



# LETTRE D'INFORMATION

## PHARMACOVIGILANCE DE BRETAGNE

RENNES BREST

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE - INFORMATION SUR LE MEDICAMENT

N°1 JANVIER – FEVRIER – MARS 2022

- NUMERO SPECIAL GLIFLOZINES -

### VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

### A propos de 2 cas d'effets indésirables sous dapagliflozine : abcès périnéal et cétose euglycémique

Le CRPV de Rennes a récemment reçu 2 cas d'effets indésirables (EI) survenus chez des patientes traitées par Forxiga® (dapagliflozine) instauré respectivement depuis 1 mois et 14 mois. La 1<sup>ère</sup> a présenté un abcès périnéal et la 2<sup>nde</sup> une cétose euglycémique ayant conduit à leur hospitalisation ; la dapagliflozine a été arrêtée chez les 2 patientes ; l'évolution a été favorable après chirurgie dans le 1<sup>er</sup> cas et sous insulinothérapie dans le 2<sup>nd</sup>.

*Le premier cas concerne une femme de 77 ans ayant comme principaux antécédents une cardiopathie ischémique, un œdème aigu du poumon, une décompensation cardiaque, plusieurs épisodes d'insuffisance rénale aiguë et un diabète de type 2 (DT2). Un mois après introduction de Forxiga® (prescrit en raison de son diabète, en association au répaglinide, et de son insuffisance cardiaque), elle est hospitalisée suite à l'apparition d'un abcès du périnée/anus empêchant la position assise. A son arrivée, elle est hypotendue et présente une fièvre. Un remplissage par cristalloïdes est effectué. Le scanner abdomino-pelvien retrouve une collection périnéale latéralisée à gauche mesurant 35x26x31 mm avec franche infiltration de la graisse et des parties molles sous-cutanées adjacentes. Indication à une chirurgie de drainage et à une antibiothérapie. Evolution favorable et retour à domicile à J3.*

*La seconde patiente, âgée de 64 ans, souffrant notamment d'une dyslipidémie, d'une hypertension artérielle, d'un syndrome d'apnée du sommeil, d'une fibrillation auriculaire et d'un DT2, est hospitalisée 14 mois après introduction de Forxiga® (en association au sémaglutide et à la metformine) suite à l'apparition de douleurs diffuses et de vomissements empêchant la prise alimentaire, associés à une constipation évoluant depuis 1 semaine. Le bilan révèle une cétonémie très élevée à 4,5 mmol/L (seuil de positivité 0.5 mmol/L) en regard d'une glycémie modérément élevée à 1,8 g/L ; le pH est à 7,4, les bicarbonates à 16 mmol/L, la pCO2 à 27mmHg, la pO2 à 76, les lactates à 0,9 mmol/L. Pas d'occlusion digestive sur le scanner abdomino-pelvien. Il est conclu à une cétose euglycémique sous dapagliflozine avec acidose métabolique compensée. Evolution rapidement favorable sous insulinothérapie, perfusion de G10% et apports potassiques.*

Ces observations nous donnent l'occasion de faire un point sur ces effets indésirables observés sous dapagliflozine et plus largement sur les gliflozines, classe thérapeutique la plus récente dans le traitement du diabète.

### MECANISME D'ACTION DES GLIFLOZINES

La presque totalité du glucose sanguin filtré au niveau des reins par les glomérules est réabsorbée au niveau tubulaire par 2 sodium-glucose co-transporteurs (SGLT) : SGLT1 et SGLT2, dont l'action est prépondérante (Figure 1).

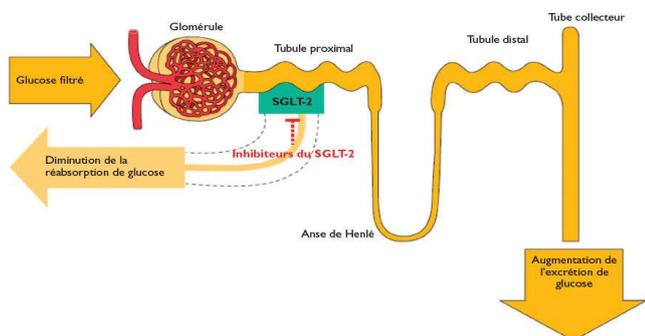


Figure 1 [d'après 1]

Les SGLT1 sont exprimés préférentiellement au niveau du système digestif et n'assurent au niveau rénal que la réabsorption de 10 % du glucose filtré [2].

