

Intérêt potentiel des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du diabète de type 1

Prs JEAN-CHRISTOPHE PHILIPS^a, NICOLAS PAQUOT^a et ANDRÉ J. SCHEEN^{a,b}

Rev Med Suisse 2019; 15: 1426-30

La gestion du diabète de type 1 (DT1) reste complexe en raison de la difficulté d'obtenir une équilibration glycémique optimale sans épisodes hypoglycémiques fréquents ou sévères. Les tentatives de traitements adjuvants à l'insuline sont des échecs. Le concept d'associer des inhibiteurs des SGLT2 est un succès en termes de réduction de l'HbA1c, du poids et des doses d'insuline. Ce traitement est, par ailleurs, associé à une moindre variabilité glycémique. De larges études contrôlées confirment ces bénéfices, mais attirent l'attention sur des effets indésirables tels que la survenue d'une acidocétose. Cette balance risque/bénéfice sera mieux appréciée dans un futur proche au fil des données rapportées dans la vie réelle ainsi que la poursuite de grandes études dédiées à l'intérêt potentiel de cette classe médicamenteuse dans le DT1.

Potential role of SGLT2 inhibitors in the management of type 1 diabetes

Type 1 diabetes (T1D) management is still complex. Some drugs have been proposed as adjunctive treatment to insulin for type 1 diabetes but results are not encouraging. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors act independently of insulin and initial proof-of-concept studies related to their use in T1D led to larger phase 3 trials. Several trials have demonstrated some beneficial and consistent effects as HbA1c, body weight and insulin dose reductions, and lesser glycaemic excursions. Nevertheless, adverse events were also reported, especially a higher rate of diabetic ketoacidosis when using gliflozins in T1D. Balance between positive and negative effects must be carefully studied in the near future with data from real-life and large trials dedicated to this potential new help in T1D.

INTRODUCTION

L'insulinothérapie est le traitement vital et indispensable du diabète de type 1 (DT1). Elle a connu une évolution significative ces dernières années avec l'utilisation des analogues d'insuline lents et rapides.¹ Ceux-ci ont permis de mieux mimer la sécrétion physiologique d'insuline endogène, avec une cinétique pharmacologique plus favorable que les premières insulines animales puis humaines disponibles. L'autocontrôle glycémique a également connu un développement important grâce à l'apport des nouvelles technologies facilitant l'obser-

vation et l'interprétation des fluctuations glycémiques quotidiennes.² La mesure continue du glucose est devenue une étape importante dans le contrôle optimal du DT1. Néanmoins, malgré ces progrès, la gestion du DT1 reste particulièrement difficile pour les médecins, mais surtout pour les patients. Les importantes fluctuations glycémiques quotidiennes et la difficulté d'obtenir une hémoglobine glyquée (HbA1c) optimale, sans hypoglycémies fréquentes ou sévères, restent un défi.

Les « besoins non rencontrés » (manques et insatisfactions) dans la prise en charge du DT1 sont toujours nombreux. Jusqu'à présent, les tentatives de proposer des traitements adjuvants à l'insulinothérapie représentent des échecs ou des améliorations très limitées.³ C'est le cas pour la metformine, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ou encore les analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Les gliflozines ou inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose cotransporteur de type 2 (iSGLT2) agissent indépendamment de l'insuline ou de sa sécrétion en favorisant une glucosurie lorsqu'une hyperglycémie est présente.⁴ Leur utilisation est grandissante dans la prise en charge du diabète de type 2 (DT2) en raison de leurs effets favorables sur le taux d'HbA1c, le poids corporel, la pression artérielle systolique (PAS). De plus, une protection cardiorénale a été rapportée chez certains patients DT2, particulièrement ceux en prévention cardiovasculaire secondaire.

