

Considérations pratiques pour l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 dans les maladies cardiovasculaires

Dr HENRI LU^a, Pr ROGER HULLIN^a, Dr PATRICK YERLY^a, Dr PHILIPPE MEYER^b, Dr CHRISTOPHE KOSINSKI^c et Dr AURÉLIEN DAUX^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 1034-8

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) sont une classe d'antidiabétiques oraux ayant de nombreux bénéfices cardiovasculaires (CV) et rénaux. Ils sont indiqués chez les patients avec un diabète de type 2 (DT2) et une maladie CV, un risque CV élevé, une insuffisance rénale chronique ou une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER). Des essais cliniques randomisés ont montré les bénéfices de la dapagliflozine et de l'empagliflozine chez les patients avec une ICFER, avec ou sans DT2. Malgré un profil de sécurité favorable, il convient de connaître les effets indésirables éventuels, tels que l'acidocétose euglycémique et les infections génito-urinaires. Nous présentons une revue narrative de la littérature à jour portant sur les mécanismes d'action, indications et effets secondaires des iSGLT2.

Practical considerations in the use of SGLT2 inhibitors in cardiovascular diseases

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors are a class of drugs which offer cardiovascular (CV) and renal benefits. They are currently indicated as first-line treatments of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in patients with CV disease, high CV risk, renal disease, or heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Two randomized clinical trials have shown the benefits of dapagliflozin and empagliflozin in patients with HFrEF, regardless of the presence of T2DM. Despite an overall favorable safety profile, attention has to be paid to adverse events, such as an increased risk of euglycemic diabetic ketoacidosis and genital mycotic infections. We present an up-to-date narrative literature review of the physiological mechanisms of action, current indications, and side effects of SGLT2 inhibitors.

INTRODUCTION

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) sont une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux ayant montré de multiples bénéfices cardiovasculaires (CV) et rénaux. La canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine et l'ertugliflozine sont actuellement homologuées en Suisse pour traiter le diabète de type 2 (DT2), en particulier chez les patients à haut ou très haut risque CV.¹ Suite à la

publication des études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced ayant montré des bénéfices CV de la dapagliflozine et de l'empagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER),^{2,3} indépendamment de la présence d'un DT2, l'indication de la dapagliflozine a été récemment étendue par Swissmedic au traitement de l'ICFER, y compris chez les patients non diabétiques.¹ Il est probable que l'indication de l'empagliflozine sera élargie aux mêmes patients dans les mois à venir.

Cette classe pharmaceutique reste peu utilisée par les cardiologues et médecins de premier recours, possiblement en raison d'un manque de familiarité et de connaissances sur ses indications, ses modalités de prescription et ses effets secondaires. Nous présentons un résumé à jour des connaissances sur les iSGLT2, en nous focalisant sur les aspects CV.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Le SGLT2 est une protéine de transport du glucose située dans le tubule proximal du néphron et impliquée dans la réabsorption d'environ 90% du glucose de l'urine primitive vers la circulation systémique.⁴ Le diabète entraîne une hyperfiltration glomérulaire et une augmentation de la synthèse de SGLT2, à l'origine d'une réabsorption accrue de glucose au niveau tubulaire, mais aussi d'une rétention de sodium et d'eau, car le SGLT2 couple la réabsorption du glucose avec le transport du sodium.⁴ L'inhibition du SGLT2 a donc un effet hypoglycémiant via la glycosurie induite (avec un risque d'hypoglycémie faible, sauf en cas de traitement concomitant par insuline, sulfonurée ou glinide), et un effet natriurétique et diurétique osmotique.⁵ Ce dernier est d'autant plus intéressant qu'il provoquerait une contraction à la fois du volume intravasculaire et du volume liquidien interstitiel, contrairement aux diurétiques thiazidiques ou de l'anse, qui agissent principalement sur le volume intravasculaire.⁶ Cette différence de mécanismes d'action expliquerait en partie les effets CV favorables des iSGLT2 dans l'ICFER, y compris chez les patients euvolémiqes, à risque de développer une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle sous traitement diurétique standard.⁷ Une baisse de la pression artérielle, de l'ordre de 3 à 4 mm Hg pour la valeur systolique, a été décrite sous iSGLT2. Elle serait due à la natriurèse décrite ci-dessus, mais aussi à un effet vasodilatateur artériel direct, dont le mécanisme exact n'est que partiellement compris.⁷ Une perte de poids, de l'ordre de 2 à 3 kg après 24 à 52 semaines de traitement, est aussi retrouvée.¹ La balance calorique négative

