

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Les gliflozines

Pr Marie Essig

Service de Néphrologie-Dialyse

Hôpital Ambroise Paré

APHP-université Paris Saclay, UVSQ

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Déclaration de liens d'intérêt – art. L.4113-13 CSP

Pour cette intervention, je déclare les liens d'intérêt suivants avec des organismes produisant ou exploitant des produits de santé ou avec des organismes de conseil intervenant sur ces produits :

Nom de l'organisme	Nature du lien	Année
Astra-zeneca	Invitation au congrès virtuel ERA-EDTA	2021

Pour cette intervention, je déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec des organismes produisant ou exploitant des produits de santé ou avec des organismes de conseil intervenant sur ces produits.

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

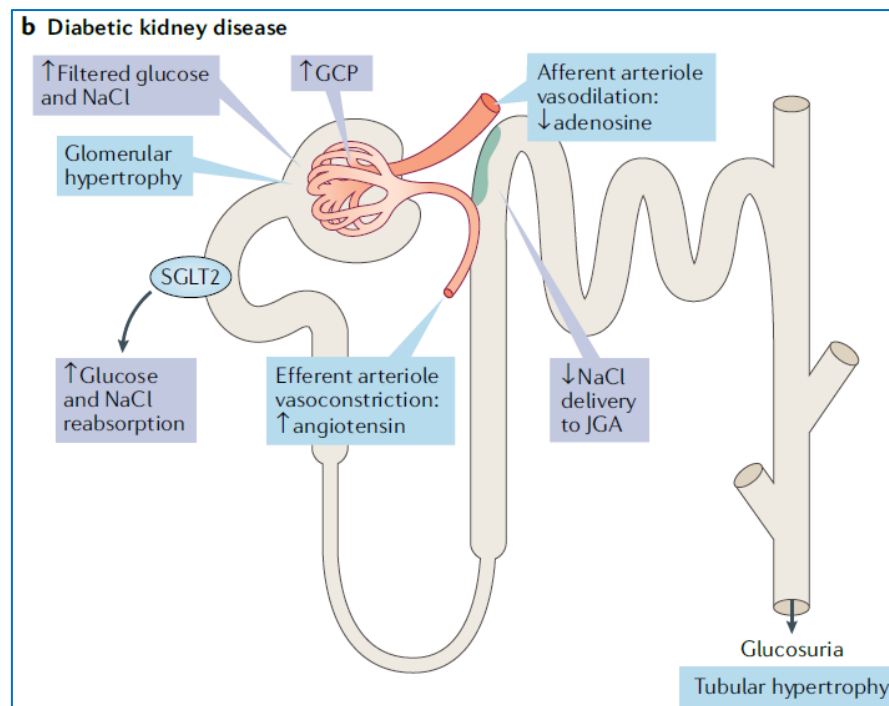
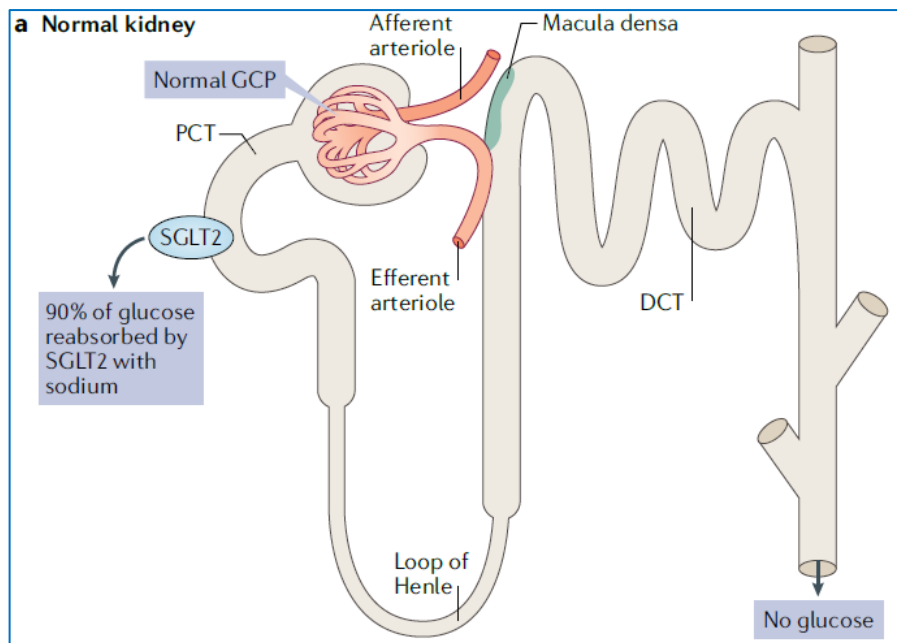
Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Les gliflozines agissent en inhibant la réabsorption tubulaire du glucose ...et du sodium



