

À PROPOS DE LA SÉCURITÉ D'EMPLOI DES INHIBITEURS DES SGLT2 (GLIFLOZINES)

SCHEEN AJ (1)

RÉSUMÉ : Depuis leur mise sur le marché, les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) ont été incriminés dans diverses manifestations indésirables. Celles-ci ont contribué à retarder, comme en France, ou à limiter la prescription de cette nouvelle classe pharmacologique en pratique clinique, malgré les résultats remarquables rapportés dans de grands essais à visée cardiovasculaire ou rénale. Cet article fait le point sur trois effets secondaires délétères importants imputés aux iSGLT2 : les amputations des extrémités des membres inférieurs, les acidocétoses dites euglycémiques et les insuffisances rénales aiguës. Malgré des données de pharmacovigilance qui avaient soulevé la suspicion, l'analyse de l'ensemble des données de la littérature, que ce soit les essais prospectifs contrôlés *versus* placebo ou les études observationnelles rétrospectives de cohorte *versus* des comparateurs actifs, aboutit à des conclusions assez rassurantes. Les amputations ne semblent pas être augmentées tandis que les cas d'insuffisance rénale aiguë sont plutôt en diminution au lieu de présenter une incidence accrue. Les cas d'acidocétose sont environ doublés sous iSGLT2 par rapport aux comparateurs, mais leur incidence reste extrêmement basse chez les patients diabétiques de type 2. Rappelons, néanmoins, que c'est cette complication potentiellement grave qui a entraîné le refus d'autorisation de mise sur le marché et du remboursement des iSGLT2 dans la population diabétique de type 1.

MOTS-CLÉS : *Amputation - Acidocétose - Diabète de type 2 - Gliflozine - Insuffisance rénale aiguë - Inhibiteur des SGLT2*

ABOUT THE SAFETY PROFILE OF SGLT2 INHIBITORS

SUMMARY : Since their launch, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2is) were suspected to be associated with various adverse events. They contributed to delay, as in France, or to restrict the use of this new pharmacological class in clinical practice, despite remarkable results reported in large cardiovascular or renal clinical trials. This article is devoted to three major adverse events that were imputed to SGLT2is : lower-limb extremity amputations, euglycaemic ketoacidosis and acute kidney injuries. In contrast to pharmacovigilance reports that raised suspicion, analysis of all data from the literature, either placebo-controlled trials or retrospective observational cohort studies, led to rather reassuring conclusions. The incidence of amputations does not appear to be increased while cases of acute kidney injury are reduced instead of increased as suspected earlier. Ketoacidosis events are almost doubled with SGLT2is *versus* comparators, yet their incidence remains extremely low among patients with type 2 diabetes. Of note, this potentially severe complication contributes to the denial of marketing authorization and reimbursement of SGLT2is in the population with type 1 diabetes.

KEYWORDS : *Acute renal injury - Amputation - Gliflozin - Ketoacidosis - SGLT2 inhibitor - Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines) occupent une place de plus en plus importante en thérapeutique, que ce soit en diabétologie, en cardiologie et en néphrologie. Si cette classe pharmacologique a montré des effets remarquables en termes de réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de freination de la progression de l'insuffisance rénale, chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) à risque, mais aussi chez des personnes non diabétiques, elle a également soulevé de nombreuses inquiétudes et controverses au cours des cinq dernières années quant à son profil de tolérance et de sécurité (1, 2).

(1) Professeur ordinaire honoraire, ULiège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Belgique.

Le but de cet article est de faire le point sur trois complications qui avaient été redoutées et fait l'objet de mises en garde appelant à une précaution d'emploi de la part des instances réglementaires (Food and Drug Administration américaine et Agence Européenne des Médicaments) : les amputations des extrémités des membres inférieurs, les acidocétoses dites euglycémiques et les insuffisances rénales aiguës (AKI pour «Acute Kidney Injury», terminologie anglo-saxonne).

AMPUTATIONS DES MEMBRES INFÉRIEURS

Le premier signe d'alerte concernant une augmentation du risque d'amputations des membres inférieurs (AMI) a émergé après la publication du programme CANVAS («CANa-gliflozin cardiovascular Assessment Study»). En effet, ce grand essai contrôlé a montré une incidence accrue d'AMI (principalement au niveau des orteils et des métatarsiens) chez les patients avec un DT2 et un haut risque cardiovasculaire (CV) traités par la canagliflozine (100-300 mg/jour) en comparaison à ceux recevant un placebo (6,3 *versus* 3,4 événements

pour 1.000 patients-années; hasard ratio [HR] 1,97; intervalle de confiance [IC] à 95 % 1,41-2,75) (3). Dans une analyse *post hoc*, aucun mécanisme étiologique spécifique n'a pu être objectivé ni de sous-groupe à risque augmenté d'AMI avec la canagliflozine par rapport au placebo (4).