Chez le sujet non diabétique, lorsque la glycémie reste inférieure à 1,80 g/L environ, la totalité du glucose filtré est réabsorbée et aucune excrétion urinaire de glucose n'est observée. Au-delà, la capacité maximale de réabsorption tubulaire du glucose est dépassée et le glucose non réabsorbé est excrété dans les urines, au prorata du niveau glycémique. En revanche, chez les patients présentant un DT2, ce seuil rénal de glycémie est plus élevé, autour de 2,20 g/L. Le principal mécanisme moléculaire impliqué dans l'augmentation du taux de réabsorption tubulaire du glucose chez ces sujets est une augmentation de l'expression du gène du SGLT2. Les inhibiteurs du (i)SGLT2 ou gliflozines (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine, ...) inhibent la réabsorption physiologique du glucose en

ramenant le seuil rénal du glucose proche de 0,80 g/L, ce qui entraîne une **glycosurie**. Celle-ci contribue à diminuer la glycémie, par un mécanisme indépendant de l'insuline. La glycosurie est associée à une perte de calories conduisant à une perte de poids initiale. La réduction de l'hyperglycémie atténue la toxicité du glucose, réduit la résistance à l'insuline et améliore la fonction de la cellule  $\beta$  pancréatique.

Outre la glycosurie, **l'inhibition de la SGLT2 induit également notamment une natriurèse qui s'accompagne d'effets intra-rénaux et intra-vasculaires bénéfiques** (néphroprotection, cardioprotection et baisse de la pression artérielle).

L'efficacité antidiabétique des gliflozines dépend de la fonction rénale. Elle est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et elle est vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère [3].

#### MISE A DISPOSITION ET POSITIONNEMENT DES GLIFLOZINES

L'enjeu de la prise en charge du DT2 est d'éviter les nombreuses complications graves et invalidantes, notamment cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC, etc.) ou rénales.

La prise en charge repose avant tout sur une bonne hygiène de vie (manger sainement, ne pas fumer, pratiquer régulièrement une activité physique...) devant être maintenue tout au long de la vie. Si ces mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas à atteindre l'objectif glycémique, un traitement médicamenteux est indiqué (la metformine en 1<sup>ère</sup> intention). L'ajout au traitement initial d'un médicament d'une autre classe - les gliflozines par exemple - doit être envisagé après échec de la monothérapie par metformine, [4].

Des essais cliniques chez les patients atteints de DT2, traités par gliflozines versus placebo, ont montré une **diminution de la mortalité, un effet sur l'insuffisance cardiaque et un ralentissement de la progression de l'atteinte rénale**. Au regard des bénéfices démontrés sur ces comorbidités fréquentes, invalidantes et coûteuses, cette classe médicamenteuse est **désormais positionnée comme une option préférentielle dans la stratégie de prise en charge du DT2 dans l'ensemble des recommandations internationales, incluant la prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD)** publiée en 2021 [2]. Ainsi, l'association à la metformine d'un iSGLT 2 est préconisée chez les patients diabétiques présentant une maladie rénale chronique ou une insuffisance cardiaque ou une maladie athéromateuse avérée. Dans ces situations particulières, fait nouveau en diabétologie, cette bithérapie est recommandée **quel que soit le taux d'hémoglobine glyquée et non pas seulement en cas d'inefficacité métabolique de la monothérapie** [2].

Dans l'Union Européenne, la dapagliflozine, 1<sup>er</sup> représentant des gliflozines, a été autorisée fin 2012 dans l'indication DT2 suivie par d'autres inhibiteurs de SGLT2 (canagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine et sotagliflozine).

Le 15 octobre 2020, l'agence Européenne du médicament a approuvé la dapagliflozine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) symptomatique à fraction d'éjection (FEVG) réduite, indépendamment de la présence de diabète. Une extension d'autorisation de mise sur le marché européenne a été obtenue pour cette même molécule en aout 2021 dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les adultes atteints ou non de DT2.

