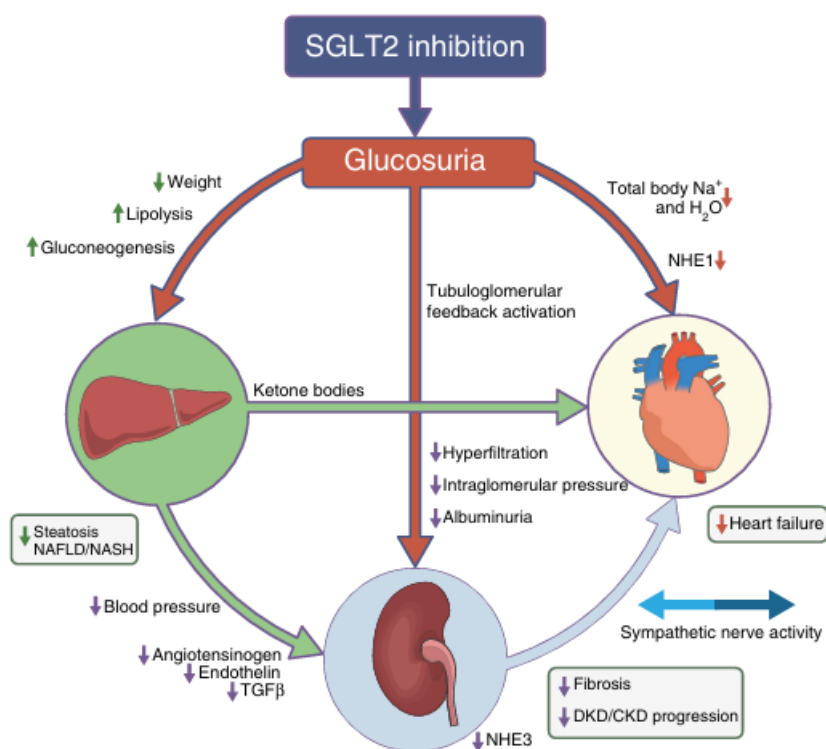


Figure 3 : Rôle des iSGLT2 dans la protection cardio-rénale (41)

5) Autres indications potentielles

Des données récentes suggèrent que les gliflozines pourraient offrir des effets bénéfiques dans d'autres pathologies, bien que ces observations restent à confirmer et ne soient pas intégrées aux recommandations actuelles.

Dans la stéatose hépatique non alcoolique, elles pourraient contribuer à ralentir la progression vers la fibrose en améliorant le métabolisme hépatique (42). Par ailleurs, leur capacité à abaisser l'uricémie, via une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide urique, ouvre des perspectives dans la prise en charge de la goutte (43). Enfin, en améliorant la sensibilité à l'insuline et en stimulant la lipolyse, elles participeraient

à l'amélioration du profil lipidique, ce qui pourrait représenter un intérêt dans la prise en charge de la dyslipidémie (44).

C. Pharmacologie des gliflozines

1) Pharmacocinétique

La canagliflozine, l'empagliflozine et la dapagliflozine présentent des profils pharmacocinétiques globalement similaires. Elles sont rapidement absorbées et atteignent leur concentration plasmatique maximale entre 1 à 2 heures (1,8–10). Leur demi-vie prolongée, pouvant atteindre 13 heures, permet une administration unique quotidienne (1). Par ailleurs, ces molécules ont une forte liaison aux protéines plasmatiques, un paramètre important à considérer particulièrement chez les patients dénutris, notamment les personnes âgées, chez qui les EI peuvent être majorés. Cette liaison est légèrement moins marquée pour l'empagliflozine (86 %) comparé à la canagliflozine (99 %) et à la dapagliflozine (98 %) (1,8–10). La biodisponibilité orale est similaire pour l'empagliflozine et la dapagliflozine (78 %), mais est plus faible pour la canagliflozine (68 %) (1,8–10). Le volume de distribution est également inférieur pour cette dernière (83,5 L), contre 118 L pour l'empagliflozine et la dapagliflozine (1,8–10), ce qui suggère une meilleure diffusion tissulaire pour ces deux dernières. Le métabolisme de ces molécules s'effectue principalement par l'intermédiaire des enzymes UGT (UDP-glucuronosyltransférase), avec la participation d'un plus grand nombre d'isoformes enzymatiques UGT dans le cas de l'empagliflozine (9). Quant à l'élimination, des différences sont observées selon la molécule : la dapagliflozine est majoritairement excrétée par voie urinaire (75 %), alors que la canagliflozine et l'empagliflozine présentent une élimination plus équilibrée entre l'excrétion urinaire et fécale (1,8–10).

2) Interactions pharmacocinétiques

Les iSGLT2 présentent globalement peu d'interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique. La dapagliflozine, principalement métabolisée par l'UGT1A9, voit son exposition systémique diminuer d'environ 22 % en présence de rifampicine et augmenter d'environ 55 % avec l'acide méfénamique. Ces variations n'ont toutefois pas d'impact clinique significatif (8). L'empagliflozine, également métabolisée par plusieurs isoformes des UGT, peut subir des variations pharmacocinétiques, en présence de certains médicaments comme la digoxine, le probénécide, le gemfibrozil ou la rifampicine ; toutefois, ces interactions ne justifient généralement aucun ajustement posologique. Néanmoins, leur association avec des inducteurs enzymatiques puissants est déconseillée, en raison d'un risque potentiel de réduction de l'efficacité, impliquant un renforcement du suivi glycémique (9). La canagliflozine, quant à elle, est plus sensible aux interactions. La rifampicine réduit significativement son exposition, pouvant justifier une adaptation posologique. Son absorption est diminuée par la cholestyramine, nécessitant un espacement des prises. Par ailleurs, en inhibant la P-glycoprotéine et la BCRP (Breast Cancer Resistance Protein), la canagliflozine peut augmenter les concentrations plasmatiques de certains substrats,

tels que la digoxine, le dabigatran, la rosuvastatine, la sulfasalazine ou certains anticancéreux oraux, nécessitant une surveillance adaptée (10). Enfin, en raison de leur effet diurétique, les gliflozines augmentent l'excrétion rénale du lithium, pouvant entraîner une diminution de la lithémie. L'instauration d'un traitement par gliflozine chez un patient sous lithium doit s'accompagner d'une surveillance renforcée de la lithémie (8–10).

3) Pharmacogénomique

Des facteurs génétiques peuvent influencer la réponse clinique des gliflozines. Pour l'empagliflozine, les variations du gène SLC5A2 jouent un rôle dans la réponse glycémique (1). Concernant la dapagliflozine, les variations des gènes WFS1 sont associées à une perte de poids plus marquée, tandis que celles du gène PNPLA3 influencent la réduction de la stéatose hépatique. Enfin, la canagliflozine, métabolisée par les enzymes UGT1A9 et UGT2B4, voit sa pharmacocinétique modulée par les polymorphismes de ces gènes, ce qui influence ses concentrations plasmatiques et son efficacité clinique (46,47). Aucun cas de surdosage lié à un polymorphisme génétique n'a été décrit dans la littérature.

D. Populations particulières

Chez les patients présentant une IRC ou une insuffisance hépatique (IH), une adaptation de la posologie des gliflozines est nécessaire.

- Insuffisants rénaux : Le Tableau 2 indique les recommandations posologiques des gliflozines en lien avec l'évaluation de la fonction rénale.

Tableau 2 : Recommandations de l'utilisation des gliflozines selon les seuils d'IR et l'indication de prescription (8,9,48,49)

DFG	Empagliflozine	Dapagliflozine	Canagliflozine
> 60 mL/min	25 mg/j (DT2) 10 mg/j (MRC, IC)	10 mg/j (DT2, MRC, IC)	300 mg/j (DT2, MRC)
45-60 mL/min	10 mg/j (DT2, MRC, IC) Ne pas initier si DT2 seul	10 mg/j (DT2, MRC, IC) Ne pas initier si DT2 seul	Ne pas initier Si déjà initiée : 100 mg/j (MRC)
30-45 mL/min	10 mg/j (MRC, IC)	10 mg/j (MRC, IC)	Contre-indiquée
< 20 ou 25 mL/min	Ne pas initier et contre-indiquée si DFG < 20 mL/min	Ne pas initier et contre-indiquée si DFG < 25 mL/min	Contre-indiquée

- Insuffisants hépatiques :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'IH légère ou modérée. En revanche, en cas d'IH sévère, l'utilisation des gliflozines est déconseillée (49,50), sauf pour la dapagliflozine, qui peut être initiée à 5 mg/j et augmentée à 10 mg/j en fonction de la tolérance clinique du patient (48).

II. LA PERSONNE ÂGÉE

A. Epidémiologie et accroissement de l'espérance de vie

Le vieillissement démographique, définit par une augmentation significative de la proportion de personnes âgées au sein de la population, représente aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique. Selon le dernier rapport de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques), la France comptait 14,9 millions de personnes âgées de 65 ans et plus à la fin de l'année 2024, soit 21,7 % de la population (51). À l'échelle internationale, les projections de l'OMS estiment que le nombre de personnes âgées de 80 ans et plus triplera entre 2020 et 2050 pour atteindre 426 millions d'individus (52). Cette transition démographique s'explique notamment par les progrès médicaux, l'amélioration de la qualité des soins et la baisse des taux de fécondité.

B. Le concept de fragilité

1) Spécificités du vieillissement

Les personnes âgées forment une population très hétérogène (53). En effet, les écarts entre l'âge chronologique et l'âge physiologique sont fréquents et de nombreux facteurs, tels que les comorbidités, l'état nutritionnel, la masse corporelle, la mobilité ou encore le contexte socio-familial contribuent à accentuer cette variabilité. Cette diversité explique leur vulnérabilité accrue à la fragilité, qu'elle soit physique, psychique ou sociale, ainsi qu'à la perte d'autonomie et à la dépendance. Pour mieux caractériser cette hétérogénéité, trois grands profils sont couramment définis (53) (Figure 4) :

- Les sujets robustes, en bonne santé, autonomes, sans pathologie chronique et disposant de réserves physiologiques suffisantes ;
- Les sujets pré-fragiles ou fragiles, encore autonomes mais avec une diminution des réserves et une moins bonne tolérance au stress physiologique ;
- Les sujets dépendants, chez qui l'autonomie est sévèrement altérée, souvent en lien avec des pathologies multiples et des troubles cognitifs ou moteurs, nécessitant un accompagnement plus complexe.

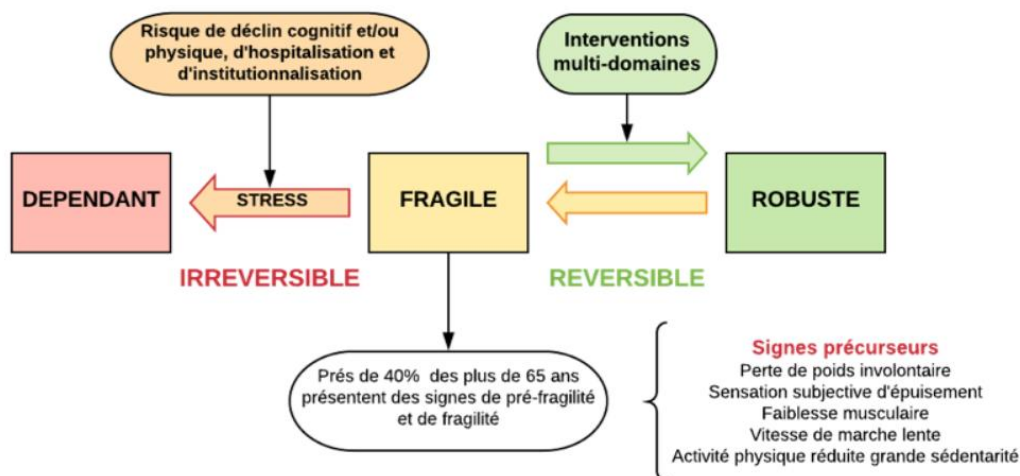


Figure 4 : Différents types de profils de vieillissements (53)

Le modèle du « 1 + 2 + 3 de Bouchon » permet de mieux comprendre le mécanisme menant à la décompensation des profils de fragilité (Figure 5). Ce modèle repose sur une courbe représentant la performance d'un organe en fonction de l'âge et met en évidence 3 niveaux (53):

- Le premier correspond au vieillissement physiologique, caractérisé par une baisse progressive mais généralement bien tolérée des fonctions organiques.
- Le deuxième intègre les pathologies chroniques, qui accélèrent le déclin et réduisent progressivement les réserves fonctionnelles.
- Le troisième correspond aux affections aiguës ou intercurrentes, telles qu'une infection, une chute ou une hospitalisation, qui peuvent provoquer brutalement un franchissement du seuil de défaillance.

Chez la personne âgée, l'accumulation de ces facteurs dépasse souvent les capacités d'adaptation de l'organisme, entraînant une perte d'autonomie ou l'apparition d'un syndrome gériatrique.

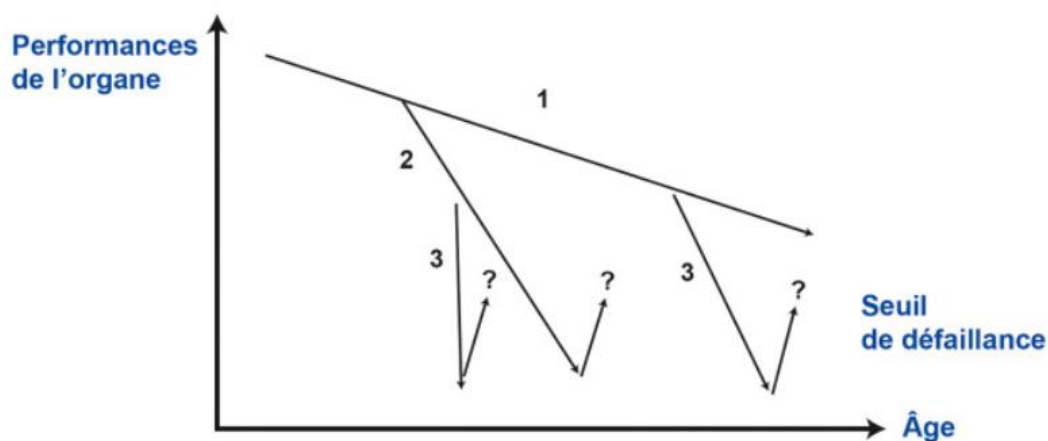


Figure 5 : Modèle du "1 + 2 + 3 de Bouchon" (53)

Dans ce contexte, la Société Française de Gériatrie et de Gériatrie (SFGG) définit la fragilité comme « une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress », en précisant qu'elle est influencée par des facteurs médicaux, psychologiques, sociaux et économiques (54). Elle est reconnue comme un indicateur important du risque de chute, d'hospitalisation, de perte d'autonomie ou d'entrée en institution (54). Cette réalité a des conséquences directes sur la prise en charge. Les personnes âgées sont plus fréquemment hospitalisées, les durées de séjour sont généralement plus longues et le recours aux services d'urgence est plus fréquent (55).

Malgré ces particularités, les personnes âgées sont encore largement sous-représentées dans les études cliniques menées pour l'obtention de l'AMM des médicaments (56). Au-delà de 75 ans, elles sont fréquemment exclues des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie, alors que la grande variabilité de leur état physiologique justifierait une évaluation spécifique (57). Ce manque de données adaptées rend complexe l'ajustement des posologies et la prévention des EI.

2) Outils d'évaluation de la fragilité chez la personne âgée

Le dépistage et l'évaluation de la fragilité chez les personnes âgées reposent sur l'utilisation de plusieurs outils validés, visant à identifier précocement les sujets à risque de perte d'autonomie et par conséquent, plus exposés aux risques de chute, d'hospitalisation, d'institutionnalisation ou de décès. Parmi les plus couramment utilisés figurent le modèle de Fried, la classification de Rockwood, le Clinical Frailty Scale, la grille SEGA (Short Emergency Geriatric Assessment) et l'Évaluation Gériatrique Standardisée (EGS). Deux modèles seront ici détaillés :

- La classification de Fried : Fondée sur un phénotype de fragilité physique, elle repose sur l'évaluation de cinq critères : sédentarité ; perte de poids involontaire > 4,5 kg ou ≥ 5 % du poids corporel en un an ; fatigue ou épuisement ; diminution de la force musculaire ; ralentissement de la vitesse de marche. La présence de trois critères ou plus définit un individu fragile, tandis que la présence d'un ou deux critères correspond à un état pré-fragile. En l'absence de tout critère, la personne est considérée comme robuste (58).
- L'EGS : Elle vise à identifier les problèmes médicaux, ainsi que les capacités fonctionnelles et psychosociales des sujets âgés, en vue d'élaborer un projet de soins individualisé. L'EGS évalue notamment l'état de santé général (comorbidités, polymédication), le niveau d'autonomie dans les activités quotidiennes, les fonctions cognitives (Mini Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA)), l'état nutritionnel (Mini Nutritional Assessment (MNA)), l'état psychologique (humeur, dépression), la mobilité, l'équilibre, ainsi que le contexte socio-familial. Elle permet non seulement de détecter les situations de fragilité, mais aussi d'adapter les stratégies thérapeutiques et sociales de manière personnalisée (59).

C. Modifications physiologiques liées à l'âge

Le vieillissement s'accompagne de modifications physiologiques majeures qui influencent à la fois la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments. Ces altérations augmentent la sensibilité aux EI, en particulier chez les personnes âgées fragiles. Le risque est accru avec les médicaments à Marge Thérapeutique Étroite (MTE), tels que la digoxine ou la colchicine (60), ceux à demi-vie longue, ou ceux fréquemment impliqués dans des événements indésirables, tels que les hypoglycémifiants, les psychotropes ou les antivitamines K (61). Ainsi, il est essentiel de bien comprendre le profil pharmacologique d'un médicament, pour ajuster la posologie de manière adaptée chez le sujet âgé (62).

1) Altérations des paramètres pharmacocinétiques liés à l'âge

a) Absorption

Le vieillissement s'accompagne d'une réduction de la sécrétion d'acide gastrique, entraînant une augmentation du pH gastrique, pouvant modifier la dissolution et la solubilité des molécules dites « basiques », telles que le propranolol (62), ou celles dont l'absorption s'effectue dans l'intestin grêle (63). Une vidange gastrique ralentie, une diminution de la motilité intestinale, ainsi qu'une réduction du débit sanguin sont fréquemment observées chez les sujets âgés, ce qui se traduit généralement par un allongement du temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale après l'administration d'un médicament (T_{max}). De plus, la diminution de la surface d'absorption intestinale peut entraîner une baisse des concentrations plasmatiques maximales, conduisant à une atténuation des effets pharmacologiques (64). Toutefois, ces modifications de l'absorption ne provoquent généralement pas de conséquences cliniques significatives (62,64).

b) Distribution

Le volume de distribution d'un médicament est influencé par ses caractéristiques physico-chimiques, sa perfusion tissulaire et son degré de liaison aux protéines plasmatiques. Chez les sujets âgés, une diminution des concentrations d'albumine sérique est fréquemment observée, pouvant atteindre jusqu'à 19 % par rapport à l'adulte plus jeune (62) et particulièrement en cas de dénutrition, de malnutrition ou de pathologies aiguës. Cette hypoalbuminémie résulte souvent d'une diminution de la capacité de synthèse protéique hépatique. Elle entraîne une augmentation de la fraction libre des médicaments, majorant leurs effets et leurs toxicités, en particulier pour ceux à MTE ou à risque élevé d'EI. Il est donc nécessaire de prendre en compte ces paramètres lors de la prescription, notamment pour les médicaments acides, tels que l'acide acétylsalicylique, la warfarine ou le diltiazem, dont la liaison à l'albumine peut être réduite d'environ 12,5 % (62). Par ailleurs, l'augmentation de la masse grasse, estimée entre 20 et 40 %, modifie la distribution des médicaments lipophiles (64). Ce phénomène entraîne une élévation du volume de distribution de ces molécules, un ralentissement de leur élimination et un allongement de leur demi-

vie (62,64). De ce fait, une dose efficace chez un adulte jeune pourrait entraîner un effet plus prolongé et potentiellement toxique chez le sujet âgé.

c) Métabolisme

Au cours du métabolisme, les médicaments subissent des réactions de phase I, dites de « fonctionnalisation », telles que l'oxydation, la réduction ou l'hydrolyse. Ces réactions peuvent être altérées chez les sujets âgés. Les réactions d'oxydation, catalysées majoritairement par les cytochromes P450 (90 %), présentent une activité ralentie avec l'âge et une demi-vie d'élimination allongée (65), entraînant un allongement du temps d'élimination des médicaments. En présence de traitements concomitants, cette situation peut conduire à une accumulation médicamenteuse et à une majoration du risque d'EI médicamenteux. À l'inverse, les réactions de phase II, dites de « conjugaison », telles que la glucuroconjugaison, la sulfoconjugaison ou la glycoconjugaison semblent peu affectées par le vieillissement (61). Par ailleurs, d'autres facteurs liés à l'âge participent à la diminution de la capacité métabolique hépatique : la diminution du flux sanguin hépatique (0,3 % à 1,5 % par an à partir de 25 ans) (62), la perte de la masse hépatique (environ 30 % après 70 ans) (62,65), la baisse progressive de l'effet de premier passage hépatique (environ 1 % par an après 40 ans) et enfin, une réduction globale de la clairance hépatique, estimée entre 30 et 40 % pour les médicaments à métabolisme hépatique élevé (61).

d) Elimination

Le flux sanguin rénal diminue d'environ 1 % par an à partir de l'âge de 50 ans (62). Parallèlement, dès l'âge de 40 ans, le taux de filtration glomérulaire décroît en moyenne de 8 mL/min par décennie (66). Ainsi, pour les médicaments dont l'élimination dépend majoritairement de la fonction rénale, une réduction de la posologie quotidienne et/ou un allongement de l'intervalle entre les administrations s'avèrent nécessaires pour limiter le risque d'accumulation et de toxicité.

2) Altérations des paramètres pharmacodynamiques liés à l'âge

Le vieillissement peut altérer la pharmacodynamie. Ces altérations sont principalement liées à des modifications du nombre, de la sensibilité ou de la réponse des récepteurs. Elles peuvent s'expliquer par des modifications de l'interaction médicament-récepteur, par des effets post-récepteurs ou encore par des pathologies organiques associées (61,64).

Les effets sont particulièrement marqués au niveau du système nerveux central. Le sujet âgé présente une perméabilité accrue de la barrière hémato-encéphalique et une diminution de l'activité de la P-glycoprotéine, favorisant une hypersensibilité aux psychotropes (67). Cette susceptibilité accrue concerne notamment les antidépresseurs, neuroleptiques, benzodiazépines, antiépileptiques et opiacés, dont les effets sont souvent plus intenses et prolongés, à l'origine de troubles de la vigilance et de chutes. Une attention particulière est également requise pour les médicaments à effets neurologiques indirects, tels que les anticholinergiques, les antihistaminiques

de première génération et les antidépresseurs tricycliques (64). Sur le plan cardiovasculaire, le vieillissement s'accompagne d'une diminution du nombre et de la sensibilité des récepteurs bêta-adrénergiques, altérant la réponse aux catécholamines et aux bêtabloquants et favorisant la survenue de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire lors de l'administration de médicaments à effet chronotrope négatif (diltiazem, vérapamil, digoxine, amiodarone) (67). En parallèle, la diminution de l'efficacité des barorécepteurs accentue le risque d'hypotension orthostatique et de chutes, en particulier avec les médicaments vasodilatateurs, tels que les antihypertenseurs, les neuroleptiques ou les inhibiteurs calciques (68). Par ailleurs, le vieillissement entraîne une altération de la régulation glycémique, rendant l'organisme plus sensible aux hypoglycémies, notamment en cas de traitements associés. Enfin, les altérations de la fonction rénale et des mécanismes de régulation électrolytique exposent les sujets âgés à un risque accru de déshydratation et de troubles ioniques, en particulier, pour ceux traités par des diurétiques ou des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (67).

D. Gestion de la polymédication et de la iatrogénie chez la personne âgée

1) La polymédication chez la personne âgée

a) Définition et prévalence des personnes âgées

La polymédication est définie selon l'OMS, comme l'administration simultanée de plusieurs médicaments ou par l'usage d'un nombre jugé excessif. Toutefois, aucun consensus n'existe quant au seuil précis à partir duquel on parle de polymédication, mais la prise d'au moins 5 médicaments est généralement reconnue comme cliniquement significative (69). La littérature distingue généralement l'oligopharmacie (moins de 5 médicaments), la polymédication majeure (plus de 10) et la polymédication excessive au-delà de 20 traitements (69). Cette situation est d'autant plus préoccupante que la consommation médicamenteuse augmente avec l'âge. En France, un patient sur deux de 65 ans et plus est en situation de polymédication et 14 % d'entre eux relèvent de l'hyperpolymédication, avec plus de 10 médicaments prescrits (70). Une étude de cohorte menée sur plus de 700 000 patients a, par ailleurs, révélé que 75 % des patients âgés de plus de 90 ans consommaient plus de 5 médicaments par jour (71).

b) Causes de la polymédication

i. Multimorbidité

La multimorbidité, définie comme la coexistence d'au moins deux maladies chroniques chez un même individu (72), représente une situation de plus en plus courante, en particulier dans les pays à population vieillissante. En France, cette situation concernerait plus de 9 millions de personnes, avec une prévalence nettement accrue à partir de 75 ans (73). Chez ces derniers, près de 21 % des individus présentent au

moins deux affections chroniques, contre 8 % chez les 65-74 ans et 3 % chez les 45-64 ans (74).

Cette accumulation de pathologies engendre de nombreuses conséquences cliniques et sociales affectant la qualité de vie liée à la santé (75). En effet, il a été observé que chaque affection chronique supplémentaire augmente le risque de limitations fonctionnelles, particulièrement après 75 ans, avec un risque multiplié par 2,06 chez les hommes et par 1,71 chez les femmes (76).

Au niveau de l'épidémiologie mondiale, une méta-analyse portant sur plus de 15 millions de personnes issues de 54 pays montre que plus de la moitié des adultes âgés de 60 ans et plus présentent une multimorbidité. Ce phénomène touche davantage les femmes et s'avère fortement corrélé aux inégalités sociales, affectant principalement les personnes vivant dans les zones les plus défavorisées ou ayant un faible niveau d'éducation (76).

ii. Les prescriptions potentiellement inappropriées : Mésusage, Sur-usage et Sous usage

Le mésusage médicamenteux est fréquent chez les personnes âgées et représente un enjeu majeur de santé publique, en lien avec le risque d'iatrogénie et de dégradation de l'état de santé. Cela peut concerner des situations de sur-usage, d'usage inapproprié ou de sous-usage (68).

Le sur-usage est souvent la conséquence de la polypathologie et du manque de coordination entre les prescripteurs, chaque spécialiste ajoutant des traitements sans considérer l'ensemble de l'ordonnance, conduisant à une polymédication non maîtrisée (68). Il peut également résulter de l'application uniforme d'objectifs thérapeutiques chez des patients âgés aux profils gériatriques différents, comme en témoigne la surprescription de traitements antidiabétiques conduisant à des taux d'HbA_{1c} inadaptés chez les patients fragiles (77).

Le mésusage peut découler d'erreurs de prescription, de posologies ou de durées de traitement inadaptées, d'une automédication ou encore d'une mauvaise observance, souvent aggravée par les troubles cognitifs et par la complexité des traitements (68). L'absence d'adaptation de la prescription au profil gériatrique du patient peut également en être l'origine. En effet, une même classe thérapeutique peut exposer les patients âgés fragiles à un risque iatrogène plus élevé que les patients âgés robustes.

Les situations de sur-usage et l'usage inapproprié relèvent des Prescriptions Potentiellement Inappropriées (PPI), dont la prévalence mondiale était estimée à 36,7 % en 2022 avec des taux plus élevés en Afrique (47 %) et en Amérique du Sud (46,9 %) et plus faibles en Europe (35 %) (78). En France, en 2019, près de 40 % des patients de 75 ans et plus ont reçu au moins une PPI, impliquant des benzodiazépines (26,9 %), des médicaments anticholinergiques (8,3 %), des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) (7,8 %), des associations de psychotropes (7,3 %) et certains antihypertenseurs (6 %) avec des disparités régionales observées, allant de 36,5 %

en Pays de la Loire à 44,8 % dans les Hauts-de-France (79). L'utilisation excessive des Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) constitue un autre exemple de mésusage : près de 60 % des personnes âgées en reçoivent de manière injustifiée (80), ce qui contribue à la surcharge médicamenteuse et favorise la survenue d'EI, tels que les fractures, les infections ou certaines carences.

À l'inverse, le sous-usage, correspond à l'absence de prescription de traitements pourtant nécessaires et recommandés (68). Une étude roumaine a révélé une forte omission de statines (47,4 %), de bêtabloquants (24,5 %) ou de traitements anti-ostéoporotiques (10 %) (81). Ce phénomène est d'autant plus fréquent, lorsque l'âge chronologique devient l'unique critère de décision, au détriment d'une évaluation gériatrique globale.

iii. Les prescriptions en cascade

La prescription en cascade survient lorsqu'un EI provoqué par un médicament est interprété à tort comme le symptôme d'une nouvelle pathologie, conduisant ainsi à la prescription d'un médicament supplémentaire (75). Ce phénomène, particulièrement fréquent chez les personnes âgées, favorise une accumulation injustifiée de médicaments, augmentant le risque d'interactions médicamenteuses, d'EI et contribuant à l'aggravation des syndromes gériatriques. Dans ce contexte, l'apparition de tout symptôme nouveau, qu'il soit clinique ou biologique, doit, en priorité, faire suspecter une origine médicamenteuse. Adopter le réflexe iatrogénique est essentiel chez les patients âgés. Un historique thérapeutique exhaustif, incluant les traitements chroniques, les prises occasionnelles et l'automédication, doit systématiquement être établi avant d'envisager une origine non médicamenteuse. L'interrogatoire du patient et de ses aidants y joue un rôle fondamental, notamment pour détecter l'automédication, souvent oubliée et parfois inadaptée.

iv. Le manque de coordination entre les professionnels de santé

La réévaluation régulière des traitements de la personne âgée, qui pourrait limiter les PPI, reste souvent difficile à mettre en œuvre, en raison d'un manque de coordination entre les professionnels de santé, en particulier lors des transitions de soins : entrée d'hôpital, transfert entre services, retour à domicile ou en institution. Or, ces étapes constituent des moments clés, où le partage d'informations devrait être rigoureux et systématique (82). Ce défaut de communication favorise l'accumulation de prescriptions. Selon l'Assurance Maladie, plus un patient consulte de prescripteurs différents, plus le risque de polymédication augmente. Ce risque est doublé lorsque le patient reçoit au moins une prescription hospitalière, comparé à un suivi assuré exclusivement par le médecin traitant (83).

c) Conséquences de la polymédication

i. Risques d'effets indésirables et d'hospitalisation

Les EI médicamenteux constituent un enjeu majeur de santé publique et une cause fréquente d'hospitalisation. En 2022, l'enquête IATROSTAT estimait leur incidence à 8,5 %, soit environ 200 000 hospitalisations annuelles, dont 16 % seraient évitables par une utilisation plus appropriée des médicaments (84). Les patients âgés sont particulièrement exposés, avec un taux d'hospitalisation pour EI médicamenteux atteignant 10,6 % après 65 ans, contre 6,6 % chez les plus jeunes. Chez les patients âgés de plus de 65 ans, les EI sont à l'origine de 10 à 20 % des admissions aux urgences (85), de 130 000 hospitalisations et de 10 000 décès chaque année (86). Ces risques s'accroissent avec l'âge : après 80 ans, une hospitalisation sur cinq serait directement liée à un mauvais usage du médicament (80). Selon plusieurs études, 60 à 70 % de ces événements pourraient être évités (82,85). Les principales causes identifiées incluent : le non-respect des doses ou de la durée du traitement (27,9 %), le non-respect des mises en garde (23,2 %) et des précautions d'emploi (18,6 %), l'automédication (11,6 %) ou le mésusage par le patient lui-même (18,7 %) (84). De même, l'association de médicaments contre-indiqués multiplie par 2,5 le risque d'hospitalisation urgente (87). Enfin, la polymédication est un facteur aggravant bien identifié : chaque médicament supplémentaire augmente le risque d'EI de 12 à 18 % chez les patients polymédiqués (88).

ii. Fragilité pharmacologique

La fragilité pharmacologique constitue une forme particulière de fragilité, étroitement liée aux risques associés aux traitements médicamenteux chez la personne âgée. Elle résulte le plus souvent de la combinaison de plusieurs facteurs : polymédication, interactions médicamenteuses et PPI (89) (Figure 6). Ces éléments entretiennent un cercle vicieux où les EI aggravent la fragilité, laquelle accroît en retour la sensibilité aux traitements.