Suite à la publication de ces résultats, une attention particulière a été portée sur le risque d'AMI non seulement avec la canagliflozine, mais aussi avec les autres iSGLT2. Plusieurs rapports de pharmacovigilance émanant de la Food and Drug Administration (FDA) américaine (FAERS : «FDA Adverse Event Reporting System») (5, 6) ou l'Organisation Mondiale de la Santé (Vigi-Base®) (7) ont attiré l'attention sur une augmentation de cette complication dans la vraie vie chez des patients traités par la canagliflozine, mais aussi l'empagliflozine et la dapagliflozine. Dès lors, une question émergeait : est-ce que le risque d'AMI concerne tous les iSGLT2 (8) ? Plusieurs articles ont cependant mis en garde contre les limites des rapports de pharmacovigilance. Ils insistent, en particulier, sur le risque de biais et d'un déséquilibre de «reporting» (dans le cas présent, «sous-reporting») pour les manifestations indésirables observées avec les classes médicamenteuses conventionnelles, mais non pour la nouvelle classe particulièrement scrutée) (9, 10). La FDA a d'abord publié une mise en garde concernant le risque d'AMI avec la canagliflozine (11), qu'elle a cependant retirée peu après (12).

Dans les grands essais contrôlés évaluant la sécurité/efficacité CV et rénale des iSGLT2, aucun d'entre eux n'a pu confirmer une augmentation du risque d'AMI chez les patients traités par empagliflozine, dapagliflozine ou ertugliflozine en comparaison au placebo. C'est le cas également chez les patients DT2 avec maladie rénale traités par la canagliflozine dans l'étude CREDENCE (*“Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants with Diabetic Nephropathy”*) (13) qui n'a donc pas retrouvé l'augmentation du risque d'AMI rapporté initialement dans CANVAS avec la même molécule (3). Ces résultats rassurants ont été synthétisés dans plusieurs méta-analyses récentes démontrant l'absence d'augmentation significative du risque d'AMI sous iSGLT2 par rapport au placebo (14). La dernière méta-analyse a comparé les résultats de 8 essais (tous les grands essais CV et rénaux sauf EMPEROR Preserved, non encore disponible à ce moment). Le rapport de risque passe de 1,21 (IC 95 % 0,97-1,51) avec un indice d'hétérogénéité I^2 à 59 % en incluant CANVAS à 1,09 (IC 95 % 0,94-1,26), avec

un I^2 tombé à 0 % en excluant CANVAS (15). Pourtant, les patients recrutés dans ces grands essais prospectifs étaient à haut risque CV, dont certains avec une artériopathie périphérique, une condition reconnue comme augmentant le risque d'AMI (16, 17). Il faut, cependant, reconnaître que les patients recrutés dans ces essais cliniques sont rigoureusement sélectionnés et particulièrement bien suivis. Dès lors, on pourrait craindre que le risque d'AMI sous iSGLT2 soit majoré dans des conditions de vie réelle où les patients plus âgés et plus fragiles sont de plus en plus nombreux.

Seules des études observationnelles comparant des patients traités par iSGLT2 et des patients traités par d'autres agents antihyperglycémiques peuvent apporter une réponse à cette interrogation importante. Deux méta-analyses comparant le risque d'AMI sous iSGLT2 *versus* d'autres antidiabétiques ont donné des résultats contradictoires. L'une a montré un risque significativement diminué (18), l'autre a révélé une tendance à une augmentation (19). Il n'y a pas d'explication évidente devant cette discordance. Ces données sont, cependant, difficiles à interpréter compte tenu de la variété des médicaments antihyperglycémiques utilisés comme comparateurs, par ailleurs pas toujours parfaitement spécifiés dans les deux publications (14).