- Effets de gliflozines
- ➔ HbA1c : ~ -0,6 %
 - ➔ Poids : ~ -3%
 - ➔ PAS: ~ - 3 - 5 mmHg

#CNGE2021

DeFronzo, Nat Rev Nephrol 2021

www.congrescng.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

L'intérêt des gliflozines dans le DT2 a été considéré initialement comme modéré

Informations réglementaires et scientifiques				
Date 1^{ère} AMM	Forxiga® : 12/11/2012 Xigduo® : 16/01/2014.	25/03/2018	Jardiance® : 22/05/2014	Invokana® : 15/11/2013 Vokanamet® : 23/04/2014
Évaluation HAS				
Monothérapie	SMR insuffisant (23/04/2014)	N/a	SMR insuffisant (17/12/2014)	SMR insuffisant (05/11/2014)
Bithérapie + metformine	SMR modéré ASMR V (23/04/2014)	SMR insuffisant (17/10/2018)	SMR modéré ASMR V (17/12/2014)	SMR important ASMR V (05/11/2014)
Bithérapie : + sulfamide	SMR modéré ASMR V (23/04/2014)	N/a	SMR insuffisant (17/12/2014)	SMR insuffisant (05/11/2014)
Bithérapie : + insuline	SMR insuffisant (23/04/2014)	N/a	SMR insuffisant (17/12/2014)	SMR insuffisant (05/11/2014)
Trithérapie : + metformine + sulfamide	SMR modéré ASMR V (07/10/2015)	N/a	SMR modéré ASMR V (17/12/2014)	SMR important ASMR V (05/11/2014)
Trithérapie : + metformine + sitagliptine*	SMR insuffisant (07/10/2015)	SMR insuffisant (17/10/2018) *Association avec iDDP4	N/a	N/a

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Les études qui ont changé le regard