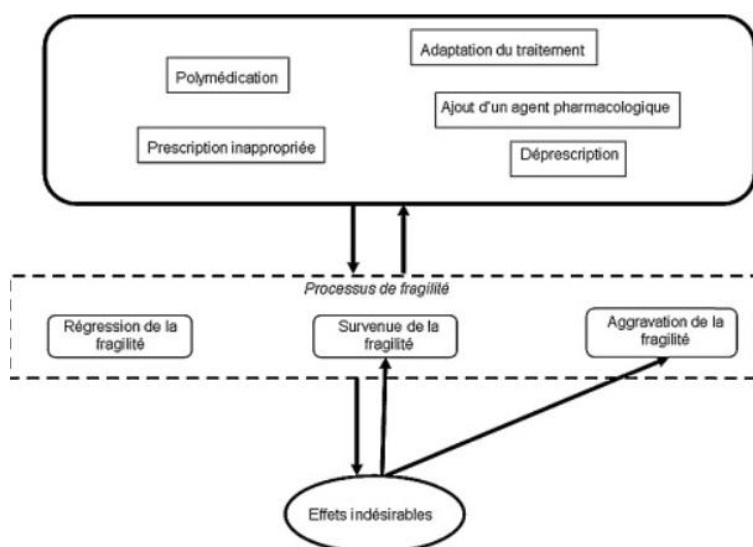


Figure 6 : Fragilité pharmacologique (89)

2) Quelques stratégies

a) Conciliation médicamenteuse de sortie

Pour répondre à ces difficultés, il est essentiel d'impliquer davantage le patient, ses aidants et les professionnels de proximité. Dans ce contexte, la conciliation médicamenteuse de sortie, réalisée par les pharmaciens hospitaliers joue un rôle central. Elle vise à aider le patient à mieux comprendre son traitement et à devenir acteur de sa prise en charge. Cet échange permet de synthétiser les modifications thérapeutiques apportées durant l'hospitalisation. Un plan de prise structuré et explicite est alors remis au patient pour qu'il puisse au mieux comprendre son traitement, faciliter la continuité des soins, prévenir les erreurs médicamenteuses à domicile, renforcer l'adhésion au traitement et assurer une coordination optimale avec le pharmacien de ville et les infirmiers libéraux.

b) Déprescription : Enjeu majeur de santé publique

La réduction de la consommation inappropriée de médicaments chez les personnes âgées représente un enjeu de santé publique majeur qui permettrait de limiter les hospitalisations évitables et les coûts liés à la iatrogénie, d'autant plus que la multimorbidité et la polymédication génèrent des charges socio-économiques importantes (75).

En 2024, l'Assurance Maladie a lancé une « boîte à outils » en ligne, destinée à accompagner les professionnels de santé dans une approche de déprescription raisonnée chez les patients âgés de plus de 65 ans. Celle-ci propose des fiches pratiques ciblées par classe thérapeutique à risque (psychotropes, antalgiques, IPP) adaptées aux profils des patients. Elle intègre également des ressources numériques comme « Medstopper plan » et des algorithmes de la plateforme canadienne « deprescribing.org » (70).

Dans cette optique, la Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2024 marque une avancée significative. En effet, les entreprises du médicament se sont engagées à promouvoir la « sobriété médicamenteuse » à travers plusieurs axes d'interventions ciblés, dont l'un concerne spécifiquement la lutte contre la polymédication chez les personnes âgées. Les actions mises en œuvre dans ce cadre comprennent (90) :

- La sensibilisation des prescripteurs par l'envoi de newsletters numériques et l'organisation de visites médicales d'information ;
- Le développement de modules de formation en ligne destinés aux médecins, concernant la déprescription et la gestion des traitements complexes ;
- Le déploiement d'un dispositif intégré dans les logiciels d'aide à la prescription permettant d'accompagner les médecins généralistes dans l'évaluation des prescriptions des personnes âgées ;
- Une campagne nationale de communication destinée au grand public, a été lancée relayant des messages de prévention claires et accessibles, tels que :

- « Moins de médicaments, c'est médicamieux » ;
- « Réduisons le volume » ;
- « Les médicaments, pas n'importe comment ! » ;
- « Au-delà de 5 médicaments par jour, surtout après 75 ans, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous pouvez en prendre moins ».

c) Agir en équipe pluriprodisciplinaire

Pour limiter l'atrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées, la mise en place d'une coordination pluriprofessionnelle est essentielle. Divers modèles de coopération entre l'hôpital et la ville ont été développés, tant en France, qu'à l'étranger, parmi lesquels : *Pharm2Pharm* (Hawaï), *Discharge Medicines Service* (Royaume-Uni), *MedSafer* (Canada), *Home Medicines Review* (Australie) et *Lund Integrated Medicines Management* (Suède). Seuls les modèles français seront détaillés ici.

- IATROPREV (article 51) : Porté par plusieurs établissements des Hauts-de-France, ce dispositif vise à optimiser les prescriptions des personnes âgées de plus de 75 ans, en situation de polymédication (≥ 10 médicaments). L'objectif principal est de sécuriser la sortie d'hospitalisation des patients et le suivi en ville grâce à une réunion de concertation pluridisciplinaire, organisée sous forme d'un appel téléphonique, réunissant les équipes hospitalières (pharmacien clinicien et médecin gériatre), le médecin traitant et le pharmacien de ville. Dans ce cadre, une réévaluation médicamenteuse complète est réalisée, aboutissant à un plan pharmaceutique personnalisé, rédigé puis transmis à l'ensemble des acteurs de santé concernés. Chaque réunion pluridisciplinaire permet de formuler en moyenne une quinzaine de préconisations, dont environ 80 % de celles-ci sont toujours maintenues à 90 jours. Ces recommandations se répartissent de façon équilibrée entre des introductions de traitements, des modifications de schémas thérapeutiques et des arrêts de médicaments (91). Une seconde version du programme IATROPREV, lancée en juillet 2025, a été étendue à l'échelle nationale et concerne désormais les patients âgés de 65 ans et plus.
- OPTIMEDOC (Droit commun) : Porté par les établissements de Normandie, ce parcours de soins coordonné repose sur une analyse complète du traitement des personnes âgées de plus de 75 ans par un binôme médecin-pharmacien en milieu hospitalier. Les recommandations sont ensuite transmises aux professionnels de ville via une plateforme numérique sécurisée Bimedoc. En moyenne, six interventions thérapeutiques sont réalisées par patient et une réduction notable des prescriptions à risque a été observée (92).
- Bilan partagé de médication (Droit commun) : Réalisé par les pharmaciens de ville, ce bilan s'adresse aux patients âgés de plus de 65 ans prenant au moins 5 médicaments de manière chronique. Il comprend un entretien structuré avec le patient, suivi d'une analyse approfondie de son traitement, puis d'un échange avec le médecin traitant afin d'ajuster la prescription si nécessaire (93).

Parallèlement, en France, d'autres programmes sont en cours de développement, comme la consultation longue de déprescription, dont la mise en place est prévue à partir de 2026. Celle-ci concernera les patients âgés de plus de 80 ans recevant au moins 10 traitements médicamenteux. Elle sera réalisée une fois par an par le médecin, sur la base d'un bilan médicamenteux préparé en amont par le pharmacien (88).

3) Outils et bases de données pour identifier les situations à risques iatrogènes

a) Outils spécifiques de la personne âgée

Des outils spécifiques ont été développés pour optimiser la prise en charge médicamenteuse des personnes âgées, en facilitant la réévaluation des prescriptions, tels que la liste REMEDI[e]S (REview of potentially inappropriate MEDication prEscribing in Seniors) (94), les guides STOPP/START (95), STOPP FRAIL (96), STOPP FALL (97) ou PAPA (Prescriptions médicamenteuses Adaptées aux Personnes Agées), ainsi que les critères de Beers (98) sont disponibles. Ces ressources offrent un appui structuré aux professionnels pour optimiser les prescriptions lorsque cela est envisageable.

b) Système d'Aide à la Décision Pharmaceutique (SADP)

i. Définition et objectif d'un SADP

Les SADP sont des outils informatiques conçus pour sécuriser et optimiser les prescriptions, améliorer la qualité de l'usage des médicaments, ainsi que la qualité globale des soins (99). En s'appuyant sur des règles de détection préalablement créées, ces systèmes sont capables d'identifier des situations à risque d'iatrogénie médicamenteuse en analysant et en croisant diverses données physiologiques, diagnostiques, biologiques et médicamenteuses. Ces situations ne correspondent pas toujours à une erreur de prescription ; elles peuvent également refléter une proposition d'optimisation thérapeutique. Lorsqu'une situation à risque est détectée, une alerte est automatiquement générée permettant une intervention rapide. Ces alertes peuvent, ou non, conduire à des interventions pharmaceutiques (IP). Une IP est définie comme toute proposition du pharmacien visant à modifier la thérapeutique d'un patient. Son objectif est de prévenir, identifier et résoudre un problème lié à la thérapeutique (PLT) chez un patient donné (100).

La mise en place optimale d'un SADP repose sur plusieurs conditions essentielles : la disponibilité d'un logiciel d'aide à la prescription, l'informatisation du dossier patient, la bonne interopérabilité des flux de données, ainsi que la présence d'un pharmacien clinicien ou d'un interne en pharmacie assurant l'analyse pharmaceutique des ordonnances. Au CHU de Lille, le SADP utilisé et intégré à la pratique quotidienne de l'équipe pharmaceutique est PharmaClass® (Keenturtle, Paris). La Figure 7 illustre le fonctionnement d'un SADP.

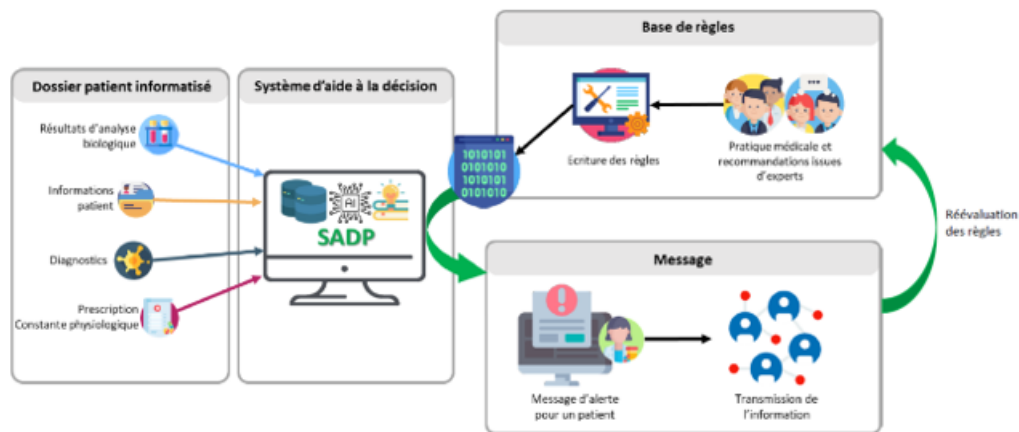


Figure 7 : Fonctionnement d'un SADP

ii. Spécificités d'écriture dans un SADP

La rédaction des règles informatiques dans le système PharmaClass® nécessite une maîtrise de son langage spécifique, fondée sur une codification normalisée des données médicales et pharmaceutiques. Les données biologiques, reposant principalement sur des données mesurables et standardisées, peuvent être traduites en langage informatique. En revanche, les manifestations cliniques, bien qu'elles soient essentielles pour évaluer la sécurité des médicaments, ne peuvent pas être intégrées dans les SADP. Contrairement aux données biologiques, elles sont souvent non standardisées et non automatisables.

L'écriture des règles repose sur l'intégration de plusieurs paramètres codifiés, parmi lesquels figurent :

- Les données administratives du patient identifiées par un code spécial ;
- Les médicaments identifiés par leur classe ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) ou par leur code UCD (Unité Commune de Dispensation) lorsque la règle requiert la reconnaissance d'un médicament précis et éventuellement de sa posologie et de sa voie d'administration ;
- Les données biologiques et les constantes identifiées par les codes LOINC (Logical Observation Identifiers Names & Codes) ;
- Les antécédents médicaux via les codes CIM-10 (Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes, 10ème édition).

iii. Attribution d'une criticité selon l'échelle CLEO

Lors de la création de la règle, un niveau de criticité lui est attribué, sur une échelle de 0 à 10. Cette criticité est décidée par un groupe d'experts pharmaciens en s'aidant de l'échelle CLEO, développée par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC). Cette grille permet d'évaluer l'impact potentiel de l'IP selon trois dimensions : clinique, économique et organisationnelle. Ainsi, plus l'impact global d'une IP est important, plus la criticité associée à la règle sera élevée. Par exemple, l'association d'un anticoagulant oral direct avec une héparine correspond à un niveau de criticité de 10, tandis que la co-prescription d'un antivitamine K et d'un antibiotique est de criticité 0. Le détail de l'échelle CLEO figure en Annexe 1.

iv. Gestion des alertes

Lorsqu'une alerte est déclenchée, deux options sont proposées au pharmacien : « Techniquement valide » ou « Techniquement non valide ». Un résultat « Techniquement non valide » correspond généralement à une erreur d'ordre informatique. Un résultat « Techniquement valide » peut, selon le contexte, conduire ou non à une IP.

- Lorsqu'une IP est justifiée, le modèle de codification des IP développé par la SFPC a été intégré au sein du logiciel, permettant aux pharmaciens de coter leur IP. Ce modèle suit un processus structuré allant de l'identification de la situation à risque à la formulation de l'IP. Elle peut ensuite être acceptée ou refusée par le prescripteur. Le détail de la fiche IP est présenté en Annexe 2.
- Lorsqu'une IP est non justifiée, plusieurs motifs de non-intervention peuvent être sélectionnés. Cette classification permet lors de l'analyse rétrospective des alertes sur une période donnée, d'optimiser les règles et d'améliorer leur pertinence.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Revue apparentée de la littérature selon PRISMA

Pour mener cette revue de littérature, il a été décidé de s'appuyer sur les recommandations du guide méthodologique PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (101). Ce guide regroupe l'ensemble des étapes à suivre, allant de l'élaboration d'une stratégie de recherche à la sélection rigoureuse des études (Figure 8).

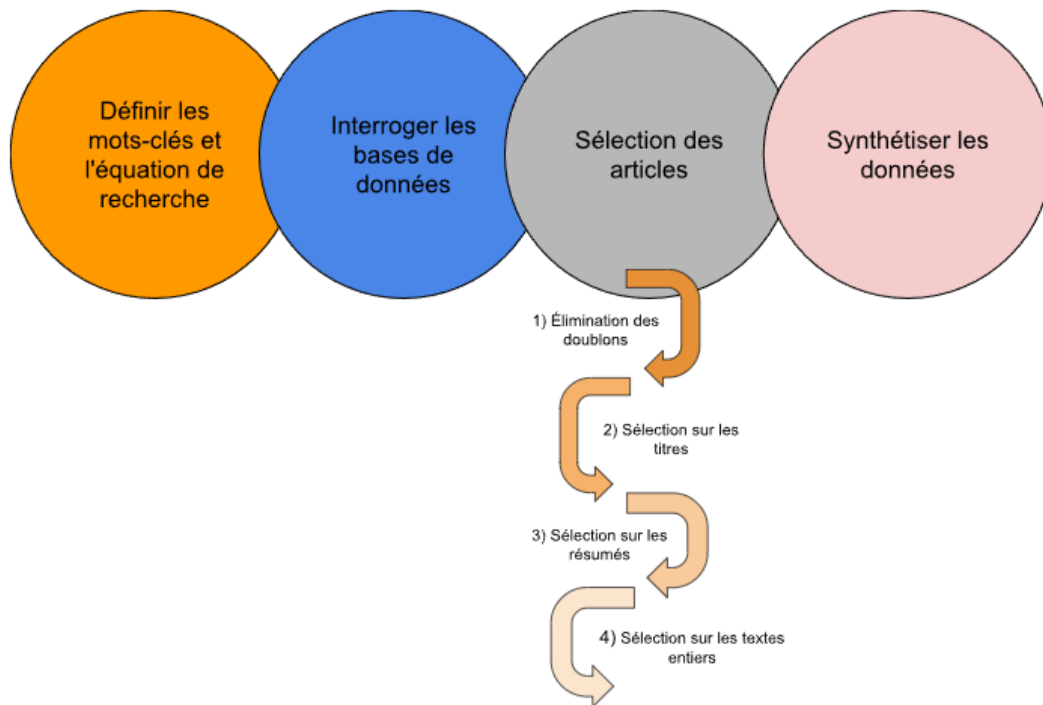


Figure 8 : Méthodologie PRISMA (101)

A. Définition de la question de recherche : critères PICO

Les critères PICO ont été utilisés et ont servi de modèle pour formuler correctement la question de recherche.

- P (Patient, population, problème) : personnes âgées ≥ 65 ans ;
- I (Intervention ou traitement) : Gliflozines ;
- C (Comparaison) : Critère non recherché ;
- O (Outcome, but ou objectif) : Toxicité, EI.

Ainsi, la question de recherche a été formulée comme suit : « Quels sont les EI ou les signes de toxicité pouvant être imputables à l'utilisation des gliflozines chez les personnes âgées ? ».

B. Stratégie de recherche

1) Bases de données utilisées

a) Littérature blanche

La recherche d'articles a été menée du 4 novembre 2024 au 17 décembre 2024 à travers trois bases de données scientifiques : PubMed®, Web of Science® et Embase®. Cette démarche a permis de tester une variété de mots-clés, de termes employés, d'orthographe et de combinaisons. L'objectif était de définir une équation de recherche à la fois exhaustive et spécifiquement adaptée pour répondre de manière précise à la problématique posée.

Trois concepts majeurs se dégagent de cette problématique « Gliflozines », « Toxicité » et « Personne âgée ». Ces concepts ont servi de base pour définir des mots-clés et des synonymes associés afin de construire l'équation de recherche, pour cela :

- Des connecteurs « OR » et « AND » ont été utilisés pour combiner les termes et les concepts pour affiner la stratégie de recherche ;
- Des syntaxes spécifiques à chaque base de données ont été appliquées afin d'optimiser la pertinence des résultats ;
- Des synonymes, des variantes orthographiques et des termes spécifiques (par exemple, termes MeSH pour PubMed® ou l'opérateur/exp pour Embase®) ont été intégrés afin d'élargir et de diversifier les résultats.

Ces équations ont été testées et ajustées à plusieurs reprises pour garantir qu'elles soient à la fois précises et exhaustives, répondant ainsi aux critères d'inclusion définis pour l'étude (Tableau 3).

Tableau 3 : Équation de recherche traduite dans les différentes bases de données

	<u>Pubmed</u>	<u>Web of science</u>	<u>Embase</u>
Equations finales	((("Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[MeSH Terms]) OR ("Sodium-Glucose Transporter* 2 Inhibit*"[Title/Abstract]) OR ("Sodium-Glucose- Co-transporter-2 Inhibit*"[Title/Abstract]) OR ("Sodium Glucose Cotransporter* 2 Inhibit*"[Title/Abstract]) OR ("Sodium-Glucose Cotransporter* 2 Inhibit*"[Title/Abstract]) OR ("Sodium Glucose Co-transporter* 2 Inhibit*"[Title/Abstract]) OR ("Sodium-Glucose Cotransporter*-2 Inhibit*"[Title/Abstract]) OR ("Sodium Glucose Cotransporter*-2 Inhibit*"[Title/Abstract]) OR ("SGLT2 inhibit*"[Title/Abstract]) OR ("gliflozin*"[Title/Abstract]) OR ("empagliflozin*"[Title/Abstract]) OR ("dapagliflozin*"[Title/Abstract]) OR ("canagliflozin*"[Title/Abstract]) OR ("iSGLT-2"[Title/Abstract]) OR ("iSGLT2"[Title/Abstract]) OR ("SGLT2i*"[Title/Abstract])) AND (("Potentially Inappropriate Medication List"[MeSH Terms]) OR ("Pharmacovigilance"[MeSH Terms]) OR ("Potentially Inappropriate Medication List"[Title/Abstract]) OR ("pharmacovig*"[Title/Abstract]) OR ("drug tox*"[Title/Abstract]) OR ("Adverse Effect*"[Title/Abstract]) OR ("Drug Related Side Effects and Adverse Reactions"[MeSH Terms]) OR ("adverse reaction*"[Title/Abstract]) OR ("adverse drug reaction*"[Title/Abstract]) OR ("adverse drug event*"[Title/Abstract]) OR ("Side Effect*"[Title/Abstract]) OR ("toxi*"[Title/Abstract]) OR ("FAERS"[Title/Abstract]) OR ("FDA Adverse Event Reporting System*"[Title/Abstract]) OR ("EudraVigilance*"[Title/Abstract]) OR ("ANSM "[Title/Abstract]) OR (Adverse effects[MeSH Subheading]) OR ("Drug Interaction*"[Title/Abstract]) OR ("Adverse event*"[Title/Abstract]) OR ("Adverse Drug Reaction Reporting System*"[Title/Abstract])) AND (("aged"[Title/Abstract]) OR ("Aged"[MeSH Terms]) OR ("geriat*"[Title/Abstract]) OR ("elder*"[Title/Abstract]) OR ("Frail Elderly"[MeSH Terms]) OR ("older*"[Title/Abstract]) OR ("older adult*"[Title/Abstract]) OR ("over 65"[Title/Abstract]) OR ("aging"[Title/Abstract]))	TS= ("Sodium-Glucose-Co-transporter* 2 Inhibit*" OR "Sodium-Glucose Transporter*2 Inhibit*" OR "Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibit*" OR "Sodium-Glucose Cotransporter* 2 Inhibit*" OR "Sodium Glucose Co-transporter* 2 Inhibit*" OR "Sodium Glucose Cotransporter* -2 Inhibit*" OR "SGLT2 inhibit*" OR "gliflozin*" OR "empagliflozin*" OR "dapagliflozin*" OR "canagliflozin*" OR "iSGLT-2" OR "iSGLT2" OR "SGLT2i*") AND TS= ("Pharmacovigilance" OR "Potentially Inappropriate Medication List" OR "pharmacovig*" OR "Drug toxicity" OR "drug tox*" OR "Adverse Effect*" OR "Adverse Event*" OR "Adverse Reaction*" OR "Drug Related Side Effect* and Adverse Reaction*" OR "side effect*" OR "adverse drug reaction*" OR "adverse drug event*" OR "toxi*" OR "FAERS" OR "FDA Adverse Event Reporting System*" OR "EudraVigilance*" OR "ANSM" OR "Drug Interaction*" OR " Adverse Drug reporting system*") AND TS= ("aged" OR "geriat*" OR "elder*" OR "Frail Elderly" OR "older*" OR "older adult*" OR "over 65" OR "aging")	('Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors'/exp OR 'Sodium-Glucose-Co-transporter* 2 Inhibit*':ti,ab OR 'Sodium Glucose Cotransporter* 2 Inhibit*':ti,ab OR 'Sodium-Glucose Cotransporter* 2 Inhibit*':ti,ab OR 'Sodium Glucose Co-transporter* 2 Inhibit*':ti,ab OR 'Sodium Glucose transporter* 2 Inhibit*':ti,ab OR 'Sodium-Glucose-Co-transporter*-2 Inhibit*':ti,ab OR 'Sodium-Glucose Transporter*-2 Inhibit*':ti,ab OR 'Sodium Glucose Transporter* 2 Inhibit*':ti,ab OR 'SGLT2 inhibit*':ti,ab OR 'gliflozin*':ti,ab OR 'empagliflozin*':ti,ab OR 'dapagliflozin*':ti,ab OR 'canagliflozin*':ti,ab OR 'iSGLT-2':ti,ab OR 'SGLT2i*':ti,ab) AND ('Potentially Inappropriate Medication List'/exp OR 'Potentially Inappropriate Medication List':ti,ab OR 'Pharmacovigilance'/exp OR 'pharmacovig*':ti,ab OR 'Drug toxicity'/exp OR 'drug tox*':ti,ab OR 'Adverse Effect*':ti,ab OR 'Adverse Event'/exp OR 'Adverse Event*':ti,ab OR 'Drug Related Side Effect* and Adverse Reaction*':ti,ab OR 'side effect*':ti,ab OR 'adverse drug reaction*':ti,ab OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'adverse drug event*':ti,ab OR 'toxi*':ti,ab OR 'FAERS':ti,ab OR 'FDA Adverse Event Reporting System':ti,ab OR 'Side Effect*':ti,ab OR 'EudraVigilance':ti,ab OR 'ANSM':ti,ab OR 'Drug Interaction'/exp OR 'Drug interaction*':ti,ab OR 'Adverse Drug Reaction Reporting System*':ti,ab) AND ('aged'/exp OR 'geriat*':ti,ab OR 'geriatrics'/exp OR 'elder*':ti,ab OR 'Frail Elderly'/exp OR 'older*':ti,ab OR 'older adult*':ti,ab OR 'over 65':ti,ab OR 'aging':ti,ab)

b) Littérature grise

La littérature blanche issue des données de la littérature a été complétée par de la littérature grise sans limites de dates. Celle-ci comprend :

- Les travaux de thèse accessibles via les plateformes thèses.fr, Pepite®, Sudoc® ;
- L'exploitation des bases de pharmacovigilance européenne (EudraVigilance) et américaine (FAERS : *FDA Adverse event reporting system*) ;
- Les travaux exposés lors des congrès selon les archives disponibles.

2) Sélection et extraction des références

a) Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont regroupés dans le Tableau 4 :

Tableau 4 : Liste des critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Articles publiés après 2015	Articles publiés avant 2015
Articles rédigés en français ou en anglais	Articles rédigés dans une langue autre que le français ou l'anglais
Articles portant sur les trois gliflozines suivantes : empagliflozine, dapagliflozine et canagliflozine	Articles portant sur une gliflozine autre que l'empagliflozine, la dapagliflozine ou la canagliflozine
Articles portant sur des associations thérapeutiques commercialisées en France	Articles portant sur des associations thérapeutiques non commercialisées en France
Types d'études acceptés : études cliniques, essais contrôlés randomisés, études observationnelles, études de cohorte, cas rapportés et analyses de risque	Revue systématique de littérature et méta-analyses
Études menées sur une population humaine	Études menées sur une population animale/ in vitro
Articles abordant une population avec une moyenne d'âge ≥ 65 ans ou stratifiant les résultats selon l'âge	Articles ne mentionnant pas les personnes âgées, soit par l'âge indiqué, soit par un titre suggérant une population plus jeune
Articles abordant les associations de gliflozines, notamment dans le cadre d'études de sécurité et/ou de toxicité	Articles abordant les associations de gliflozines sans inclure d'études de sécurité et/ou de toxicité
Articles rapportant des données spécifiques sur les EI des gliflozines, y compris les complications graves et les événements rares observés chez les personnes âgées	Articles se concentrant exclusivement sur les effets bénéfiques des gliflozines, sans analyse de leur sécurité et/ou de leur toxicité

b) Extractions des articles

Après avoir validé l'équation de recherche avec les conseils des experts en revue systématique de littérature de la bibliothèque universitaire de la faculté de médecine de Lille, l'équation a été lancée sur les trois bases et les articles ont été inclus dans une bibliothèque Zotero®. Après une étape de dédoublonnage, une sélection en trois étapes a été faite d'abord sur le titre, puis sur le résumé et enfin sur le texte intégral. Ces étapes ont été réalisées en double aveugle par deux lecteurs (AT, DB), un 3^{ème} lecteur intervenait pour trancher (MD) en cas de désaccord.

II. Étude d'intégration des situations iatrogènes dans le SADP : PharmaClass®

Avant de commencer ce travail, dans le cadre du respect de l'éthique humaine, une demande au délégué de la protection des données a été formulée et un accord a été obtenu par le comité d'éthique du CHU de Lille pour exploiter les données recueillies (ID : DEC25-050).

A. Identification des règles de détection

Après avoir identifié les situations iatrogènes à partir de la revue de littérature, un groupe de travail, composé du pharmacien expert de la gamme des gliflozines (HH) et du pharmacien référent du logiciel PharmaClass® (LR), a été constitué afin d'évaluer la pertinence clinique des situations relevées, ainsi que leur transposabilité en langage informatique. À l'issue de cette réunion, plusieurs catégories ont été formulées :

- Les règles transposables en langage informatique ;
- Les règles non transposables en langage informatique ;
- Les règles transposables en langage informatique mais insuffisamment spécifiques aux gliflozines. Celles-ci déclencheraient une multitude d'alertes non pertinentes et perturberaient le bon fonctionnement du logiciel.

L'échelle CLEO de la SFPC a ensuite été utilisée par le groupe de travail afin d'attribuer un niveau de criticité aux règles intégrées.

B. Création et intégration des règles

Les règles ont été intégrées dans le SADP PharmaClass®, actuellement déployé sur 43 % des lits du CHU, soit environ 1 400 lits informatisés. Ce processus s'est déroulé en plusieurs étapes :

- a) Traduction de chaque situation transposable en langage logique. Ce langage implique le croisement de ces éléments :
 - Paramètres et constantes physiologiques comme l'âge ≥ 65 ans, l'IMC, la pression artérielle ;
 - Médicaments ou association de médicaments via la classe ATC ;
 - Paramètres biologiques ;
 - Connecteurs booléens (si, et, ou, alors...) ;
- b) Association d'une conduite à tenir (CAT) à chaque situation traduite. La CAT explique l'action à mener face à la situation détectée. Les CAT ont été formulées en accord avec les différentes recommandations quand elles existaient ou après sollicitation des médecins experts du CHU (cardiologue, néphrologue, diabétologue) ;
- c) Attribution de la criticité préalablement définie ;
- d) Écriture finale des situations à risque en langage informatique spécifique du SADP (DB).

C. Analyse des règles déclenchées

Les règles ont d'abord été programmées sur un profil test durant le mois d'avril 2025, avant leur déploiement à l'ensemble de l'équipe pharmaceutique. Durant cette période de test, les alertes générées étaient visibles uniquement par l'équipe en charge du projet (AT / LR / DB).