Le mécanisme d'action rénale des iSGLT2, consistant en une élimination accrue de glucose urinaire en cas d'hyperglycémie, paraît intéressant pour agir de concert avec l'insuline dans le DT1. Dès lors, les premières preuves du concept évaluant l'usage des gliflozines dans le DT1 ont vu le jour il y a quelques années. Des résultats prometteurs ont rapidement permis de planifier des essais contrôlés et randomisés à plus large échelle.⁵ Nous discuterons des avantages et inconvénients de ces molécules dans le traitement du DT1 à la lecture des résultats rapportés dans ces études.

PREUVES DU CONCEPT

Dès 2014, les premières publications s'intéressant à l'usage des gliflozines dans le DT1 sont publiées.⁶ L'empagliflozine, à raison de 25 mg/jour, est proposée à 40 patients DT1 pendant 8 semaines. Après ce délai, l'HbA1c moyenne passe de 8 à 7,6%, la glycémie à jeun de 162 à 126 mg/dl, les hypoglycémies symptomatiques sont réduites de moitié (malgré la diminution

^a Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU Liège, Liège Université, 4000 Liège, Belgique, ^b Unité de pharmacologie, Centre interdisciplinaire de recherche du médicament (CIRM), Liège Université, 4000 Liège, Belgique
jcphilips@chuliege.be

d'HbA1c), les doses d'insuline sont moindres (-15%) et le poids moyen diminue de 2,6 kg.

L'enthousiasme est donc de mise et une autre étude, incluant cette fois 351 patients DT1 traités par la canagliflozine à raison de 100 ou 300 mg (versus placebo) pendant 18 semaines, est publiée dès l'année suivante.⁷ A nouveau, des effets favorables sur la réduction de l'HbA1c, du poids et des doses d'insuline sont rapportés. Il n'y a, par contre, pas de réelle diminution des phénomènes hypoglycémiques (on observe même une augmentation de quelques hypoglycémies sévères avec la canagliflozine). Par ailleurs, une manifestation indésirable importante, et potentiellement grave, est décrite avec l'apparition d'une acidocétose sévère chez 4,3% (5 patients sur 151) des patients sous canagliflozine 100 mg et 6% (7 sur 151) des patients traités par la canagliflozine 300 mg, alors qu'aucun patient n'a présenté cette complication dans le groupe placebo.

La même année (2015), des données sont également publiées avec la sotagliflozine comme traitement adjuvant à l'insuline chez 33 patients DT1.⁸ La sotagliflozine est une molécule qui inhibe à la fois les SGLT2 au niveau rénal et les SGLT1 au niveau digestif. Cette double action pourrait lui conférer quelques avantages par rapport aux autres molécules de la classe, notamment un meilleur contrôle de l'hyperglycémie postprandiale. Cette étude s'intéresse à un élément encore peu étudié avec les gliflozines, mais qui revêt une importance majeure pour les personnes diabétiques, à savoir le temps passé dans la cible. Elle intègre la notion d'excursions glycémiques, phénomènes récurrents et embarrassants pour la grande majorité des patients DT1. Ces variations glycémiques sont particulièrement visibles grâce à l'utilisation des dispositifs capables de montrer une mesure continue du glucose. La sotagliflozine, donnée à raison de 200 ou 400 mg/jour chez des patients DT1 porteurs d'un tel dispositif, permet d'améliorer significativement le temps passé dans la cible (en réduisant par ailleurs l'intensité des variations de glucose) chez les patients recevant la sotagliflozine versus le groupe placebo.

Ces premiers résultats décrivant les effets bénéfiques, mais aussi ceux potentiellement dangereux, de l'utilisation des gliflozines dans le DT1 seront à la base des grandes études qui vont suivre, puisque le concept démontrant l'intérêt potentiel de ces médicaments dans le DT1 est, dès à présent, prouvé.