Et autorisé une prescription en dehors des diabétologues

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE

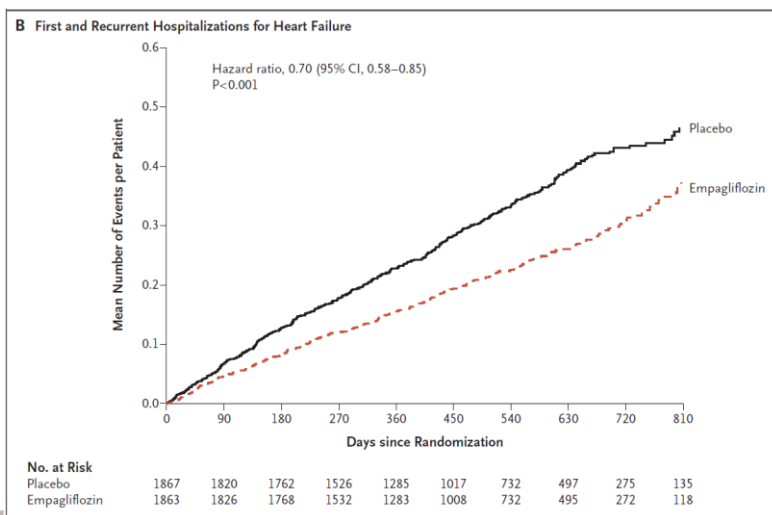


CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

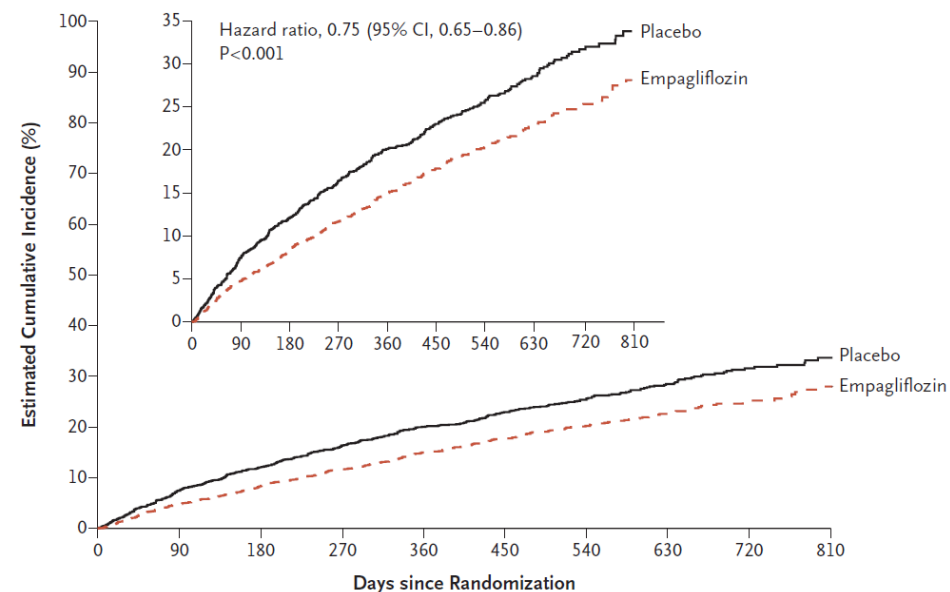
L'Empagliflozine diminue la mortalité et les hospitalisations pour décompensation cardiaque chez les patients avec FEVG abaissée, que le patient soit diabétique ou non

METHODS

In this double-blind trial, we randomly assigned 3730 patients with class II, III, or IV heart failure and an ejection fraction of 40% or less to receive empagliflozin (10 mg once daily) or placebo, in addition to recommended therapy. The primary outcome was a composite of cardiovascular death or hospitalization for worsening heart failure.



A Primary Outcome



#CNGE2021

Packer NEJM 2020

www.congrescng.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Cet effet de l'Empagliflozine est aussi observé lorsque la FEVG est préservée

METHODS

In this double-blind trial, we randomly assigned 5988 patients with class II–IV heart failure and an ejection fraction of more than 40% to receive empagliflozin (10 mg once daily) or placebo, in addition to usual therapy. The primary outcome was a composite of cardiovascular death or hospitalization for heart failure.

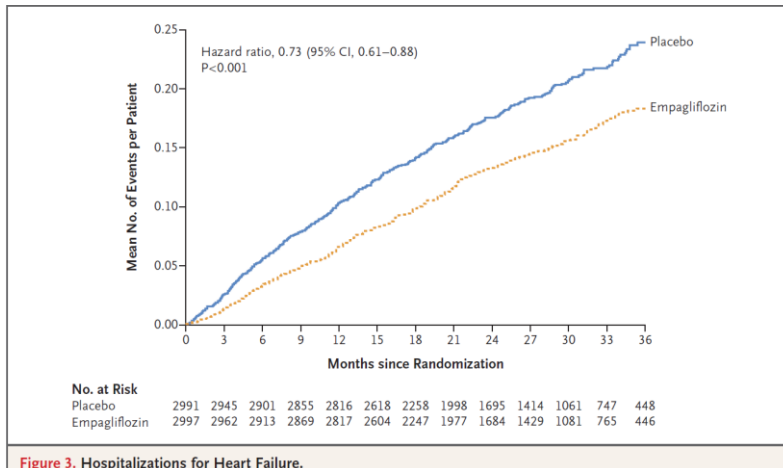


Figure 3. Hospitalizations for Heart Failure.