Cette phase avait un double objectif :

- Vérification de la validité technique des alertes : il s'agissait de s'assurer que les alertes déclenchées étaient conformes aux règles de détection intégrées dans le SADP, en contrôlant que tous les éléments définissant la règle étaient bien présents dans la situation détectée.
- Évaluation de la pertinence clinique des alertes : il s'agissait d'analyser la situation clinique du patient et estimer, de manière hypothétique, via une lecture des dossiers patients informatisés, si le pharmacien aurait été amené à réaliser une IP auprès de l'équipe médicale. La fiche IP de la SFPC a été utilisée pour coter les IP potentielles.

RÉSULTATS

I. Revue apparentée de la littérature selon PRISMA

A. Diagramme de flux de sélection des articles

Le 18 décembre 2024, l'équation a été lancée sur chacune des bases de données, permettant d'identifier un total de 2241 articles. Après avoir exporté ces articles sur le logiciel Zotero®, une étape de dédoublement a été réalisée, suite à laquelle 488 doublons ont été supprimés. Une fois cette étape achevée, la bibliothèque a été exportée dans Rayyan®, où aucun doublon supplémentaire n'a été détecté.

Sur les 1 753 articles identifiés, 1 027 ont été exclus après lecture des titres. Les 726 restants ont ensuite été évalués sur la base de leurs résumés, selon le même processus en double aveugle, ce qui a permis de sélectionner 244 articles.

Enfin, ces articles ont été analysés dans leur intégralité, ce qui a conduit à en retenir 87 répondants aux critères d'inclusion initiaux. Cette phase s'est déroulée entre le 18 décembre 2024 et le 14 mars 2025.

Concernant la littérature grise, un total de 12 références a été retenu. Elles provenaient des sources suivantes :

- Recommandations des sociétés savantes : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP), Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (SFNDT), SFC, SFD.
- Références institutionnelles et réglementaires en santé : Haute Autorité de Santé (HAS), Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDIT), Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des molécules, alertes de sécurité publiées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).
- Congrès : Deux posters présentés lors du congrès HOPIPHARM, un poster présenté lors du congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT).
- Thèse : Neuf thèses universitaires ont rapporté des EI, ainsi que certaines recommandations issues des sociétés savantes concernant la prise en charge des personnes âgées.
- Pharmacovigilance : En raison de l'indisponibilité des rapports détaillés de pharmacovigilance et du volume important de déclarations, seuls les EI les plus fréquemment signalés, absents de la littérature blanche, ont été pris en compte.

La Figure 9 synthétise la sélection d'articles issue de la littérature blanche et grise.

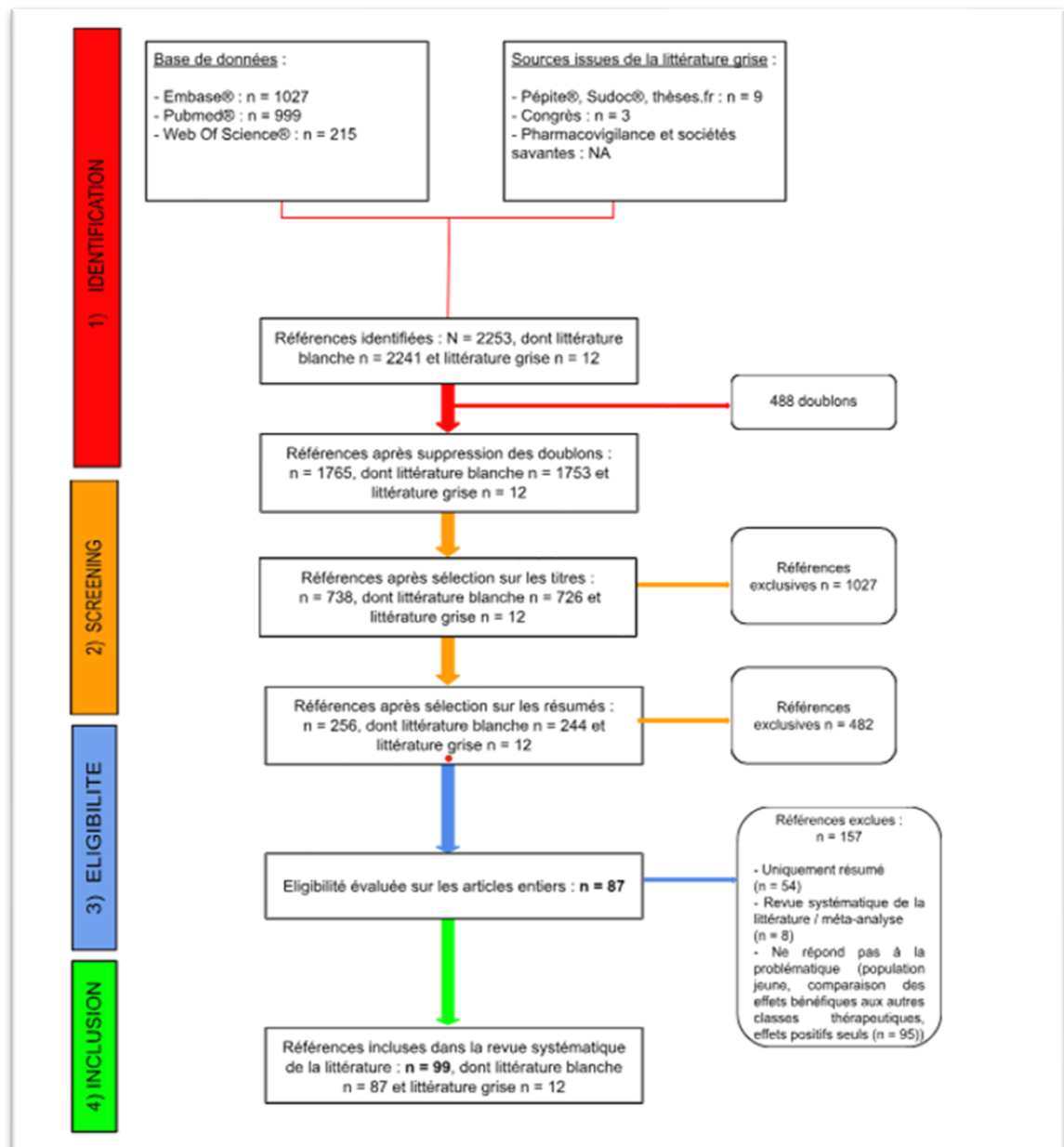


Figure 9 : Diagramme de flux PRISMA

B. Analyse des articles

1) Pertinence des articles

L'évaluation du niveau de preuve des articles recensés dans cette littérature a été réalisée selon la grille de classification établie par la HAS. Cette classification, présentée dans le Tableau 5, s'applique aux articles issus de la littérature blanche et comporte quatre niveaux, allant de 1 à 4, le niveau 1 correspondant au niveau de preuve le plus élevé.

Tableau 5 : Typologie des articles retenus selon leur pertinence scientifique

Types d'articles	Niveau de preuve établi	Nombre d'articles retrouvés
Essais comparatifs randomisés	1	5
Études de cohorte	2	6
Études cas témoin	3	1
Études observationnelles prospectives	3	3
Études rétrospectives	4	11
Cas rapportés	4	61

2) Effets iatrogènes décrits

L'ensemble des informations détaillées issues de ces articles figure en Annexe 3. Cette partie présente une synthèse des principaux résultats, organisée par type d'effet iatrogène.

a) Les acidoses diabétiques

Plusieurs études ont évalué le risque d'acidose diabétique euglycémique chez les patients traités par les iSGLT2. Une cohorte rétrospective britannique a rapporté une fréquence accrue de cet EI chez les patients de plus de 70 ans (102). L'identification du risque était d'autant plus complexe que l'acidose ne s'accompagnait pas systématiquement de tous les marqueurs biologiques habituellement observés. Ainsi, dans l'étude de sécurité de la canagliflozine, une accumulation de corps cétoniques a été constatée en l'absence du tableau clinique typique de l'acidose (103).

Ce risque a également été révélé dans les données de pharmacovigilance. La base FAERS indique que 90 % des cas d'acidose diabétique notifiés concernaient les iSGLT2, avec une prédominance marquée pour l'empagliflozine, représentant 61,8 % des déclarations. Près d'un quart de ces cas concernaient des patients âgés de plus de 65 ans avec des conséquences cliniques sévères et un taux d'hospitalisation presque systématique (104). Cette même analyse a également montré un risque accru d'acidose en cas de co-administration avec d'autres antidiabétiques : la metformine, pouvant induire une acidose lactique en plus d'une acidose euglycémique et les analogues du Glucagon-Like Peptide (GLP-1) (104).

Le délai d'apparition de l'acidose diabétique dépendait principalement des facteurs déclenchants. Parmi ceux identifiés dans cette revue, figuraient (14) :

- Le stress chirurgical associé au jeûne pré-opératoire sans arrêt préalable des gliflozines ;
- Les affections aiguës entraînant une réduction marquée des apports alimentaires, telles que les infections à SARS-CoV-2, les décompensations cardiaques, les infections fébriles, les vomissements, les diarrhées et l'altération de l'état général ;
- La perte de poids rapide ;

- Les mécanismes de soif altérés chez les patients déments ;
- La carence en insuline ou la réduction inappropriée des doses d'insuline ;
- Les maladies pancréatiques induisant un déficit en insuline ;
- L'abus d'alcool.

Enfin, certaines situations spécifiques ont également été rapportées :

- L'administration concomitante d'une chimiothérapie mal tolérée (105) ;
- L'insuffisance surrénalienne (106) ;
- Les formes atypiques de diabète, telles que le diabète LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), souvent initialement diagnostiqué comme un DT2, entraînant une carence insulinaire sévère et un risque accru d'acidose (107).

b) Les effets sur l'hémoglobine glyquée

Cet effet ne constitue pas un EI des gliflozines, mais il souligne l'importance d'adapter les traitements antidiabétiques associés, afin de limiter le risque d'hypoglycémie, en raison de l'efficacité de ces molécules sur le contrôle glycémique.

L'effet des gliflozines sur l'HbA_{1c} a été évalué dans plusieurs études. Une étude de phase 3 évaluant l'efficacité de la dapagliflozine a montré qu'elle permettait une réduction significative de l' HbA_{1c} de - 0,86 % sur 24 semaines, contre - 0,17 % pour le placebo (108). Des résultats similaires ont été observés pour la canagliflozine et l'empagliflozine, avec une baisse moyenne de l' HbA_{1c} de - 0,7 % sur une période de 6 à 12 mois (109,110). Par ailleurs, une étude observationnelle menée chez des patients âgés de plus de 70 ans a rapporté que 52,4 % des patients traités par gliflozine ont atteint un taux d' HbA_{1c} inférieur à 7 % après 12 mois de traitement (110).

En cas de co-prescription avec d'autres traitements antidiabétiques, plusieurs études ont mis en évidence un risque accru d'hypoglycémie sévère lors de l'association des gliflozines avec les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, l'insuline, les sulfonurées et les glinides (103,111–113). De plus, les patients sous trithérapie antidiabétique comprenant une gliflozine présentaient une incidence d'hypoglycémie significativement plus élevée que ceux sous bithérapie (109).

Enfin, une étude de cohorte rétrospective menée chez des patients atteints de DT2 a permis d'identifier le profil des patients les plus à risque d'hypoglycémie sous gliflozines. Les patients âgés ≥ 65 ans, de sexe féminin, ayant un IMC < 25 kg/m² et un DFG < 30 mL/min étaient particulièrement vulnérables. Le délai moyen de survenue des hypoglycémies a été estimé à 176 ± 101 jours, avec un pic d'incidence au cours des 30 premiers jours suivant l'initiation du traitement (111).

Au vu de leur profil métabolique, l'introduction d'une gliflozine a permis :

- Une diminution des besoins en insuline :

Une étude de phase 3 menée pendant 52 semaines a montré une réduction moyenne des doses d'insuline. À 24 semaines, les patients sous gliflozine ont nécessité une réduction moyenne de 5,1 UI/j, contre seulement 1 UI/j pour ceux sous placebo. Cette différence s'était accentuée à 52 semaines, avec une réduction de 10,7 UI/j pour les patients sous gliflozine, comparée à 4,7 UI/j pour le groupe placebo. Malgré cet ajustement de doses, des épisodes d'hypoglycémie ont été fréquemment observés, avec une proportion de patients touchés significativement plus élevée dans le groupe traité par gliflozine (35,7 % contre 14,0 % pour le groupe placebo) (114). Il convient toutefois d'éviter une réduction trop importante des doses d'insuline, afin de prévenir le risque d'acidose diabétique. Une diminution progressive de l'ordre de 10 à 20 % est généralement recommandée (115).

- Une diminution des doses de SHG et des glinides :

Une étude observationnelle menée chez des patients de plus de 70 ans a rapporté une baisse de leur utilisation de 6,2 % à 3,5 % en un an (110).

Les adaptations thérapeutiques peuvent se baser sur la cible d'HbA_{1c} (14) :

- HbA_{1c} < 7 % : arrêt du SHG et réduction de la dose d'insuline, sans dépasser 20 % de la dose initiale.
- HbA_{1c} ≥ 7 % et < 8 % : diminution de 50 % de la dose de SHG et réduction de la dose d'insuline, sans dépasser 10 % de la dose initiale.

c) Les effets sur la réduction du poids et de l'IMC

Cet effet ne constitue pas un EI des gliflozines, mais il souligne l'importance d'ajuster les traitements dont la posologie dépend du poids corporel.

Le traitement par iSGLT2 est associé à une perte pondérale significative, observée dans de nombreuses études cliniques. Une évaluation sur 24 semaines menée chez des patients de plus de 65 ans, insuffisamment contrôlés par metformine et sulfonyleurée a montré une réduction moyenne du poids corporel de 2,7 kg sous dapagliflozine, contre 0,6 kg sous placebo (108). Plus précisément, chez les patients présentant un IMC > 27 kg/m² ou un taux d'HbA_{1c} > 9,0 %, une perte de poids > 5,0 % a été observée chez 16,5 % des patients traités par dapagliflozine, contre 4,0 % dans le groupe sous placebo. Cet effet s'est maintenu à 52 semaines (15,8 % contre 6,8 %), indiquant un effet prolongé sur la perte de poids (114). De plus, une étude observationnelle a également rapporté une diminution significative de l'IMC de 1,1 kg/m² sur un an (110).

Toutefois, des pertes de poids anormales ont été observées chez certains patients traités par canagliflozine, notamment chez un patient présentant un IMC initial <

18,5 kg/m² (103). Ces observations ont mis en évidence une variabilité des réponses selon les profils des patients.

Enfin, cette perte de poids peut avoir des conséquences cliniques graves. Un cas rapporté illustre ce risque : un surdosage en acide valproïque (116), survenu en raison de l'absence d'adaptation de la posologie d'un médicament à MTE dans un contexte de perte pondérale.

d) Les effets sur la pression artérielle

Cet effet ne constitue pas un EI des gliflozines, mais il souligne l'importance d'adapter les traitements antihypertenseurs associés, afin de limiter le risque d'hypotension.

L'action des iSGLT2 sur la pression artérielle a été évaluée dans plusieurs essais cliniques randomisés. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, l'empagliflozine a été associée à une diminution notable de la pression artérielle. Sur une période de 24 heures, la PAS a diminué de 8,7 mmHg et la PAD de 2,9 mmHg. Les réductions étaient plus marquées en période diurne (-10,8 mmHg pour la PAS et - 3,3 mmHg pour la PAD) qu'en période nocturne (- 4,2 mmHg pour la PAS et - 2,0 mmHg pour la PAD) (117). Quant à la canagliflozine, un effet dose-dépendant a été observé. À la dose de 100 mg, une diminution de 5,8 mmHg de la PAS et de 1,5 mmHg de la PAD a été constatée, tandis qu'à la dose de 300 mg, les réductions atteignaient respectivement 7,5 mmHg et 2,6 mmHg (112).

Un risque d'hypotension orthostatique sous gliflozines a été signalé dans plusieurs études, notamment chez les patients de plus de 75 ans ou ceux recevant un traitement antihypertenseur associé, notamment des diurétiques (de l'anse ou thiazidiques), des IEC ou des ARA II (118,119).

En pratique, en cas de PAS inférieure à 130 mmHg ou en cas d'hypotension orthostatique, une réduction de la posologie du diurétique doit être envisagée. Lorsque la PAS est inférieure à 110 mmHg, une interruption temporaire du traitement diurétique est recommandée au moment de l'initiation de la gliflozine, avec une réintroduction possible après réévaluation de l'état hémodynamique du patient. En revanche, l'instauration d'une gliflozine est généralement déconseillée si la PAS est inférieure à 100 mmHg (14).

e) La déplétion volémique

La déplétion volémique est un EI fréquemment observé avec les iSGLT2. Un essai clinique de phase 3 mené avec la canagliflozine a rapporté plusieurs cas survenus durant les 26 premières semaines de traitement (112). De plus, une étude post-commercialisation a également décrit des complications parfois graves liées à ces épisodes, telles que des infarctus cérébraux (103). Cette même étude a permis d'identifier plusieurs FDR liés à la déplétion volémique parmi lesquels un âge avancé (≥ 75 ans), un DFG < 60 mL/min, un diabète diagnostiqué depuis plus de 15 ans, des antécédents cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, une IC, une néphropathie, une

rétinopathie, une hypertension artérielle ou la prise de médicaments antihypertenseurs (103).

Ces données ont été confirmées par une étude de cohorte rétrospective qui a mis en évidence un risque particulièrement élevé de déplétion volémique chez les patients âgés ou atteints d'IRC sévère, avec un pic d'incidence au début du traitement, notamment au cours des deux premières semaines (120). Par ailleurs, une autre étude a rapporté que plus de 10 % des patients âgés de plus de 75 ans ont présenté un épisode de déplétion volémique dans les six mois suivant l'initiation du traitement (110). De plus, d'après une étude exploitant la base FAERS, les cas de déshydratation surviendraient plus fréquemment chez les patients recevant simultanément des gliflozines, des diurétiques de l'anse, des thiazidiques, des IEC ou des ARA II (119).

Les symptômes les plus courants incluaient : augmentation du volume urinaire, miction fréquente, soif intense, nycturie, vertiges, bouche sèche, fatigue importante, malaise, état de conscience altéré, oligurie, anurie, tachycardie.

Une vigilance particulière doit donc être portée chez les patients présentant ces FDR, ainsi que dans les situations aiguës exposant à un risque de déshydratation (maladies gastro-intestinales, fièvre prolongée, sepsis). Dans ces contextes et afin de limiter les EI liés à la déplétion volémique, une interruption temporaire du traitement par iSGLT2 est recommandée jusqu'à correction de la déshydratation (121).

f) Les affections uro-génitales

Plusieurs études ayant évalué la sécurité et l'efficacité des iSGLT2 ont rapporté un risque accru d'infections urinaires et génitales. Chez des patients diabétiques âgés de 65 ans et plus, la dapagliflozine a été associée à une incidence significativement plus élevée d'infections uro-génitales en comparaison au placebo, survenant principalement durant les 12 premières semaines de traitement (108). Une analyse menée sur une population britannique a également confirmé que ces infections représentaient l'EI le plus fréquent lors de l'initiation d'un iSGLT2, particulièrement chez les personnes âgées (102). De plus, d'après une étude cas-témoins prospective réalisée chez des femmes âgées diabétiques, ces infections apparaissaient plus précocement sous iSGLT2, avec un délai moyen de $33,11 \pm 5,68$ jours (intervalle allant de 25 à 41 jours) pour la sphère urinaire et $28,73 \pm 8,41$ jours (intervalle allant de 18 et 44 jours) pour la sphère génitale, comparée aux patientes non traitées par iSGLT2. Dans cette cohorte, *Escherichia coli* a été identifié comme l'agent pathogène responsable de 100 % des infections urinaires. Par ailleurs, une bactériurie asymptomatique (BSA) a été détectée chez 30 % des patientes traitées par iSGLT2, avec des cultures positives jusqu'au 12^{ème} mois (122).

Ce risque accru d'infection a également été observé dans d'autres populations. Par exemple, l'évaluation de la sécurité de la canagliflozine chez une population japonaise a rapporté des cas graves d'infections uro-génitales, incluant des pyélonéphrites et des prostatites, survenant également au cours de la première année de traitement

avec une prédominance féminine (103). Les FDR d'infections urinaires identifiés dans cette population incluaient des antécédents d'infection urinaire ou génitale, un taux d'HbA_{1c} initial > 9 %, un IMC > 30 kg/m², un âge avancé (≥ 75 ans), une fonction rénale réduite (DFG < 60 mL/min), un diabète évoluant depuis plus de 5 ans et une dyslipidémie concomitante (103).

Enfin, l'analyse des cas rapportés de cette revue a permis d'identifier des FDR supplémentaires, tels que des infections cutanées en lien avec une urostomie, des antécédents de résection prostatique, une rétention urinaire aiguë liée à un calcul obstructif ou une obstruction chronique, ainsi qu'une exposition prolongée à une antibiothérapie ou à une corticothérapie (123–126).

En pratique, la balance bénéfice-risque doit être évaluée individuellement. En effet, les recommandations suggèrent de réévaluer la pertinence du traitement au-delà de quatre épisodes de cystite par an (14). Toutefois, ce seuil peut être abaissé chez les patients à risque, notamment, les patients âgés, immunodéprimés ou chez ceux présentant des troubles importants de la miction, voire atteints d'une pathologie urologique complexe, en raison du risque de complications sévères comme le sepsis.

g) La gangrène de Fournier

Deux cas rapportés dans la littérature ont permis d'identifier plusieurs FDR susceptibles de constituer des portes d'entrée aux bactéries responsables de la gangrène de Fournier. Parmi ceux-ci figuraient le sexe masculin, l'âge avancé, ainsi que des antécédents médicaux comme la radiothérapie, le cancer de la prostate et les pathologies des voies urinaires. Ce risque était également majoré chez les patients immunodéprimés, notamment ceux atteints d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). D'autres comorbidités fréquemment observées incluaient le diabète et l'obésité. De plus, certains comportements à risque comme la consommation excessive d'alcool et le tabagisme étaient régulièrement impliqués. Les traumatismes locaux et la mauvaise hygiène génitale étaient également des facteurs contributifs. Par ailleurs, des symptômes comme les douleurs rectales et les épisodes fréquents de diarrhées pouvaient aussi favoriser sa survenue. Le délai d'apparition de la gangrène après l'introduction du traitement était variable ; concernant ces deux cas il était de 5 et 6 ans. La prise en charge reposait principalement sur une intervention chirurgicale associée à une antibiothérapie à large spectre, ajustée secondairement selon le micro-organisme identifié (127,128). En pratique, la survenue de la gangrène de Fournier impose l'arrêt immédiat de la gliflozine et devient une contre-indication définitive à sa reprise.

h) Le cancer de la vessie

Un cas de cancer de la vessie a été diagnostiqué chez une patiente dont la dapagliflozine a été initiée depuis 6 mois (108). En complément, l'analyse rétrospective des données de pharmacovigilance issues de la base EudraVigilance, menée jusqu'en 2020, a identifié 90 cas de cancer de la vessie, dont 52 survenus sous dapagliflozine,

majoritairement chez des hommes, avec un délai moyen d'apparition de 15 ± 12 mois (129).

i) Les insuffisances rénales aiguës

L'utilisation des iSGLT2 est associée à un risque d'Insuffisance Rénale Aiguë (IRA) particulièrement marqué au début du traitement. Deux études ayant évalué la baisse du DFG à l'initiation, ont mis en évidence des facteurs favorisant d'IRA, tels que : un âge ≥ 65 ans, un DFG initial < 60 mL/min, un IMC < 25 kg/m², une HbA_{1c} élevée, des antécédents d'AVC ou d'IC, ainsi que la co-prescription de diurétiques (de l'anse ou thiazidiques), d'IEC ou d'ARA II (130,131). L'incidence des IRA était particulièrement élevée dans les 30 premiers jours suivant l'introduction du traitement (131).

L'exposition concomitante à un produit de contraste iodé a également été identifiée comme un facteur déclenchant. Une étude de cohorte a montré une incidence significativement plus élevée de lésions rénales aiguës post-contraste chez les patients ayant récemment initié un traitement par gliflozine (20,5 % contre 3,4 %), avec une baisse marquée du DFG et une atteinte rénale apparaissant plus précocement (132).

Ces résultats étaient cohérents avec les données de la base de pharmacovigilance FAERS, qui a recensé, jusqu'en 2022, 2 483 cas d'IRA associés aux iSGLT2. Les traitements concomitants les plus fréquemment rapportés étaient similaires à ceux identifiés dans les études cliniques. Près de 30 % des cas concernaient des patients âgés ≥ 65 ans. L'IRA survenait dans 32 % des cas durant le premier mois et dans près de 46 % au cours des deux premiers mois de traitement (133).

Certains cas rapportés ont décrit une élévation rapide de la créatininémie de plus de 50 % en moins de sept jours, dont l'un a évolué vers une IRC terminale nécessitant une dialyse et l'arrêt définitif du traitement (134). Dans ces mêmes cas, d'autres FDR ont été identifiés, tels que la déplétion volémique liée à la diurèse osmotique induite par les iSGLT2, ainsi que l'association à d'autres traitements néphrotoxiques, notamment les AINS ou l'amphotéricine B (135). Par ailleurs, une étude évaluant la sécurité des antidiabétiques a mis en évidence que la canagliflozine était la molécule la plus fréquemment impliquée (136).

Enfin, une étude de tolérance a rapporté plusieurs arrêts de traitement en raison d'une baisse persistante du DFG (< 45 mL/min sur plus de trois mois), observée exclusivement chez des patients de plus de 70 ans (118).

En pratique, en cas d'IRA, l'arrêt des gliflozines est généralement recommandé lorsqu'une composante hypovolémique est identifiée ou en présence de facteurs de déshydratation (115). Toutefois, en l'absence de consensus clairement défini, la CAT reste à l'appréciation du clinicien selon le contexte clinique et les pratiques de l'unité de soins.

j) La sarcopénie

Chez les patients âgés fragiles, la baisse de la glycémie et la perte de poids induites par les gliflozines peuvent réduire l'apport de glucose aux muscles, ce qui favorise la protéolyse et augmente le risque de sarcopénie. En effet, une étude de pharmacovigilance mondiale portant sur les antidiabétiques a mis en évidence une association plus marquée entre les iSGLT2 et ce risque, avec une prévalence légèrement plus élevée chez les femmes, bien que cette relation n'ait pas été significative chez les patients de plus de 65 ans (137). Un cas rapporté a décrit une perte de poids de 10 kg chez un patient dont le poids initial était de 40 kg, faisant suite à l'arrêt brutal de l'insuline lors de l'introduction d'une gliflozine. Ce déséquilibre, caractérisé par une diminution de l'insuline au profit du glucagon, aurait contribué au développement d'une sarcopénie (138).

k) Les fractures

Une étude de phase 3 menée pendant 104 semaines a évalué l'impact de la canagliflozine sur plusieurs paramètres clés du remodelage osseux. Elle a mis en évidence une baisse progressive du taux d'estradiol (- 14,2 % pour 100 mg et - 21 % pour 300 mg), ainsi qu'une augmentation des marqueurs de résorption osseuse comme le Beta-CrossLaps (β -CTX) (+ 10,3 % pour 100 mg et + 22,0 % pour 300 mg) à la semaine 52, contribuant à une perte de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche de 0,9 % (100 mg) et 1,2 % (300 mg) par rapport au placebo. Selon les auteurs, ces modifications seraient, au moins en partie, attribuables à la perte de poids induite par les gliflozines (139). Par ailleurs, plusieurs observations ont suggéré que les gliflozines pourraient perturber le mécanisme phosphocalcique, ce qui influencerait le remodelage osseux (140). Une étude de pharmacovigilance américaine a confirmé cette tendance. En effet, elle a rapporté une fréquence accrue de fractures chez les patients traités par gliflozines, en particulier chez les hommes et les patients diabétiques, avec des délais de survenue allant de 56 à 313 jours, la canagliflozine étant la molécule la plus souvent signalée (141). En Europe, une autre étude de pharmacovigilance a confirmé que la canagliflozine était la gliflozine la plus fréquemment associée aux fractures, touchant principalement le pied et la hanche (142).

l) Les chutes

Le risque de chutes associé aux iSGLT2 a été évalué à partir d'une analyse rétrospective menée sur la base EudraVigilance. Dans plus de 55 % des cas signalés, des facteurs favorisants ont été identifiés, notamment une co-prescription de médicaments cardiovasculaires, tels que les bêtabloquants, les ARA II, les IEC, les anticoagulants, les diurétiques et les α 1-bloquants. L'âge $\geq$ 65 ans et le sexe féminin étaient également associés à un risque accru de chute. Les symptômes les plus fréquemment rapportés comprenaient des épisodes de vertiges, d'hypotension ou d'hypoglycémie (142). Par ailleurs, une étude menée à partir des données de la FAERS a également montré une fréquence plus élevée de vertiges, en particulier avec

l'empagliflozine (136). Elle a confirmé les résultats observés dans l'analyse européenne en indiquant que les patients ayant présenté une chute sous gliflozines étaient plus souvent traités par des diurétiques de l'anse ou des thiazidiques (119).

m) La pancréatite aiguë

Une étude rétrospective reposant sur les données de la base Vigibase a évalué le risque de pancréatite aiguë chez les patients traités par iSGLT2. Le délai d'apparition des symptômes variait de moins d'une semaine à plus de 24 mois. Parmi les médicaments concomitants, la metformine était le médicament le plus souvent associé. Les conséquences cliniques rapportées étaient souvent sévères : une hospitalisation prolongée a été nécessaire dans 74,6 % des cas et 10,9 % des patients présentaient un pronostic vital engagé, dont 3,4 % des cas ont évolué vers le décès. Une amélioration des symptômes a toutefois été observée dans 34 % des cas après l'arrêt de l'iSGLT2 (143).

n) Les manifestations cutanées

L'étude de sécurité de la canagliflozine a rapporté des affections cutanées, telles que prurit, eczéma, éruptions cutanées, alopécie, dermatite, érythème généralisé, éruptions maculaires, avec un délai médian d'apparition de 63 jours après l'initiation du traitement (113). À cela s'ajoutent trois cas isolés rapportés dans la littérature. Le premier décrivait une éruption cutanée érythémateuse prurigineuse localisée aux membres inférieurs, survenue 14 jours après l'instauration de la dapagliflozine, accompagnée d'une leucocytose et d'une lymphocytose (144). Le deuxième cas concernait une patiente traitée par empagliflozine, présentant une éruption psoriasiforme associée à un prurit vulvaire et un érythème lié à une candidose, dans un contexte d'antécédents de psoriasis et ayant conduit à l'arrêt du traitement (145). Le troisième cas correspondait à un syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) induit par l'empagliflozine, caractérisé par une hyperéosinophilie, des lymphocytes atypiques, un œdème facial, un érythème prurigineux étendu (visage, abdomen, dos, extrémités) et une lymphadénopathie cervicale, axillaire et inguinale, survenant dans un contexte de réactivation du cytomégalo virus (146). Les données de la base EudraVigilance ont également confirmé la survenue de manifestations similaires avec les trois gliflozines, incluant sécheresse cutanée, eczéma, érythème, rash, prurit, éruptions cutanées, ulcères cutanés, urticaire, œdème de Quincke et dermatite (147–149).

o) Les troubles gastro-intestinaux

L'étude de sécurité de la canagliflozine a rapporté une incidence significative de troubles gastro-intestinaux comprenant : douleurs et inconfort abdominaux, nausées, vomissements, diarrhées, constipation, dysgueusie, dysphagie, reflux gastro-œsophagien, ulcères, hémorragies digestives, méléna, ainsi que divers autres troubles gastro-intestinaux (103). Par ailleurs, une étude rétrospective fondée sur la base de données FAERS a montré une fréquence accrue de nausées chez les patients traités par empagliflozine (136).

p) Les cas rares

Des perturbations hépatiques ont été signalées dans les différentes bases de pharmacovigilance, bien que les seuils de toxicité n'aient pas été précisés.