RÉSULTATS DES GRANDES ÉTUDES CHEZ DES PATIENTS DT1

Effets de la sotagliflozine^{9,10}

La sotagliflozine est une des premières molécules pour laquelle une vaste étude dans le DT1 est publiée en 2017. Dans cette étude mondiale multicentrique, 1402 patients DT1 ont reçu soit la sotagliflozine 400 mg/jour, soit un placebo pendant 24 semaines. Le critère principal d'évaluation est le pourcentage de patients atteignant une valeur d'HbA1c < 7% (HbA1c de départ à 8,2%). Après 24 semaines, 28,6% des patients sous sotagliflozine parvenaient à obtenir un taux d'HbA1c < 7% versus 15,2% dans le groupe placebo (p < 0,001). La diminution de l'HbA1c moyenne était de 0,79% chez les patients avec sotagliflozine versus 0,33% dans le groupe placebo. Le poids (-2,98 kg), la pression artérielle systolique (-3,5 mm Hg) et les

doses quotidiennes d'insuline (-2,8 UI en moyenne sur un total de 57 UI à l'inclusion) sont diminués dans le groupe sotagliflozine. Il n'y avait pas de différence quant à la survenue des hypoglycémies sévères entre les deux groupes. Le taux de complications de type acidocétose était supérieur dans le groupe sotagliflozine en comparaison avec les patients sous placebo (respectivement, 3%, soit 21 patients versus 0,6%, soit 4 patients).⁹ Ces résultats ont été confirmés dans une autre grande étude nord-américaine, l'essai inTANDEM-1.¹⁰

Effets de la dapagliflozine (étude DEPICT)^{11,12}

Deux publications sont parues concernant l'étude DEPICT ; nous nous intéresserons à celle incluant le plus long suivi (52 semaines).¹¹ L'étude décrit les résultats obtenus chez 708 patients DT1 insuffisamment équilibrés (HbA1c initiale 8,5%) ayant reçu 5 ou 10 mg/jour de dapagliflozine versus un groupe témoin sous placebo. Une réduction significative du taux d'HbA1c est observée chez les patients avec dapagliflozine (-0,33% pour 5 mg et -0,36% pour 10 mg par rapport au placebo). Le poids a diminué également, -3 et -4,5% du poids initial chez les patients sous 5 et 10 mg de dapagliflozine, respectivement. Les épisodes hypoglycémiques étaient comparables entre les trois groupes. Enfin, une complication par acidocétose est survenue chez 4% des patients sous dapagliflozine 5 mg, 3,4% avec 10 mg et 1,9% dans le groupe placebo. Ces résultats ont été confirmés dans l'étude DEPICT-2.¹²

Effets de l'empagliflozine (études EASE)¹³

Le programme EASE a enrôlé 1707 patients DT1. EASE-2 a comparé l'effet de l'empagliflozine 10 ou 25 mg/jour versus placebo durant 52 semaines et EASE-3 a étudié l'intérêt de l'empagliflozine 2,5, 10 ou 25 mg/jour versus placebo durant 26 semaines. Les résultats démontrent une réduction du taux d'HbA1c de 0,28% avec la dose de 2,5 mg d'empagliflozine, 0,54% avec 10 mg et 0,53% avec 25 mg. Sur le plan pondéral, il est rapporté une perte de poids de 1,8, 3 et 3 kg en fonction de la dose croissante du médicament. Les réductions des doses totales d'insuline sont, respectivement, de 6, 13 et 12% avec les doses de 2,5, 10 et 25 mg d'empagliflozine. Une réduction de l'ordre de 2 à 4 mm Hg de la PAS est également rapportée. Pour les effets indésirables, relevons 4,3% d'événements de type acidocétose avec la posologie de 10 mg, 3,3% avec 25 mg et un taux comparable chez les patients ayant reçu le placebo (0,8%) ou 2,5 mg d'empagliflozine (1%). Les hypoglycémies sévères furent rares et comparables entre les patients recevant l'empagliflozine et le placebo.

Le **tableau 1** résume les résultats des études avec différentes gliflozines quant aux variations des valeurs d'HbA1c et du poids corporel.¹⁴ Sur la base de ces études de grande envergure, il est rapporté une réduction moyenne de 0,4% de l'HbA1c par rapport au placebo.

EFFETS FAVORABLES AU-DELÀ DE L'HBA1C, DU POIDS ET DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

Rapidement, il a été évoqué que la qualité de vie (à travers les moindres excursions glycémiques, qu'elles soient vers le haut ou vers le bas) pourrait être améliorée avec la prise des gliflo-

TABLEAU 1 Principaux résultats des grandes études de phase 3 avec différentes gliflozines

HbA1c: hémoglobine glyquée; IMC: indice de masse corporelle.