Plusieurs études observationnelles ont comparé le risque d'AMI chez les patients DT2 traités par iSGLT2 et chez ceux traités par inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4, gliptines) (Tableau I). Elles ont été regroupées dans une méta-analyse récente portant sur 12 cohortes rétrospectives. Le taux d'incidence, exprimé en événements pour 1.000 patients-années, ne montre pas de différence significative entre les deux groupes : $2,48 \pm 1,45$ sous iSGLT2 *versus* $2,67 \pm 3,09$ sous iDPP-4; $p = 0,849$) (20). Ces résultats sont rassurants compte tenu du fait que les iDPP-4 sont réputés pour avoir un excellent profil de sécurité et de tolérance, comparable au placebo et ce, même chez des patients âgés plus fragiles (21). Une autre méta-analyse, portant sur 12 cohortes rétrospectives, a comparé l'incidence d'AMI chez les patients DT2 traités par iSGLT2 ou par agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1). Ici, le taux d'incidence est significativement plus élevé chez les utilisateurs d'iSGLT2 que chez ceux traités par AR GLP-1 ($4,72 \pm 3,99$ *versus* $3,54 \pm 3,18$; $p = 0,0043$) (22). Dans les deux méta-analyses, une forte hétérogénéité entre les différentes études a été rapportée, sans explication bien évidente.

Au vu de l'ensemble de ces éléments d'information, il apparaît que le risque d'AMI sous

Tableau I. Méta-analyses récentes des études observationnelles comparant l'incidence des trois complications chez les utilisateurs de iSGLT2 versus comparateurs actifs en vie réelle

Complications	Référence	Comparateur	Cohortes	HR (IC 95 %)	P
Amputations	Scheen 2022 (20)	iDPP-4	12	0,91 (0,85-0,98)	P = 0,01
	Scheen 2022 (22)	AR GLP-1	12	1,15 (1,05-1,24)	P = 0,001
Acidocétose	Alkabbani et al 2021 (30)	Autres antidiabétiques	7	1,74 (1,28-2,38)	P < 0,001
	Colacci et al 2021 (31)	Autres antidiabétiques	5	1,74 (1,07-2,83)	P = 0,12
AKI	Delanaye et Scheen 2021 (37)	Autres antidiabétiques	8	0,61 (0,55-0,67)	P < 0,00001

AR GLP-1 : agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1. AKI : «Acute Kidney Injury» ou insuffisance rénale aiguë. HR : hasard ratio. IC : intervalle de confiance. iDPP-4 : inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (gliptines).

iSGLT2 n'est pas sensiblement différent de celui rapporté avec le placebo dans les essais contrôlés (hormis le seul CANVAS), ni *versus* les autres médicaments anti-hyperglycémiant, en particulier les iDPP-4 dans les études observationnelles. La seule différence concerne la comparaison entre iSGLT2 et AR GLP-1. Au vu de ces différentes données, on peut évoquer une protection contre les AMI avec les AR GLP-1 plutôt qu'un véritable sur-risque avec les iSGLT2 (14, 22).

ACIDOCÉTOSE EUGLYCÉMIQUE

La plupart des articles consacrés au risque d'acidocétose avec les iSGLT2 concernent les patients diabétiques de type 1. Cependant, une augmentation de ce risque de manifestation indésirable a également été rapportée dans la population DT2 et ce, dès 2015 (2 cas sur 11 étaient DT2 dans la première série publiée aux Etats-Unis) (23), menant la FDA américaine à publier une mise en garde (24). Sept cas d'acidocétose ont également été rapportés dans une étude de l'Université Catholique de Louvain (Belgique) portant sur la population DT2 suivie entre 2016 et 2019 (25). Depuis, lors, l'épidémiologie, la physiopathologie et la prise en charge de cette complication sont de mieux en mieux connues (26).

Les essais contrôlés ont confirmé un risque accru d'acidocétose chez les patients traités par un iSGLT2. Dans une analyse systématique et méta-analyse de 39 essais contrôlés randomisés, incluant un total de 60.580 patients et 85 épisodes d'acidocétose, les utilisateurs d'iSGLT2 étaient significativement davantage exposés à un risque d'acidocétose que les

non-utilisateurs (odds ratio 2,13, IC 95 % 1,38-3,27), avec un faible degré d'hétérogénéité ($I^2 = 8\%$) (27). Dans une autre méta-analyse de 10 grands essais prospectifs *versus* placebo à visée CV ou rénale, comportant 71.553 participants, le risque d'acidocétose sous iSGLT2 était un peu plus que doublé par rapport au placebo (risque relatif 2,23, IC 95 % 1,36-3,63) (28).