Un cas isolé de rhabdomyolyse a été rapporté, trois jours après l'introduction d'une gliflozine, sans autre étiologie identifiée (150). Parallèlement, la base EudraVigilance a relevé des signaux tels que spasmes, douleurs et faiblesse musculaire (151).

Concernant les cas d'ostéomyélite, cet EI a été signalé dans toutes les bases de pharmacovigilance, avec une fréquence de déclarations plus élevée pour la canagliflozine (136). De même, un cas d'ostéomyélite a été rapporté chez un patient présentant une BSA au préalable, associée à une perturbation des bilans biologiques infectieux et inflammatoires (152).

Des cas d'amputations de jambe, de pied et d'orteil ont également été rapportés pour les trois types de gliflozines, avec une fréquence plus élevée pour la canagliflozine. En théorie, les gliflozines ne sont pas recommandées chez les patients présentant des antécédents de plaies du pied, d'ulcérations cutanées ou à risque élevé d'amputation, notamment en cas d'antécédent d'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) (121).

De plus, des événements cardiovasculaires rares ont été décrits sous canagliflozine, incluant infarctus cérébraux et myocardiques, angines instables, accidents ischémiques transitoires, syndromes coronariens aigus et sténoses cérébrovasculaires (103,113).

Enfin, des EI neurologiques, tels que démence, somnolence, troubles de l'équilibre, vertiges, dépression, troubles du sommeil et asthénie ont été signalés avec les trois gliflozines dans les différentes bases de données de pharmacovigilance. Toutefois, ces manifestations n'ont pas été rapportées dans la littérature blanche et, en l'absence d'accès aux rapports détaillés, le contexte exact de survenue de ces événements n'a pu être précisé.

3) Bilan des effets indésirables

a) Synthèse générale de la revue de littérature

Le Tableau 6 présente une synthèse des principales données issues de la littérature concernant les gliflozines. Il précise, pour chaque EI rapporté, le type d'article l'ayant rapporté, le délai de survenue, les FDR identifiés, les CAT décrites, ainsi que la gliflozine la plus fréquemment impliquée dans la survenue de l'EI.

Tableau 6 : Synthèse des éléments principaux

EI	Type d'article ayant rapporté l'EI	Délai d'apparition et FDR	Gravité et fréquence	CAT	Gliflozine la plus impliquée
Acidoses diabétiques	- Étude rétrospective - Pharmacovigilance - Cas rapporté - Étude observationnelle	- <u>Délai d'apparition</u> : variable car dépend des FDR - <u>FDR</u> : Stress chirurgical ; Jeune prolongé ; Affection aiguë ; Situations de déshydratation ; Perte de poids ; Carence en insuline ; Réduction inappropriée des doses d'insuline ; Maladie pancréatique ; Trithérapie (analogue GPL-1 + metformine + gliflozine) ; chimiothérapie mal tolérée, insuffisance surrénalienne, formes atypiques de diabète, âge > 70 ans	- Vitale - Peu fréquent	- Insuline + hydratation efficace - Arrêt et contre-indication à la reprise d'une gliflozine	Empagliflozine
Hypoglycémies	- Étude randomisée - Étude observationnelle - Étude de cohorte rétrospective - Étude prospective	- <u>Délai d'apparition</u> : Variable mais pic d'incidence les 30 premiers jours - <u>FDR</u> : Co-prescription avec des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, insuline, sulfonylurées et glinides ; Âge ≥ 65 ans ; Sexe féminin ; IMC < 25 kg/m² ; DFG < 30 mL/min	- Malaise, chutes - Très fréquent, si co-prescription antidiabétique hypoglycémiant	- Réévaluation médicamenteuse : diminution/arrêt SHG et glinide et/ou diminution de dose d'insuline	Les 3
Perte de poids majeure	- Étude randomisée - Étude rétrospective - Étude de cohorte - Étude prospective - Étude observationnelle - Pharmacovigilance - Cas rapporté	- <u>Délai d'apparition</u> : non connu (NC) - <u>FDR</u> : IMC > 27 kg/m² ; Taux d'HbA_{1c} > 9 %	- Surdosage des médicaments à MTE - Fréquence NC	- Ajustement des posologies au poids réel	Les 3
Déplétions volémiques	- Étude de cohorte rétrospective - Étude randomisée - Étude prospective - Étude observationnelle	- <u>Délai d'apparition</u> : Deux premières semaines jusqu'à 6 mois - <u>FDR</u> : Âge ≥ 75 ans ; DFG < 60 mL/min ; co-prescription médicaments antihypertenseurs ;	- Chute, syncope, IRA - Très fréquent	- Interruption temporaire de la gliflozine	Les 3

		Situation aiguë à risque de déshydratation			
Hypotensions	- Étude randomisée - Étude de cohorte - Étude observationnelle	- <u>Délai d'apparition</u> : NC - <u>FDR</u> : Âge $\geq$ 75 ans ; Co-prescription antihypertenseurs	- Malaise, chute, déshydratation, IRA - Fréquent si co-prescription diurétiques	- Réévaluation médicamenteuse : ajustement des traitements associés et suivi de la PAS et PAD	Les 3
IRA	- Étude de cohorte - Pharmacovigilance - Étude observationnelle - Cas rapporté	- <u>Délai d'apparition</u> : 1-2 mois - <u>FDR</u> : Âge $>$ 65 ans ; DFG $<$ 60 mL/min ; IMC $<$ 25 kg/m² ; HbA_{1c} élevée ; co-prescription de médicaments néphrotoxiques	- Déplétion volémique - Très fréquent	- En l'absence de consensus, suspension et reprise à distance de l'épisode	Canagliflozine
Affections uro-génitales	- Étude randomisée - Étude cas -témoin - Étude rétrospective - Étude observationnelle - Étude cas-témoin - Pharmacovigilance - Cas rapporté	- <u>Délai d'apparition</u> : 12 premières semaines - <u>FDR</u> : Antécédents d'infection uro-génitale ; HbA_{1c} initiale $>$ 9 % ; IMC $>$ 30 kg/m² ; Âge $\geq$ 75 ans ; DFG $<$ 60 mL/min ; Diabète évoluant depuis plus de 5 ans ; Exposition prolongée antibiothérapie ou corticothérapie ; Pathologie des voies urinaires ; Sexe féminin	- Modérée à grave (Pyélonéphrite, sepsis) - Fréquent	- Réévaluation au-delà de 4 cystites par an mais seuil abaissé en cas de sepsis grave, pathologie urinaire complexe etc. - Éducation à l'hygiène intime	Dapagliflozine
Gangrène de Fournier	- Pharmacovigilance - Cas rapporté	- <u>Délai d'apparition</u> : variable - <u>FDR</u> : Sexe masculin ; Âge avancé ; Radiothérapie ; Cancer de la prostate ; Pathologies des voies urinaires ; immunodépression ; Diabète ; Obésité ; Consommation excessive d'alcool ; Tabagisme ; Traumatismes locaux, Mauvaise hygiène génitale ; Douleurs rectales ; Épisodes fréquents de diarrhées	- Vitale - Fréquence rare	- Intervention chirurgicale + antibiothérapie à large spectre - Arrêt immédiat de la gliflozine et contre-indication définitive à sa reprise	Canagliflozine
Cancer de la vessie	- Pharmacovigilance - Étude randomisée	- <u>Délai d'apparition</u> : NC - <u>FDR</u> : Homme	- Grave - Fréquence NC	NC	Dapagliflozine
Fractures et chutes	- Étude randomisée - Pharmacovigilance	- <u>Délai d'apparition</u> : NC - <u>FDR</u> : Co-prescription de médicaments cardiovasculaires,	- Accentue la fragilité, la perte	- Prévention des fractures	Les 3

	- Étude observationnelle	âge ≥ 65 ans, Sexe féminin, Hypotensions, Hypoglycémies, Ostéoporose	- d'autonomie, hospitalisation Fréquence NC		
Pancréatite aiguë	- Pharmacovigilance - Cas rapporté	- <u>Délai d'apparition</u> : Moins d'une semaine à 24 mois - <u>FDR</u> : Association à la metformine	- Hospitalisation - Fréquence rare	NC	Canagliflozine
Amputation	- Étude de phase 3 - Pharmacovigilance	- <u>Délai d'apparition</u> : NC - <u>FDR</u> : Plaies aux pieds ; ulcérations cutanées ; Patients à risque élevé d'amputation ; antécédent d'AOMI	- Handicap permanent - Fréquence rare	NC	Canagliflozine
Ostéomyélite	- Pharmacovigilance - Cas rapporté	- <u>Délai d'apparition</u> : NC - <u>FDR</u> : BSA	- Grave - Fréquence rare	NC	Canagliflozine
Sarcopénie	- Pharmacovigilance - Cas rapporté	- <u>Délai d'apparition</u> : NC - <u>FDR</u> : Femme, Déséquilibre insuline-glucagon	- Accentue la fragilité - Fréquence NC	NC	Les 3
Troubles cutanés	- Étude de phase 3 - Cas rapporté - Pharmacovigilance - Étude observationnelle	- <u>Délai d'apparition</u> : 63 j - <u>FDR</u> : NC	- Rash, prurit, ulcérations, œdème de Quincke - Fréquent	NC	Les 3
Effets cardiovasculaires	- Étude observationnelle - Étude prospective	- <u>Délai d'apparition</u> : NC - <u>FDR</u> : déplétion volémique	- Grave - Fréquence NC	NC	Les 3
Troubles hépatique, gastro-intestinaux	- Pharmacovigilance - Étude prospective - Cas rapporté - Étude observationnelle	- <u>Délai d'apparition</u> : NC - <u>FDR</u> : NC	- Modéré - Fréquence NC	NC	Les 3

b) Quelques données issues des bases de pharmacovigilance

Les bases de pharmacovigilance FAERS et EudraVigilance montrent une augmentation continue des signalements liés aux gliflozines :

- Dapagliflozine : Dans la base EudraVigilance, 16 192 cas liés à la dapagliflozine ont été enregistrés, avec un pic d'incidence observé en 2024. La France est le pays ayant rapporté le plus grand nombre de notifications. La moyenne mensuelle est estimée à 250 nouvelles déclarations, avec 2 186 cas recensés pour l'année en cours, jusqu'à août 2025 (153). Dans la base FAERS, 20 879 cas ont été rapportés, dont 20 436 ont été considérés comme graves et 3 372 ayant conduit au décès du patient. Pour l'année 2025, 6 961 nouveaux cas sont rapportés (154). Les EI les plus fréquemment signalés sont l'acidocétose diabétique, l'IRA et la déshydratation (154).
- Empagliflozine : Dans la base EudraVigilance, 23 748 cas ont été signalés, avec un pic d'incidence observé en 2023 et 2024. L'Allemagne est le principal pays rapporteur. La moyenne mensuelle est estimée à 300 nouvelles déclarations, avec 2 004 cas enregistrés pour l'année en cours, jusqu'à août 2025 (155). Dans la base FAERS, 36 725 cas ont été recensés, dont 21 511 ont été considérés comme graves et 1 605 ayant conduit au décès. Pour l'année 2025, 2 503 nouveaux cas sont rapportés (156). Les EI les plus fréquemment rapportés sont l'acidocétose diabétique, les infections fongiques, l'hypoglycémie, la perte de poids et la déshydratation (156).
- Canagliflozine : Dans la base EudraVigilance, 12 499 cas ont été recensés, avec un pic d'incidence observé entre 2018 et 2020. Le Royaume-Uni est le pays ayant rapporté le plus grand nombre de notifications. La moyenne mensuelle est estimée à 26 déclarations, avec 116 déclarations enregistrées pour l'année en cours, jusqu'à août 2025 (157). Dans la base FAERS, 24 782 cas ont été rapportés, dont 16 635 ont été considérés comme graves et 551 ayant conduit au décès du patient. Pour l'année en cours, 163 nouveaux cas sont enregistrés jusqu'à août 2025 (158). Les EI les plus fréquemment rapportés sont l'acidose diabétique euglycémique, les amputations, l'ostéomyélite, les IRA et les infections fongiques (158).

c) Tolérance et interruption des iSGLT2

Les iSGLT2 présentaient un taux d'arrêt de traitement significativement plus élevé chez les patients âgés, atteignant 52 % après 75 ans contre 33 % chez les plus jeunes (109). De plus, une étude longitudinale a permis d'identifier un profil de patient plus à risque d'interruption du traitement : âge > 80 ans, IMC faible, HbA_{1c} initiale > 8 % et fonction rénale altérée (110). Les motifs d'arrêt les plus fréquemment rapportés étaient les infections génitales, la diminution persistante du DFG, l'hypotension, la déshydratation, l'hypovolémie, les troubles digestifs, la perte d'appétit, la diurèse osmotique importante, les hypoglycémies et la perte de poids jugée excessive (109,110).

II. Étude d'intégration des situations iatrogènes dans le SADP : PharmaClass®

A. Intégration des règles dans PharmaClass®

1) Règles non intégrées

La revue de la littérature a permis d'identifier de nombreux EI potentiellement associés à l'utilisation des gliflozines, regroupant à la fois des anomalies biologiques et des manifestations cliniques.

Cependant, tous les paramètres biologiques recensés dans la littérature n'étaient pas adaptés à la transposition directe dans le système d'alerte. Certains présentaient des anomalies ponctuelles sans lien établi avec la prise de gliflozines, ce qui les rendait peu fiables pour générer des alertes pertinentes. Par exemple, une anomalie isolée d'un paramètre biologique, en l'absence de contexte clinique, pouvait difficilement être attribuée de manière spécifique à ces médicaments. Afin de garantir la pertinence des alertes, seuls les paramètres présentant un lien clair et direct avec la prise des gliflozines ont été retenus. Les manifestations cliniques, quant à elles, n'ont pas pu être intégrées dans le SADP. Par ailleurs, certaines règles spécifiques à la canagliflozine avaient été identifiées dans la littérature. Toutefois, ce médicament n'étant pas référencé au CHU de Lille, il a été exclu de l'implémentation dans le logiciel PharmaClass®.

Le Tableau 7 distingue les deux catégories de paramètres décrits ci-dessus : d'une part, ceux qui sont transposables dans le système mais dont la spécificité est jugée insuffisante et d'autre part, ceux qui, bien que cliniquement pertinents, ne sont pas transposables.

Tableau 7 : Classification des situations à risque

EI transposables en règles PharmaClass® mais peu spécifiques	EI non transposables en règles PharmaClass®
<u>Affections musculaires et squelettiques</u> : Sarcopénie, rhabdomyolyse, fracture osseuse <u>Affections uro-génitales</u> : Infections uro-génitales, surtout en co-prescription avec les médicaments de l'hypertrophie bénigne de la prostate <u>Affections pancréatiques</u> : Pancréatite, surtout en co-prescription avec la metformine <u>Affections métaboliques</u> : Perturbation du bilan hépatique <u>Affections cardiovasculaires</u> : Arythmie, tachycardie <u>Affections osseuses et infectieuses</u> : Ostéomyélite décrite avec une biologie peu spécifique <u>Lié aux interactions médicamenteuses</u> : Avec des médicaments sans impact clinique significatif <u>Affections hématologiques</u> : Perturbation du bilan hématologique <u>Perturbations électrolytiques</u> : Hyper- ou hypokaliémie, hypo- ou hypernatrémie <u>Amputation</u> : Antécédents d'AOMI	<u>Affections cutanées</u> : Ulcère cutané, prurit, éruption cutanée, affection cutanée, fissure cutanée, urticaire, psoriasis <u>Affections uro-génitales</u> : Trouble de la miction, patients urostomisés, hématurie, patients portant de sondes à demeure, signes cliniques d'infection urinaire, glycosurie, gonflement, prurit, ulcération, vulvovaginite, antécédents d'infections, d'obstruction ou de cancer de la sphère génito-urinaire <u>Signes de déshydratation</u> : Nausées, vomissements, diarrhées, soif <u>Affections cardiovasculaires</u> : Infarctus cérébral, syndromes coronariens aigus <u>Symptômes liés aux chutes</u> : Étourdissements, vertiges, vision floue, asthénie <u>Affections métaboliques</u> : Acidose diabétique euglycémique, perte de poids, perte d'appétit <u>Affections gastro-intestinales</u> : Inconfort intestinal, douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, reflux gastro-intestinaux <u>Autres affections</u> : Période d'initiation, prescription de gliflozine en contexte aigu ou infectieux, co-prescription de gliflozines avec les produits de contraste iodés

2) Règles intégrées

Vingt et une situations, transposables et spécifiquement associées aux gliflozines, ont été traduites du langage médical français vers le langage informatique, en utilisant le codage spécifique du logiciel PharmaClass®.

Un tableau de synthèse présenté en Annexe 4 regroupe, pour chaque règle intégrée, la description, l'échelle CLEO, le niveau de criticité ainsi que la CAT.

B. Analyses des alertes générées dans PharmaClass®

1) Données générales

Sur les 21 règles intégrées dans PharmaClass®, 11 (soit 52,3 %) ont été déclenchées au cours de la phase test, générant un total de 276 alertes. Parmi celles-ci, 20 ont été classées comme des erreurs « Techniquement non valides », ce qui ramène le nombre total d'alertes « techniquement valides » à 256.

Ces alertes concernaient 155 patients, avec un nombre d'alertes variant de 1 à 5 par patient. Parmi eux, 131 (85 %) étaient traités par dapagliflozine et 24 (15 %) par empagliflozine, avec des âges compris entre 65 et 93 ans.

Au total, 105 IP potentielles justifiées ont été identifiées parmi les 256 alertes, soit 41 % sur la période d'un mois. Parmi elles, cinq situations auraient nécessité l'arrêt de la gliflozine, tandis que les autres concernaient principalement une adaptation posologique ou l'arrêt d'un ou plusieurs traitements concomitants.

2) Répartition et typologie des alertes déclenchées

Le Tableau 8 présente les règles déclenchées et leur répartition selon le nombre d'alertes générées durant la période d'étude.

Tableau 8 : Répartition des alertes par règles déclenchées

Règle	Nombre d'alertes déclenchées (N = 256)
Co-prescription d'une gliflozine et autres antihypertenseurs en présence d'une PAS < 100 mmHg	73 (28,5 %)
Co-prescription d'une gliflozine et autres traitements antidiabétiques	65 (25,4 %)
Prescription d'une gliflozine et détection de facteurs favorisant une infection urinaire	41 (16 %)
Co-prescription d'une gliflozine en présence d'un médicament à MTE	25 (9,8 %)
Prescription d'une gliflozine en situation d'IRA	15 (5,9 %)
Prescription d'une gliflozine en situation d'IRC sévère	12 (4,7 %)
Prescription d'une gliflozine et détection de facteurs favorisant la perte de poids	11 (4,3 %)
Co-prescription d'une gliflozine et AINS	6 (2,3 %)
Prescription d'une gliflozine et notion d'ostéoporose	4 (1,5 %)
Prescription d'une gliflozine et personnes âgées fragiles	3 (1,2 %)
Co-prescription d'une gliflozine et d'un antidiabétique en présence d'une hypoglycémie	1 (0,4 %)

3) Intervention pharmaceutique potentielle

a) Typologie, fréquence des problèmes liés à la thérapeutique et solutions

Le Tableau 9 détaille, pour chacune des règles déclenchées, la proportion et la typologie des PLT, ainsi que les IP potentielles justifiées correspondantes, conformément à la fiche d'intervention de la SFPC. Cinq situations relevaient d'une indication à l'arrêt de la gliflozine.

Tableau 9 : Répartition des PLT et IP potentielles justifiées

Règle déclenchée	Proportion des PLT	Typologie des PLT	IP potentielle justifiée
Co-prescription d'une gliflozine et autres antihypertenseurs en présence d'une PAS < 100 mmHg	52/73	- Surdosage : 30/52 - Médicament non indiqué : 22/52	- Adaptation posologique d'un traitement antihypertenseur : 30/52 - Arrêt d'un traitement antihypertenseur : 22/52
Co-prescription d'une gliflozine et autres traitements antidiabétiques	26/65	- Médicament non indiqué : 26/26	- Arrêt d'un traitement antidiabétique : 26/26
Prescription d'une gliflozine et détection de facteurs favorisant une infection urinaire	2/41	- Médicament non indiqué : 2/2	- Arrêt de la gliflozine : 2/2 - Infection urinaire en cours conduisant à un sepsis grave
Co-prescription d'une gliflozine en présence d'un médicament à MTE	6/25	- Surdosage : 2/6 - Sous-dosage : 1/6 - Médicament non indiqué : 3/6	- Adaptation posologique : 3/6 - Relai vers une autre thérapeutique : 3/6
Prescription d'une gliflozine en situation d'IRA	2/15	- Médicament non indiqué : 2/2	- Arrêt temporaire de la gliflozine : 2/2
Prescription d'une gliflozine en situation d'IRC sévère	9/12	- Contre-indication : 9/9	- Arrêt de la gliflozine : 9/9, à discuter avec le médecin, en raison de l'absence d'étude pour un DFG entre 10 et 20 mL/min
Co-prescription d'une gliflozine et AINS	6/6	- Non conforme aux référentiels : 6/6	- Relai vers une autre thérapeutique : 6/6
Prescription d'une gliflozine et personnes âgées fragiles	1/3	- Médicament non indiqué : 1/1	- Arrêt de la gliflozine : 1/3 - Détection de plusieurs critères de fragilité, ainsi que la présence d'une infection urinaire compliquée
Co-prescription d'une gliflozine et d'un antidiabétique en présence d'une hypoglycémie	1/1	- Surdosage : 1/1	- Adaptation posologique d'un traitement hypoglycémiant : 1/1

b) Observations de l'usage des gliflozines en pratique

i. Situations retrouvées

L'analyse a mis en évidence plusieurs situations à risque fréquemment observées chez les patients âgés traités par iSGLT2 :

- D'abord, plusieurs associations médicamenteuses à haut risque :
 - La co-prescription d'une quadrithérapie antidiabétique à doses maximales chez des patients présentant une $HbA_{1c} < 5\%$ et largement dans leur cible ;
 - La co-prescription de répaglinide, de gliclazide ou d'analogues GLP-1 chez des patients dénutris, majorant le risque d'hypoglycémie, de sarcopénie et de chute ;
 - La co-prescription de sacubitril/valsartan à dose maximale (97/103 mg), associée à d'autres antihypertenseurs, chez des patients présentant une hypotension artérielle prolongée sur plusieurs jours ($PAS < 100$ mmHg), augmentant le risque d'hypotension sévère ;
 - La co-prescription d'une quadrithérapie antihypertensive, souvent à des doses maximales, chez des patients fréquemment hospitalisés pour chutes ou vertiges ;
 - La co-prescription de digoxine à dose élevée et de bêtabloquants non cardiosélectifs, augmentant le risque de bradycardie et d'hypotension ;
 - La co-prescription de PPI en l'absence de justification clinique, aggravée par la prescription de doses inadaptées.
- D'autres situations à risque concernaient l'absence de suspension des gliflozines lors d'une hospitalisation pour un sepsis secondaire à une infection urinaire.
- Enfin, des cas d'utilisation inappropriée d'AINS ont été observés, sans arrêt temporaire des gliflozines en contexte périopératoire ou en présence d'un profil hypotensif, exposant les patients à un risque majoré de déshydratation.

ii. Répartition des prescriptions de gliflozines selon les indications et les services prescripteurs

Les gliflozines ont été prescrites dans environ un tiers des cas pour l'ensemble de leurs trois indications principales. Un deuxième tiers concernait des patients répondant à deux indications, tandis que le dernier tiers correspondait à une seule indication, le plus souvent dans le cadre du diabète ou de l'IC isolée. La majorité des alertes ont été observées dans le service de cardiologie, suivie de l'endocrinologie-diabétologie puis de la gériatrie, en cohérence avec les indications thérapeutiques des gliflozines.

iii. Analyse de l'impact clinique des IP potentielles justifiées selon CLEO

Selon l'échelle CLEO, parmi les 105 IP potentielles, 2 (1,9 %) présentaient un impact majeur (3C), 68 (64,8 %) un impact moyen (2C), 32 (30,5 %) un impact mineur (1C) et trois (2,9 %) étaient considérées comme sans impact clinique (0C). Les impacts cliniques majeurs concernaient les situations d'IRA.

4) Optimisation des règles déclenchées

À l'issue de cette phase, plusieurs ajustements ont été mis en œuvre par l'équipe projet (Tableau 10), portant notamment sur :

- La réécriture de certaines règles, afin d'affiner les conditions de déclenchement ;
- La désactivation ciblée de certaines règles dans des services spécifiques, afin de limiter les alertes non pertinentes et de préserver la réactivité des pharmaciens face aux situations réellement à risque.

Tableau 10 : Optimisations apportées aux règles intégrées dans le SADP

Règle concernée	Ajustement proposé
Co-prescription d'une gliflozine et d'autres antihypertenseurs en présence d'une PAS < 100 mmHg	- Co-prescription de gliflozine et médicaments antihypertenseur (comprenant IEC ou ARA II ou diurétique ou inhibiteur calcique ou trinitrine ou alphabloquant) et 2 PAS < 100 mmHg et âge ≥ 65 ans ➤ Ajout d'une deuxième PAS basse pour renforcer la pertinence de l'alerte
Co-prescription d'une gliflozine et autres traitements antidiabétiques	- Prescription d'une gliflozine associée à de la metformine et/ou inhibiteur DPP-4 et/ou agoniste GLP-1 et/ou SHG et/ou répaglinide et âge ≥ 65 ans et ajout d'une cible d'HbA_{1c} ➤ Comme la cible dépend du profil patient : ajout d'une cible d'HbA_{1c} < 7 % pour les services à profils patients plus robustes Ajout d'une cible d'HbA_{1c} < 8 % pour les services à profils patients plus fragiles ➤ Ceci sera plus pertinent pour revoir les stratégies antidiabétiques
Co-prescription d'une gliflozine et AINS	- Prescription d'une gliflozine et d'un AINS (topique ou per os) prescrit en prise systématique et âge ≥ 65 ans ➤ Les prises conditionnelles ne déclencheraient pas d'alertes

Prescription d'une gliflozine et détection des facteurs favorisant une infection urinaire	- Prescription d'une gliflozine chez des patients ayant une prescription d'immunosuppresseurs ou d'antinéoplasiques ou d'immunomodulateurs et HbA_{1c} > 8 % et IMC > 30 kg/m² et âge ≥ 65 ans et antécédent de diabète ➤ Ces populations étant plus à risques
Prescription d'une gliflozine et détection de facteurs favorisant la perte de poids	- Prescription d'une gliflozine avec un IMC > 27 kg/m² ou HbA_{1c} > 9 % et âge ≥ 65 ans et services spécifiques ➤ À garder uniquement dans les services de longs séjours où une évolution du poids pourrait être constatée (Service de Médecine de Rééducation (SMR), Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD), Unité de Soins de Longue Durée (USLD))
Prescription d'une gliflozine et notion d'ostéoporose	- Antécédents d'ostéoporose ou médicament prescrit dans le cadre du traitement de l'ostéoporose et prescription de gliflozine et âge ≥ 65 ans et services spécifiques ➤ À garder uniquement dans les services à profils plus fragiles ou dans les services effectuant des bilans de médicaments (SMR / EHPAD, USLD)

DISCUSSION

I. Revue apparentée de la littérature selon PRISMA

A. Choix de l'équation de recherche et critères de sélection des articles

L'équation de recherche a permis d'identifier un nombre important d'articles consacrés aux gliflozines. Certains ont été retenus même lorsqu'ils rapportaient des effets habituellement perçus comme bénéfiques, tels que la perte de poids, la baisse de la pression artérielle ou la réduction de la glycémie. Toutefois, chez les patients âgés, fragiles ou dénutris, ces effets peuvent représenter un risque, ce qui justifie leur inclusion dans l'analyse. Pour enrichir la recherche, les mots clés tels que « FAERS », « Pharmacovigilance » et « EudraVigilance » ont été volontairement intégrés à l'équation de recherche afin d'identifier les articles exploitant les bases de données de pharmacovigilance. Les rapports détaillés de pharmacovigilance n'étant pas accessibles, cette stratégie permettait de ne pas se restreindre à une liste d'EI issus de la littérature grise. Elle ne constituait pas un doublon, puisqu'elle offrait la possibilité de croiser ces données avec celles de la littérature blanche. Cette approche favorisait une meilleure compréhension de certains effets et l'identification d'autres, non mentionnés dans les articles. Enfin, le seuil d'âge a été fixé à 65 ans, conformément aux définitions les plus couramment retenues du sujet âgé. Ce choix permettait d'analyser une population large tout en restant cohérent avec les problématiques liées au vieillissement.

B. Synthèses des principaux résultats

Les EI associés à l'utilisation des gliflozines, identifiés dans cette revue de littérature, sont globalement concordants avec ceux observés lors des études cliniques ayant conduit à leur mise sur le marché. Les molécules de cette classe partagent un profil d'effets secondaires similaire. Toutefois, certaines gliflozines semblent plus fréquemment associées à des effets spécifiques, ce qui peut orienter le choix thérapeutique selon le profil de tolérance recherché.

Cette classe thérapeutique est largement prescrite pour ses bénéfices démontrés sur les fonctions cardiovasculaires et rénales. Toutefois, son profil de tolérance nécessite une attention particulière chez les personnes âgées. En effet, l'étude de Shiba T *et al.* met en évidence que l'âge avancé constitue un FDR majeur d'effets iatrogènes liés à l'utilisation des gliflozines (159). Ce risque, favorisé par l'altération de la fonction rénale, la diminution de la perception de la soif, la présence de comorbidités multiples et la polymédication, justifie la recommandation de Lewellyan CM *et al.* d'une surveillance étroite des patients âgés par leur médecin (120). Dans le même sens, les résultats de la méta-analyse de Johnsson K *et al.* portant sur la dapagliflozine indiquent qu'un DFG < 60 mL/min justifie une surveillance renforcée et mettent en évidence, chez les sujets âgés, une augmentation du risque d'hypotension orthostatique, de vertiges, de chutes et de fractures (160). De même, Su-Kiat C *et al.* soulignent

l'importance de prendre en compte l'âge avant de prescrire un iSGLT2, devant le risque majoré d'AVC chez les patients de plus de 90 ans atteints de fibrillation atriale associée à un DT2 (161).