Molécules	Nombre de patients	Durée étude (semaines)	Age moyen (années)	IMC départ (kg/m ²)	HbA1c départ (%)	Dose mg/jour	Variation HbA1c (%) vs placebo	Variation poids (kg) (vs placebo)
Canagliflozine ⁷	351	18	42	28,1	7,9	100	-0,29	-2,8
						300	-0,25	-4,4
Sotagliflozine ⁹	1402	24	43	28,2	8,2	400	-0,46	-3
Sotagliflozine ¹⁰	793	52	46	29,7	7,6	200	-0,25	-3,1
						400	-0,31	-4,3
Sotagliflozine ¹⁵	782	52	41	27,8	7,7	200	-0,21	-2,2
						400	-0,32	-2,9
Dapagliflozine ¹¹	833	52	42	28,3	8,5	5	-0,33	-2,9
						10	-0,36	-4,5
Dapagliflozine ¹²	813	24	43	27,6	8,4	5	-0,37	-3,2
						10	-0,42	-3,7
Empagliflozine ¹³	723	26	45	29,2	8,1	10	-0,39	-2,7
						25	-0,45	-3,3
Empagliflozine ¹³	961	52	43	28,2	8,1	2,5	-0,28	-1,8
						10	-0,45	-3,0
						25	-0,52	-3,4

zines dans le DT1. Les données précoces⁸ avec l'usage de la sotagliflozine montrant une amélioration du temps passé dans la cible chez les patients porteurs d'une mesure continue du glucose ont pu être confirmées dans d'autres études. Ainsi, les deux études inTandem avec la sotagliflozine vont dans le même sens avec une augmentation du temps passé dans la cible glycémique, passant de 51,6 à 64,2% du temps pour les usagers de la sotagliflozine 400 mg/jour, sans majoration des hypoglycémies et avec une réduction des pics glycémiques postprandiaux.¹⁵

Le traitement par canagliflozine 100 ou 300 mg pendant 18 semaines chez des patients DT1 porteurs d'une mesure continue du glucose a aussi démontré une amélioration des indices de variabilité glycémique. La satisfaction des patients avec ce traitement était également très positive.¹⁶

Les analyses récentes, réalisées avec des mesures continues du glucose chez plus de 1500 patients DT1 prenant de la dapagliflozine (5 ou 10 mg versus placebo), indiquent des résultats également positifs : plus de temps passé dans l'objectif (entre 70 et 180 mg/dl), moyenne glycémique plus basse et surtout moindre variabilité. Ces résultats sont d'autant plus intéressants que tous ces éléments favorables surviennent sans augmenter le risque hypoglycémique.¹⁷

La proportion de patients DT1 en surpoids ou obèses est en augmentation partout dans le monde et des données récentes évoquent que 48% des patients DT1 aux Etats-Unis sont obèses.¹⁸ L'association entre excès pondéral et diabète n'est donc plus uniquement l'apanage du DT2. Dans ce cadre, la possibilité de proposer des molécules qui influencent favorablement le poids corporel est aussi un élément en faveur de l'utilisation des gliflozines pour les patients DT1 en surpoids

ou obèses.¹⁹ Remarquons, par ailleurs, qu'en moyenne, les indices de masse corporelle (IMC) sont toujours supérieurs à 25 kg/m² dans toutes les grandes études (**tableau 1**).