Dans une étude observationnelle scandinave publiée en 2018, le risque d'acidocétose chez les patients DT2 traités par iSGLT2 était significativement accru (environ doublé) en comparaison aux patients traités par un AR GLP-1 (HR 2,14, IC 95 % 1,01-4,52), mais avec une incidence restant très basse (1,3 *versus* 0,6 cas pour 1.000 patients-années) (29). Depuis lors, une analyse poolée de 7 études observationnelles de cohorte a montré un HR ajusté de 1,74 (IC 95 % 1,28-2,38) chez les patients traités par un iSGLT2 par rapport à ceux recevant un comparateur actif (30), données confirmées dans une autre méta-analyse de 5 cohortes (31) (Tableau I).

Dans l'ensemble, les données disponibles, que ce soit à partir des essais contrôlés ou des études observationnelles, sont concordantes (31). On peut donc conclure que le risque d'acidocétose euglycémique est plus ou moins doublé chez les patients traités par un iSGLT2. Cependant, l'incidence reste extrêmement faible dans la population DT2 et ce type de complication est, le plus souvent, déclenché par des circonstances exceptionnelles. C'est notamment le cas en période péri-chirurgicale qui combine un stress avec libération d'hormones de la contre-régulation cétogéniques, une carence en apport de glucides et une sous-insulinisation relative, en particulier chez des patients avec une faible réserve insulinaire endogène (concentrations

basses de peptide-C) (26). L'arrêt temporaire des iSGLT2 doit donc être recommandé dans ces circonstances à risque. Ce type d'acidocétose peut être piégeux, ce qui risque de faire méconnaître ou de retarder le diagnostic. En effet, contrairement à l'acidocétose diabétique classique (surtout rencontrée dans le diabète de type 1 carencé en insuline), l'hyperglycémie de l'acidocétose associée au traitement par iSGLT2 n'est généralement pas sévère en raison de l'importance de la glucosurie, d'où le terme d'«acidocétose euglycémique» (1, 2, 26).

INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜÈ

Le risque d'insuffisance rénale aiguë (AKI pour «Acute Kidney Injury», même si cette terminologie couvre différentes définitions) a également fait l'objet de controverses depuis la commercialisation des iSGLT2 (32). Ce risque est bien connu chez les patients traités par inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), en particulier en cas de déshydratation ou de coadministration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (32, 33). Suite à la notification spontanée de plusieurs cas aux centres de pharmacovigilance, cette complication a été également redoutée avec les iSGLT2. Cette inquiétude a, d'ailleurs, donné lieu à la publication, en 2016, d'une mise en garde de la part de la Food and Drug Administration (FDA) américaine, avec une prudence tout particulièrement recommandée chez les patients traités par inhibiteurs du SRAA et/ou par AINS (34). Cependant, il est possible que certains cas d'AKI rapportés initialement concernaient une augmentation de la créatininémie (et donc, en miroir, une chute du débit de filtration glomérulaire estimé) objectivée en début de traitement par iSGLT2, augmentation purement fonctionnelle, réversible et sans signification pathologique délétère (32, 35).

Au vu de l'analyse de la littérature internationale, force est de constater que le risque d'insuffisance rénale aiguë (AKI) n'est pas augmenté chez les patients traités par iSGLT2. Au contraire, le risque d'AKI, quelles que soient les définitions utilisées, est diminué par comparaison au placebo dans une méta-analyse de 10 grands essais cliniques prospectifs à visée CV ou rénale (risque relatif 0,84, IC 95 % 0,77-0,91) (28) et par rapport à d'autres antidiabétiques pris comme comparateurs dans de vastes études observationnelles rétrospectives de cohorte (HR 0,61, IC 95 % 0,55-0,67) (33, 37) (Tableau I). Cette sécurité rénale représente donc un avantage par rapport aux inhibiteurs du SRAA (32,

33). Il est important de souligner qu'en pratique clinique, comme dans les grands essais à visée CV ou rénale, beaucoup de patients sont traités par une combinaison inhibiteur du SRAA-gliflozine sans risque rénal accru mais, au contraire, diminué (32).

Les explications pouvant rendre compte d'une protection rénale des iSGLT2, y compris la réduction du risque d'AKI, sont multiples et sans doute complémentaires, ainsi que discuté récemment (32, 37). Par rapport aux diurétiques, les iSGLT2 offrent également l'avantage de ne pas induire de troubles ioniques, en particulier pas de perturbations de la kaliémie, même chez les patients avec insuffisance rénale (37). La diminution de l'incidence des AKI avec les iSGLT2 s'inscrit dans le contexte général de la néphroprotection rapportée avec cette classe pharmacologique innovante (35).