Par ailleurs, de nombreuses études soulignent un risque médicamenteux accru, principalement lié aux interactions d'ordre pharmacodynamique. Leur association aux IEC, aux ARA II ou aux diurétiques expose les patients à des déplétions volémiques, des hypotensions et des IRA. De même, leur co-prescription avec des hypoglycémifiants, tels que les SHG ou l'insuline, augmente le risque d'hypoglycémie, en particulier chez les patients diabétiques déjà bien équilibrés. Ces événements, souvent évitables, peuvent résulter, d'une part, de l'absence de réévaluation médicamenteuse incluant la déprescription et, d'autre part, du respect insuffisant des recommandations spécifiques au sujet âgé, encore peu intégrées dans la pratique clinique courante. La période d'initiation des gliflozines représente une phase particulièrement sensible, durant laquelle la vigilance devrait être renforcée. Toutefois, ces effets iatrogènes peuvent également survenir à distance, en particulier en contexte aigu (infection, déshydratation, intervention chirurgicale). Ainsi, au vu de l'ensemble de ces éléments, l'éligibilité théorique d'un patient aux gliflozines ne suffit pas à justifier leur prescription : une évaluation individualisée de la balance bénéfice/risque est indispensable chez les personnes âgées. De plus, Lee DH *et al.* affirment que celle-ci devrait s'accompagner d'une adaptation individualisée du schéma thérapeutique afin de préserver les bénéfices des iSGLT2 (109). Dans ce contexte, Custódio JSJ *et al.* ainsi que Swanner AA *et al.* ont élaboré des arbres décisionnels destinés à encadrer l'initiation des gliflozines. Ces modèles intègrent également la déprescription ou l'ajustement posologique des autres traitements associés, afin d'optimiser l'usage des gliflozines et d'en améliorer la sécurité (162,163) (Figures 10 et 11).

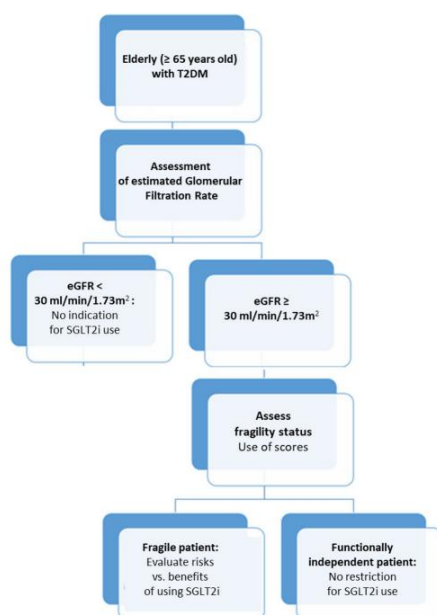


Figure 10 : Algorithme d'introduction des iSGLT2 dans le traitement des patients âgés atteints de DT2 (162)

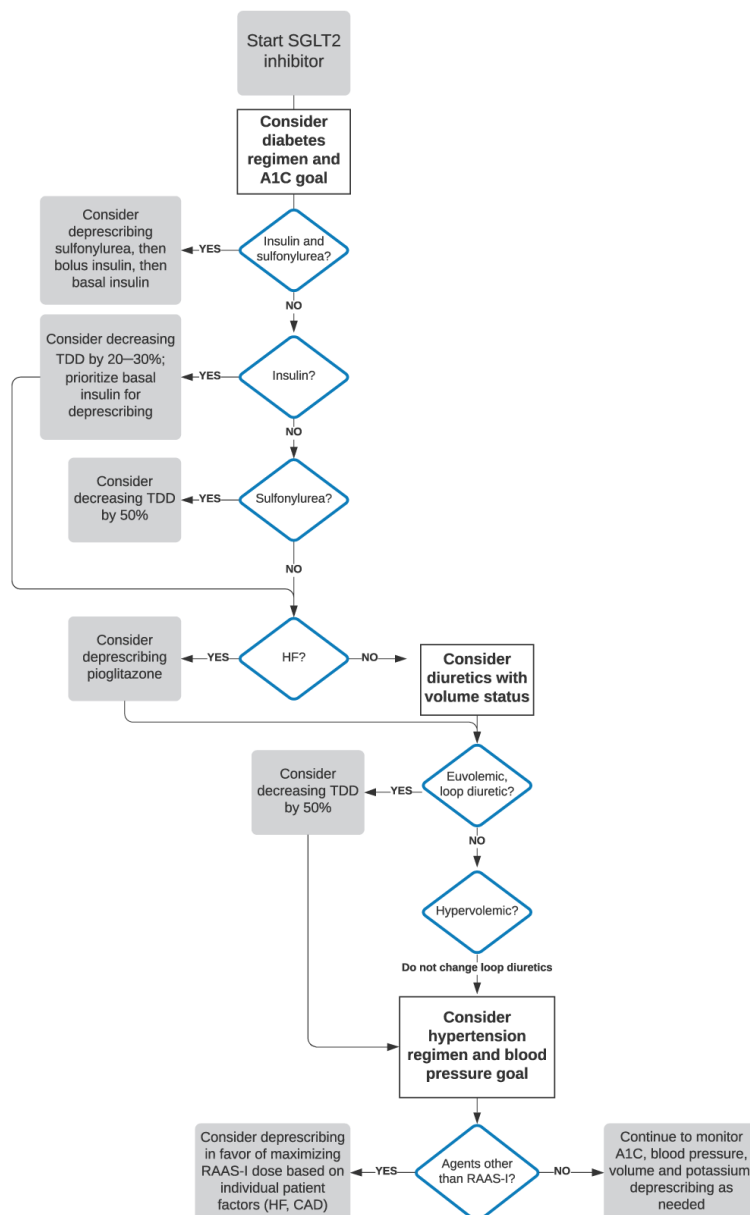


Figure 11 : Algorithme de déprescription des antihypertenseurs et des antidiabétiques à l'initiation des iSGLT2 (163)

En outre, certains effets métaboliques, tels que les désordres phosphocalciques, nécessitent une attention particulière chez les patients ostéoporotiques, sans pour autant constituer une contre-indication au traitement. De même, si la perte de poids induite par les gliflozines représente un bénéfice potentiel, elle peut devenir un FDR chez les patients dénutris, sarcopéniques ou présentant un IMC faible. Des EI plus graves, bien que rares, ont également été rapportés, notamment les acidoses diabétiques, la gangrène de Fournier et les amputations ; ces dernières nécessitent une vigilance particulière chez les patients atteints d'AOMI. Par ailleurs, le risque d'infections urogénitales est significativement majoré, en particulier chez les patients présentant un IMC initial élevé, avec un risque multiplié par cinq selon une méta-analyse (164). De manière complémentaire, Zhiyu Q *et al.* alertent sur le risque d'infections urinaires complexes chez les hommes âgés présentant un dysfonctionnement mictionnel lié à une hypertrophie bénigne de la prostate (165).

D'autres événements indésirables rares, tels que des atteintes hépatiques, des manifestations cutanées, ainsi que des cas de rhabdomyolyse ou de pancréatite aiguë, restent insuffisamment documentés et justifieraient des investigations complémentaires. Enfin, Chi Yu C *et al.* ont montré qu'une diminution excessive de la fonction rénale à l'initiation du traitement prédisait la survenue d'effets cardiorénaux indésirables majeurs (166).

C. Croissance des prescriptions de gliflozines, vigilance renforcée chez les sujets âgés

Au total, la revue de littérature blanche a permis d'inclure 87 articles. Ce nombre, bien que non négligeable, reste relativement modeste au regard de l'utilisation étendue des gliflozines dans de nombreuses indications. De plus, la majorité des publications identifiées étaient des cas rapportés, dont la méthodologie était peu robuste. Cela souligne que la question reste peu explorée dans la littérature scientifique. Néanmoins, cette revue permet de faire un bilan des données disponibles et souligne le besoin de poursuivre les recherches chez les personnes âgées. En effet, avec l'extension des indications des gliflozines et la hausse des prescriptions qui en découlent, une augmentation des signalements d'EI a été observée dans les bases de pharmacovigilance : chaque mois, plus de 250 cas sont signalés pour la dapagliflozine et l'empagliflozine dans les bases européennes et américaines. Les personnes âgées représentent plus d'un tiers des déclarations, proportion probablement sous-estimée, en raison de l'absence de mention de l'âge dans environ un tiers des cas (153–156). Il apparaît donc essentiel d'adopter une vigilance accrue lors de la prescription de ces molécules chez les patients âgés.

D. Rôle de l'entretien pharmaceutique des gliflozines

L'initiation des gliflozines doit s'accompagner d'une information claire et adaptée au profil des patients. Dans ce contexte, l'entretien pharmaceutique centré sur le bon usage des gliflozines, notamment au moment de l'initiation, pourrait constituer une stratégie pertinente pour garantir une prise en charge médicamenteuse sécurisée. Ce type d'accompagnement a déjà montré son efficacité dans d'autres contextes, notamment chez les patients sous antivitamine K, où les entretiens pharmaceutiques ont contribué à optimiser l'usage du traitement, à renforcer les connaissances et l'observance, ainsi qu'à réduire les EI grâce à des conseils adaptés (167). Appliqué aux iSGLT2, cet accompagnement pourrait contribuer à réduire la survenue des EI, à repérer les situations à risque et à encourager l'adoption de comportements préventifs appropriés, en particulier chez les populations fragiles. Horii T *et al.*, Tumminia A *et al.*, Lewellyn CM *et al.*, ainsi que Marques LPJ *et al.* mettent en évidence l'importance d'informer les patients des risques évitables liés à l'utilisation des gliflozines, en leur permettant de détecter ou de prévenir certains EI grâce à des gestes simples intégrés à leur quotidien (111,118,120,122). Les principales mesures préventives pourraient être : la reconnaissance des signes d'acidose diabétique euglycémique ou d'hypoglycémie ; l'arrêt temporaire du traitement avant une intervention chirurgicale ; la surveillance régulière du poids, de la pression artérielle et de la glycémie ; le

maintien d'une hydratation adéquate ; l'identification des signes de déshydratation ; de malaise ou d'infection ; le maintien d'une hygiène génitale rigoureuse ; la surveillance quotidienne de l'état des pieds et la reconnaissance des symptômes évocateurs d'une gangrène de Fournier (14). Plusieurs auteurs, dont Soliman AR *et al.*, Lunati ME *et al.*, Goda M *et al.*, ainsi que Mascolo A *et al.* insistent également sur l'importance d'adopter des mesures préventives contre la déshydratation, l'hypotension et le risque de fractures (34,110,113,142).

E. Limites et forces de la revue de littérature

Cette revue de littérature présente plusieurs limites. Tout d'abord, la recherche bibliographique a été limitée à trois bases de données (PubMed®, Embase® et Web of Science®), ce qui a pu entraîner l'exclusion d'articles non indexés dans ces plateformes. De plus, bien que l'équation de recherche ait été élaborée avec rigueur, l'omission éventuelle de certains mots-clés a pu restreindre davantage le champ de la recherche.

Les articles inclus présentaient également plusieurs limites. En effet, une part importante d'entre eux correspondait à des cas rapportés, de faible niveau de preuve, ce qui a pu affecter la qualité globale de l'analyse. De même, les données rapportées étaient parfois insuffisamment détaillées, notamment concernant le délai de survenue des EI ou les modalités de reprise du traitement après l'événement indésirable, rendant l'interprétation difficile et ne permettant pas toujours d'établir une CAT claire. La majorité des articles ne précisait pas le profil gériatrique des patients ; la présence de comorbidités et de polymédication, bien que souvent mentionnée, n'était pas utilisée pour le définir. Or, ce profil est essentiel pour adapter les stratégies de prise en charge médicamenteuse et anticiper les risques iatrogènes.

La nature des EI rapportés dans la littérature blanche soulevait également des limites. La majorité des études publiées concernaient des effets bien connus, souvent déjà signalés par les laboratoires ou les autorités sanitaires. Cette orientation a contribué à renforcer la surveillance autour d'événements graves, tels que l'acidocétose diabétique euglycémique ou la gangrène de Fournier (168). En revanche, d'autres effets restent peu déclarés, soit parce qu'ils sont méconnus, soit parce que le lien avec le traitement n'est pas immédiatement établi. Cette orientation limite donc l'identification de nouveaux signaux. De même, l'absence d'accès aux rapports détaillés de pharmacovigilance, notamment ceux de la base française, a également freiné la possibilité d'identifier de nouveaux signaux ou d'explorer certains cas de manière approfondie, en particulier chez les patients âgés, où la situation clinique est souvent plus complexe.

Néanmoins, sur le plan méthodologique, cette revue s'est appuyée sur une démarche rigoureuse : respect des recommandations PRISMA, usage approprié des systèmes d'indexation, lecture en double aveugle par deux personnes et recours à une troisième en cas de désaccord. Ces étapes ont permis de limiter les biais de sélection. L'équation de recherche avait par ailleurs été testée à partir de cinq articles de référence, tous retrouvés dans les trois bases, confirmant sa pertinence. Le nombre élevé d'articles identifiés montrait que l'équation était sensible, bien qu'un peu large. Ce choix s'est révélé pertinent, car les termes utilisés pour l'indexation variaient considérablement d'un auteur à l'autre. Il valait mieux inclure plus d'articles au départ que d'en écarter à tort. De même, la prise en compte de la littérature grise, notamment via les bases de pharmacovigilance FAERS et EudraVigilance, a permis d'élargir le spectre des EI en confirmant certains effets déjà décrits dans la littérature blanche et en faisant émerger des signaux à risque iatrogène spécifiques aux sujets âgés. De manière complémentaire, les articles présentant des résultats stratifiés par tranche d'âge ont également constitué un atout méthodologique, permettant de comparer la fréquence, la nature, le délai de survenue et la gravité des EI entre patients jeunes et âgés, ainsi que d'identifier les profils les plus à risque.

Enfin, au-delà des imprécisions relevées dans certaines publications, des informations pertinentes ont pu être extraites et utilisées pour la rédaction des règles intégrées dans le logiciel PharmaClass®, contribuant à limiter les risques iatrogènes associés à l'utilisation des gliflozines.

II. Étude d'intégration des situations iatrogènes dans le SADP : PharmaClass®

A. Synthèse des principaux résultats

Au total, 105 IP potentielles ont été identifiées, représentant 41 % des alertes générées. Parmi elles, 65 % présentaient un impact clinique moyen. Cette proportion souligne l'importance d'une vigilance renforcée, notamment face aux situations à risque modéré, souvent sous-estimées en pratique. L'analyse des PLT a mis en évidence une prédominance de co-prescriptions associées aux gliflozines sans indication justifiée, de PPI, ainsi que de situations de surdosage avec des posologies atteignant des doses maximales non recommandées chez les personnes âgées. Les IP potentielles proposées consistaient principalement en un arrêt ou en une adaptation posologique du traitement concomitant à la gliflozine. Ces résultats révèlent un défaut de réévaluation thérapeutique chez les patients âgés polymédiqués. Bien que les gliflozines bénéficient d'un profil de tolérance globalement favorable, leur effet pharmacologique est parfois sous-estimé, exposant à un risque iatrogène non négligeable, amplifié par la polymédication. Ce risque est particulièrement marqué chez les sujets âgés, en raison de leur plus grande sensibilité aux interactions médicamenteuses. Enfin, la forte proportion d'alertes issues des services de cardiologie et d'endocrinologie traduit un manque de sensibilisation aux risques médicamenteux chez les personnes âgées. Cela souligne la nécessité de renforcer la formation des prescripteurs et de promouvoir une collaboration pluridisciplinaire pour sécuriser la prise en charge chez cette population.

B. Réflexions sur l'optimisation des règles intégrées dans PharmaClass®

L'évaluation des 11 règles testées au cours de la phase test a mis en évidence un nombre élevé d'IP non justifiées, révélant ainsi certaines limites quant à leur pertinence clinique. Cette constatation a conduit à une révision ciblée de certaines règles, afin d'optimiser l'accompagnement de l'activité pharmaceutique sans alourdir la charge de travail des professionnels. En effet, cet outil a été conçu pour soutenir l'analyse pharmaceutique, en facilitant l'identification des situations à risque, tout en limitant les sollicitations inutiles liées à un *over-alerting*, généré par des alertes peu pertinentes ou inadaptées à la pratique clinique. C'est dans cette optique que la phase test, conduite en conditions réelles, visait à évaluer la pertinence clinique des alertes générées et à identifier les ajustements nécessaires avant un déploiement élargi au sein de l'équipe pharmaceutique, en recherchant un équilibre optimal entre sensibilité et spécificité des règles intégrées. D'autres ajustements pourront s'avérer nécessaires après la mise en production des règles. Ceux-ci devront être adaptés en fonction des retours des pharmaciens cliniciens, du nombre d'IP réalisées, ainsi que de leur taux d'acceptation par les prescripteurs. Cette approche s'inscrit dans une dynamique d'amélioration continue, selon le principe de la roue de Deming (PDCA : Plan-Do-Check-Act).

C. Forces et limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs forces. Les règles intégrées dans PharmaClass® ont été spécifiquement conçues pour détecter en temps réel les situations à risque médicamenteux, en particulier les EI et les interactions d'ordre pharmacodynamique associées à l'utilisation des gliflozines chez les patients âgés. Leur intégration à l'analyse pharmaceutique des prescriptions vise à réduire le risque d'erreurs médicamenteuses tout en préservant les bénéfices de cette classe thérapeutique. Le déclenchement automatisé de ces règles permettra aux pharmaciens et aux internes en pharmacie, notamment ceux moins habitués à cette classe médicamenteuse, d'être alertés au moment opportun, de renforcer leur vigilance et de contribuer à l'harmonisation des pratiques de surveillance au sein de l'établissement.

Sur le plan technique, les règles ont été rédigées avec rigueur, puis relues et validées par le pharmacien référent du logiciel, garantissant ainsi leur bon fonctionnement et leur conformité aux exigences du système. Leur niveau de criticité a été attribué par un groupe d'experts pharmaciens, réduisant ainsi le biais lié à une évaluation reposant sur un seul évaluateur.

Les CAT ont été rédigées, avec la sollicitation de médecins spécialistes, pour les situations où il n'existait pas de consensus, afin d'assurer leur cohérence avec la pratique. L'extraction des alertes a été menée de façon exhaustive, incluant celles générées en dehors des horaires ouvrables (nuits, week-ends et jours fériés), permettant une analyse complète.

Enfin, la mise en place de la phase test avant le déploiement des règles en production, sans visibilité par le reste de l'équipe pharmaceutique, a permis de vérifier la validité technique des règles et d'évaluer la pertinence clinique des alertes sans perturber l'activité pharmaceutique courante.

Cependant, cette étude présente certaines limites. Tout d'abord, il s'agit d'un travail observationnel et monocentrique, ce qui restreint la possibilité de généraliser les résultats à d'autres établissements, notamment ceux n'utilisant pas le même logiciel. De plus, dix règles n'ont pas été déclenchées durant la période d'étude, empêchant ainsi leur évaluation. Il n'a pas non plus été possible de détecter les situations où une alerte aurait dû se déclencher sans le faire, limitant ainsi l'analyse de la sensibilité du système.

Une autre limite importante concerne l'impossibilité d'identifier les événements indésirables cliniques liés aux gliflozines, tels que les atteintes cutanées ou l'ostéomyélite ; ces effets ne peuvent pas être détectés par les SADP. De même, la période d'initiation du traitement, souvent à risque, n'est pas identifiable par ce logiciel, ce qui restreint la détection précoce de certaines situations iatrogènes. Des limites techniques ont également été identifiées, principalement en raison de l'indisponibilité de certains paramètres qui ne peuvent, à ce jour, être intégrés au logiciel. Ainsi, le risque d'acidocétose diabétique euglycémique n'a pas pu faire l'objet d'une règle spécifique, en raison de l'absence de codage d'un paramètre biologique essentiel au

diagnostic, ce qui a empêché la mise en place d'une règle dont la criticité aurait été élevée.

L'absence d'intégration de PharmaClass® dans le service de néphrologie représente un autre frein. Cette situation a pu masquer certaines alertes pertinentes durant la phase test, mais elle a surtout empêché d'explorer les pratiques réelles des néphrologues face à la prescription de gliflozines lorsque le DFG atteignait un seuil proche ou au-delà de la contre-indication. L'analyse de ces situations aurait permis d'éclairer la manière dont elles sont gérées en pratique clinique et ainsi, de mieux adapter les CAT dans les autres services confrontés à des cas similaires.

Par ailleurs, malgré la rigueur apportée à la conception des règles, l'absence d'un avis médical dans le groupe de travail constitue une faiblesse. Une approche pluridisciplinaire aurait renforcé la pertinence clinique des règles proposées et leur intégration dans la pratique quotidienne.

L'évaluation des IP potentielles a été réalisée par l'auteure de ce travail, ce qui pourrait avoir introduit un biais d'interprétation en raison d'un intérêt particulier porté aux problématiques gériatriques. Cela pourrait avoir conduit à une surestimation de la pertinence des interventions. Toutefois, un effort d'adaptation a été fait pour tenir compte des spécificités des différents services, notamment en considérant les contraintes liées aux services aigus en lien avec une pathologie d'organe spécifique, la robustesse apparente des patients selon les observations médicales, ou encore la durée parfois courte des séjours, qui aurait pu limiter le pharmacien clinicien dans la réalisation de l'IP.

Enfin, cette étude repose uniquement sur l'analyse des dossiers médicaux, sans échanges directs avec les prescripteurs, à l'exception du service de gériatrie. Il n'a donc pas été possible d'évaluer si les interventions auraient été acceptées dans les autres services. Or, en pratique, les échanges entre pharmaciens cliniciens et médecins sont essentiels pour adapter les décisions thérapeutiques. Il convient néanmoins de préciser que les situations identifiées comme justifiant un arrêt de la gliflozine concernaient uniquement des patients suivis en gériatrie. Dans ces cas, les alertes ont été transmises aux prescripteurs et le traitement a été interrompu.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le bilan établi à partir de la revue de littérature, complété par les résultats de la phase test, confirme que les gliflozines exposent à un risque iatrogène avéré, encore souvent sous-estimé et accentué par la polymédication. Ces constats soulignent la nécessité d'intégrer systématiquement la dimension du vieillissement dans les stratégies de prévention de ce risque. L'intégration de règles spécifiques dans le SADP PharmaClass® apparaît ainsi comme une stratégie prometteuse pour optimiser la prescription des gliflozines et limiter leur iatrogénie chez les personnes âgées.

Ce travail met également en évidence la nécessité de développer des actions ciblées auprès des professionnels de santé, afin de renforcer la sécurité des prescriptions des gliflozines et de réduire la survenue des EI évitables chez cette population vulnérable. Dans cette perspective, il constitue une base pour initier plusieurs actions de prévention et de sensibilisation, parmi lesquelles :

- Le déploiement de ces règles au sein de l'équipe pharmaceutique, avec pour objectif leur appropriation lors de l'analyse pharmaceutique des prescriptions ;
- L'élaboration d'un guide de bon usage des gliflozines, en particulier lors de l'initiation du traitement, intégrant à la fois le profil clinique des patients et les spécificités propres à chaque molécule ;
- L'organisation de sessions de sensibilisation ciblées dans les services les plus concernés (gériatrie, diabétologie, cardiologie), afin de renforcer la vigilance des prescripteurs ;
- La mise en place d'entretiens pharmaceutiques spécifiques autour du bon usage des gliflozines ;
- La collaboration avec la médecine de ville, notamment via les Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS), afin de proposer des actions de formation adaptées aux médecins généralistes, en lien avec les prescriptions initiées en ambulatoire.

En tant qu'acteur clé du bon usage du médicament, le pharmacien occupe une place essentielle dans la sécurisation des prescriptions. La mise en œuvre de ces mesures devrait conduire à un encadrement plus rigoureux et sécurisé de l'utilisation des gliflozines en gériatrie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kaur P, Behera BS, Singh S, Munshi A. The pharmacological profile of SGLT2 inhibitors: Focus on mechanistic aspects and pharmacogenomics. *European Journal of Pharmacology*. 5 août 2021;904:174169.
2. Olliewood. Les SGLT, clés du transport du glucose et du sodium dans l'organisme [Internet]. Olliewood. 2024 [cité 19 mars 2025]. Disponible sur: <https://olliewood.fr/sglt-proteines-de-transport-du-sodium-et-du-glucose/>
3. Sano R, Shinozaki Y, Ohta T. Sodium-glucose cotransporters: Functional properties and pharmaceutical potential. *Journal of Diabetes Investigation*. 2020;11(4):770-82.
4. Pruijm M, Beaud F, Humbert A, Zanchi A, Burnier M. Les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 comme nouveau traitement du diabète : aspects rénaux. *Rev Med Suisse*. 25 févr 2015;463:488-92.
5. Cochois I. VIDAL. 2021 [cité 22 août 2025]. FORXIGA : ouverture de la prescription initiale aux médecins généralistes. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28149-forxiga-ouverture-de-la-prescription-initiale-aux-medecins-generalistes.html>
6. Le Quotidien du Pharmacien. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 22 août 2025]. Gliflozines : la primoprescription ouverte à tous les médecins. Disponible sur: <http://www.lequotidiendupharmacien.fr/gliflozines-la-primoprescription-ouverte-tous-les-medecins>
7. Verified Market Reports. Taille du marché Gliflozin, tendances, croissance et prévisions [Internet]. 2025 [cité 19 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.verifiedmarketreports.com/fr/product/gliflozin-market/>
8. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 6 avr 2025]. FORXIGA 10 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/forxiga-10-mg-cp-pellic-123958.html>
9. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 6 avr 2025]. JARDIANCE 25 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/jardiance-25-mg-cp-pellic-144140.html>
10. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 31 mai 2025]. INVOKANA 100 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/invokana-100-mg-cp-pellic-136121.html>
11. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 15 juill 2023;402(10397):203-34.
12. Santé Publique France. Diabète [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete>
13. Inserm. Diabète de type 2 · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/>
14. Diévert F, Darmon P, Halimi JM, Hadjadj S, Angoulvant D, Prévost G, et al. Quand et comment utiliser les inhibiteurs de SGLT2 ou gliflozines en pratique clinique ? Un consensus proposé par la Société francophone du diabète (SFD), la Société française de cardiologie (SFC), le Collège national des cardiologues français (CNCF) et la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT): *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 août 2023;19(4):251-77.
15. Koh ES, Kim GH, Chung S. Intrarenal Mechanisms of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Tubuloglomerular Feedback and Natriuresis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. août 2023;38(4):359-72.
16. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An Update on SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. févr 2017;24(1):73-9.
17. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gautier JF, Gourdy P, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémisants dans le diabète de type 2 - 2023. *Médecine des Maladies Métaboliques*. déc 2023;17(8):664-93.
18. Louvain Médical. La dapagliflozine (Forxiga®) : un nouvel inhibiteur des sglt-2. Quelle position dans le traitement moderne du diabète de type 2 ? | Louvain Médical [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://www.louvainmedical.be/fr/article/la-dapagliflozine-forxiga-un-nouvel-inhibiteur-des-sglt-2-quelle-position-dans-le>
19. Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, Cosson E, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine des Maladies Métaboliques*. mars 2019;13(2):195-209.
20. Schumacher C, Chorpash A, Bolch C, Eagan K, Nimer S, Van Dril E. Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients taking sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Pharmacotherapy*. mars 2024;44(3):249-57.
21. Ameli.fr. Définition et causes de l'insuffisance cardiaque [Internet]. 2025 [cité 12 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/insuffisance-cardiaque/definition-causes>
22. Pouleur AC. Les nouvelles recommandations de l'insuffisance cardiaque en 2023 | Louvain Médical [Internet]. [cité 12 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.louvainmedical.be/fr/article/les-nouvelles-recommandations-de-linsuffisance-cardiaque-en-2023>
23. Organisation mondiale de la Santé. Chaque jour, les maladies cardiovasculaires tuent 10 000 personnes dans la Région européenne de l'OMS ; elles touchent plus fréquemment les hommes que les femmes [Internet]. 2024 [cité 12 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/europe/fr/news/item/15-05-2024-cardiovascular-diseases-kill-10-000-people-in-the-who-european-region-every-day--with-men-dying-more-frequently-than-women>
24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 26 nov 2015;373(22):2117-28.

25. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 24 janv 2019;380(4):347-57.
26. Chen AX, Fletcher R, Neuen BL, Neal B, Arnott C. An overview of the CANVAS Program and CREDENCE trial: The primary outcomes and key clinical implications for those managing patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2024;26(S5):5-13.
27. Aguilhon S, Roubille F. Cardio-online. 2021 [cité 12 avr 2025]. Que sait-on des mécanismes d'action des gliflozines dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite ? Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/2021/Mecanismes-action-gliflozines-traitement-insuffisance-cardiaque-a-FEVG-reduite>
28. Pabel S, Hamdani N, Luedde M, Sossalla S. SGLT2 Inhibitors and Their Mode of Action in Heart Failure—Has the Mystery Been Unravelling? *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(5):315-28.
29. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors. *JACC Basic Transl Sci*. 22 juin 2020;5(6):632-44.
30. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 21 sept 2021;42(36):3599-726.
31. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 1 oct 2023;44(37):3627-39.
32. Inserm. La science pour la santé. 2025 [cité 12 avr 2025]. Insuffisance rénale . Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/insuffisance-renale/>
33. Natalia Martínez Medina. Medscape. 2025 [cité 12 avr 2025]. Dans l'Actu : la maladie rénale chronique est un problème de santé publique. Disponible sur: <https://francais.medscape.com/voirarticle/3612599>
34. Soliman AR, Elkhatab M, El-Khashab S, Darwish RA, Fayed A, Abdelaziz TS, et al. Dual-faced guardians: SGLT2 inhibitors' kidney protection and health challenges: a position statement by Kasralainy nephrology group (KANG). *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 14 juin 2025;17(1):214.
35. Mende CW. Chronic Kidney Disease and SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evolving Treatment Landscape. *Adv Ther*. 2022;39(1):148-64.
36. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 8 oct 2020;383(15):1436-46.
37. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 12 janv 2023;388(2):117-27.
38. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 13 juin 2019;380(24):2295-306.
39. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 1 nov 2019;7(11):845-54.
40. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 12 avr 2025]. Recommandations Insuffisance rénale chronique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/insuffisance-renale-chronique-1832.html>
41. Wanner C, Marx N. SGLT2 inhibitors: the future for treatment of type 2 diabetes mellitus and other chronic diseases. *Diabetologia*. oct 2018;61(10):2134-9.
42. Zhou P, Tan Y, Hao Z, Xu W, Zhou X, Yu J. Effects of SGLT2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 1 mars 2023;14:1144838.
43. Clifford J. Bailey PhD. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2019 [cité 12 avr 2025]. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. Disponible sur: <https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/10.1111/dom.13670>
44. Chen M bing, Wang H, Cui W yan, Xu H lan, Zheng Q han. Effect of SGLT inhibitors on weight and lipid metabolism at 24 weeks of treatment in patients with diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 12 févr 2021;100(6):e24593.
45. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. janv 2015;75(1):33-59.
46. Shambo Samrat Samajdar¹, Anuj Maheshwari², Ajoy Tiwari², Shatavisa Mukherjee³, Kaushik Biswas⁴, Banshi Saboo⁵, Anup Kumar Rawool⁶, Shashank R. Joshi⁷. Decoding the Genetic Blueprint: Advancing Personalized Medicine in Type 2 Diabetes through Pharmacogenomics. *Clinical Diabetology* [Internet]. 2024 [cité 22 août 2025]; Disponible sur: https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/102035/79931
47. Rathmann W, Bongaerts B. Pharmacogenetics of novel glucose-lowering drugs. *Diabetologia*. 2021;64(6):1201-12.
48. European Medicines Agency. Forxiga-epar-product-information. 2024 [Internet]. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf
49. anx_127004_fr.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131115127004/anx_127004_fr.pdf
50. European Medicines Agency. jardiance-epar-product-information_en.pdf. 2025 [Internet]. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf

51. INSEE. Population par sexe et groupe d'âges [Internet]. 2024 [cité 9 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>
52. Organisation mondiale de la Santé. Vieillesse et santé [Internet]. 2024 [cité 16 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
53. Bosetti A, Desvaux É. Le sujet âgé, un patient particulier. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 déc 2021;60(611, Supplément):8-11.
54. Rolland Y, Benetos A, Gentric A, Ankri J, Blanchard F, Bonnefoy M, et al. [Frailty in older population: a brief position paper from the French society of geriatrics and gerontology]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. déc 2011;9(4):387-90.
55. Améli.fr. LE PARCOURS DE SANTÉ DES PERSONNES ÂGÉES EN RISQUE DE PERTE D'AUTONOMIE.2014 [Internet]. [cité 30 mars 2025]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/1.brochure_generale-2.pdf
56. Académie nationale de médecine. Mieux prescrire chez le sujet âgé en diminuant l'« underuse », la iatrogénie et en améliorant l'observance [Internet]. [cité 30 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.academie-medicine.fr/mieux-prescrire-chez-le-sujet-age-en-diminuant-l-underuse-la-iatrogenie-et-en-ameliorant-l-observance/>
57. Lau SWJ, Huang Y, Hsieh J, Wang S, Liu Q, Slattum PW, et al. Participation of Older Adults in Clinical Trials for New Drug Applications and Biologics License Applications From 2010 Through 2019. *JAMA Netw Open*. 14 oct 2022;5(10):e2236149.
58. TELEGRAFIK. Les trois phases de vie : robustesse, fragilité, dépendance [Internet]. 2021 [cité 16 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.telegrafik.fr/les-trois-phases-de-vie-robustesse-fragilite-dependance/>
59. Richard G. Stefanacci,. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 22 août 2025]. Évaluation gériatrique standardisée - Gériatrie. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gériatrie/prise-en-charge-du-patient-gériatrique/évaluation-gériatrique-standardisée>
60. OMEDIT. Livret Gériamed. 2016.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2025]. Disponible sur: https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2018-07/Livret%20G%C3%A9riamed%20%28Omedit%20Poitou-Charentes%29_v2016.pdf
61. Ruscin J.Mark, Linnebur Sunny A. Manuel MSD. [cité 9 janv 2025]. Pharmacocinétique chez les personnes âgées - Gériatrie. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gériatrie/traitement-médicamenteux-chez-les-personnes-âgées/pharmacocinétique-chez-les-personnes-âgées>
62. Péhourcq F, Molimard M. Elsevier Masson. 2020 [cité 25 mars 2025]. Pharmacocinétique et sujet âgé : adaptations posologiques. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/10058644/pharmacocinétique-chez-le-sujet-âgé-emc>
63. MF edition. Comment le vieillissement influence-t-il la pharmacocinétique et la réponse aux médicaments chez le sujet âgé ? [Internet]. 2024 [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.editionsmf.com/vieillissement-influence-pharmacocinetique-reponse-medicaments-sujet-age.html>
64. Ngcobo NN. Influence of Ageing on the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Chronically Administered Medicines in Geriatric Patients: A Review. *Clin Pharmacokinet*. 2025;64(3):335-67.
65. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: An analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1997;61(3):331-9.
66. Merchant AA, Ling E. Approche de traitement des adultes âgés atteints d'insuffisance rénale chronique. *CMAJ*. 17 juill 2023;195(27):E936-43.
67. Lafuente-Lafuente C, Baudry É, Paillaud E, Piette F. Pharmacologie clinique et vieillissement. *La Presse Médicale*. 1 févr 2013;42(2):171-80.
68. URML. Optimiser-la-prescription-medicamenteuse.pdf. 2019.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.urml-normandie.org/wp-content/uploads/2018/04/DD-Optimiser-la-prescription-medicamenteuse.pdf>
69. Monégat M, Sermet C. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. 2014;
70. Améli.fr. Prévention du risque iatrogénique : l'essentiel [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/medecin/sante-prevention/medicaments/risque-iatrogenique-prevention-chez-la-personne-agee-de-65-ans-et-plus/prevention-du-risque-iatrogenique-l-essentiel>
71. Ammouche DM. Plus des trois quarts des patients de plus de 90 ans sont polymédiqués | Egora [Internet]. 2025 [cité 1 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.egora.fr/medical/actus-medicales/plus-des-trois-quarts-des-patients-de-plus-de-90-ans-sont-polymediques>
72. Manning E, Gagnon M. The complex patient: A concept clarification. *Nursing & Health Sciences*. 2017;19(1):13-21.
73. Union prévention santé pour la fonction publique. La polymédication, c'est quoi ? | MFP Services Polymédication [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: <https://iatromed.urops-prevention.fr/la-polymedication-cest-quoi>
74. Bagein G, Costemalle V, Deroyon T, Hazo JB, Naouri D, Vilain A. L'état de santé de la population en France. 2022;
75. Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers*. 14 juill 2022;8(1):48.
76. Rodrigues LP, de Oliveira Rezende AT, Delpino FM, Mendonça CR, Noll M, Nunes BP, et al. Association between multimorbidity and hospitalization in older adults: systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 23 juill 2022;51(7):afac155.
77. Mangé AS, Pagès A, Sourdet S, Cestac P, McCambridge C. Diabetes and Frail Older Patients: Glycemic Control and Prescription Profile in Real Life. *Pharmacy (Basel)*. 22 juin 2021;9(3):115.
78. Tian F, Chen Z, Zeng Y, Feng Q, Chen X. Prevalence of Use of Potentially Inappropriate Medications Among Older Adults Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open*. 2 août 2023;6(8):e2326910.
79. Drusch S, Zureik M, Herr M. Potentially inappropriate medications and polypharmacy in the older population: A nationwide cross-sectional study in France in 2019. *Thérapie*. 2023;78(5):575-84.

80. France Assos Santé. Polymédication des seniors : nos aînés en première ligne [Internet]. 2019 [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/2019/04/03/polymedication-des-seniors-nos-aines-en-premiere-ligne/>
81. Baneu P, Prelipcean A, Buda VO, Jianu N, Tudor A, Andor M, et al. Under-Prescription of Drugs in the Elderly Population of Western Romania: An Analysis Based on STOPP/START Version 2 Criteria. *Journal of Clinical Medicine*. janv 2024;13(19):5970.
82. VIDAL [Internet]. 2016 [cité 6 avr 2025]. Recommandations Prescription et populations particulières : Médicaments et personnes âgées. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/prescription-et-populations-particulieres-medicaments-et-personnes-agees-1745.html>
83. Le Cossec C. La polymédication au regard de différents indicateurs de sa mesure: impact sur la prévalence, les classes thérapeutiques concernées et les facteurs associés. Paris: IRDES; 2015. (Les rapports de l'IRDES).
84. VIDAL [Internet]. 2022 [cité 30 mars 2025]. Étude IATROSTAT : la part évitable des effets indésirables médicamenteux. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29880-etude-iatostat-la-part-evitable-des-effets-indesirables-medicamenteux.html>
85. Améli.fr. Lutte-iatrogénie-médicamenteuse-personnes-âgées. 2019 [Internet]. [cité 1 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2019-03-01-dp-lutte-iatrogenie-medicamenteuse-personnes-agees-cpam-pays-de-la-loire.pdf>
86. Ballereau M. Médicaments et travail : conseils de prévention [Internet]. ACMS. 2025 [cité 9 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.acms.asso.fr/infographie-medicaments-et-travail-conseils-de-prevention/>
87. Létinier L, Bezin J, Jarne A, Pariente A. Drug–Drug Interactions and the Risk of Emergency Hospitalizations: A Nationwide Population-Based Study. *Drug Saf*. mai 2023;46(5):449-56.
88. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 1 avr 2025]. Convention médicale 2024 : des engagements réciproques pour renforcer le bon usage des médicaments. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30837-convention-medical-2024-des-engagements-reciproques-pour-renforcer-le-bon-usage-des-medicaments.html>
89. Nessighaoui H, Géniaux H, Dantoine T, Laroche ML. Médicaments et fragilité chez les personnes âgées. Vers une nouvelle entité : la fragilité pharmacologique ? *Therapies*. 1 juin 2016;71(3):275-9.
90. Galland JB. DOSSIER DE PRESSE Bon usage du médicament 4 juin 2024. Disponible sur: <https://www.leem.org/media/reduisons-le-volume-spot-de-la-campagne-bon-usage-du-medicament-du-leem-2024>
91. Décaudin B, Lenglet A, Jouhanneau E, Matusik E, Belhadj S, Clarenne J. Article 51 et pharmacie clinique : focus sur le projet IATROPREV. *Le Pharmacien Clinicien*. 1 déc 2024;59(4):403-6.
92. APMnews. Optimedoc.pdf. 2023. [Internet]. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2023/03/APM-040323-Optimedoc.pdf>
93. Améli.fr. Le bilan partagé de médication : l'accompagnement pharmaceutique des patients âgés polymédiqués [Internet]. [cité 28 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/bilan-partage-medication>
94. Roux B, Berthou-Contreras J, Beuscart JB, Charenton-Blavignac M, Doucet J, Fournier JP, et al. REview of potentially inappropriate MEDication pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol*. nov 2021;77(11):1713-24.
95. Denis O'Mahony, Antonio Cherubini, Anna Renom Guiteras, et al. Critères STOPP/START pour une prescription potentiellement inappropriée chez les personnes âgées : version 3 - PMC [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10447584/>
96. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing*. 1 juill 2017;46(4):600-7.
97. Seppala LJ, Petrovic M, Ryg J, Bahat G, Topinkova E, Szczerbińska K, et al. STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a Delphi study by the EuGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. *Age Ageing*. 22 déc 2020;50(4):1189-99.
98. J Am Geriatric Society. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. juill 2023;71(7):2052-81.
99. Yan L, Reese T, Nelson SD. A Narrative Review of Clinical Decision Support for Inpatient Clinical Pharmacists. *Applied Clinical Informatics*. 17 mars 2021;12:199-207.
100. Le Moniteur des pharmacies. L'Intervention Pharmaceutique [Internet]. Le Moniteur des pharmacies. 2022 [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/profession/interpro/lintervention-pharmaceutique>
101. Mateo S. Procédure pour conduire avec succès une revue de littérature selon la méthode PRISMA. *Kinésithérapie, la Revue*. 1 oct 2020;20(226):29-37.
102. Güdemann LM, Young KG, Thomas NJM, Hopkins R, Challen R, Jones AG, et al. Safety and effectiveness of SGLT2-inhibitors in people with type 2 diabetes over 70: UK population-based study using an Instrumental Variable approach. *medRxiv* [Internet]. 2024; Disponible sur: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2030219312&from=export>
103. Inagaki N, Nangaku M, Sakata Y, Sasaki K, Mori-Anai K, Iwasaki T, et al. Real-World Safety and Effectiveness of Canagliflozin Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus in Japan: SAPPHERE, a Long-Term, Large-Scale Post-Marketing Surveillance. *Adv Ther*. janv 2022;39(1):674-91.
104. Vallabhajosyula S, Master V, Gurell MN. CLINICAL IMPACT OF SGLT2 INHIBITORS AND EUGLYCEMIC DIABETIC KETOACIDOSIS: INSIGHTS FROM THE FAERS DATABASE. *Chest*. 2023;164(4):A1750.

105. Bowman C, Abramson V, Wellons M. Ketoacidosis With Canagliflozin Prescribed for Phosphoinositide 3-Kinase Inhibitor–Induced Hyperglycemia: A Case Report. *J Investig Med High Impact Case Rep* [Internet]. 2017;5(3). Disponible sur: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618502103&from=export>
106. Shibasaki S, Noda C, Imagawa A, Sakane S. A Case of Type 2 Diabetes Mellitus with Lung Cancer Suffered from Euglycemic Diabetic Ketosis Accompanied by Adrenal Insufficiency after Immune Checkpoint Inhibitors. *Case Rep Endocrinol* [Internet]. 2024;2024. Disponible sur: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2030813198&from=export>
107. Nodzynski T, Lee TC. A Rose by Any Other Name: Ketoacidosis Due to SGLT2 Inhibitors Reveals Latent Autoimmune Diabetes. *Am J Med*. janv 2018;131(1):e1-3.
108. Matthaei S, Bowering K, Rohwedder K, Grohl A, Parikh S. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial. *Diabetes Care*. mars 2015;38(3):365-72.
109. Lee DH, Oh JH, Jeon HJ, Oh TK. The Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitors in Real-World Clinical Practice: Potential Cautionary Use in Elderly Patients with Type 2 Diabetes (T2D). *Diabetes Ther*. juill 2024;15(7):1615-26.
110. Lunati ME, Cimino V, Gandolfi A, Trevisan M, Montefusco L, Pastore I, et al. SGLT2-inhibitors are effective and safe in the elderly: The SOLD study. *Pharmacol Res*. sept 2022;183:106396.
111. Horii T, Oikawa Y, Kunisada N, Shimada A, Atsuda K. Real-world risk of hypoglycemia-related hospitalization in Japanese patients with type 2 diabetes using SGLT2 inhibitors: a nationwide cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. nov 2020;8(2).
112. Bode B, Stenlöf K, Harris S, Sullivan D, Fung A, Usiskin K, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. mars 2015;17(3):294-303.
113. Goda M, Yamakura T, Sasaki K, Tajima T, Ueno M. Safety and efficacy of canagliflozin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year post-marketing surveillance in Japan. *Curr Med Res Opin*. févr 2018;34(2):319-27.
114. Cefalu WT, Leiter LA, De Bruin TWA, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1218-27.
115. SFNDT. FICHE PRATIQUE DU BON USAGE DES INHIBITEURS DES SGLT2 EN NEPHROLOGIE CLINIQUE_VDEF.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2025]. Disponible sur: https://www.sfndt.org/sites/www.sfndt.org/files/medias/documents/FICHE%20PRATIQUE_DU%20BON%20USAGE%20DES%20INHIBITEURS%20DES%20SGLT2%20EN%20NEPHROLOGIE%20CLINIQUE_VDEF.pdf
116. Miyauchi T. Valproate intoxication in a patient with bipolar I disorder due to SGLT2 inhibitor-induced weight reduction. *Daru*. juin 2020;28(1):419-21.
117. Okada K, Hoshida S, Kato M, Kanegae H, Ishibashi S, Kario K. Safety and efficacy of empagliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A post hoc analysis of data from the SACRA study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. avr 2021;23(4):860-9.
118. Tumminia A, Graziano M, Vinciguerra F, Lomonaco A, Frittita L. Efficacy, renal safety and tolerability of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) in elderly patients with type 2 diabetes: A real-world experience. *Prim Care Diabetes*. avr 2021;15(2):283-8.
119. Goldman A, Fishman B, Twig G, Raschi E, Cukierman-Yaffe T, Moshkovits Y, et al. The real-world safety profile of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors among older adults (≥ 75 years): a retrospective, pharmacovigilance study. *Cardiovasc Diabetol*. 24 janv 2023;22(1):16.
120. Lewellyan CM, Spoutz P, Schaefer M, Patterson ME. Risk of volume depletion events with concomitant use of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and loop diuretics: A self-controlled case series study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2022;31(10):1102-9.
121. Darmon P. Avril 2020 : la dapagliflozine (FORXIGA®, XIGDUO®) est disponible en France pour le traitement du diabète de type 2 de l'adulte | Société Francophone du Diabète [Internet]. [cité 13 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.sfdiabete.org/mediatheque/kiosque/editoriaux/avril-2020-la-dapagliflozine-forxigar-xigduor-est-disponible-en-france-pour-le-traitement-du-diabete-de-type-2-de-ladulte>
122. Marques LPJ, Mendonça NA, Müller L, André ACPD, Madeira EPQ, Vieira LMSF. Impact of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors-induced glucosuria in the incidence of urogenital infection on postmenopausal women with diabetes. *Postgrad Med*. nov 2020;132(8):697-701.
123. Wendt R, Schmerler D, Müller-Hechler C, Weichold C, Craatz D, Beige J. Candida sepsis from local infection in a patient with a urostomy on SGLT2 inhibitor therapy. *Int J Infect Dis*. sept 2020;98:227-9.
124. Tran L, Thomas M, Harvey J, Sampath R, Rose R. A rare case of Candida glabrata hemorrhagic cystitis with empagliflozin use. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6((Tran L.; Thomas M.; Sampath R.) Carolinas HealthCare Systems BlueRidge, Hickory, NC, United States):S622-3.
125. Hall V, Kwong J, Johnson D, Ekinci EI. Caution advised with dapagliflozin in the setting of male urinary tract outlet obstruction. *BMJ Case Rep*. 22 mai 2017;2017:bcr-2017-219335.
126. Woloshuk A, Lee M, Assmus M, Agarwal D, Krambeck A, Large T. A case of ureteral fungal mass removal in a patient taking empagliflozin. *CEN Case Rep*. nov 2021;10(4):603-7.
127. Elbeddini A, Gallinger J, Davey M, Brassard S, Gazarin M, Plourde F, et al. A Case of Fournier's Gangrene in a Patient Taking Canagliflozin for the Treatment of Type II Diabetes Mellitus. *Am J Case Rep*. 24 févr 2020;21:e920115.
128. Elbeddini A, Tayefehchamani Y, Davey M, Gallinger J, Hooda N, Aly A, et al. Fournier's gangrene with dapagliflozin in a rural hospital: a case report. *BMJ Case Rep*. 1 févr 2021;14(2).

129. García M, Arteché-Martínez U, Lertxundi U, Aguirre C. SGLT2 Inhibitors and Bladder Cancer: Analysis of Cases Reported in the European Pharmacovigilance Database. *J Clin Pharmacol*. févr 2021;61(2):187-92.
130. Chan YH, Chen SW, Chao TF, Kao YW, Huang CY, Chu PH. Impact of the initial decline in estimated glomerular filtration rate on the risk of new-onset atrial fibrillation and adverse cardiovascular and renal events in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. sept 2021;23(9):2077-89.
131. Horii T, Oikawa Y, Kunisada N, Shimada A, Atsuda K. Acute kidney injury in Japanese type 2 diabetes patients receiving sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A nationwide cohort study. *J Diabetes Investig*. janv 2022;13(1):42-6.
132. Zang J, Liang J, Zhang X, Sang D, Duan X, Wang Z, et al. Short term sodium glucose transport protein 2 inhibitors are associated with post contrast acute kidney injury in patients with diabetes. *Sci Rep*. 2 oct 2024;14(1):22937.
133. Chen G, Li X, Cui Q, Zhou Y, Zhao B, Mei D, et al. Acute kidney injury following SGLT2 inhibitors among diabetic patients: a pharmacovigilance study. *Int Urol Nephrol*. nov 2022;54(11):2949-57.
134. Phadke G, Kaushal A, Tolan DR, Hahn K, Jensen T, Bjornstad P, et al. Osmotic Nephrosis and Acute Kidney Injury Associated With SGLT2 Inhibitor Use: A Case Report. *Am J Kidney Dis*. juill 2020;76(1):144-7.
135. Hassani-Ardakania K, Lipman ML, Laporta D, Yu OHY. A case of severe acute kidney injury exacerbated by canagliflozin in a patient with type 2 diabetes. *Case Rep Endocrinol* [Internet]. 2019;2019(Canada). Disponible sur: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628200803&from=export>
136. Stottlemeyer BA, McDermott MC, Minogue MR, Gray MP, Boyce RD, Kane-Gill SL. Assessing adverse drug reaction reports for antidiabetic medications approved by the food and drug administration between 2012 and 2017: a pharmacovigilance study. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2023;14(United States). Disponible sur: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2023815446&from=export>
137. Kong J, Park S, Kim TH, Lee JE, Cho H, Oh J, et al. Worldwide burden of antidiabetic drug-induced sarcopenia: An international pharmacovigilance study. *Arch Gerontol Geriatr*. févr 2025;129:105656.
138. Yasuda M, Iizuka K, Kato T, Liu Y, Takao K, Nonomura K, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and sarcopenia in a lean elderly adult with type 2 diabetes: A case report. *J Diabetes Investig*. mai 2020;11(3):745-7.
139. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2016;101(1):44-51.
140. RFCRPV [Internet]. [cité 29 déc 2024]. Les gliflozines, une nouvelle classe d'antidiabétique oral. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/les-gliflozines-une-nouvelle-classe-dantidiabetique-oral/>
141. Zhao B, Shen J, Zhao J, Pan H. Do sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors lead to fracture risk? A pharmacovigilance real-world study. *J Diabetes Investig*. août 2021;12(8):1400-7.
142. Mascolo A, Rafaniello C, di Mauro G, Ruggiero D, Campitiello M, Donniacuo M, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors and the reporting of falls and fractures: an european pharmacovigilance analysis. *FRONTIERS IN PHARMACOLOGY*. 6 nov 2023;14.
143. Frent I, Bucsa C, Leucuta D, Farcas A, Mogosan C. An investigation on the association between sodium glucose co-transporter 2 inhibitors use and acute pancreatitis: A VigiBase study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021;30(10):1428-40.
144. Bhattacharyya S, Ghosh A. Dapagliflozin-Induced Cutaneous Vasculitis, a Hitherto Unreported Adverse Effect. *Indian J Dermatol*. 2024;69(4):355-7.
145. Mounsey SJ, Calonje E, Lewis F. Gliflozin-induced vulval psoriasis. *Br J Dermatol*. 2021;185((Mounsey S.J.; Calonje E.; Lewis F.) St. John's Institute of Dermatology, London, United Kingdom):40.
146. Tsuyuki T, Torigoe K, Shimizu M, Taira H, Sakamoto R, Abe S, et al. Dapagliflozin-induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Followed by Acute Interstitial Nephritis (AIN). *Intern Med*. 1 déc 2024;63(23):3203-8.
147. EMA. Troubles cutanés JARDIANCE Oracle BI - DAP [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>
148. EMA. Troubles cutanés FORXIGA Oracle BI - DAP [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>
149. EMA. Troubles cutanés INVOKANA Oracle BI - DAP [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>
150. Brailovski E, Kim RB, Juurlink D. Rosuvastatin Myotoxicity After Starting Canagliflozin Treatment: A Case Report. *Ann Intern Med*. 6 oct 2020;173(7):585-7.
151. EMA. Troubles musculaires JARDIANCE Oracle BI - DAP [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>
152. Farouji A, Battah A, Hellou R, Ahmad A, Farouji I. Unique Presentation of Asymptomatic Bacteriuria, Vertebral Osteomyelitis, and Iliopsoas Abscess Due to Klebsiella pneumonia in a 73-Year-Old Man with Type 2 Diabetes Mellitus on Empagliflozin. *Am J Case Rep*. 19 juill 2024;25:e943874.
153. EMA. Nombre de déclarations FORXIGA Oracle BI - DAP [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>
154. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Nombre de déclaration FORXIGA Public Dashboard - FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard | Feuille - Qlik Sense [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>

155. EMA. Nombre de déclaration JARDIANCE Oracle BI - DAP [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>
156. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Nombre de déclaration JARDIANCE Public Dashboard - FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard | Feuille - Qlik Sense [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>
157. EMA. Nombre de déclaration INVOKANA Oracle BI - DAP [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>
158. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Nombre de déclaration INVOKANA Public Dashboard - FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard | Feuille - Qlik Sense [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>
159. Shiba T, Ishii S, Okamura T, Mitsuyoshi R, Pfarr E, Koiwai K. Efficacy and safety of empagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A sub-analysis by body mass index and age of pooled data from three clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract.* sept 2017;131:169-78.
160. Johnsson K, Johnsson E, Mansfield TA, Yavin Y, Ptaszynska A, Parikh SJ. Osmotic diuresis with SGLT2 inhibition: analysis of events related to volume reduction in dapagliflozin clinical trials. *Postgrad Med.* mai 2016;128(4):346-55.
161. Chua SK, Chen JJ, Huang PS, Chiu FC, Wang YC, Hwang JJ, et al. Age-dependent effects of SGLT2 inhibitors on stroke risk in geriatric patients with diabetes and atrial fibrillation. *Cardiovasc Diabetol.* 22 janv 2025;24(1):27.
162. Custódio JSJ, Roriz-Filho J, Cavalcanti CAJ, Martins A, Salles JEN. Use of SGLT2 Inhibitors in Older Adults: Scientific Evidence and Practical Aspects. *Drugs Aging.* juin 2020;37(6):399-409.
163. Swanner AA, Hawley CE, Li K, Triantafylidis LK, Li J, Paik JM. Medication Optimization for New Initiators of Empagliflozin for Diabetic Kidney Disease. *Clin Diabetes.* 2022;40(2):158-67.
164. Gourdy P. An update on the safety profile of SGLT2 inhibitors. *Med Mal Metab.* 2019;13(Service de diabétologie, maladies métaboliques et nutrition Hôpital Rangueil 1 avenue Jean Poulhès TSA, Toulouse cedex 9, France):S31-9.
165. Qian Z, Song J, Jones A, Tao B, Xiao B, Labban M, et al. SGLT2 Inhibitor and Urinary Tract Infection in Men at Risk for Voiding Dysfunction: A VigiBase Analysis. *Urol Pract.* janv 2025;12(1):131-7.
166. Chen CY, Huang SS, Ou SM, Ho Y, Chen TH, Lee KH, et al. Excessive Initial Renal Function Decline Following Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Treatment Predicts Major Adverse Cardiorenal Outcomes. *Mayo Clin Proc.* févr 2025;100(2):204-19.
167. Omer AAA, Kusuma IY, Csupor D, Doró P. Outcomes of pharmacist-led patient education on oral anticoagulant therapy: A scoping review. *Res Social Adm Pharm.* juin 2025;21(6):463-79.
168. ANSM [Internet]. [cité 13 janv 2025]. Information de sécurité - Gliflozines (dapagliflozine et empagl. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/forxiga-r-10-mg-dapagliflozine-xigduo-r-dapagliflozine-metformine-recommandations-pour-prevenir-les-risques-dacidocetose-diabetique-et-de-gangrene-de-fournier-fasciite-necrosante-perineale>
169. Abdelgyed E. The Polycythemia Caused by Concomitant Use of Testosterone Replacement Therapy and Empagliflozin. *Endocr Pract.* 2021;27(6):S33.
170. Bnaya A, Itzkowitz E, Atrash J, Abu-Alfeilat M, Shavit L. Acute interstitial nephritis related to empagliflozin. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(SUPPL 3):iii900.
171. To D, Bradshaw S, Lipson J. Case Report of Empagliflozin-Induced Cutaneous Polyarteritis Nodosa. *J Cutan Med Surg.* oct 2018;22(5):516-8.
172. Patel KM, Pikas E, George T. Drug-Induced Necrotizing Pancreatitis With a Focus on Canagliflozin. *Am J Ther.* août 2017;24(4):e496.

ANNEXES

Annexe 1 : L'échelle CLEO

1. IMPACT CLINIQUE (CL)

Score	Impact	Définition: L'impact clinique est évalué selon le scénario prévu le plus probable, et non pas le pire/meilleur scénario
-1C	Nuisible	L'IP peut conduire à des résultats défavorables concernant l'état clinique, la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse et/ou la qualité de vie du patient.
0C	Nul	L'IP n'a pas d'influence sur le patient concernant l'état clinique, la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse et/ou la qualité de vie du patient.
1C	Mineur	L'IP peut améliorer la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse, et/ou la qualité de vie OU l'IP peut empêcher un dommage qui ne requiert pas de surveillance/traitement
2C	Moyen	L'IP peut empêcher un dommage qui requiert une surveillance accrue ou un traitement, mais n'entraîne pas ou n'allonge pas un séjour hospitalier du patient.
3C	Majeur	L'IP peut empêcher un dommage qui entraîne ou allonge un séjour hospitalier OU entraîne une incapacité permanente ou un handicap.
4C	Vital	L'IP peut empêcher un accident qui entraîne potentiellement un soin intensif ou le décès du patient.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact clinique.

2. IMPACT ECONOMIQUE (E)

Score	Impact	Définition
-1E	Augmentation du coût	L'IP augmente le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
0E	Pas de changement	L'IP ne modifie pas le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
1E	Réduction du coût	L'IP économise le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact économique.

3. IMPACT ORGANISATIONNEL (O)

Score	Impact	Définition
-1O	Défavorable	L'IP diminue la qualité du processus des soins.
0O	Nul	L'IP ne change pas la qualité du processus des soins.
1O	Favorable	L'IP augmente la qualité du processus des soins.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact organisationnel.