^aService de cardiologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService de cardiologie, HUG, 1211 Genève 14, ^cService d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV, 1011 Lausanne
henri.lu@chuv.ch | roger.hullin@chuv.ch | patrick.yerly@chuv.ch
philippe.meyer@hcuge.ch | christophe.kosinski@chuv.ch
aurelien.daux@chuv.ch

induite par la glycosurie entraîne une réduction du tissu adipeux viscéral et sous-cutané, elle-même à l'origine d'une baisse de l'inflammation systémique et de la production de cytokines pro-inflammatoires.⁷ Parmi les autres effets des iSGLT2, citons l'augmentation de la production de corps cétoniques, qui ont un pouvoir bioénergétique supérieur au glucose et aux acides gras et qui pourraient être utilisés comme substrats énergétiques préférentiels par le myocarde,⁸ la diminution des concentrations de calcium et de sodium au niveau du cytoplasme des cardiomyocytes, avec pour conséquence une amélioration de la contractilité et de la fonction cardiaques, une diminution de la fibrose myocardique et du risque de décès par arythmie cardiaque,⁹ ainsi qu'une augmentation de la production d'érythropoïétine.¹⁰

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les effets CV favorables des iSGLT2 sur le plan clinique ont été démontrés par trois grands essais cliniques multicentriques randomisés.

Le premier, EMPA-REG OUTCOME, a étudié l'effet de l'empagliflozine sur un critère composite (décès d'origine CV, infarctus du myocarde et AVC non mortels) chez 7020 patients avec un DT2 et une maladie CV.¹¹ L'empagliflozine était associée à une diminution significative de ce critère (hazard ratio (HR): 0,86; intervalle de confiance (IC) 95%: 0,74-0,99; p = 0,04), principalement due à une réduction significative de la mortalité CV (HR: 0,62; IC 95%: 0,49-0,77; p < 0,001). À relever également une diminution significative des décès toutes causes (HR: 0,68; IC 95%: 0,57-0,82; p < 0,001), du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR: 0,65; IC 95%: 0,40-0,85; p = 0,002), avec une séparation précoce des courbes de Kaplan-Meier, suggérant un effet précoce de l'empagliflozine.

Le deuxième essai, Program CANVAS, a intégré les données de 2 essais cliniques, CANVAS et CANVAS-R.¹² Il a inclus un total de 10 142 patients avec un DT2 et une maladie CV avérée (65,6%) ou un risque CV élevé (34,4%), avec le même critère composite qu'EMPA-REG OUTCOME. La canagliflozine était associée à une réduction significative de ce critère (HR: 0,86; IC 95%: 0,75-0,97; p = 0,02), toutefois sans différence pour chaque composant du critère pris séparément. En outre, contrairement à EMPA-REG OUTCOME, la mortalité, toutes causes confondues, n'a pas été significativement réduite (HR: 0,87; IC 95%: 0,74-1,01). Cela est probablement dû à une population étudiée différente, puisque seulement 65,6% des patients de Program CANVAS avaient une maladie CV versus 100% dans EMPA-REG OUTCOME. La canagliflozine était aussi associée à une réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR: 0,67; IC 95%: 0,52-0,87; p < 0,001).

Le troisième essai, DECLARE-TIMI 58, a étudié l'effet de la dapagliflozine chez 17 160 patients avec un DT2 (40,6% avec une maladie CV et 59,4% avec des facteurs de risque CV).¹³ Si la dapagliflozine n'était pas associée à une diminution du critère composite (similaire aux études précédentes), elle l'était à une réduction significative du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR: 0,73; IC 95%: 0,61-0,88).

Dans l'insuffisance cardiaque

Des analyses secondaires des essais précités ont montré que les iSGLT2 pouvaient être bénéfiques en cas d'ICFER,¹ hypothèse confirmée dans les études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced. La première a comparé la dapagliflozine à un placebo chez 4744 patients présentant une ICFER chronique (FEVG \leq 40%).² Une particularité de cet essai était que plus de 50% des participants n'étaient pas diabétiques. La dapagliflozine était associée à une réduction significative du critère (hospitalisation pour insuffisance cardiaque, consultation ambulatoire non prévue pour décompensation cardiaque ou décès d'origine CV), avec un HR de 0,74 (IC 95%: 0,65-0,85; p < 0,001). La deuxième étude, EMPEROR-Reduced, a analysé les effets de l'empagliflozine versus placebo chez 3730 patients (dont 50,2% sans diabète), avec une ICFER chronique, avec le même critère composite que DAPA-HF,³ lequel était aussi diminué de manière significative (HR: 0,75; IC 95%: 0,65-0,85; p < 0,001). Dans les 2 études, les résultats chez les patients avec un DT2 n'étaient pas différents de ceux sans DT2, démontrant ainsi que l'effet bénéfique de la dapagliflozine et de l'empagliflozine dans l'ICFER semble être indépendant de son effet hypoglycémiant. D'autres études sont actuellement en cours dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée: DELIVER (dapagliflozine, identifiant ClinicalTrials.gov: NCT03619213) et EMPEROR-Preserved (empagliflozine, NCT03057951).