En France, la Haute Autorité de santé (HAS) a fait évoluer ses évaluations des gliflozines dans le DT2 en décembre 2020 [4]. Ont été évaluées ou réévaluées : la **dapagliflozine** (seule :

**Forxiga**® ou associée à la metformine : **Xigduo**®), la **canagliflozine** (**Invokana**®), l'**empagliflozine** (seule : **Jardiance**® ou associée à la metformine : **Synjardy**®). La HAS considère que les gliflozines, en association avec une molécule standard (metformine en priorité), apportent un progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients souffrant de DT2 en échec en monothérapie. D'après les dernières études scientifiques disponibles (telles EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 ou CANVAS), l'empagliflozine, la dapagliflozine et la canagliflozine contribuent à la maîtrise du diabète mais surtout permettent de réduire le risque de complications cardiovasculaires (en prévention primaire ou secondaire). L'étude CREDENCE a en outre démontré un intérêt particulier de la canagliflozine pour la prise en charge des patients avec un DT2 qui ont une maladie rénale chronique à un stade avancé. Pour ces patients, à risque d'évoluer vers une insuffisance rénale terminale, la canagliflozine permet de ralentir le déclin de la fonction rénale et donc de retarder la dialyse ou la greffe.

#### Avis HAS décembre 2020 – DT2

Avis favorable au remboursement.

SMR (service médical rendu) important.

A utiliser en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne (c'est-à-dire après l'échec des mesures hygiéno-diététiques et la mise en place d'une monothérapie) et toujours en association avec la metformine, ou en cas d'intolérance à un sulfamide.

ASMR (amélioration du service médical rendu) :

- IV (mineur) aux trois gliflozines évaluées dans le DT2 avancé.
- III (modéré) à canagliflozine compte tenu de son intérêt pour la protection rénale.

La HAS réévaluera ces molécules dans un délai de 5 ans compte tenu notamment de leur profil de risque particulier que nous détaillons dans le chapitre suivant.

A noter que la HAS a accordé en mars 2021 un **avis favorable au remboursement, un SMR important et un ASMR IV à la dapagliflozine** en « traitement de recours, en ajout d'un traitement standard optimisé, chez les patients adultes atteints d'IC chronique avec FEVG réduite ( $\leq 40\%$ ) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement » [5].

Pour ce qui est de l'IRC, la HAS a statué en octobre 2021 et accordé une autorisation d'accès précoce, un **avis favorable au remboursement, un SMR important et un ASMR III à la dapagliflozine** « dans le traitement des patients adultes atteints de **maladie rénale chronique**, en ajout au traitement standard, avec un **débit de filtration glomérulaire (DFG)** compris entre **25 et 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup>** et un **rapport albumine/créatinine (RAC)** urinaire compris **entre 200 et 5 000 mg/g**, traités depuis au moins 4 semaines par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan) à la dose maximale tolérée » [6].

Depuis novembre 2021, la prescription initiale de ces traitements est ouverte aux médecins généralistes.

#### PROFIL D'EFFETS INDESIRABLES DES GLIFLOZINES

Outre les risques d'abcès périnéal (pouvant précéder une fasciite nécrosante du périnée – gangrène de Fournier) et d'acidocétose euglycémique sur lesquels nous allons revenir plus en détail dans ce bulletin, d'autres EI sont recensés avec les gliflozines [3].

Le profil de sécurité est marqué par des effets associés à une **déplétion volémique** (déshydratation, hypovolémie ou hypotension) et des **insuffisances rénales aiguës** alors même que des effets néphroprotecteurs sont significativement démontrés avec les gliflozines.

Une augmentation des **amputations des membres inférieurs**, principalement des orteils, a été confirmée chez les patients traités par canagliflozine comparativement à ceux traités par placebo (HR 1,97 ; 1,41–2,75). Le mécanisme responsable de cette augmentation du risque n'a pas été clairement identifié et un effet de classe n'est pas exclu.

Plusieurs observations indiquent que les gliflozines peuvent modifier l'homéostasie du calcium et du phosphate et donc potentiellement affecter la masse osseuse et augmenter le **risque de fracture**.

## RISQUE D'ABCES PERINEAL ET DE GANGRENE DE FOURNIER

### Données de la monographie (Forxiga®)

La monographie du Forxiga® mentionne, parmi les effets indésirables (EI) à type d'infections et d'infestations, une fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) (**très rare**). Sont également rapportés des EI à type de vulvovaginite, balanite et infections génitales associées (fréquentes).

Il est précisé que la fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de **gangrène de Fournier (GF)**, le traitement par Forxiga® doit être interrompu et un traitement rapide doit être instauré.