Annexe 2 : Fiche d'intervention pharmaceutique selon la Société Française de Pharmacie Clinique

FICHE D'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE

DATE : / / N° FICHE :

N° CENTRE :

IDENTITE PATIENT :

Nom :

Prénom :

Age : ans / Poids : Kg

Sexe : ☐ M ☐ F

1- PROBLEME (1 choix) :

- 1 ☐ Non conformité aux référentiels / contre-indication
- 2 ☐ Indication non traitée
- 3 ☐ Sous-dosage
- 4 ☐ Surdosage
- 5 ☐ Médicament non indiqué
- 6 ☐ Interaction
 - ☐ A prendre en compte
 - ☐ Précaution d'emploi
 - ☐ Association déconseillée
 - ☐ Association contre-indiquée
 - ☐ Publiée (= hors GTIAM de l'AFSSAPS)
- 7 ☐ Effet indésirable
- 8 ☐ Voie/administration inappropriée
- 9 ☐ Traitement non reçu
- 10 ☐ Monitoring à suivre

2- INTERVENTION (1 choix) :

- 1 ☐ Ajout (prescription nouvelle)
- 2 ☐ Arrêt
- 3 ☐ Substitution/Echange
- 4 ☐ Choix de la voie d'administration
- 5 ☐ Suivi thérapeutique
- 6 ☐ Optimisation modalités d'administration
- 7 ☐ Adaptation posologique

SERVICE D'HOSPITALISATION :

- ☐ Psychiatrie
- ☐ Séjour Court (MCO)
- ☐ Séjour Long
- ☐ Soins de Suite et Réadaptation

DCI MEDICAMENT :

3- FAMILLE MEDICAMENT (ATC) :

- ☐ A Voie digestives /Métabolisme
- ☐ B Sang /Organes hématopoïétiques
- ☐ C Système cardiovasculaire
- ☐ D Médicaments dermatologiques
- ☐ G Système génito-urinaire/Hormones Sex.
- ☐ H Hormones systémiques
- ☐ J Anti-infectieux systémiques
- ☐ L Antinéoplasiques/Immunomodulateurs
- ☐ M Muscle et squelette
- ☐ N Système nerveux
- ☐ P Antiparasitaires, insecticides
- ☐ R Système respiratoire
- ☐ S Organes sensoriels
- ☐ V Divers

4- DEVENIR DE L'INTERVENTION :

- ☐ Acceptée
- ☐ Non acceptée
- ☐ Non renseigné

Annexe 3 : Résultats de la revue de littérature selon le niveau de preuve scientifique

I. Niveau de preuve 1 : Preuve scientifique établie

Auteurs, Pays, Date	Objectifs	Type d'étude et population étudiée	Résultats	Hypothèses
Okada K, Hoshide S, Kato M, et al. Japon, 2021 (117)	Évaluer l' efficacité et sécurité de l'empagliflozine	- Étude multicentrique, en double aveugle, randomisée - Durée 12 semaines - Patients âgés ≥ 75 ans - N = 44	<u>Variation significative entre les semaines 1 et 12 :</u> - Variation de la PAS et PAD : - o PAS nocturne : - 4,2 mmHg - o PAS sur 24 h : - 8,7 mmHg - o PAD sur 24 h : - 2,9 mmHg - o PAS diurne : - 10,8 mmHg - o PAD diurne : - 3,3 mmHg - o PAD nocturne : - 2 mmHg - Réduction du poids : - 1,5 kg - Réduction du DFG : - 3,7 mL/min	- Il convient de prêter attention au taux de réduction de la pression artérielle des patients âgés : une réduction excessive doit être évitée
Matthaei S, Bowering K, Rohwedder K, et al. États-unis, 2015 (108)	Évaluer l' efficacité et la sécurité de la dapagliflozine chez les patients atteints de DT2 insuffisamment contrôlé par la metformine et la sulfonylurée	- Étude de phase 3b internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle contrôlée par placebo - Durée 24 semaines - N = 218 patients - o 109 ont reçu placebo ou dapagliflozine 10 mg/jour	<u>Variation significative entre les semaines 1 et 24, dapagliflozine vs placebo :</u> - Réduction de l'HbA_{1c} : - 0,86 % vs - 0,17 % - Réduction de la glycémie à jeun : - 1,90 mmol/L vs - 0,04 mmol/L - Réduction du poids corporel : - 2,7 kg vs - 0,6 kg - Réduction de la PAS : - 4,0 mmHg vs - 0,3 mmHg <u>EI mentionnés dapagliflozine vs placebo :</u> - Hypoglycémie : 12,8 % vs 3,7 % (P = 0,024) - Infection génitale : 5,5 % vs 0 % (P = 0,029), traités par antibiotiques et survenus dans les 12 premières semaines - Cancer de la vessie : diagnostiqué chez une patiente sous dapagliflozine, 6 mois après le début du traitement - Perturbation du bilan hépatique de façon non significative (bilirubine augmentée) - Perturbation du bilan lipidique - Hypotension orthostatique : survenu chez 1 patient sous dapagliflozine <u>Cause d'arrêt du traitement :</u> Somnolence, réaction cutanée, carcinome à cellules rénales et survenue de BPCO	- Le risque d'hypoglycémie peut augmenter lorsque la gliflozine est associée à des traitements connus pour provoquer une hypoglycémie, tels que les sulfonylurées et l'insuline - Dans la pratique clinique, lors de l'utilisation de la dapagliflozine chez des patients déjà sous traitement de fond par sulfonylurée, l'arrêt ou la diminution de la sulfonylurée doit être envisagé chez les patients à risque
Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, et al. États-Unis, 2016 (139)	Effets de la canagliflozine sur la DMO et les marqueurs	- Essai clinique de phase III, randomisé, contrôlé par placebo - Durée 104 semaines	<u>Variations significatives par rapport au placebo :</u> - Réduction de la DMO de la hanche : - o 100 mg : - 0,9 % - o 300 mg : - 1,2 % - Réduction du poids corporel :	- Une diminution du tissu adipeux entraîne une baisse de l'activité de l'aromatase,

	biochimiques de la résorption osseuse	- N = 714, ont reçu canagliflozine 100 mg, 300 mg ou un placebo	- o 100 mg : - 2,7 kg - o 300 mg : - 3,5 kg - Réduction du taux sérique d'estradiol : - o Semaine 26 : 100 mg : - 4,4 % et 300 mg : - 13,7 % - o Semaine 52 : 100 mg : - 14,2 % et 300 mg : - 21,0 % - Augmentation du marqueur de résorption osseuse (β-CTX) : - o Semaine 26 : 100 mg : + 17,1 % et 300 mg : + 24,9 % - o Semaine 52 : 100 mg : + 10,3 % et 300 mg : + 22,0 % - Augmentation du marqueur de formation osseuse (ostéocalcine) : - o Semaine 26 : 100 mg : + 3,2 % et 300 mg : + 4,3 % - o Semaine 52 : 100 mg : + 9,4 % et 300 mg : + 10,1 %	- réduisant ainsi la production d'estradiol et augmentant le renouvellement osseux - La réduction de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche et du taux sérique de β-CTX observée sous canagliflozine était associée à une perte de poids
Cefalu WT, Leiter LA, De Bruin TWA, et al. Canada, 2015 (114)	Évaluer l' efficacité et l'innocuité de la dapagliflozine par rapport au placebo	- Étude de phase III multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo - Durée 52 semaines - N = 922, dont - o Placebo : N = 459 (N = 196 ≥ 65 ans) - o Dapagliflozine : N = 455 (N = 192 ≥ 65 ans) - Répartition des résultats par tranche d'âge	<u>Variations significatives :</u> - Réduction de l'HbA_{1c} : Plus l'HbA_{1c} initiale était élevée (≥ 8 %), plus la réduction à la semaine 52 était forte - Réduction de la PAS et PAD, par rapport au placebo : - o PAS à la semaine 24 : - 1,95 mmHg avec une réduction maintenue à la semaine 52 : - 3,58 mmHg - o PAD à 24 et 52 semaines : - 1,7 mmHg (Non significatif) - Réduction du poids, dapagliflozine vs placebo : - o Semaine 24 : - 2,56 % vs 0,30 % - o Semaine 52 : - 2,89 % vs - 0,29 % - o Si l'IMC > 27 kg/m², une perte de poids > 5 % a été observée : 16,5 % vs 4,0 % maintenue à la semaine 52 : 15,8 % vs 6,8 % - Réduction de la glycémie, dapagliflozine vs placebo : - o Semaine 24 : - 0,57 vs 0,35 mmol/L - o Semaine 52 : - 0,96 vs - 0,01 mmol/L - Réduction de la dose d'insuline, dapagliflozine vs placebo : - o Semaine 24 : 5,1 UI/j vs 1 UI/j - o Semaine 52 : 10,7 UI/j vs 4,7 1 UI/j - o À 24 semaines, la proportion de patients souffrant d'hypoglycémie était significativement plus élevée pour les utilisateurs d'insuline (35,7 % vs 14,0 %). - Arrêt du traitement : 16,5 % vs 12,1 % - EI graves (15,5 % vs 11,1 %) : infections génitales, perturbations cardiaques, insuffisances rénales, hypotensions, déshydratations, hypovolémies	- La proportion de patients présentant un ou plusieurs EI grave était plus élevée avec la dapagliflozine par rapport au placebo chez les patients ≥ 65 ans

Bode B, Stenlöf K, Harris S, et al. États-Unis, 2015 (112)	Évaluer l'efficacité et sécurité de la canagliflozine	Essai clinique de phase III sur 104 semaines, contrôlé par placebo N = 714 dont : ○ 237 ont reçu un placebo ○ 241 ont reçu de la canagliflozine 100 mg ○ 236 ont reçu de la canagliflozine 300 mg	- Réduction de la pression artérielle : ✓ Canagliflozine 100 mg : ○ PAS : - 5,8 (- 8,0 ; - 3,5) mmHg ○ PAD : - 1,5 (- 2,8 ; - 0,2) mmHg ✓ Canagliflozine 300 mg : ○ PAS : - 7,5 (- 9,8 ; - 5,2) mmHg ○ PAD : - 2,6 (- 3,9 ; - 1,3) mmHg - Réduction du poids : Une plus grande proportion de patients a obtenu une réduction du poids corporel ≥ 5 % avec la canagliflozine 100 et 300 mg qu'avec le placebo : 27,8 ; 33,1 et 10,5 % respectivement - <u>El mentionnés avec la canagliflozine :</u> ○ 27 déplétions volémiques ○ 51 liées à la diurèse osmotique comprenant soif, polyurie, pollakiuries signalées durant les 26 premières semaines ○ 68 infections génitales ○ 74 infections urinaires ○ 35 arrêts de traitements ○ Hypoglycémie majorée chez les patients prenant des glinides, insuline ou SHG ○ Majoration du risque de fractures sous canagliflozine 300 mg mais non significative	/
---	---	--	---	----------

II. Niveau de preuve 2 : Présomption scientifique

Auteurs, Pays, Date	Objectifs	Type d'étude et population étudiée	Résultats	Hypothèses
Güdemann LM, Young KG, Thomas NJM, et al. Royaume unis, 2024 (102)	Évaluer l' efficacité et la sécurité des iSGLT2	- Étude de cohorte rétrospective chez une population britannique - Durée 3 ans - N = 43 853 EI chez les adultes de 70 ans et plus, dont N = 10 419 concernaient les iSGLT2 - Répartition des résultats selon la tranche d'âge	- Infection génitale : EI le plus fréquent chez les personnes âgées avec une incidence plus élevée à l'initiation RR = 2,16 (IC à 95 % : 1,77 - 2,63) - Acidose diabétique : EI rare mais plus fréquent chez les patients ≥ 70 ans (RR = 3,82) - Efficacité glycémique : La réduction de l'HbA_{1c} diminue avec l'âge - Réduction de poids - 4,1 kg [IC 95 % : - 4,2 ; - 4,0] pour les patients ayant ≥ 70 ans	- Utilisation prudente des iSGLT2 chez les personnes âgées - Leur efficacité pour réduire la glycémie est meilleure avant 70 ans - Après 70 ans, ce bénéfice diminue, probablement à cause d'une fonction rénale plus faible, qui réduit leur effet.
Zang J, Liang J, Zhang X, et al. Chine, 2024 (132)	Comparer le risque de lésions rénales aiguës post-contraste (PC-AKI) chez les patients atteints de DT2	- Étude de cohorte prospective monocentrique - Durée 2 ans - Répartition des résultats selon la tranche d'âge - N = 306 - o 149 patients exposés dont 11 ont développés une PC-AKI - o 157 patients non exposés dont 5 ont développés une PC-AKI	- Dapagliflozine était la plus prescrite (97,1 %) - Un taux significativement plus élevé de PC-AKI a été observé chez les patients ayant récemment initié un traitement par gliflozine (20,5 %), comparé aux autres utilisateurs (3,4 %, p = 0,018) - Diminution significative du DFG : - 2,5 ± 1,2 mL/min pour le groupe exposé vs 2,3 ± 1,0 mL/min pour le groupe non exposé (P = 0,02) - Le groupe iSGLT2 présentait un risque plus élevé de développer une PC-AKI (OR : 4,5 [IC à 95 % : 1,0- 20,2] ; P = 0,047)	- Les produits de contraste iodés, non réabsorbés après filtration glomérulaire, s'accumulent dans les tubules, augmentant leur concentration et leur viscosité. Cela ralentit le flux urinaire et peut entraîner une obstruction. L'inhibition du SGLT2 aggrave ces effets en perturbant la dynamique tubulaire et l'hémodynamique rénale. Une exposition prolongée peut induire des lésions tubulaires, telles que vacuolisation, apoptose, dysfonction mitochondriale et altération de l'oxygénation tissulaire
Lewellyan CM, Spoutz P, Schaefer M, et al. États-unis, 2022 (120)	Évaluer les événements à risques de déplétion volémique chez les patients prenant des iSGLT2	- Étude de cohorte rétrospective - Durée 6 ans - Répartition des résultats selon la tranche d'âge	- Le risque déplétion volémique au cours des périodes de traitement : - o De 1 à 14 jours (RR = 2,27, IC à 95 % : 2,04 - 2,53) - o De 15 à 28 jours (RR = 1,84, IC à 95 % : 1,62 - 2,10) - o De 28 jours et plus (RR = 1,61, IC à 95 % : 1,48 - 1,76)	- Les cliniciens doivent informer leurs patients des risques de déplétion volémique, en insistant sur l'importance de reconnaître les signes et symptômes au cours des 14 premiers jours de traitement concomitant, période durant laquelle le risque est le plus élevé

			- <u>Profil patient plus à risque</u> : - o Âge > 70 ans (RR = 3,76, IC à 95 % : 2,75 - 5,15) - o DFG < 30 mL/min (RR = 37,08, IC à 95 % : 32,56 - 42,23) - o Prise des diurétiques	- Les cliniciens doivent accorder une attention particulière aux patients âgés et aux patients dont la fonction rénale est mauvaise et déclinante
Horii T, Oikawa Y, Kunisada N, et al. Japon, 2021 (131)	Étudier les différents facteurs liés au risque d'événements d'IRA dans le DT2 chez des patients traités par iSGLT2	- Étude de cohorte rétrospective chez des patients japonais - Durée 1 an - Répartition des résultats selon la tranche d'âge	- <u>Profil patient plus à risque</u> : - o Hommes (1,43 fois) - o Âge ≥ 65 ans (1,58 fois) - o IMC < 25 kg/m² (1,41 fois) - o HbA_{1c} < 7 % - o Utilisateurs de diurétiques (2,80) - o Déshydratation - o Comorbidités : IC (1,71 fois), AVC (1,78 fois), IRC sévère - o Incidence la plus élevée au cours des 30 premiers jours	- L'IRA résultant de l'utilisation des iSGLT2 a été attribuée à une population de patients à haut risque plutôt qu'à la néphrotoxicité des gliflozines - L'utilisation concomitante de diurétique provoque une déshydratation excessive et peut provoquer non seulement une IRA, mais aussi une baisse excessive de la pression artérielle et le développement d'un infarctus cérébral
Tumminia A, Graziano M, Vinciguerra F, et al. Italie, 2021 (118)	Évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance rénale des iSGLT2	- Étude de cohorte observationnelle, longitudinale et rétrospective - Durée 3 ans - Répartition des résultats selon la tranche d'âge (> 65 ans ou > 75 ans)	- Chaque année de traitement par iSGLT2 a été associée à : - o Une perte d'IMC moyenne de 0,71 kg/m² (IC à 95 % 0,60 ; 0,82 ; p < 0,01), correspondant à une diminution moyenne du poids corporel de 1,9 kg - o Diminution moyenne de l'HbA_{1c} de 0,34 % (IC à 95 % : 0,26 ; 0,41 ; p < 0,01) - o Diminution des besoins en insuline - <u>Cause d'arrêt de traitement</u> : - o Uniquement dans le groupe de patients > 70 ans - o Baisse persistante du DFG (4,4 %) - o Hypotension orthostatique (1,7 %)	- Importance d'éduquer les patients traités par iSGLT2 pour identifier tout signe possible de déplétion volémique afin d'éviter les hypotensions orthostatiques et prévenir le risque de chute
Horii T, Oikawa Y, Kunisada N, et al. Japon, 2020 (111)	Identifier les facteurs cliniques associés à un risque accru d'hypoglycémie chez les patients japonais	- Étude de cohorte rétrospective - Durée 5 ans - Répartition des résultats selon la tranche d'âge	- L'utilisation d'inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, d'insuline (HR = 4,87) et de sulfonylurées	- Lors de la prescription iSGLT2, une réduction des doses d'insuline et/ou de sécrétagogues de l'insuline est nécessaire

	atteints de DT2 et traités par des iSGLT2		(HR = 2,18) était associée à un risque significatif d'hypoglycémie - Profil patient plus à risque : - o Âge ≥ 65 ans (HR = 1,49, IC à 95 % 1,32 à 1,68) - o IMC < 25 kg/m² (HR = 1,98) - o Hommes (HR 0,73 ; IC à 95 % 0,54 à 0,98) - o DFG < 30 mL/min (HR = 4,78, IC à 95 % 1,73 à 13,2) - La durée moyenne de survenue des hypoglycémies était de 176,2 $\pm$ 101,0 jours, avec une incidence plus élevée au cours des 30 premiers jours	- Les patients doivent être en mesure de reconnaître les signes d'hypoglycémie et de savoir comment réagir de manière appropriée - Certains facteurs, tels que la résistance à l'insuline, la capacité de sécrétion pancréatique et le contrôle hépatique de la glycémie varient selon le sexe, ce qui pourrait expliquer une susceptibilité accrue aux hypoglycémies chez les hommes - Chez les patients atteints d'IRC avancée, le risque d'hypoglycémie est augmenté en raison d'une diminution de la néoglucogénèse et de la clairance de l'insuline
--	---	--	---	--

III. Niveau de preuve 3 : Faible niveau de preuve scientifique

Auteurs, Pays, Année	Objectifs	Type d'étude et population étudiée	Résultats	Hypothèses
Lunati ME, Cimino V, Gandolfi A, et al. Italie, 2022 (110)	Évaluer l' efficacité et la sécurité des iSGLT2 chez les patients âgés	- Étude prospective, longitudinale et observationnelle - Durée 1 an - Âge ≥ 70 ans - N = 739 dont N = 120 avaient un âge > 80 ans	- Réduction de l'HbA_{1c} : - o De $7,8 \pm 1,1$ à $7,1 \pm 0,8$ % au 12^{ème} mois ($\Delta = -0,7$ %, $p < 0,001$) - o 52,4 % des patients ont atteints une valeur < 7 % au 12^{ème} mois - Réduction de l'IMC : - o $29,2 \pm 4,7$ à $28,1 \pm 4,5$ mg/m² au 12^{ème} mois ($\Delta = -1,1$ kg/m², $p < 0,001$) - Réduction des doses des traitements anti-diabétiques après 12 mois : - o Insuline rapide de 20 % à 16,4 % - o Insuline basale de 35 % à 30,6 % - o SHG/glinides de 6,2 % à 3,5 % - EI : - o Déplétion volémique : Survenue chez 11 % des patients durant les 6 premiers mois - o Une baisse persistante du DFG : a causé un arrêt de traitement chez 0,8 %	- Une gestion rigoureuse des médicaments antihypertenseurs, en particulier chez les patients de plus de 75 ans, pourrait contribuer à réduire le risque de ces EI

			des patients à 6 mois et 12,5 % des patients à 12 mois ○ Mauvaise tolérance : 20,8 % (nausées, une diurèse excessive, un manque d'appétit) ○ Inefficacité du traitement perçue ○ Événements cardiovasculaires : 3,6 % (IDM ou apparition d'un angor) - <u>Profil à risque d'arrêt des iSGLT2 :</u> ○ Âge > 80 ans (19,1 % (plus de 70 ans) vs 35 % (plus de 80 ans), p = 0,005) ○ IMC plus faible ○ HbA_{1c} plus élevée au départ ○ Fonction rénale altérée ○ 23,5 % ont arrêté le traitement pour cause d'EI	
Inagaki N, Nangaku M, Sakata Y, et al. Japan, 2022 (103)	Évaluer la sécurité et l'efficacité de la canagliflozine chez une population japonaise atteinte de DT2	- Étude observationnelle, rétrospective, multicentrique post-commercialisation SAPHIRE - Durée 2 ans - N = 7104, dont ○ 25,6 % des patients étaient âgés de 65-75 ans ○ 9,1 % étaient âgés de plus de 75 ans - Répartition des résultats selon la tranche d'âge	- <u>EI :</u> ○ 8,8 % ont arrêté le traitement pour cause d'EI ○ 1836 EI signalés dont 268 ont été considérés comme graves ○ Déplétion volémique : 170 EI dont, 21 infarctus cérébraux, 11 qui ont entraîné des séquelles et 3 décès ○ Hypoglycémies : 34 cas rapportés, graves chez 4 patients ○ Infections urinaires : 145 dont, 12 cas graves entraînant pyélonéphrite et prostatite ○ Augmentation des corps cétoniques : Survenue chez 68 patients dont, 6 ont signalé une acidose ○ Effets cardiovasculaires : survenus chez 200 patients dont, 79 infarctus cérébraux et 32 infarctus du myocarde ○ IRA : Survenue chez 4 patients ○ Diminution anormale du poids : Survenue chez 16 patients dont, un patient avec un IMC < 18,5 kg/m²	- Lors de la prescription de canagliflozine à des patients présentant les caractéristiques présentés, les médecins doivent surveiller les patients âgés de manière plus attentive

			○ Troubles du métabolisme osseux : Signalés chez 10 patients dont 7 fractures osseuses ○ Autres : troubles hépatiques, troubles gastro-intestinaux, troubles cutanés, tumeurs, amputations, malaises, étourdissements ○ Durées d'apparition variables ○ Tous les EI étaient significativement plus marqués chez les patients ≥ 65 ans - <u>Profil patient à risque d'infection urinaire</u> : ○ Antécédents d'infection urinaire ou génitale ○ IMC $\geq 30,0$ à $< 35,0$ kg/m² et $\geq 35,0$ kg/m² ○ Âge ≥ 75 ans ○ Sexe féminin ○ DFG < 60 mL/min ○ Antécédent de DT2 depuis plus de 5 ans ○ Dyslipidémie concomitante - <u>Profil patient à risque de déplétion volémique</u> : ○ Âge ≥ 75 ans ○ DFG < 60 mL/min ○ Antécédent de DT2 depuis plus de 15 ans ○ Antécédents ou présence de maladie cardio-vasculaire/cérébrovasculaire, d'IC, de néphropathie, de rétinopathie ou d'hypertension ○ Traitement concomitant par un médicament antihypertenseur	
Marques LPJ, Mendonça NA, Müller L, et al. Brésil, 2020 (122)	Comparer le taux d' infection urinaire et génitale chez les patients sous iSGLT2	- Étude cas-témoins prospective réalisée chez des femmes âgées atteinte de DT2 - Groupe 1 : Patiente avec iSGLT2 : N = 51 - Groupe 2 : Patiente sans iSGLT2 : N = 59	- 19 infections génitales : ○ Délai d'apparition : 18 à 44 (28,73 $\pm$ 8,41) jours (P = 0,03) et est apparue tôt (P = 0,0001) après le début du traitement par iSGLT2 ○ 11 arrêts dans le groupe 1 pour cause d'infections génitales	- La glucosurie secondaire au iSGLT2 augmente les taux de glucose sur les tissus vulvo-vaginaux après la miction - Lors de l'initiation du traitement par iSGLT2, les patients doivent être informés de la nécessité de surveiller les symptômes spécifiques d'infections génitales et

			- 9 infections urinaires : - o Délai d'apparition : 25 à 41 (33,11 ± 5,68) jours et sont apparues plus tôt (P = 0,0002) - o Escherichia coli était responsable de 100 % des infections urinaires - o Une BSA a été détectée chez 15 patients dans les cultures d'urine au troisième mois, au sixième mois et au douzième mois (P = 0,03)	urinaires, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'infections récurrentes
Goda M, Yamakura T, Sasaki K, et al. Japon, 2018 (113)	Évaluer la sécurité et l'efficacité de la canagliflozine chez les patients japonais âgés de 65 ans ou plus atteints de DT2	- Étude observationnelle prospective - Durée d'un an - N = 1291, dont - o 65,9 % étaient âgés de plus de 65-75 ans - o 34,1 % étaient âgés de plus de 75 ans	- EI : - o Hypoglycémie : chez 5 patients recevant de façon concomitante de l'insuline, des sulfonylurées et/ou des glinides - o Déplétion volémique : chez 10 patients, avec un délai moyen d'apparition de 24 jours - o Infections génitales : chez 9 patients, dont 8 femmes ; parmi elles, 3 avaient des antécédents - o Infections urinaires : chez 11 patients, dont 4 avaient des antécédents - o Affections cutanées : chez 26 patients (prurit, eczéma, éruptions cutanées, alopecie, dermatite, érythème généralisé, éruption maculaire) avec un délai d'apparition de 63 jours - o Anomalies de la fonction hépatique chez 3 patients et anomalies rénales chez 4 patients, dont un cas grave avec néphropathie diabétique - o Perte de poids d'environ 3 kg, chez 3 patients - o Effets cardiovasculaires graves : chez 9 patients : 3 infarctus cérébraux, 2 angines instables, 1 infarctus du myocarde, 1 accident ischémique transitoire, 1 syndrome coronarien aigu et 1 sténose cérébrovasculaire, dont 4 avaient des antécédents de maladies cardiaques ou cérébrales	- Une vigilance accrue est requise pour prévenir l'hypoglycémie, notamment chez les patients âgés, chez qui les épisodes sévères sont plus fréquents. L'hypoglycémie peut entraîner un dysfonctionnement cognitif et augmenter le risque de fracture dans cette population. Il est également essentiel de mettre en place des mesures préventives contre la déshydratation, chez les sujets âgés, qui y sont plus vulnérables

IV. Niveau de preuve 4 : Faible niveau de preuve scientifique

1) Études rétrospectives

Auteurs, Pays, Année	Objectifs	Type d'étude et population étudiée	Résultats	Hypothèses
Kong J, Park S, Kim TH, et al. Corée du sud, 2025 (137)	Évaluer les EI de type sarcopénie associée à la prise des antidiabétiques dont, les iSGLT2	- Étude rétrospective de la base Vigibase - Durée 35 ans - N = 508 - Répartition des résultats selon la tranche d'âge	Les iSGLT2 ont montré l'association la plus élevée (ROR, 2,49 [IC à 95 %, 1,93-3,22]) mais non significative chez les > 65 ans - 70,87 % des cas ont été signalés en Amérique du Nord, suivi de l'Europe avec 20,47 % - Association similaire entre les sexes, mais légèrement plus forte chez les femmes (RR 1,4 vs 1,18)	- Le diabète lui-même étant un FDR de sarcopénie, il est possible que la sarcopénie observée chez les personnes prenant des médicaments antidiabétiques ne soit pas attribuable uniquement au médicament lui-même
Lee DH, Oh JH, Jeon HJ, et al. Corée du sud, 2024 (109)	Évaluer l' efficacité et la sécurité de l'empagliflozine et dapagliflozine en pratique clinique	- Étude rétrospective - Durée 4 ans - N = 596 (dont 57 > 75 ans) - Répartition des résultats selon la tranche d'âge (< ou > 75 ans)	- Réduction du poids : - o 74 ± 15 kg à l'inclusion, 71 ± 15 kg à 6 mois (P < 0,01) - Réduction de la glycémie à jeun : - o 165 ± 53 vs 143 ± 47 mg/dL à 36 mois (P < 0,01). - o Les patients atteints de DT2 déjà traités par trois antidiabétiques présentaient une incidence d'hypoglycémie significativement (P < 0,001) plus élevée que les patients prenant seulement deux antidiabétiques - Réduction de l'HbA_{1c} : - o 8,8 ± 1,1 % vs 8,0 ± 1,3 % à 36 mois (P < 0,01) - La fréquence des EI et des arrêts de traitements étaient supérieurs chez ceux > 75 ans, comparé à ceux < 75 ans (31 % vs 21 %) et des arrêts de traitement (52 % vs 33 %) (P < 0,001) - <u>Cause d'arrêts du traitement</u> : contrôle glycémique insuffisant, perte de poids excessive, hypoglycémie, infection génito-urinaire	- L'hypoglycémie était l'EI le plus courant en raison de l'ajout du iSGLT2 à leur schéma thérapeutique existant, composé de 3 antidiabétiques ou plus ou d'insuline seule - Une surveillance plus rigoureuse des EI chez les patients âgés > 75 ans est nécessaire - Les médecins doivent élaborer un schéma thérapeutique individualisé afin d'optimiser les bénéfices des iSGLT2

Vallabhajosyula S, Master V, Gurell MN et al. États-unis, 2023 (104)	Évaluer le risque de survenue d'acidose diabétique chez les utilisateurs des iSGLT2	- Étude observationnelle, rétrospective sur la base FAERS - Durée 9 ans - Répartition des résultats selon la tranche d'âge	- 90,1 % des acidoses diabétiques concernent les iSGLT2 - <u>Profil des déclarations</u> : - o 61,8 % des déclarations concernent l'empagliflozine - o Âge ≥ 65 ans (25,7 %) - <u>Conséquences cliniques</u> : - o 99 % d'hospitalisations et 2,4 % de décès	- Une augmentation des cas d'acidose diabétique euglycémique au cours des dernières années, ce qui est également cohérent avec l'augmentation des indications de prescription
Mascolo A, Rafaniello C, di Mauro G, et al. Italie, 2023 (142)	Évaluer le risque de chutes et de fractures chez les utilisateurs des iSGLT2	- Étude rétrospective sur la base EudraVigilance - Durée 7 ans - Répartition des résultats selon la tranche d'âge - N = 653 évènements, dont 333 chutes et 320 fractures	- <u>Chutes</u> : 56,84 % sont survenues en présence de facteurs favorisants, tels que : - o Co-prescription avec des médicaments cardiovasculaires : bêtabloquants, ARA II, IEC, anticoagulants, diurétiques et les alpha1-bloquants (52,68 %) - o Vertiges - o Hypotension - o Hypoglycémie - o Fibrillation auriculaire - o Coma diabétique - <u>Fractures</u> : Principalement fractures du pied et de la hanche - <u>Profil de déclaration</u> : - o Canagliflozine représente 36,9 % des cas - o Sexe féminin était associé à une probabilité de déclaration plus élevée que les hommes pour les chutes (RR = 1,72, p < 0,001) et pour les fractures (RR = 2,36, p < 0,001) - o Âge ≥ 65 ans : probabilité de déclaration plus élevée de chute (RR = 3,27, p < 0,001) et de fractures (RR = 1,88, p < 0,001) que ceux < 65 ans - <u>Conséquences cliniques</u> : - o 89,9 % graves, dont 47,6 % ont entraîné une hospitalisation prolongée et 2,9 % ont entraîné un décès	- L'augmentation de la diurèse peut entraîner une incontinence urinaire, un FDR indépendant de chute chez les personnes âgées, impactant leur qualité de vie - La prescription d'iSGLT2 associés à des diurétiques ou antihypertenseurs doit être faite avec prudence, à la dose minimale, surtout chez les patients âgés. Il est important de surveiller régulièrement l'état d'hydratation, la pression artérielle et les électrolytes - Les chutes et fractures chez les seniors résultent souvent de plusieurs facteurs combinés : maladies (musculo-squelettiques, cardiovasculaires, métaboliques, dégénératives) et traitements médicamenteux (cardio, psychotropes)