Une étude centrée sur la rigidité artérielle chez des patients DT1 traités, en ajout à l'insuline, par de la metformine ou/et de l'empagliflozine 25 mg a révélé un intérêt pour cette dernière molécule quant à sa capacité à améliorer ce marqueur indirect de risque cardiovasculaire. Ceci laisse supposer un éventuel intérêt sur le plan d'une protection cardiovasculaire chez les patients DT1 traités par un iSGLT2, parallèlement à ce qui est observé dans le DT2.²⁰

EFFETS INDÉSIRABLES

Le mécanisme d'action des iSGLT2 explique la fréquence plus élevée d'infections génitales mycotiques ainsi que des infections urinaires, bien que ces dernières soient très rares. Ces effets indésirables sont bien connus et observés dans les études ainsi que dans les données de vie réelle avec l'utilisation des gliflozines dans le DT2.²¹ Ces complications (notamment les mycoses génitales) rapportées lorsque les gliflozines sont prescrites à des patients DT1 ont une incidence assez comparable à celle observée chez les patients DT2 et sont, en moyenne, 3,4 fois plus fréquentes par rapport au placebo.²¹

Un autre risque, rapidement et régulièrement décrit lorsque des patients DT1 prennent une gliflozine, est celui de présenter une acidocétose. Cette manifestation indésirable a également été rapportée chez les patients DT2,²¹ mais survient plus fréquemment chez les patients DT1 totalement insulino-prives. Cette complication, redoutable et potentiellement mortelle, freine le développement encore plus important d'études chez

les patients DT1 ainsi que la reconnaissance réelle de l'indication de ce traitement adjuvant à l'insulinothérapie. Une particularité de cette acidocétose observée chez les patients DT1 prenant une gliflozine est que les taux de glycémie concomitants à cette élévation des corps cétoniques dans le sang sont bien moins élevés que dans l'acidocétose classique observée chez les patients DT1, essentiellement en raison de la glucosurie forcée induite par les iSGT2. Il s'agit d'un problème majeur car cela risque de retarder dangereusement le diagnostic et la prise en charge adéquate. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été avancées pour expliquer, au moins partiellement, cette acidocétose faussement (car la glycémie est trop élevée, néanmoins), mais fréquemment, dénommée «acidocétose euglycémique». Les éléments suivants peuvent raisonnablement être impliqués dans ce phénomène: réduction parfois trop importante des doses d'insuline à l'initiation du traitement par gliflozine (surtout l'insuline basale), le fait que ces molécules soient associées à une augmentation du taux de glucagon, la clairance urinaire augmentée de l'insuline et celle diminuée des corps cétoniques, les situations de jeûne et la consommation trop réduite de glucides. L'activité physique, le stress et la consommation d'alcool semblent également être associés à un risque accru de développer cette complication. Son diagnostic doit idéalement reposer sur une mesure de la cétonémie (cétonurie à défaut) chez un patient qui présente des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales. L'éducation du patient DT1 à qui la prise d'une gliflozine va être proposée est primordiale sur ce point (diagnostics clinique et biologique rapides de l'acidocétose par le patient lui-même). Il semble adéquat de «sélectionner» les patients redevables d'un traitement par gliflozine car ils doivent être parfaitement éduqués par les médecins et les infirmières habilités à gérer ce risque. Les chiffres actuels correspondent à des épisodes d'acidocétose survenant chez des patients inclus dans des études et, donc, particulièrement bien sélectionnés et suivis. Une prescription élargie pourrait provoquer des événements encore plus fréquents dans la vie réelle si des précautions ne sont pas prises. Un article, publié récemment par une série d'experts, permet de revoir toutes les données intéressantes sur cette acidocétose euglycémique.²² Le **tableau 2** reprend les données relatives à cette complication dans les différentes études. Signalons, par ailleurs, que l'incidence de cet effet indésirable grave varie de 0 à 1,9% dans les groupes ayant reçu le placebo. Enfin, l'association de l'acidocétose ne semble pas liée à l'augmentation de la posologie des iSGLT2 pour lesquels différentes doses ont été étudiées.

Finalement, il ne semble pas exister un risque d'hypoglycémies sévères plus important avec l'usage des gliflozines par rapport au placebo chez les patients DT1 et ce, malgré une réduction des taux d'HbA1c de l'ordre de 0,4%. Cependant, l'espoir initial de pouvoir réduire ce risque chez des patients DT1 auxquels on ajouterait un iSGLT2, n'a pu être confirmé dans les grandes études rapportées.