### Données des autres ouvrages de référence

La base de données Micromedex rapporte également parmi les EI de la dapagliflozine des **infections** génitales et la GF. Concernant la GF, il est précisé que de **rares cas graves (allant jusqu'au décès)** ont été rapportés lors de l'utilisation d'inhibiteurs du SGLT2. Les symptômes pouvaient inclure une sensibilité, une rougeur ou un gonflement des organes génitaux ou de la zone périnéale, de la fièvre et un malaise. Le **délai moyen d'apparition était de 9,2 mois après introduction du médicament (intervalle de 7 jours à 25 mois)** dans les cas observés en post-commercialisation avec les inhibiteurs du SGLT2. Cet EI apparaît chez les femmes et les hommes à une fréquence presque égale.

### Données de la littérature scientifique

Un article récent rapporte que la GF semble **plus souvent décrite chez des hommes**. Les **facteurs favorisant** sa survenue incluent le **diabète, l'éthylisme chronique, l'immunosuppression, l'obésité, un traitement par chimiothérapie ou par corticoïdes et les maladies hépatiques et rénales** [7].

Ellegård & Prytz (2020) présentent une revue de la littérature des cas de GF survenus chez des patients traités par inhibiteurs du SGLT2 [8]. L'âge des patients va de 39 à 72 ans. Cinq des huit cas recensés étaient des patients traités par dapagliflozine. Les trois autres patients étaient traités avec d'autres inhibiteurs du SGLT2 (empagliflozine et canagliflozine). Le délai entre l'introduction du traitement et l'apparition des symptômes allait de 10 jours à 6 ans (3 cas survenus en quelques mois et 3 cas en quelques années). Dans les cinq cas où l'IMC était indiqué, il était supérieur à 30.

Le **mécanisme physiopathologique** pouvant expliquer la survenue d'une GF sous inhibiteurs du SGLT2 **n'est pas clairement élucidé** [9].

Dans ces articles consultés, les auteurs concluent que le lien de causalité entre GF et inhibiteurs du SGLT2 ne semble pas complètement démontré et que des études seraient nécessaires pour déterminer si c'est l'inhibiteur du SGLT2 lui-même qui provoque la GF ou si le sous-groupe de patients recevant ce type de médicament antidiabétique est plus à risque du fait de la pathologie (biais d'indication) [7-8].

Différents auteurs rapportent qu'entre mars 2013 et janvier 2019, 55 cas de GF ont été signalés à l'Agence étasunienne du médicament (FDA) chez des patients sous inhibiteurs du SGLT2. Sur ces 55 cas, 16 étaient liés à la dapagliflozine, 18 à l'empagliflozine et 21 à la canagliflozine. En comparaison, seuls 19 cas de GF ont été signalés entre 1984 et janvier 2019 chez des patients recevant d'autres médicaments anti-diabétiques. Moon et al. soulignent ainsi que si la GF était corrélée uniquement au diabète et non aux inhibiteurs de SGLT2, un nombre significativement plus important de cas aurait dû être rapporté avec les autres antidiabétiques, notamment en tenant compte de la période plus large de 35 ans et d'un plus grand nombre de médicaments [9]. A ce stade, il y a toutefois trop peu de cas observés pour établir avec certitude un lien entre la GF et les inhibiteurs du SGLT2.

### Données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)

Au 14 décembre 2021, aucun cas d'abcès périnéal associé à la dapagliflozine n'était enregistré dans la BNPV ; aucun cas n'était d'ailleurs référencé pour aucune des gliflozines commercialisées.

La BNPV répertoriait d'exceptionnels cas de GF associés à la dapagliflozine (Forxiga® ou beaucoup plus rarement Xigduo®) comme seul médicament suspect, survenus exclusivement chez des patients de sexe masculin et dans 75% des cas obèses.

## RISQUE D'ACIDOCETOSE EUGLYCEMIQUE

### Données de la monographie (Forxiga®)

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), incluant des cas ayant conduit à la mise en jeu du pronostic vital et des cas d'issue fatale, ont été recensés sous dapagliflozine d'après la monographie du Forxiga®. Dans un certain nombre de cas, le tableau clinique peut être de **présentation atypique avec une élévation modérée de la glycémie, en dessous de 14 mmol/L (2,50 g/L)**.

Le risque d'ACD doit être envisagé en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Si ces symptômes apparaissent, il faut immédiatement rechercher une ACD chez ces patients, indépendamment de la glycémie, et le traitement par dapagliflozine doit être immédiatement arrêté.