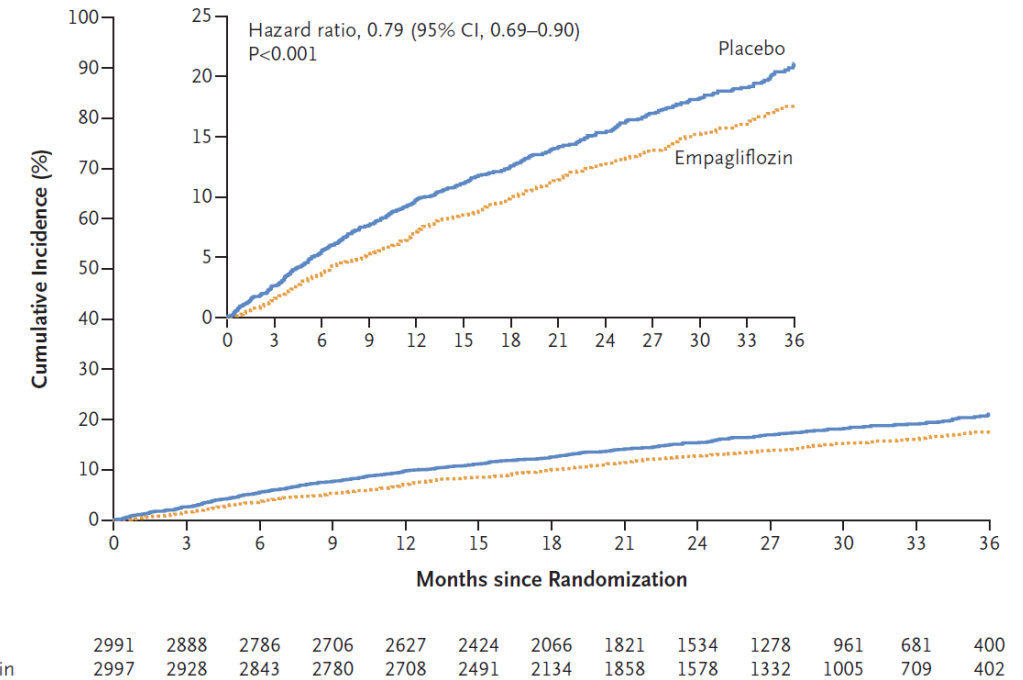


Figure 1. Primary Outcome, a Composite of Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure.

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

La dapagliflozine ralentit la progression de l'insuffisance rénale que le patient soit diabétique ou non

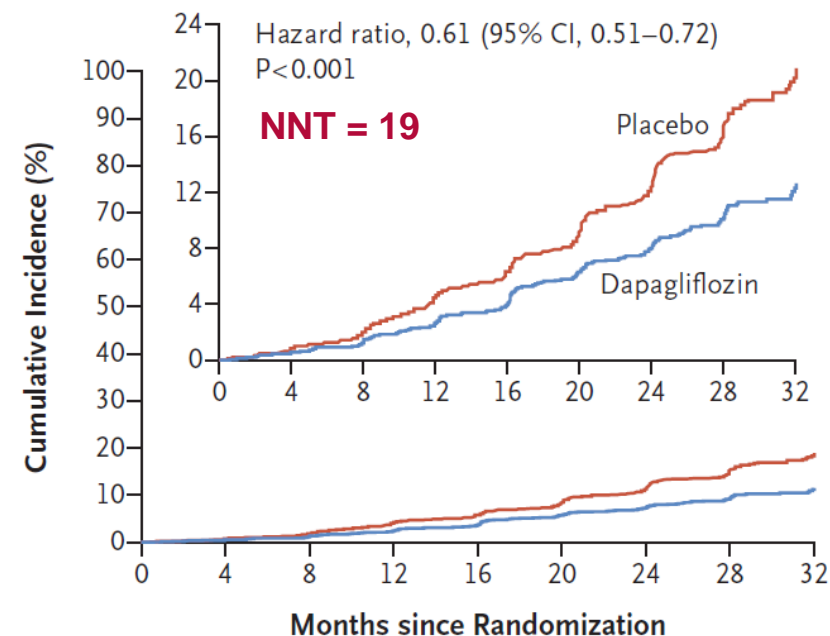
METHODS

We randomly assigned 4304 participants with an estimated glomerular filtration rate (GFR) of 25 to 75 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area and a urinary albumin-to-creatinine ratio (with albumin measured in milligrams and creatinine measured in grams) of 200 to 5000 to receive dapagliflozin (10 mg once daily) or placebo. The primary outcome was a composite of a sustained decline in the estimated GFR of at least 50%, end-stage kidney disease, or death from renal or cardiovascular causes.

⚠️: Tous les patients recevaient un traitement inhibiteur IEC/Sartan

Diabète	HR	IC 95%
Oui	0,64	0,52 – 0,79
Non	0,50	0,35 – 0,72

A Primary Composite Outcome



No. at Risk

Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

#CNGE2021

Heerspink NEJM 2020

www.congrescng.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

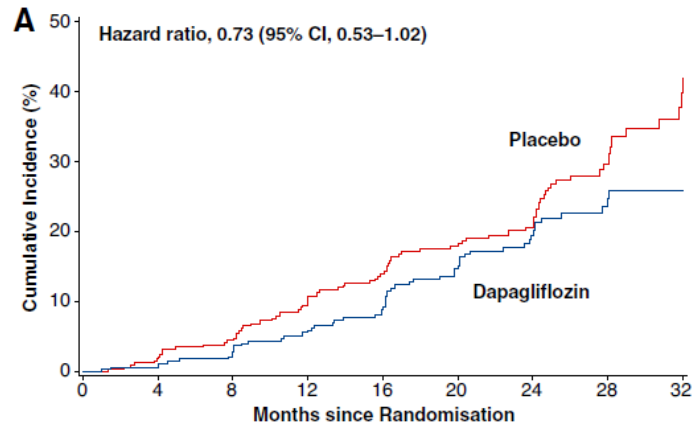
Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