AVIS DES AGENCES RÉGLEMENTAIRES DES MÉDICAMENTS

Début 2019, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a révélé le fait que leurs experts étaient particulièrement divisés

à l'idée de statuer sur l'indication de la sotagliflozine chez les patients DT1. Tous reconnaissent les bénéfices démontrés, mais aussi les risques (l'acidocétose principalement) liés à cet usage. Les dernières nouvelles semblent néanmoins indiquer que l'autorité américaine souhaite mettre en attente l'usage de cette molécule dans le DT1.

L'agence européenne des médicaments (EMA) a aussi statué, en février 2019, sur l'intérêt de la dapagliflozine dans le DT1. Une indication chez certains adultes DT1 a été proposée avec des critères limitatifs stricts. Ce panel d'experts suggère l'indication chez des adultes DT1 avec un IMC > 27 kg/m² qui n'atteignent pas les objectifs glycémiques malgré des doses élevées d'insuline. La nécessité d'un suivi en médecine spécialisée et d'une éducation adéquate par rapport au risque d'acidocétose est mise en avant dans les commentaires des experts.

En Grande-Bretagne, le «National Institute for Health and Care Excellence» (NICE) s'interroge, actuellement, sur la réelle efficacité clinique et le coût-bénéfice des gliflozines utilisées dans les grandes études sus-mentionnées.

TABLEAU 2

Fréquence de l'acidocétose chez les patients DT1 traités par gliflozine dans les grandes études

Molécules	Nombre de patients	Durée étude (semaines)	Dose mg/jour	Incidence acidocétose en %
Canagliflozine ⁷	351	18	100	4,3
			300	6
			Placebo	0
Sotagliflozine ⁹	1402	24	400	3
			Placebo	0,6
Sotagliflozine ¹⁰	793	52	200	3,4
			400	4,2
			Placebo	0,4
Sotagliflozine ¹⁵	782	52	200	2,3
			400	3,4
			Placebo	0
Dapagliflozine ¹¹	833	52	5	4
			10	3,4
			Placebo	1,9
Dapagliflozine ¹²	813	24	5	2,6
			10	2,2
			Placebo	1,9
Empagliflozine ¹³	723	26	10	4,3
			25	3,3
			Placebo	1,2
Empagliflozine ¹³	961	52	2,5	0,8
			10	4,3
			25	3,3
			Placebo	1,2

Notons, par ailleurs, que l'ipragliflozine, une molécule disponible au Japon, en Corée et en Thaïlande, a récemment été approuvée comme traitement adjuvant à l'insuline chez les adultes DT1 au Japon.

Nul doute que l'avenir (ou pas) de ces molécules dans le DT1 sera discuté de manière intensive au cours des prochains mois, avec d'éventuels critères de remboursement à la clé.

CONCLUSION

Les attentes pour améliorer la prise en charge du DT1 restent importantes malgré les avancées de ces dernières années en matière d'insulinothérapie et de mesure (continue idéalement) de la glycémie/glucose interstitiel. La majorité des patients DT1 doivent faire face à ce dilemme d'obtenir une équilibration optimale sans augmenter le risque hypoglycémique. Les fluctuations majeures de la glycémie restent un élément difficile à vivre au quotidien et aucune classe médicamenteuse n'a, jusqu'à présent, été capable de démontrer un intérêt suffisant comme traitement adjuvant à l'insulinothérapie. La famille des iSGLT2 pourrait représenter cette aide, grâce à une réduction de l'HbA1c, du poids corporel, des doses d'insuline et de la pression artérielle. L'impact sur la qualité de vie, via une réduction des excursions glycémiques au quotidien, mérite également une attention particulière. Néanmoins, les effets secondaires ne peuvent être négligés et le risque d'acidocétose reste actuellement un frein à l'utilisa-