EFFETS SECONDAIRES

Infections génito-urinaires

La mycose génitale (principalement la vulvovaginite chez la femme) est l'effet secondaire le plus couramment décrit avec les iSGLT2.¹⁴ Dans une méta-analyse portant sur 36689 patients, la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine étaient associées à un risque plus élevé que le placebo de mycoses génitales, avec des odds ratios (OR) allant de 3,21 (IC 95%: 2,08-4,93) pour la dapagliflozine à 5,23 (IC 95%: 3,86-7,09) pour la canagliflozine.¹⁵ La plupart des infections sont bénignes et traitables avec des antifongiques locaux. Concernant les infections urinaires, seule la dapagliflozine était associée à un risque accru (risque relatif (RR): 1,21; IC 95%: 1,02-1,43).¹⁶ Des rares cas de gangrène de Fournier ont été rapportés aux États-Unis.¹⁴ L'information et l'éducation des patients à l'autosurveillance sont primordiales.

Acidocétose euglycémique

L'acidocétose euglycémique est définie comme une acidose métabolique à trou anionique augmenté en présence d'une glycémie normale (< 11 mmol/l) et d'une augmentation des taux sanguins ou urinaires de corps cétoniques.¹ Probablement favorisée par la stimulation de la production de corps cétoniques induite par les iSGLT2, son incidence est faible (~0,5/1000 patients-année).¹⁷ Différents facteurs déclenchants ont été décrits: jeûne, déshydratation, arrêt brutal d'une insulinothérapie, chirurgie, infections sévères, âge, diagnostic de diabète de longue date.¹ Les manifestations cliniques sont peu spécifiques (nausées, vomissements, malaise), mais peuvent mener à de graves conséquences, telles que le coma. Une éducation thérapeutique, avec notamment une reconnaissance

précoce des symptômes et un apprentissage à l'autocontrôle des corps cétoniques capillaires, doit être effectuée en présence de facteurs de risque préexistants, tels que cités précédemment. En raison d'un risque augmenté d'acidocétose euglycémique, l'utilisation des iSGLT2 en cas de DT1 n'est actuellement pas recommandée.

Amputations du membre inférieur

Seule la canagliflozine a été associée à un risque accru d'amputations du membre inférieur, principalement des orteils et du métatarse (6,3 versus 3,4/1000 patients-année, respectivement pour la canagliflozine et le placebo dans l'étude CANVAS).¹² Le risque n'était pas dose-dépendant et semblait être augmenté chez les patients ayant une artériopathie périphérique sévère.¹² La recherche de symptômes évocateurs d'une artériopathie périphérique doit faire partie du bilan initial et du suivi d'un patient sous iSGLT2.

Fractures

Un risque accru de fractures a été signalé avec la canagliflozine dans l'essai CANVAS (HR: 1,26; IC 95%: 1,04-1,52).¹² La plupart des fractures étaient non vertébrales. L'empagliflozine et la dapagliflozine n'ont pas été associées au même risque.¹⁴ Les mécanismes possibles sont un risque accru de chutes dues à l'effet hypotenseur et une diminution de la densité osseuse.¹⁴

Les bénéfices et les effets secondaires des iSGLT2 sont résumés dans le **tableau 1**.

EN PRATIQUE

Dans les recommandations publiées en 2020 par l'American Diabetes Association,¹⁸ les iSGLT2 (empagliflozine, canagli-

flozine ou dapagliflozine) sont recommandés comme traitements de deuxième ligne pour réduire le risque d'événements CV, au même titre que les analogues du peptide 1 apparenté au glucagon (GLP-1), chez les patients avec un DT2 nouvellement diagnostiqué et une maladie CV avérée, ou un risque CV élevé/très élevé. Ils s'appliquent aussi chez les patients avec un DT2 et une ICFER ou une insuffisance rénale chronique (débit de filtration glomérulaire entre 30 et 60 ml/min/1,73 m²). Dans tous les cas, la metformine reste le traitement de première intention.