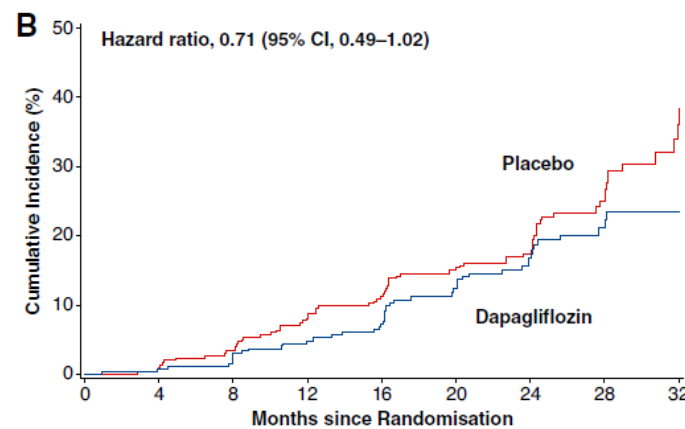
La dapagliflozine ralentit la progression de l'insuffisance rénale même en cas de MRC stade 4

Critère principal



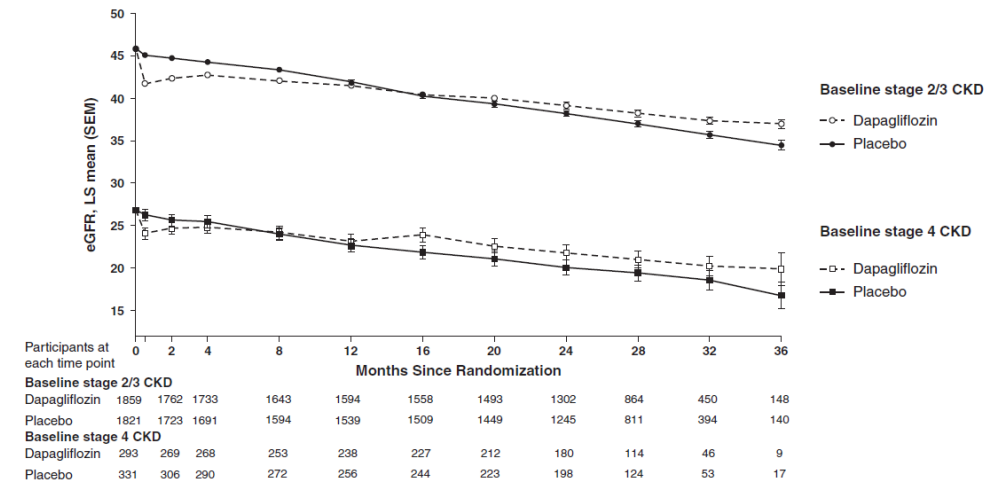
No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32
Dapagliflozin	293	274	262	249	239	206	135	69	21
Placebo	331	300	285	265	244	223	163	88	29

Progression de la MRC



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32
Dapagliflozin	293	274	262	249	239	206	135	69	21
Placebo	331	300	285	265	244	223	163	88	29

Evolution du DFG



01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

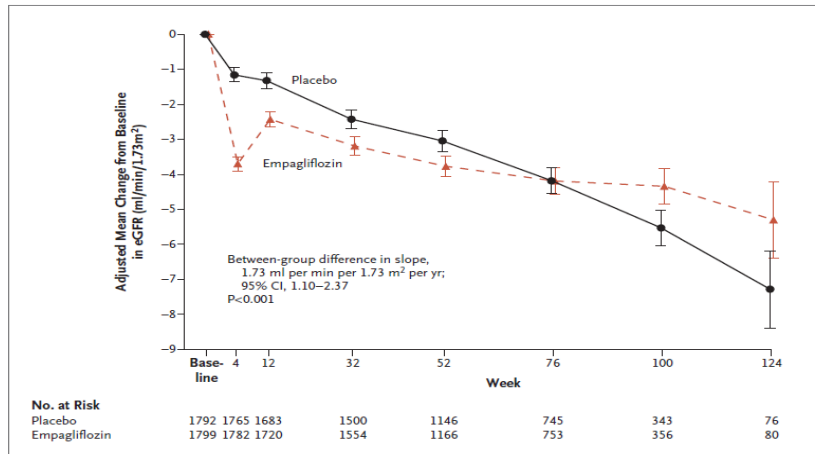
Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE

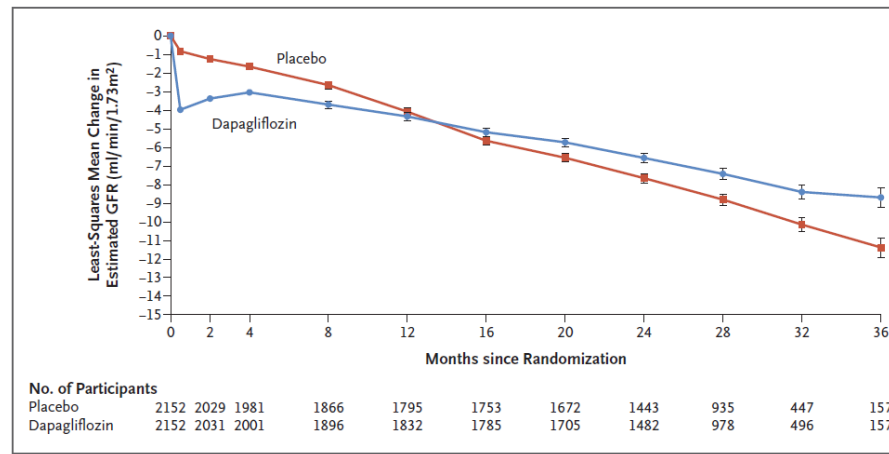


CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

L'introduction d'un traitement par gliflozine s'accompagne d'une diminution initiale de la fonction rénale qui ne reflète pas une toxicité rénale mais une modification hémodynamique ... bénéfique à long terme

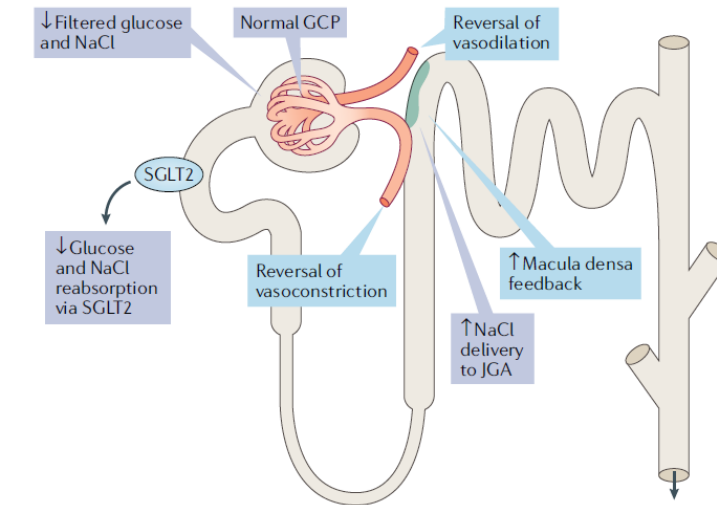


Etude Emperor-reduced (Packer NEJM 2020)



Etude Dapa-CKD (Heerspink NEJM 2020)