tion étendue de ces molécules dans le DT1. Espérons qu'une meilleure connaissance des moyens permettant de limiter ce risque et que l'identification plus formelle des patients DT1 avec la meilleure balance bénéfique/risque puissent offrir un nouveau moyen pour améliorer la gestion de cette maladie chronique contraignante dans un futur proche grâce à l'utilisation de ces iSGLT2.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La difficulté d'équilibrer au mieux les patients DT1 sans aggraver leur risque de présenter des hypoglycémies justifie la recherche de nouvelles molécules en association avec une insulinothérapie déjà optimisée
- Les gliflozines permettent de réduire l'HbA1c, le poids, les doses d'insuline et l'importance des fluctuations glycémiques
- Néanmoins, le risque d'acidocétose lié à l'usage de ces molécules justifie une sélection adéquate et surtout une éducation optimale des patients en rapport avec cet effet secondaire potentiellement grave
- Les autorités de la santé sont actuellement en pleine réflexion quant à l'intérêt ou pas de ces molécules dans le DT1 au vu des données bénéfices-risques

1 Philips JC, Radermecker R. Le point sur les nouvelles insulines. *Rev Med Suisse* 2005;1:1936-41.

2 Radermecker R. La mesure continue du glucose dans la prise en charge du diabète : état des lieux et perspectives. *Rev Med Suisse* 2019;15:1444-7.

3 Scheen AJ. Rôle limité des médicaments hypoglycémisants oraux dans le diabète de type 1. *Rev Med Liege* 2013;68:16-21.

4 Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75:33-59.

5 *Fattah, H., Vallon, V. The potential role of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Drugs* 2018;78:717-26.

6 Perkins BA, Cherney DZ, Partridge H, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. *Diabetes Care* 2014;37:1480-3.

7 Henry RR, Thakkar P, Tong C, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label

proof-of-concept trial. *Diabetes Care* 2015;38:2258-65.

8 Sands AT, Zambrowicz BP, Rosenstock J, et al. Sotagliflozin, a dual SGLT1 and SGLT2 inhibitor, as adjunct therapy to insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:1181-8.

9 Garg SK, Henry RR, Banks P, et al. Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:2337-48.

10 Buse J, Garg S, Rosenstock J, et al. Sotagliflozin in combination with optimized insulin therapy in adults with type 1 diabetes: the North American inTandem1 Study. *Diabetes Care* 2018;41:1970-80.

11 Dandona P, Mathieu C, Philipp M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes : The DEPICT-1 52-week study. *Diabetes Care* 2018;41:2552-9.

12 Mathieu C, Dandona P, Gillard P, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 Study) : 24-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2018;41:1938-46.

13 Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM,

et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes : The EASE Trials. *Diabetes Care* 2018;41:2560-9.

14 **Riddle MC, Cefalu W. SGLT-2 inhibitors for type 1 diabetes : an obvious choice or too good to be true ? *Diabetes Care* 2018;41:2444-7.

15 *Danne T, Cariou B, Buse JB, et al. Improved time in range and glycemic variability with sotagliflozin in combination with insulin in adults with type 1 diabetes : a pooled analysis of 24-week continuous glucose monitoring data from the inTandem program. *Diabetes Care* 2019;42:919-30.

16 Rodbard HW, Peters AL, Slee A, et al. The effect of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, on glycemic end points assessed by continuous glucose monitoring and patient-reported outcomes among people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:171-80.

17 Mathieu C, Dandona P, Phillip M, et al. Glucose variables in type 1 diabetes studies with dapagliflozin: pooled analysis of continuous glucose monitoring data from DEPICT-1 and -2. *Diabetes Care* 2019;42:1081-7.

18 Bae JP, Lage MJ, Mo D, et al. Obesity and glycemic control in patients with diabetes mellitus: Analysis of physician electronic health records in the US from 2009-2011. *J Diabetes Complications* 2016;30:212-20.

19 Isaacs D, Yager S, Parker M, et al. Adjunct antihyperglycemic agents in overweight and obese adults with type 1 diabetes. *Ann Pharmacother* 2018;53:371-84.

20 Lunder M, Janic M, Japelj A, et al. Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:153-61.

21 *Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18:295-311.

22 **Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care* 2019;42:1147-54.

* à lire

** à lire absolument