CONCLUSION

En dépit de certaines craintes émises à partir de rapports de pharmacovigilance, l'ensemble des données disponibles dans la littérature internationale, que ce soit celles récoltées dans les essais contrôlés prospectifs ou celles provenant d'études observationnelles rétrospectives, aboutit, d'une façon générale, à des conclusions rassurantes quant à un éventuel risque augmenté chez les patients traités par iSGLT2 pour les trois manifestations indésirables discutées dans cet article (Tableau II). Les complications d'AMI ne sont pas plus fréquentes avec les iSGLT2 qu'avec les iDPP-4 et, par rapport aux AR GLP-1, on peut émettre l'hypothèse d'un risque d'AMI diminué avec ces médicaments incréтино-mimétiques plutôt qu'un risque réellement accru avec les iSGLT2. Pour ce qui concerne les épisodes d'AKI, toutes les données sont concordantes et plaident pour une incidence diminuée et non augmentée avec les iSGLT2, rentrant dans le cadre global d'une néphroprotection avec cette classe pharmacologique. Enfin, les cas d'acidocétose euglycémique sont environ doublés avec les iSGLT2, notamment en comparaison avec les AR GLP-1, mais restent exceptionnels dans la population DT2. Quoi qu'il en soit, pour ces trois manifestations indésirables, des précautions d'emploi peuvent être prises pour les éviter dans toute la mesure du possible et leur prise en charge éventuelle ne pose généralement pas de difficultés particulières (Tableau III).

Tableau II. Résumé des résultats en fonction de la source d'information pour les trois grands types de complications potentiellement associées aux iSGLT2

	Pharmacovigilance (déséquilibre de cas rapportés)	Essais contrôlés prospectifs versus placebo	Études observationnelles rétrospectives versus comparateur actif
Amputation des extrémités des membres inférieurs	Risque accru ?	Pas d'augmentation (sauf CANVAS)	Pas d'augmentation (sauf versus AR GLP-1)
Acidocétose dite euglycémique	Risque accru ?	Neutralité ou augmentation	Augmentation (doublement environ)
Insuffisance rénale aiguë (AKI)	Risque accru ?	Risque diminué	Nette diminution

AKI : «Acute Kidney Injury». AR GLP-1 : agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1.

Tableau III. Quelques conseils pratiques pour minimiser l'importance de trois manifestations indésirables sous iSGLT2

Manifestations indésirables	Évitement	Précaution	Traitement
Amputation des membres inférieurs	Patients avec antécédents d'ulcères plantaires ou d'amputations	Surveiller patients avec artériopathie périphérique	Traiter immédiatement et soigneusement toute ulcération plantaire
Acidocétose diabétique euglycémique	Patients avec peptide-C négatif. Patients en période chirurgicale	Ne pas négliger les symptômes évocateurs sous prétexte d'une hyperglycémie seulement modérée	Insulinothérapie Traitement classique comme toute acidocétose
Insuffisance rénale aiguë (AKI)	Patients âgés fragiles polymédiqués	Éviter déshydratation (surtout si diurétiques à fortes doses, bloqueurs du SRAA et AINS)	Réhydratation Dialyse transitoire éventuelle

SRAA : système rénine angiotensine aldostérone. AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens. AKI : «Acute Kidney Injury»

BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2019;**18**:295-311.
- Scheen AJ. Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Rev Endocrinol* 2020;**16**:556-77.
- 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.
- Matthews DR, Li Q, Perkovic V, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia* 2019;**62**:926-38.
- Fadini G, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and amputations in the US FDA Adverse Event Reporting System. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:680-1.
- Alkabbani W, Gamble JM. Active comparator restricted disproportionality analysis for pharmacovigilance signal detection studies of chronic disease medications: An example using sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2021;2021: doi: 10.1111/bcp.15178.
- Khouri C, Cracowski JL, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: is this a class effect? *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:1531-4.
- Scheen AJ. Does lower-limb amputation concern all SGLT-2 inhibitors? *Nature Rev Endocrinol* 2018;**14**:326-8.
- Raschi E, Poluzzi E, Salvo F, et al. Pharmacovigilance of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: What a clinician should know on disproportionality analysis of spontaneous reporting systems. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;**28**:533-42.
- Alomar M, Tawfiq AM, Hassan N, et al. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future. *Ther Adv Drug Saf* 2020;**11**:2042098620938595.
- US Food and Drug Administration. FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). 2017. Available from : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Drug-Safety/UCM558427> (dernier accès 1er février 2022).
- Food and Drug Administration. FDA removes Boxed Warning about risk of leg and foot amputations for the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). 2017. Available from : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-removes-boxed-warning-about-risk-leg-and-foot-amputations-diabetes-medicine-canagliflozin> (dernier accès 1er février 2022).
- Perkovic V, Jardine M, Vijapurkar U, Meininger G. Renal effects of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2015;**31**:2219-31.
- Scheen AJ. Inhibiteurs des SGLT2 et risque d'amputations des membres inférieurs : plus de peur que de mal? *Med Mal Metab* 2022; sous presse.
- Patoulias D, Papadopoulos C, Doumas M. Updated meta-analysis assessing the risk of amputation with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the hallmark cardiovascular and renal outcome trials. *Diabet Obes Metab* 2021;**23**:1063-5.