La surveillance des corps cétoniques est recommandée chez ces patients. Le **contrôle de la cétonémie** est préféré à la cétonurie. Les patients doivent recevoir une éducation spécifique afin de réaliser cette surveillance en cas de symptômes évocateurs. Dans l'état actuel des connaissances, il est recommandé d'**interrompre définitivement le traitement** par dapagliflozine ou tout autre gliflozine, sauf si un facteur déclenchant est clairement identifié et corrigé.

### Données de la littérature

Un article décrit avec précision les ACD sous inhibiteurs du SGLT2 [10].

Le **mécanisme exact reste inconnu** mais quelques **hypothèses** sont proposées (Figure 2). La concentration plasmatique des corps cétoniques dépend d'une part de la réabsorption rénale des corps cétoniques et, d'autre part, du rapport insuline/glucagon.

Les inhibiteurs du SGLT2 altèrent ce rapport : le taux d'insuline est diminué par la réduction de la concentration plasmatique de glucose. La diminution d'insuline circulante favorise la production des acides gras libres qui sont convertis en corps cétoniques par  $\beta$ -oxydation. Cette baisse d'insuline résulte en la majoration de l'activité de la CPT-I (carnitine palmitoyl-transférase-I) qui est responsable du transport des acides gras libres dans les mitochondries, et en conséquence de **l'augmentation de la production de cétones**.

De plus, les inhibiteurs du SGLT2 augmentent la sécrétion de glucagon soit par effet direct sur les cellules pancréatiques alpha, soit indirectement en réponse à la diminution du glucose intracellulaire. L'**augmentation du glucagon** majore à son tour l'activité de la CPT-I en inhibant l'acétyl-CoA carboxylase conduisant également à une surproduction de corps cétoniques.

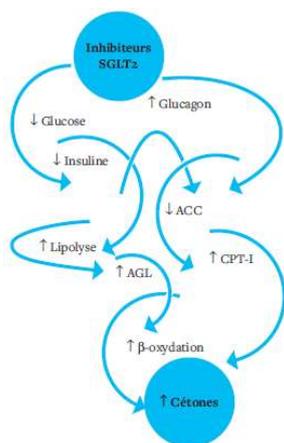


Figure 2 (d'après [10])

L'augmentation de l'excrétion rénale de glucose par les inhibiteurs du SGLT2 conduit à une diminution de la glycémie, permettant la réduction des doses d'insuline habituelles. Par contre, un état de résistance ou de besoins accrus en insuline (stress, sepsis, opération, etc.) peut faire pencher la balance vers une cétose résultant en une ACD.

Ainsi, les **facteurs favorisants**, identifiés dans l'ACD sont les suivants :

- **Réduction de la dose d'insuline**, déficit relatif en insuline.
- **Diminution des apports caloriques** secondaire à une maladie aiguë, chirurgie, jeûne prolongé ou autres.
- **Activité physique** prolongée.
- **Pathologie pancréatique** induisant un déficit en insuline (antécédent de pancréatite, chirurgie pancréatique ou diabète de type 1).
- **Abus d'alcool** (gluconéogenèse réduite) [10].

### Données de la BNPV

À peine une dizaine de cas d'ACD (hyperglycémiques principalement et euglycémiques) associés au Forxiga® sont signalés. Le délai d'apparition est très variable (de 2 jours à plusieurs mois après l'instauration de Forxiga®). Dans tous les cas, l'inhibiteur du SGLT2 a été arrêté et une insulinothérapie IV a été mise en place permettant une nette amélioration, et par la suite, le Forxiga® n'a pas été réintroduit. De la même façon, de très exceptionnels cas d'ACD ont été rapportés dans la BNPV avec l'empagliflozine (Jardiance®).

### Mon traitement du diabète par gliflozine

*Quelle surveillance dois-je faire avec ce traitement (outre l'auto-surveillance de ma glycémie) ?*

L'acétone en cas de signes de cétose (nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence). Si ces signes apparaissent, il faut rechercher la présence d'acétone :

- Soit dans les urines grâce à l'utilisation de bandelette urinaire KETO-DIASTIX
- Soit dans le sang grâce aux électrodes de cétonémie FreeStyle Optium Béta-cétone et au lecteur FreeStyle Optium Néo. Si le test indique une valeur supérieure ou égale à 0,5 mmol/l, il y a présence d'acétone. La prise en charge financière, par la sécurité sociale du lecteur est possible tous les 4 ans. Celle des électrodes est de 1 boîte de 10 électrodes par patient et par an, dans le cadre d'un diabète de type 2 sous traitement par gliflozine

En présence d'acétone (quantité modérée ou importante au test urinaire ou supérieure ou égale à 0,5mmol/l au test sanguin) le traitement par gliflozine doit être immédiatement arrêté et je consulte mon médecin.