Chez les patients n'entrant pas dans les catégories précitées, les iSGLT2 sont à considérer au même titre que les autres classes d'antidiabétiques oraux (analogues du GLP-1, inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4) en traitement de deuxième intention, après la metformine.¹⁸

Les recommandations de la Société suisse d'endocrinologie et de diabétologie sont pour la plupart similaires aux américaines: les iSGLT2, en association avec la metformine, sont recommandés chez les patients avec un DT2 et une maladie CV avérée ou à haut risque CV.¹⁹

Les recommandations de la Société européenne de cardiologie sont légèrement différentes: chez les patients avec un DT2 et une maladie CV, à haut risque CV ou présentant une ICFER, les iSGLT2 sont recommandés en première intention, avant la metformine.²⁰

En mai 2020, suite aux résultats de l'étude DAPA-HF, la dapagliflozine a obtenu l'autorisation de la FDA américaine puis de Swissmedic au mois de juillet 2020 pour être utilisée chez tous les patients avec une ICFER chronique de classe fonctionnelle NYHA II à IV (New York Heart Association Functional Classification), avec ou sans DT2.²¹ Suite aux résultats d'EMPEROR-Reduced, ces indications seront

TABLEAU 1 Bénéfices et effets indésirables des iSGLT2

Les incidences sont exprimées en nombre de patients pour 1000 patients-année pour la canagliflozine, en pourcentages pour la dapagliflozine et l'empagliflozine. C: canagliflozine; CV: cardiovasculaire; D: dapagliflozine; E: empagliflozine; EI: effets indésirables; iSGLT2: inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2; p/1000 p-a: patients/1000 patients-année.

Bénéfices	Effets indésirables	Incidence des EI ¹¹⁻¹³
Effet hypoglycémiant	Infections génito-urinaires, principalement mycoses génitales	Hommes: • C: 34,9 p/1000 p-a • E: 5% Femmes: • C: 68,8 p/1000 p-a • E: 10%
Effet hypotenseur	Hypotension orthostatique	• C: 26 p/1000 p-a • E: 5,1%
Perte de poids	Risque d'hypoglycémie en cas d'association avec l'insuline, les sulfonylurées ou les glinides	• C: 50 p/1000 p-a • E: 27,8%
Diminution de la précharge et de la postcharge du ventricule gauche	Acidocétose euglycémique	• C: 0,6 p/1000 p-a • D: 0,3% • E: 0,1%
Diminution de la mortalité et de la morbidité CV, diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque	Amputations du membre inférieur (orteils et métatarse, uniquement avec la canagliflozine)	• C: 6,4 p/1000 p-a
Protection rénale • Diminution de l'albuminurie • Ralentissement de la dégradation de la fonction rénale	Risque de fractures osseuses (uniquement avec la canagliflozine)	• C: 15,4 p/1000 p-a

(Adapté des réf. 11,12,13).

TABLEAU 2 Aspects pratiques de la prescription des iSGLT2

Cps: comprimés; DFG: débit de filtration glomérulaire; iSGLT2: inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2.

	Canagliflozine (Invokana)	Dapagliflozine (Forxiga)	Empagliflozine (Jardiance)	Ertugliflozine (Steglatro)
Date d'autorisation de commercialisation en Suisse (Swissmedic)	Janvier 2014	Août 2014	Décembre 2014	Octobre 2018
Posologie initiale (posologie maximale)	100 mg 1x/j (300 mg 1x/j)	5 mg 1x/j (10 mg 1x/j)	10 mg 1x/j (25 mg 1x/j)	5 mg 1x/j -
Administration	Avant le petit-déjeuner		Le matin, avant ou après le petit-déjeuner	
Prix en Suisse	CHF 66,95 (30 cps)	CHF 69,50 (28 cps)	CHF 74,20 (30 cps)	CHF 65,95 (28 cps)
Insuffisance rénale chronique	Contre-indication en cas de DFG < 30 ml/min/1,73 m ² ou de dialyse. Surveillance rapprochée si DFG entre 30 et 45 ml/min/1,73 m ²			
Prérequis et précautions à prendre	Évaluation de la tension artérielle, de la volémie et de la fonction rénale: <ul style="list-style-type: none"> • Correction d'une hypovolémie avant de débiter un iSGLT2 • Adaptation de la posologie des traitements antihypertenseurs et diurétiques si nécessaire Chez les patients sous insulinothérapie ou traitements antidiabétiques oraux (sulfonylurée ou glinide) de base, réduire: <ul style="list-style-type: none"> • La posologie quotidienne de l'insuline de 20% • La posologie quotidienne de sulfonylurée ou de glinide de 50% (ou les arrêter en cas de posologie minimale) 			
Informations et éducation des patients	<ul style="list-style-type: none"> • Importance de l'hygiène intime • Risque d'hypotension orthostatique • Surveillance rapprochée de la glycémie chez les patients ayant d'autres traitements antidiabétiques • Symptômes de l'acidocétose euglycémique 			

probablement élargies à l'empagliflozine dans les mois à venir.³ La place exacte des iSGLT2 par rapport aux autres traitements de l'ICFER reste cependant encore à préciser.