16. Inzucchi SE, Lliev H, Pfarr E, et al. Empagliflozin and assessment of lower-limb amputations in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018;**41**:e4-e5.
17. Huang CY, Lee JK. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and major adverse limb events: A trial-level meta-analysis including 51 713 individuals. *Diabete Obes Metab* 2020;**22**: 2348-55.
18. Li CX, Liang S, Gao L, Liu H. Cardiovascular outcomes associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A real-world systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;**16**:e0244689.
19. Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Comparison of the risk of SGLT2is and NonSGLT2is in leading to amputation: A network meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2021;**35**: 107803.
20. Scheen AJ. Lower-limb amputations in patients treated with SGLT2 inhibitors versus DPP-4 inhibitors : a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Epidemiology Management* 2022; in press.
21. Scheen AJ. The safety of gliptins : updated data in 2018. *Expert Opin Drug Saf* 2018;**17**:387-405.
22. Scheen AJ. Lower limb amputations: protection with GLP-1 receptor agonists rather than increased risk with SGLT2 inhibitors ? *Diabetes Metab* 2022;**48**:101325.
23. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;**38**:1687-93.
24. US Food and Drug Administration. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. 2015. Available from : https://www.google.com/search?q=FDA+AND+SGLT2+inhibitor+AND+ketoacidosis&rlz=1C1GGRV_enBE748BE748&oq=FDA+AND+SGLT2+inhibitor+AND+ketoacidosis&aqs=chrome..69i57j69i60.14174j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8.
25. Menghoum N, Oriot P, Hermans MP, Mariage JL. Cétose ou acidocétose diabétique euglycémique chez des patients diabétiques de type 2 traités par des inhibiteurs du SGLT2 : une série de cas cliniques en Belgique. *Rev Med Interne* 2020;**41**:226-31.
26. Sampani E, Sarafidis P, Papagianni A. Euglycaemic diabetic ketoacidosis as a complication of SGLT2 inhibitors: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2020;**19**:673-82.
27. Liu J, Li L, Li S, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020;**22**:1619-27.
28. Lin DS, Lee JK, Chen WJ. Clinical adverse events associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a meta-analysis involving 10 randomized clinical trials and 71.553 individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;**106**:2133-45.
29. Ueda P, Svanström H, Melbye M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018;**363**:k4365.
30. Alkabbani W, Pelletier R, Gamble JM. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis: an example of complementary evidence for rare adverse events. *Am J Epidemiol* 2021;**190**:1572-81.
31. Colacci M, Fralick J, Odutayo A, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of diabetic ketoacidosis among adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Can J Diabetes* 2021;**S1499-2671(21)00106-4**. 2022;**46**:10-5.
32. Scheen AJ, Delanaye P. Acute renal injury events in diabetic patients treated with SGLT2 inhibitors : a comprehensive review with a special reference to RAAS blockers. *Diabetes Metab* 2021;**48**:101315.
33. Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 et bloqueurs du système rénine-angiotensine. Similitudes, différences et complémentarité. *Rev Med Liege* 2022;**77**:18-24.
34. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). 2016. Available from : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-strengthens-kidney-warnings-diabetes-medicines-canagliflozin>. (dernier accès 1er Février 2022).
35. Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 chez les patients avec insuffisance rénale chronique : des essais cliniques aux recommandations et perspectives en pratique clinique. *Rev Med Liege* 2021;**76**:186-94.
36. Delanaye P, Scheen AJ. Epidemiology of acute kidney injury adverse events with SGLT2 inhibitors: a meta-analysis of observational cohort studies. *Diabetes Epidemiology Management* 2021;**3**:100021.
37. Delanaye P, Scheen AJ. The diuretic effect of SGLT2 inhibitors: a comprehensive review of their specificities and their role in renal protection. *Diabetes Metab* 2021;**47**:101285.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be