c Diabetic kidney disease with SGLT2 inhibitor



DeFronzo, Nat Rev Nephrol 2021

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



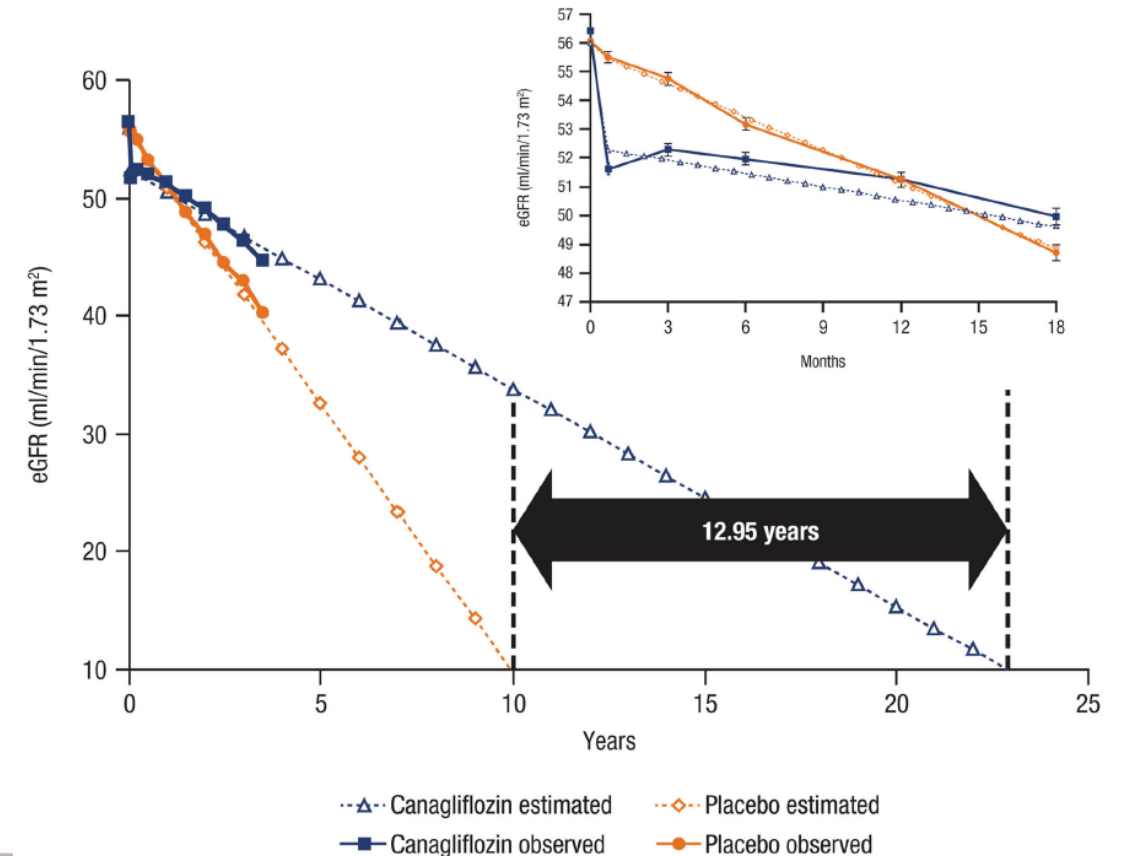
CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Le ralentissement de la progression de la MRC peut avoir un impact majeur de santé publique

Etude CREDENCE (*Perkovic, NEJM2019: Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy*)

Décalage prévisionnel de ~13 ans pour la survenue de la défaillance rénale

Economies de santé induites par ce décalage de la dialyse ~170 000 \$ / patient



#CNGE2021

Durkin, Diabetes Ther 2021

www.congrescng.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Prescription des gliflozines en Déc 2021

COMED AHP Nov 2021

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

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Quid des effets indésirables

Au-delà du sur-risque d'infection urogénitale dans les premiers mois du traitement...

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Chez le diabétique, l'effet indésirable principal des gliflozines est l'hypoglycémie (~1/10 patients co-traités par Insuline ou sulfamide)

CAT :

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

COMED AHPH Nov 2021

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

La perte sodée induite par les
gliflozines peut induire une
hypovolémie avec hypotension
orthostatique

Symptômes : hypotension orthostatique

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

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

COMED AHPH Nov 2021

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Les effets indésirables graves sont l'acido-cétose (souvent euglycémique) et la gangrène de Fournier (qui semble très rare)



Effets secondaires graves rapportés et conduite à tenir (CAT)



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

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

CAT si ces symptômes apparaissent :

➔ Rechercher immédiatement une acidocétose indépendamment de la glycémie*.

➔ **Arrêter immédiatement la gliflozine.**

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

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

*par mesure de la cétonémie capillaire ou cétonurie

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

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

➔ **Arrêter immédiatement la gliflozine.**

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

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

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

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Proposition de message au patient

- Maintenez un apport hydrique adéquat
- Ne suivez pas de régime sans sucre trop strict. Ne supprimez pas de repas
- N'arrêtez pas l'insuline.
- En cas de maladie aiguë, vomissements, diarrhées ou impossibilité de manger ou boire:
 - Arrêtez le traitement par Gliflozine
 - Poursuivez votre surveillance glycémique et recherchez des cétones dans les urines
 - *Contactez votre médecin traitant*
- En cas d'intervention chirurgicale programmée: interrompre le traitement 24H avant et 48H après l'intervention