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

- Une infection génitale ou urinaire.
- Une douleur, une sensibilité, une rougeur ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises, un abcès périnéal.
- Une plaie ou lésion de la peau au niveau des orteils.
- La présence d'acétone.

*Dans quelles circonstances dois-je interrompre le traitement par gliflozine ?*

- Avant une opération : votre traitement doit être interrompu 3 ou 4 jours avant une intervention chirurgicale sous anesthésie générale et ne peut être repris que lorsque la période aiguë est franchie et que vous pouvez vous alimenter et vous hydrater à nouveau correctement.
- En cas de diarrhée, vomissements et toute situation de déshydratation.
- En présence d'acétone.
- En cas d'infection périnéale ou d'abcès périnéal.
- Grossesse.

Exemples d'informations d'éducation thérapeutique recommandées aux patients (Service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition - CHU Rennes)

**Remerciements** : Dr Isabelle Guilhem (Service d'endocrinologiediabétologie-nutrition - CHU Rennes)

1. Forte AR et al. Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs du SGLT-2 pour les diabétiques de type 2 obèse. Rev Med Suisse 2015; 11: 1227-3.
2. Darmon P et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiques dans le diabète de type 2 – 2021. Med Mal Metab 2021; 15: 781-801.
3. <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2021/01/VIGINIEWS-12.pdf>.
4. Haute Autorité de Santé - Médicaments du diabète de type 2 : la HAS actualise son évaluation des gliflozines (has-sante.fr).
5. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3263915/fr/forxiga-dapagliflozine-propanediol-monohydrate](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263915/fr/forxiga-dapagliflozine-propanediol-monohydrate).
6. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3305327/fr/forxiga-dapagliflozine-maladie-renaie-chronique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305327/fr/forxiga-dapagliflozine-maladie-renaie-chronique).
7. Elbeddini A et al. Fournier's gangrene with dapagliflozin in a rural hospital: a case report. BMJ Case Rep 2021; 14(2): e237784.

8. Ellegård L and Prytz M. Fournier's gangrene under SGLT-2 inhibitor therapy: A literature review and case report. Int J Surg Case Rep 2020; 77: 692-694.  
9. Moon JY et al. Fournier Gangrene in a Patient With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Dapagliflozin: A Case Report. Ann Coloproctol 2021; 37(Suppl 1): S48-S50.  
10. Mizuno A et al. Acidocétose euglycémique : une complication des inhibiteurs du SGLT2 [Euglycemic ketoacidosis : a complication of SGLT2 inhibitors]. Rev Med Suisse 2017; 13(565): 1164-1167.

## PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

### Côtes d'Armor et Ille et Vilaine

Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmaco-  
épidémiologie et Information sur le Médicament  
CHU Pontchaillou  
2 rue Henri le Guilloux  
35033 RENNES Cedex 09

Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26

**Courriel : [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)**

**Déclaration aussi possible sur :**

**INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES**

### Finistère et Morbihan

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information  
sur le Médicament de Bretagne Occidentale  
CHU La Cavale Blanche  
Boulevard Tanguy Prigent  
29609 BREST Cedex

Tel : 02.98.34.79.75 – Fax : 02.98.34.79.77

**Courriel : [crpv.brest@chu-brest.fr](mailto:crpv.brest@chu-brest.fr)**

**Directeur de la publication :** Madame Véronique ANATOLE-TOUZET, Directrice Générale du CHU Rennes.

**Comité de Rédaction :** Eric BELLISSANT, Pauline CRUBLET, Adeline DEGREMONT, Loyal EL ARIDI, Greta GOURIER, Corinne GUIHARD, Hélène JANTZEM, Catherine MOUCHEL, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Astrid PRIOUL, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

**Diffusion :** Lettre envoyée aux professionnels de santé de Bretagne ISSN-Dépôt légal mars 2022.

Suivez-nous sur Twitter !

@PharmacoRennes



Le comité de rédaction de ce bulletin  
appartient au Réseau Français des Centres  
Régionaux de Pharmacovigilance

@reseau\_crpv