Stottlemyer BA, McDermott MC, Minogue MR, et al. États-unis, 2023 (136)	Évaluer la sécurité des antidiabétiques récemment commercialisés, dont les iSGLT2	- Étude rétrospective de la base FAERS - Durée 5 ans - N = 71437 dont N = 9744 âgés de plus de 70 ans	- <u>EI plus fréquents avec l'empagliflozine</u> : - o Augmentation de la glycémie RR = 1,19 (1,11-1,27) - o Apparition de vertiges RR = 1,28 (1,18-1,38) - o Apparition des nausées RR = 1,32 (1,22-1,42) - <u>EI plus fréquents avec la dapagliflozine</u> : - o Perte de poids plus marquée, mais il s'agit d'un résultat non significatif RR = 1,074 (0,996 ; 1,16) - <u>EI plus fréquents avec la canagliflozine</u> : - o IRA : RR = 3,42 (3,18-3,71) - o Ostéomyélite : RR = 42,2 (34,2-26,5) - o Amputation d'un orteil : RR = 22,7 (19,4-26,5) - o Infections fongiques urinaires ou génitales RR = 1,20 (1,13-1,29) - o Acidocétose diabétique RR = 1,12 (1,08-1,17)	- Comme la base FAERS repose sur des déclarations volontaires, il existe probablement un biais lié aux expériences personnelles des patients. Ce biais est visible, car il y a beaucoup plus de déclarations chez les 18-69 ans que chez les 70 ans et plus, peut-être parce que le système est plus facile à utiliser pour les adultes que pour les personnes âgées
Goldman A, Fishman B, Twig G, et al. Israël, 2023 (119)	Évaluer les déclarations d'EI liés au iSGLT2 chez les adultes < 75 ans et les personnes âgées > 75 ans	- Étude rétrospective de la base FAERS - Durée 7 ans - N = 24253 déclarations concernant les gliflozines dont 2339 avaient plus de 75 ans - Répartition des résultats selon la tranche d'âge	- <u>Profil de déclaration</u> : - o Hommes (54,7 %) - o Canagliflozine a eu le plus grand nombre de rapports (N = 10 872), suivi de l'empagliflozine (N = 8 112) et de la dapagliflozine (N = 5 099) - o Diurétiques de l'anse et les thiazidiques ont été plus fréquemment coadministrés chez les patients qui ont développé IRA, déshydratation, chutes et hypotension - o IEC et ARA II ont été plus fréquemment coadministrés chez les patients qui ont développé IRA, déshydratation, hypotension, syncope, hyperkaliémie, infections génito-urinaires et gangrène de Fournier - o Autres traitements antidiabétiques ont été plus fréquemment coadministrés chez les patients qui	- Le risque accru de la gangrène de Fournier est lié à l'incidence accrue des infections uro-génitales, qui, dans les cas les graves, peuvent pénétrer la muqueuse urétrale - Les iSGLT2, par leur effet diurétique, peuvent provoquer une déshydratation, surtout chez les personnes âgées ou traités par diurétiques/antihypertenseurs, augmentant le risque de chutes, syncopes et fractures - Prudence chez les patients fragiles

			ont développé acidose diabétique, déshydratation et hypoglycémie 69 % de déclarations sont issues de l'Amérique suivie de l'Europe 17 %	
Chen G, Li X, Cui Q, et al. États-unis, 2022 (133)	Évaluer la survenue de l'IRA chez des patients prenant des iSGLT2 seul ou en association	- Étude rétrospective de la FAERS - Durée 16 ans - Répartition des résultats selon la tranche d'âge	- N = 2483 <u>Profil de déclaration</u> : Canagliflozine : 1650 cas, RR = 3,70 (3,51-3,91) Âge > 65 ans (28,65 %) - iSGLT2 étaient prescrit contre le DT2 pour 71,41 % des patients 85 % des cas ont été signalés en Amérique du Nord - Délai médian d'apparition 72,0 jours, premier mois (32,29 %), deux premiers mois (45,56 %) <u>Conséquences cliniques</u> : - Le taux d'hospitalisation pour IRA associée au iSGLT2 était de 63,50 % - Taux de mortalité était le plus élevé avec la dapagliflozine 2,12 % - Les patients décédés étaient significativement plus âgés que ceux ayant survécu (P = 0,011)	L'âge avancé était un FDR significatif de décès : une IRA doit être surveillée chez les patients de plus de 65 ans sous iSGLT2
Zhao B, Shen J, Zhao J, et al. Chine, 2021 (141)	Identifier et de caractériser les EI liés aux fractures et associés aux iSGLT2	- Étude rétrospective de la base FAERS - Durée 15 ans - Répartition des résultats selon la tranche d'âge - N = 317 fractures identifiées sous iSGLT2	<u>Profil de déclaration</u> : Canagliflozine (51,1 %) Hommes (58,04 %) - Antécédent de DT2 (57,19 %) - Délai d'apparition : 150 jours écart interquartile 56-313 jours 61,83 % des cas étaient signalés en Amérique du nord suivi de l'Europe avec 17,04 % <u>Conséquences cliniques</u> : - Les fractures associées au iSGLT2 entraînent une hospitalisation chez 66,64 % des patients et le décès chez 9,38 % des patients	Les iSGLT2 pourraient perturber l'équilibre du calcium et du phosphore, augmentant ainsi le risque de fractures. En bloquant les transporteurs de sodium et de glucose, ils élèveraient le phosphore sanguin, ce qui stimulerait le FGF-23 et la parathormone, menant à une fragilisation osseuse
Chan YH, Chen SW, Chao TF, et al. Taiwan, 2021 (130)	Étudier l'impact de la baisse initiale du DFG chez les patients	Étude observationnelle, rétrospective, multicentrique	Réduction du DFG à l'initiation : 0 - 10 % : N = 3593 10 - 20 % : N = 2376 20 - 30 % : N = 999	Les iSGLT2 induisent une diminution aiguë réversible du DFG. En augmentant la diurèse osmotique, les iSGLT2 peuvent

	atteints de DT2 après un traitement par iSGLT2	- Durée 2 ans - N = 11769 - Répartition des résultats selon la tranche d'âge	- o > 30 % : N = 430 - o Le DFG est par la suite, resté stable à partir de 24 semaines chez les patients de toutes les catégories de baisse du DFG - <u>Profil de patients plus à risque d'une baisse de DFG :</u> - o Patients plus âgés - o IMC < 25 kg/m² - o Sexe féminin - o DFG < 60 mL/min - o Comorbidités : AVC - o Taux d'HbA_{1c} initial plus élevé - o Co-administration suivantes : bêtabloquants, ARA II, diurétiques de l'anse et insuline (P < 0,05) - <u>Conséquences cliniques :</u> Les patients avec une baisse initiale du DFG de plus de 30 % avaient un risque plus élevé de FA d'apparition récente, de MACE et de progression de la micro/macro albuminurie d'autant plus chez les patients ayant un DFG initial < 60 mL/min (p < 0,05)	entraîner une déshydratation et une perte urinaire de sodium, surtout chez les patients déjà sous diurétiques, dénutris, âgés, de faible poids ou en cas d'apport oral réduit ou d'hyperglycémie
Frent I, Bucsa C, Leucuta D, et al. Roumanie, 2021 (143)	Évaluer le risque de survenue de la pancréatite aigüe chez les patients prenant des iSGLT2	- Étude rétrospective de la base EudraVigilance - Durée 52 ans - N = 152 - Répartition des résultats selon la tranche d'âge	- <u>Profil de déclaration :</u> - o Âge > 65 ans (21,9 %) - o Canagliflozine (59,7 %) - o Co-prescription avec la metformine (40 %) - o Délai d'apparition variait de moins d'une semaine à plus de 24 mois - o Déclarations effectuées par un professionnels de santé (60 %) - o 84,7 % des déclarations, issues de l'Amérique du Nord - <u>Conséquences cliniques :</u> - o 36,6 % des patients ont développés une acidose diabétique - o 74,6 % d'hospitalisation prolongée, 10,9 % de danger de mort et 3,4 % de morts - o 34 % ont eu une réaction atténuée après l'arrêt de la gliflozine	- Mécanisme de survenue d'une pancréatite aigüe reste inconnu - La pancréatite était un facteur précipitant imprévu de l'acidocétose

García M, Arteché-Martínez U, et al. Espagne, 2018 (129)	Évaluer le risque de survenue du cancer de la vessie chez les patients prenant des iSGLT2	- Étude rétrospective de la base EudraVigilance - Répartition des résultats selon la tranche d'âge	- N = 90 impliquant les iSGLT2 - N = 52 cas liés à la prise de la dapagliflozine : RR = 5,84 (4,44-7,68) - <u>Profil de déclaration</u> : - o 82,2 % des patients étaient des hommes - o Délai d'apparition d'environ 320 jours	- Importance d'informer les patients sur le potentiel risque de cancer de la vessie
--	--	---	---	--

2) **Cas rapportés** : À noter que plusieurs EI pouvaient être rapportés dans un même cas rapporté.

a) **Les acidoses diabétiques euglycémiques** : 42 cas rapportés ont été retrouvés : Chaque paramètre biologique a été présenté sous forme de fourchette, allant de la valeur la plus basse à la plus élevée, selon les données rapportées dans les articles.

Âge, année et pays impliqués	Gliflozine concernée et délai d'apparition	Valeurs biologiques	FDR identifié	Prise en charge
- 65-87 ans - 2017-2024 - Espagne, Belgique, Japon, États-Unis, Indonésie, Inde, Thaïlande, Canada, Australie, Suisse, Angleterre, Italie, Taiwan	- Canagliflozine : - o N = 13 - o De 7 jours à 18 mois - Dapagliflozine : - o N = 12 - o De 3 jours à 6 mois - Empagliflozine : - o N = 17 - o De quelques jours à 8 mois	- PH : [6,9-7,4] - Trou anionique : [10-48 mmol/L] - HCO3- : [3-17 mmol/L] - PO2 : > 100 mmHg. - PCO2 : [9,2mmHg-36,7mmHg] - Fréquence respiratoire > 40 battements/minute - BOH : [1,3-31 mmol/L] - Cétonurie : oui, mais pas toujours renseignée - Lactate (en cas d'association à la metformine) : [2,7-23,9 mmol/L] - Peut survenir dans un contexte d'IRA ou d'infections urinaires - Des états d'hyperglycémie peuvent être observés, notamment en présence de metformine	- Stress chirurgical associé au jeûne préopératoire, sans arrêt préalable des gliflozines - Maladie aiguë avec réduction importante des apports alimentaire : - o Infection à SARS-CoV-2 - o Décompensation cardiaque - o Infections fébriles (ex : infection urinaire) - o Vomissements, diarrhées, altération de l'état général - Perte de poids rapide - Mécanisme de soif altérée chez les patients déments - Carence en insuline ou réduction inappropriée des doses d'insuline. <u>Les cas isolés :</u> - Administration concomitante de chimiothérapie (Paclitaxel) - Insuffisance surrénalienne - Présentation atypique d'un diabète LADA	- Insuline par voie intra-veineuse (IV) puis relayée par voie sous-cutanée - Hydratation IV et glucose - Perfusion de bicarbonate, si PH < 6,9

b) **Les infections urinaires** : 14 cas rapportés ont été retrouvés :

Âge, année et pays impliqués	Gliflozine concernée et délai d'apparition	Symptômes cliniques	Prise en charge	FDR identifié
- 67-87 ans - 2017-2024 - Belgique, Angleterre, Espagne, États-Unis, Thaïlande, Australie, Canada, Suisse, Allemagne	- Empagliflozine : - o N = 6 - Dapagliflozine : - o N = 6 - Canagliflozine : - o N = 2 - Délai : De 3 jours à 11 mois	- Signes infectieux : fièvre, leucocytose, polynucléose neutrophile (PNN), tachycardie, fréquence respiratoire élevée, hypotension - Symptômes urinaires : dysurie, polyurie, hématurie, douleurs pelviennes, douleurs au flanc inférieur - Autres manifestations : Faiblesse des membres inférieurs, écoulement purulent de l'uretère, saignements utérins - Complications : Septicémie avec hémocultures positives, infection fongique disséminée ascendante - BU : leucocyturie, glycosurie, nitrites positifs - Agents pathogènes identifiés : <i>Candida albicans</i>, <i>Candida glabrata</i>, <i>Escherichia coli</i>	- Traitement des infections urinaires adapté en fonction de la bactérie retrouvée - Sept arrêts de traitement rapportés	- Infection cutanée en lien avec une urostomie - Antécédent d'infection urinaire - Antécédent de résection de la prostate - Rétention aiguë d'urine secondaire à un calcul obstructif ou à une obstruction chronique des voies urinaires entraînant une incontinence urinaire - Exposition prolongée à des antibiothérapies et/ou à une corticothérapie

c) **Les insuffisances rénales aiguës** : 8 cas rapportés ont été retrouvés :

Âge, année et pays impliqués	Gliflozine concernée et délai d'apparition	Valeurs biologiques	Prise en charge	FDR identifié
- 65-85 ans - 2017-2023 - États-Unis, Canada, Israël, Grèce	- Empagliflozine : - o N = 5 - Canagliflozine : - o N = 3 - Délai : De quelques jours à 3 mois	- Hypo ou hyperkaliémie - Hyponatrémie 122-130 mmol/L - Créatinine majorée à plus de 50 % en moins de 7 jours	- Hydratation - Un arrêt définitif du fait d'un passage en dialyse	- Déplétion secondaire à une diurèse osmotique - Modifications hémodynamiques lorsque d'autres traitements sont associés : IEC, ARA II, metformine, AINS, diurétiques, amphotéricine, produits de contrastes iodés

d) **La gangrène de Fournier** : 2 cas rapportés ont été retrouvés :

Âge, année et pays impliqués	Gliflozine concernée et délai d'apparition	Symptômes retrouvés	Prise en charge	FDR identifié
- 71-72 ans - 2020-2021 - Canada	- Canagliflozine : - o N = 1 - o Délai : 5 ans - Dapagliflozine : - o N = 1 - o Délai : 6 ans	Symptômes cliniques : Abscess étendu localisé dans la fosse ischio-rectale droite, douleurs, rougeurs, ou gonflement des organes génitaux ou de la région périnéale, fièvre > 38 °C Symptômes biologiques : PNN et leucocytes augmentés Agents pathogènes identifiés : <i>Staphylococcus</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>Escherichia coli</i>	- Traitement chirurgical accompagné d'une antibiothérapie à large spectre selon le micro-organisme identifié - Deux arrêts de traitements	- Sexe masculin et âge avancé - Diabète sucré et obésité - Consommation excessive d'alcool et tabagisme - Traumatismes locaux ou mauvaise hygiène - Douleurs rectales et diarrhées fréquentes - Antécédents de radiothérapie, cancer de la prostate ou pathologies des voies urinaires - Immunosuppression, notamment en cas d'infection par le VIH - IR ou IH terminale

e) **Cas atypiques** : 11 cas rapportés ont été retrouvés :

Titre, année et pays impliqués	Gliflozine concernée et délai d'apparition	Symptômes biologiques et / ou cliniques	FDR identifié et prise en charge
Unique Presentation of Asymptomatic Bacteriuria, Vertebral Osteomyelitis, and Iliopsoas Abscess Due to Klebsiella pneumoniae in a 73-Year-Old Man with Type 2 Diabetes Mellitus on Empagliflozin. États-Unis, 2024, 73 ans (152)	- Empagliflozine - Délai : 4 mois	Ostéomyélite vertébrale : o Syndrome inflammatoire : CRP, PNN et leucocytes augmentés	- FDR : Contexte BSA, plus fréquente avec l'âge - Prise en charge : Antibiothérapie
Dapagliflozin-Induced Cutaneous Vasculitis, a Hitherto Unreported Adverse Effect. Inde, 2024, 69 ans (144)	- Dapagliflozine - Délai : 14 jours	Eruption cutanée rouge : o Prurit et papules érythémateuses sur les membres inférieurs : hyperlymphocytose, Polynucléaires éosinophiles (PNE) augmentés	- FDR : NC - Prise en charge : Antihistaminique
The Polycythemia Caused by Concomitant Use of Testosterone Replacement Therapy and Empagliflozin. Iranie, 2021, 71 et 72 ans (169)	- Empagliflozine - Délai : Entre 2 et 3 mois	Polyglobulie : o Élévation significative de l'hématocrite	- FDR : Prise concomitante d'un traitement hormonale à base de testostérone - Prise en charge : NC
Gliflozin-induced vulval psoriasis. Angleterre, 2021, 83 ans (145)	- Empagliflozine - Délai : NC	Éruptions psoriasiformes : o Candidose, prurit vulvaire associé à un érythème	- FDR : Antécédent de psoriasis - Prise en charge : Antibiothérapie et arrêt du traitement

Valproate intoxication in a patient with bipolar I disorder due to SGLT2 inhibitor-induced weight reduction. Suisse, 2020, 67 ans (116)	- Empagliflozine - Délai : 2 mois	Perte de poids de 5 kg : Prise concomitante de médicaments à MTE : Surdosage en acide valproïque	- NC
Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and sarcopenia in a lean elderly adult with type 2 diabetes: A case report. Japon, 2020, 70 ans (138)	- Dapagliflozine - Délai : 12 mois	Sarcopénie : ○ Poids initial 40 kg et perte de 10 kg ○ Albumine et pré-albumine effondrée	- FDR : Arrêt brutal de l'insuline dès l'introduction de la gliflozine - Déséquilibre de la balance insuline/glucagon - Prise en charge : NC
Rosuvastatin Myotoxicity After Starting Canagliflozin Treatment: A Case Report. Canada, 2020, 76 ans (150)	- Canagliflozine - Délai : 3 jours	Rhabdomyolyse associée à une lésion hépatocellulaire ASAT/ALAT > 20 N	- NC
Dapagliflozin-induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Followed by Acute Interstitial Nephritis (AIN). Canada, 2020, 78 ans (146)	- Dapagliflozine - Délai : 1 mois	Dress syndrom suivi d'une Néphrite interstitielle aiguë (NIA) : ○ PNE augmentés, lymphocyte atypique, IR ○ Gonflement du visage, œdème, érythème avec prurit sur visage, abdomen, dos et extrémités, lymphadénopathie dans la région cervicale, axillaire et inguinale	- FDR : réactivation du virus cytomégalovirus dont le patient avait été testé positif - Prise en charge : corticothérapie
Acute interstitial nephritis related to empagliflozin. Israël, 2020, 67 ans (170)	- Empagliflozine - Délai : 2 mois	NIA et une nécrose tubulaire aiguë : ○ Oligo-anurie ○ Créatinine augmentée ○ Présence d'amas de lymphocytes, PNE augmentés	- FDR : Modifications hémodynamiques - Prise en charge : hémodialyse, corticothérapie
Case Report of Empagliflozin-Induced Cutaneous Polyarteritis Nodosa. Canada, 2018, 69 ans (171)	- Empagliflozine - Délai : 3 mois	Périarthrite noueuse cutanée associée à une IR : ○ Présence d'un vaisseau obstrué par un thrombus avec un dépôt de fibrine - Syndrome inflammatoire : CRP, PNN et leucocytes augmentés	- FDR : NC - Prise en charge : AINS
Drug-induced necrotizing pancreatitis with a focus on canagliflozin. Etats-Unis, 2016, 71 ans (172)	- Canagliflozine - Délai : 84 jours	Pancréatite : - Douleurs abdominales aiguës dans le quadrant supérieur droit, selles molles quotidiennes	- FDR : NC - Prise en charge : antibiothérapie (ertapénème)

Annexe 4 : Règles intégrées dans le logiciel PharmaClass®

Nom de la règle	Description de la règle	Echelle CLEO	Criticité	CAT
Co-prescription d'une gliflozine et d'un antidiabétique en présence d'une hypoglycémie sévère	Co-prescription d'une gliflozine et d'une insuline (lente ou rapide) ou d'un SHG et glycémie capillaire < 0,5 g/L et âge ≥ 65 ans	C3E1O1	8	- Si SHG : Arrêt du SHG du fait d'une majoration de l'hypoglycémie attendue avec cette association - Si insuline : diminution de la posologie sans dépasser 20 % de la dose initiale - Surveillance rapprochée des glycémies
Prescription d'une gliflozine en situation d'IRA	Situation d'IRA (ratio de 1,5 entre 2 créatinines sur une période de 7 jours et DFG entre 0 et 45 mL/min et absence de dialyse) et présence de médicaments à risque ou néphrotoxique dont les gliflozines avec un âge ≥ 65 ans	C3E1O1	8	- En l'absence de consensus : suspension temporaire du médicament en fonction de l'état clinique du patient et de la gravité de l'IRA - Surveillance des EI
Prescription d'une gliflozine et apparition d'une gangrène de Fournier	Prescription d'une gliflozine avec des PNN augmentés (> 10 G/L) et des lymphocytes augmentés (> 4 G/L) chez des patients ayant un antécédent de gangrène de Fournier et âge ≥ 65 ans	C3E1O1	8	- Arrêt immédiat de la gliflozine surtout si présence de symptômes cliniques associés - Contre-indication à la reprise
Co-prescription d'une gliflozine et du lithium en présence d'une lithémie élevée	Co-prescription d'une gliflozine et lithium (libération immédiate ou prolongée) avec une lithémie élevée et âge ≥ 65 ans	C3E1O0	7	- L'association gliflozine-lithium est déconseillée, car elle peut entraîner une élévation des concentrations en lithium - Revoir B/R de la prescription de gliflozine en fonction de l'indication, la fonction rénale, l'âge et le projet de vie du patient et si nécessaire adapter les posologies de lithium
Co-prescription d'une gliflozine et autres antihypertenseurs en présence d'une PAS < 100 mmHg	Co-prescription de gliflozine et médicaments antihypertenseur (comprenant IEC ou ARA II et/ou inhibiteur calcique et/ou trinitrine et/ou alphabloquant) et PAS < 100 mmHg et âge ≥ 65 ans	C2E1O1	6	- Association à risque majoré d'hypotension - Rappeler le risque d'hypotension que peut causer les gliflozines - Réévaluation thérapeutique : nécessité de réévaluer les autres traitements antihypertenseurs présents sur l'ordonnance
Co-prescription d'une gliflozine et d'un antidiabétique en présence d'une hypoglycémie	Co-prescription d'une gliflozine et d'une insuline (lente ou rapide) ou d'un SHG et glycémie capillaire entre 0,5 et 0,7 g/L et âge ≥ 65 ans	C2E1O1	6	- Si SHG : Arrêt du SHG du fait d'une majoration de l'hypoglycémie attendue avec cette association - Si insuline : diminution de la posologie sans dépasser 20% de la dose initiale
Co-prescription d'une gliflozine et d'un antidiabétique en présence d'une HbA_{1c} faible	Co-prescription d'une gliflozine et d'une insuline (lente ou rapide) ou présence d'un SHG ou HbA _{1c} < 7 % et âge ≥ 65 ans	C2E1O1	6	- Si SHG : Arrêt du SHG du fait d'une majoration de l'hypoglycémie attendue avec cette association - Si insuline : diminution de la posologie sans dépasser 20 % de la dose initiale
Co-prescription d'une gliflozine et d'un antidiabétique en présence d'une HbA_{1c} modérée	Co-prescription d'une gliflozine et d'une insuline (lente ou rapide) ou présence d'un SHG et HbA _{1c} ≥ 7 % et < 8 % et âge ≥ 65 ans	C2E1O1	6	- Si SHG : Diminution de la posologie de SHG à 50 % - Si insuline : diminution de la posologie de l'insuline sans dépasser 10 % de la dose initiale

Prescription d'une gliflozine en situation d'IRC sévère	Prescription de dapagliflozine ayant un DFG ≤ 25 mL/min et absence d'IRA ou prescription d'empagliflozine ayant un DFG ≤ 20 mL/min et absence d'IRA et âge ≥ 65 ans	C2E1O1	6	- Si indication IC : revoir prescription si DFG < 25 mL/min - Si indication diabète seulement : au vu du mécanisme d'action (inhibition de la réabsorption rénale du glucose : si diminution fonction rénale, excrétion de glucose diminuée), si altération fonction rénale : médicament inefficace - Si DFG < 45 mL/min : arrêt du traitement chez les patients diabétiques (et ne doit pas être initié chez les patients avec un DFG < 60 mL/min) - Si prescription pour une MRC : les données cliniques sont limitées à une utilisation de la dapagliflozine avec un DFG de 25-75 mL/min et de l'empagliflozine avec un DFG de 20-75 mL/min
Prescription d'une gliflozine en situation d'IRC modérée	Prescription d'une dapagliflozine avec un DFG entre 25 et 45 mL/min ou prescription d'empagliflozine avec un DFG entre 20 et 45 mL/min et absence d'IRA chez des patients ayant un ATCD de diabète seul (hors IC et MRC) et âge ≥ 65 ans	C2E1O1	6	- S'assurer qu'il n'y a réellement aucun ATCD d'IC ou de MRC - Si indication diabète seulement : au vu du mécanisme d'action (inhibition de la réabsorption rénale du glucose : si diminution fonction rénale, excrétion de glucose diminuée), si altération fonction rénale : médicament inefficace. - Si DFG < 45 mL/min : arrêt du traitement chez les patients diabétiques (et ne doit pas être initié chez les patients avec un DFG < 60 mL/min) - Discuter d'autres lignes thérapeutiques surtout si âge > 75 ans
Prescription d'empagliflozine en situation d'IRC modérée	Prescription d'empagliflozine 25 mg et DFG < 60 mL/min et absence d'IRA et âge ≥ 65 ans	C2E0O0	4	- Relai par empagliflozine 10 mg
Co-prescription d'une gliflozine en présence d'un médicament à MTE	Co-prescription gliflozine et médicament à MTE (eliquis, colchicine, digoxine, acide valproïque) et âge ≥ 65 ans	C2E0O0	4	- Les gliflozines sont des médicaments connus pour entraîner une perte de poids (3-5 kg) et une diminution du DFG au début du traitement : faire attention aux médicaments, dont la dose s'adapte au poids ou à la fonction rénale
Co-prescription d'une gliflozine et des diurétiques en présence d'une IRC modérée	Co-prescription de gliflozine et diurétique avec un DFG compris entre 30-60 mL/min et absence d'IRA et âge ≥ 65 ans et hors service de cardiologie	C1E1O1	4	- Diminution de la dose du diurétique (si furosemide > 40 mg) surtout s'il s'agit d'une reprise d'un traitement à domicile : les doses de diurétiques pour gérer l'épisode aigu sont deux à trois fois supérieures à la dose requise en traitement d'entretien. Tentative de réduction de la dose de diurétique de 50 % semble raisonnable - Arrêt du furosemide 20 mg
Co-prescription d'une gliflozine et lithium	Co-prescription d'une gliflozine et lithium avec une lithémie basse ou dans les normes et âge ≥ 65 ans	C2E0O0	4	- L'association gliflozine-lithium est déconseillée, car elle peut entraîner une élévation des concentrations en lithium - Une surveillance rapprochée de la lithémie est nécessaire
Co-prescription d'une gliflozine et AINS	Prescription d'une gliflozine et un AINS (topique ou per os) et âge ≥ 65 ans	C1E1O1	4	- Arrêt des AINS, car ils ne sont pas recommandés chez les personnes âgées ; de plus, leur association avec les gliflozines augmente le risque de déshydratation et d'hypovolémie - Réévaluer la prescription, assurer une surveillance des signes de déshydratation et, si nécessaire, envisager un relais par un autre antalgique tel que le paracétamol

Co-prescription d'une gliflozine et autres traitements antidiabétiques	Prescription d'une gliflozine associée à de la metformine et/ou inhibiteur DPP-4 et/ou agoniste GLP-1 et/ou SHG et/ou répaglinide et âge ≥ 65 ans	C1E1O1	4	- Revoir l'intérêt de la tri-, quadri-, pentathérapie - Certaines études ont montré une majoration du risque d'acidose euglycémique si trithérapie : gliflozine, metformine et agoniste GLP-1
Prescription d'une gliflozine et détection de facteurs favorisant la perte de poids	Prescription d'une gliflozine avec un IMC > 27 kg/m ² ou HbA _{1c} > 9 % et âge ≥ 65 ans	C0E0O0	0	- Les gliflozines sont des médicaments connus pour entraîner une perte de poids (3-5 kg). Cette perte pondérale est souvent plus marquée (> 5%) chez les patients présentant un IMC > 27 kg/m² ou une HbA_{1c} > 9 % - Faire attention aux médicaments dont la dose s'adapte au poids - Des cas rapportés ont mis en évidence l'absence de réévaluation posologique, ayant conduit à des effets délétères associés à la perte de poids induite par les gliflozines
Prescription d'une gliflozine et détection de facteurs favorisant une infection urinaire	Prescription d'une gliflozine chez des patients ayant une prescription d'immunosuppresseurs ou d'antinéoplasiques ou d'immunomodulateurs et HbA _{1c} > 8 % et IMC > 30 kg/m ² et âge ≥ 65 ans	C0E0O0	0	- Contre-indication en cas de ≥ 4 infections urinaires par an - Chez les patients âgés fragiles présentant des infections récidivantes sévères (hospitalisation, sepsis), la gliflozine doit être interrompue même si le nombre d'épisodes est inférieur à 4 par an, car le rapport bénéfice/risque devient défavorable - Selon la sévérité de l'infection, un arrêt précoce du traitement doit être envisagé
Prescription d'une gliflozine et notion d'ostéoporose	Antécédents d'ostéoporose ou médicament prescrit dans le cadre du traitement de l'ostéoporose et prescription de gliflozine et âge ≥ 65 ans	C0E0O0	0	- Vérifier la présence d'un suivi de l'ostéoporose et s'interroger sur la survenue de chutes depuis l'introduction de la gliflozine. - Les gliflozines ont montré une augmentation du risque de fractures liée à un déséquilibre du mécanisme phosphocalcique
Prescription d'une gliflozine et perturbation du bilan phosphocalcique	Prescription de gliflozine et présence d'une hyperphosphorémie hors dialyse et hors prescription de phosphore (IV, per os, mélange) et âge ≥ 65 ans	C0E0O0	0	- Vérifier la présence d'un suivi de l'ostéoporose et s'interroger sur la survenue de chutes depuis l'introduction de la gliflozine. - Les gliflozines ont montré une augmentation du risque de fractures liée à un déséquilibre du mécanisme phosphocalcique
Prescription d'une gliflozine et personnes âgées fragiles	Co-prescription d'une gliflozine et médicaments antihypertenseurs (comprenant IEC ou ARA II ou diurétique ou inhibiteur calcique ou trinitrine ou alphabloquant) et PAS < 120 mmHg et présence d'insuline et HbA _{1c} < 7 % et IMC < 25 kg/m ² et DFG < 60 mL/min et âge ≥ 75 ans et services de gériatrie aiguë et SMR gériatrique	C0E0O0	0	- Réévaluation de l'intérêt de la gliflozine à prévoir

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : BOUALI

Prénom : Dahbia

Titre de la thèse : Prévention de la iatrogénie liée à l'utilisation des gliflozines chez les personnes âgées : de la revue de la littérature à l'intégration de règles de détection dans le système d'aide à la décision pharmaceutique PharmaClass®

Mots-clés : Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2, Sujet âgé, Maladie iatrogène, Système d'aide à la décision clinique.

Résumé :

Le vieillissement de la population et l'élargissement des indications des gliflozines entraînent une augmentation de leurs prescriptions chez les personnes âgées, particulièrement exposées au risque iatrogène. L'objectif de ce travail est de prévenir la iatrogénie liée à leur utilisation dans cette population grâce à un Système d'Aide à la Décision Pharmaceutique (SADP). Une revue de littérature a été menée sur 3 bases de données, mettant en évidence une fréquence accrue d'effets indésirables chez les personnes âgées (≥ 65 ans), tels que l'acidose diabétique euglycémique, la déshydratation, les infections uro-génitales, ainsi que certains plus rares et inattendus (atteintes neurologiques, rhabdomyolyse, amputation). Elle a aussi identifié des profils à risque, notamment les patients polymédiqués par des hypoglycémifiants, des diurétiques ou des antihypertenseurs, avec une vulnérabilité accrue chez les ≥ 75 ans. Au total, 21 situations à risque ont été intégrées comme règles déclenchant des alertes dans le SADP PharmaClass®. Testées pendant un mois, ces règles ont été évaluées en termes de validité technique et de pertinence clinique : 11 d'entre elles ont généré 256 alertes, dont 105 justifiaient une intervention pharmaceutique, principalement l'arrêt ou l'adaptation d'un traitement concomitant à la gliflozine, dont 5 situations conduisant à l'arrêt de la gliflozine. Deux interventions présentaient un impact clinique majeur. L'intégration des alertes dans ce SADP pourrait optimiser la prescription des gliflozines et limiter leur iatrogénie chez les personnes âgées polymédiquées.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bertrand DÉCAUDIN, Premier vice-président de l'Université de Lille, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, CHU de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Anne TOULEMONDE, Praticien Hospitalier, CHU de Lille

Assesseurs :

Madame le Docteur Héloïse HENRY, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier, CHU de Lille

Monsieur le Professeur Jean-Baptiste BEUSCART, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, CHU de Lille

Madame le Docteur Mathilde DAMBRINE, Praticien Hospitalier, CHU de Lille