#CNGE2021

www.congrescngc.fr

01 - 03
DÉCEMBRE
2021

21^e CONGRÈS
NATIONAL

Exercer
et enseigner
la médecine
générale

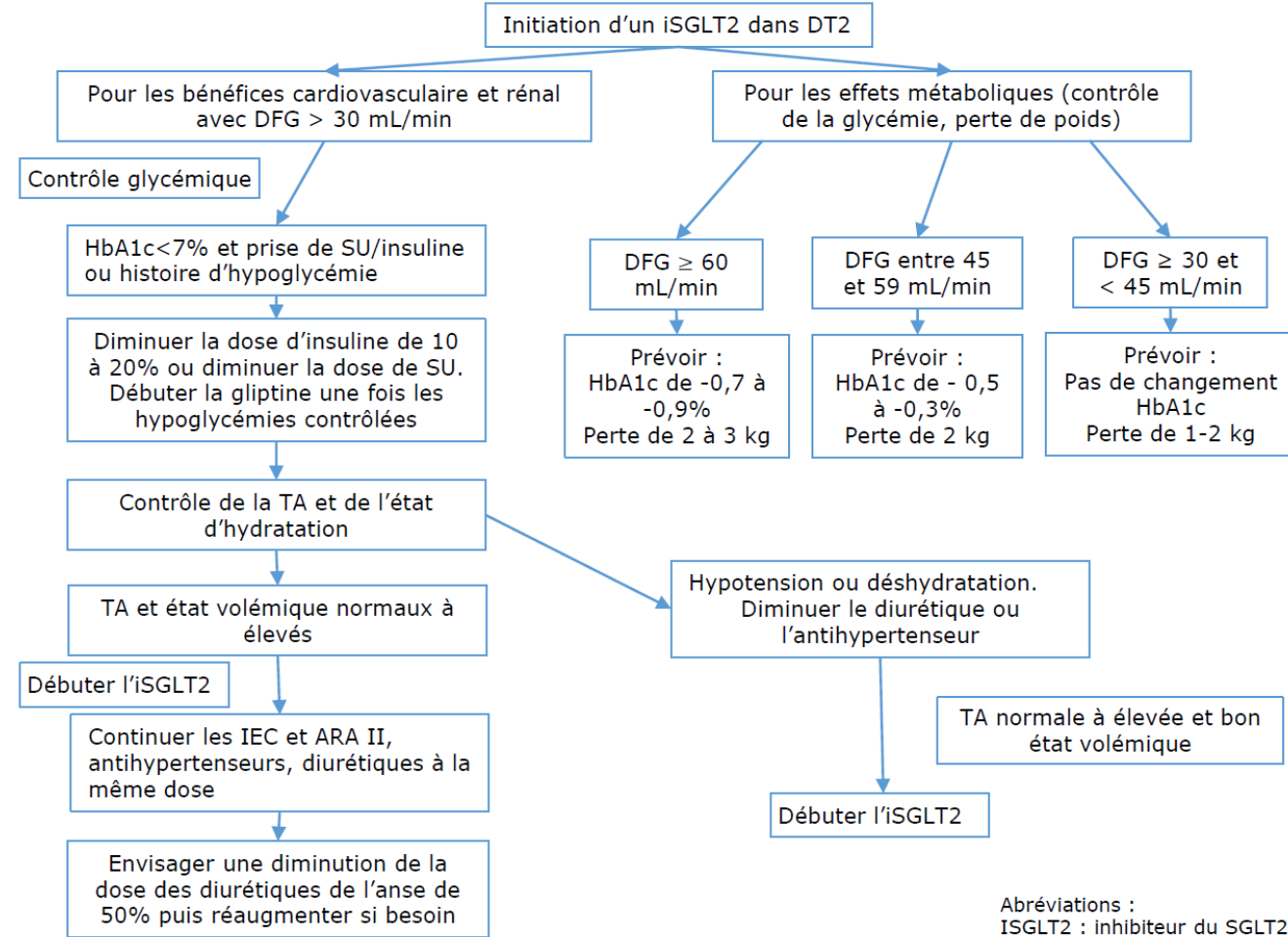
Grand Palais
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

Proposition Canadienne pour la pratique, chez le patient diabétique

Dubrofsky: *Can J Kidney Health Dis.* 2020



Abréviations :
iSGLT2 : inhibiteur du SGLT2
TA : tension artérielle
SU : sulfonylurée

COMED AHPH Nov 2021

#CNGE2021

www.congrescng.fr