Les modalités de prescription des iSGLT2 sont présentées dans le **tableau 2**.

CONCLUSION

Les iSGLT2 sont une nouvelle classe thérapeutique actuellement indiquée pour le traitement du DT2. Bien que de nombreuses études aient montré des bénéfices CV et rénaux chez les patients avec un DT2 et une maladie CV ou à risque CV élevé, les mécanismes d'action pléiotropes ne sont encore que partiellement compris. Leurs indications évoluent rapidement: la FDA et Swissmedic ont récemment élargi les indications de la dapagliflozine au traitement de l'ICFER, y compris chez les patients non diabétiques. Les cardiologues et médecins de premier recours seront de plus en plus impliqués dans le suivi de patients sous iSGLT2. Une éducation thérapeutique aux effets indésirables, certains potentiellement graves, est recommandée.

Conflit d'intérêts: Le Dr Philippe Meyer a participé à des présentations et des conseils consultatifs organisés par Bayer dont les honoraires ont été intégralement versés à la Fondation pour la recherche de la cardiologie universitaire de Genève (GECOR). Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Chez les patients avec un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué et ayant une maladie cardiovasculaire (CV) avérée, ou un risque CV élevé/très élevé, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 sont recommandés comme traitements de deuxième ligne, après la metformine
- La dapagliflozine est également indiquée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite chronique, y compris chez les patients non diabétiques
- Malgré un profil de sécurité favorable, il convient de connaître les effets indésirables éventuels: infections génito-urinaires, acidocétose euglycémique, amputations du membre inférieur et fractures non vertébrales (les deux derniers étant décrits avec la canagliflozine uniquement)
- L'information et l'éducation des patients à l'autosurveillance sont primordiales

1 **Lu H, Meyer P, Hullin R. Use of SGLT2 Inhibitors in Cardiovascular Diseases: Why, When and How? A Narrative Literature Review. *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20341.

2 *McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.

3 Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J*

Med 2020;383:1413-24.

4 DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, Metabolic and Cardiovascular Considerations of SGLT2 Inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:11-26.

5 Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, Maack C. Cardiac Effects of SGLT2 Inhibitors: The Sodium Hypothesis. *Cardiovasc Res* 2018;114:12-8.

6 Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a Glucose-Regulating Drug with Diuretic Properties in Subjects with Type 2

Diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:853-62.

7 Filippatos TD, Lontos A, Papakitsou I, Elisaf MS. SGLT2 Inhibitors and Cardio-protection: A Matter of Debate and Multiple Hypotheses. *Postgrad Med* 2019;131:82-8.

8 Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, et al. Ketone Body Infusion with 3-Hydroxybutyrate Reduces Myocardial Glucose Uptake and Increases Blood Flow in Humans: A Positron Emission Tomography Study. *J Am Heart Assoc*

2017;6:e005066.

9 Chen HY, Huang JY, Siao WZ, Jong GP. The Association between SGLT2 Inhibitors and New-Onset Arrhythmias: A Nationwide Population-Based Longitudinal Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:73.

10 *Lam CSP, Chandramouli C, Ahojja V, Verma S. SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013389.

11 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.

- Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- 12 Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
- 13 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
- 14 *Opingari E, Partridge ACR, Verma S, et al. SGLT2 Inhibitors: Practical Considerations and Recommendations for Cardiologists. *Curr Opin Cardiol* 2018;33:676-82.
- 15 Li D, Wang T, Shen S, et al. Urinary Tract and Genital Infections in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:348.
- 16 Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, et al. Comparative Safety of the Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open* 2019;9:e022577.
- 17 Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern with SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38:1638-42.
- 18 American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl.1):S98-110.
- 19 Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED). 2020. Disponible sur : www.sgedssed.ch/fileadmin/user_upload/6_Diabetologie/61_Empfehlungen_Facharzt/2020_Swiss_Recomm_Medis_EN_def.pdf [Accessed January 2, 2021].
- 20 Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
- 21 U.S. Food and Drug Administration (2020). FDA Approves New Treatment for a Type of Heart Failure [En ligne]. Disponible sur : www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure [Accessed May 13, 2020].

* à lire

** à lire absolutement