

Place des inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) dans l'insuffisance cardiaque

Pr ANDRÉ J. SCHEEN^a, Pr ARNAUD ANCION^b et Pr PATRIZIO LANCELLOTTI^b

Rev Med Suisse 2022; 18: 1546-50 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.792.1546

Les gliflozines (inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)) réduisent les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC) dans tous les grands essais prospectifs chez les patients avec diabète de type 2 à risque cardiovasculaire. Les effets ont été confirmés dans 2 essais ciblant spécifiquement les patients avec IC à fraction d'éjection réduite (DAPA-HF avec la dapagliflozine et EMPEROR-Reduced avec l'empagliflozine) et dans 2 essais chez des patients à fraction d'éjection préservée (EMPEROR-Preserved avec l'empagliflozine et DELIVER avec la dapagliflozine), qu'ils soient diabétiques ou non. Ces résultats favorables ont donné aux iSGLT2 une place privilégiée chez les patients avec IC dans les dernières recommandations internationales de diabétologie et de cardiologie.

Role of SGLT2 inhibitors (gliflozins) in heart failure

Gliflozins (sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors or SGLT2is) reduced hospitalisations for heart failure in all large prospective cardiovascular outcome trials performed in patients with type 2 diabetes at risk of cardiovascular disease. This protective effect was confirmed in two dedicated trials that specifically targeted patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF with dapagliflozin and EMPEROR-reduced with empagliflozin) and in two trials in patients with preserved left ventricular ejection fraction (EMPEROR-preserved with empagliflozin and DELIVER with dapagliflozin), independently of the presence of diabetes. These favourable results contribute to give a privileged position to SGLT2is in recent international guidelines produced by diabetologists and cardiologists.

INTRODUCTION

Les gliflozines (inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)) occupent maintenant une place privilégiée dans le traitement des patients diabétiques de type 2 (DT2). Non seulement elles améliorent le contrôle glycémique, sans provoquer d'hypoglycémie et avec l'avantage d'induire une perte de poids, mais aussi, et surtout, elles réduisent le risque de maladie cardiovasculaire (CV), d'insuffisance cardiaque (IC) et/ou d'insuffisance rénale chronique.¹⁻⁴

Un des effets les plus évidents, systématiquement rapporté avec les iSGLT2, est leur capacité à réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (hIC), et ce, dès les premières

semaines suivant l'instauration du traitement.^{5,6} L'IC représente une complication fréquente, mais souvent méconnue ou sous-estimée, dans la population DT2.⁷ Elle est source d'hospitalisations à répétition, avec un haut taux de morbidité. Elle représente un coût de plus en plus élevé pour les soins de santé, malgré les différentes approches thérapeutiques déjà disponibles, pharmacologiques ou non.⁸

Il existe 3 grands types d'IC, celle avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) réduite (< 40%, ICFER (IC à fraction d'éjection réduite)), celle à FEVG modérément altérée (40-49%, ICFEI (IC à fraction d'éjection intermédiaire)), et celle à FEVG préservée (ICFEP (IC à fraction d'éjection préservée) ≥ 50%).^{8,9} Dans le premier cas («IC systolique»), l'origine ischémique est la plus fréquente, en particulier les séquelles d'infarctus du myocarde. Dans l'ICFEP (anciennement connue sous le vocable IC diastolique), la réduction de la performance myocardique résulte d'une altération de la relaxation ou d'une diminution de la compliance du VG, d'origine multifactorielle et dans laquelle la cardiomyopathie diabétique joue sans doute un rôle important.⁹ La plupart des traitements utilisés dans l'IC ciblent la forme ICFER dont la prise en charge est de mieux en mieux codifiée,^{10,11} tandis que les cliniciens sont restés longtemps démunis face aux patients avec ICFEP.

Cette revue est consacrée à la prévention et au traitement de l'IC avec les iSGLT2. La protection rénale apportée par cette classe pharmacologique a été discutée dans un autre article récent.¹² Nous rappellerons d'abord les mécanismes invoqués pour expliquer le bénéfice apporté par les iSGLT2, notamment vis-à-vis de l'IC. Ensuite, nous décrirons les résultats des principaux essais cliniques contrôlés prospectifs chez des patients DT2 à haut risque CV, avec des critères cliniques CV forts, en se focalisant surtout sur la réduction des hIC et de la mortalité CV. Nous discuterons également les effets positifs des iSGLT2 chez les patients avec IC, que ce soit ICFER ou ICFEI, à la lumière des résultats de 4 grandes études récentes ayant recruté pour moitié environ des personnes avec ou sans diabète. Enfin, nous concluons en rappelant brièvement la place des iSGLT2 dans les dernières recommandations internationales, en diabétologie et en cardiologie, en insistant sur l'intérêt d'une utilisation jusqu'à un débit de filtration glomérulaire (DFG) de 30 ml/min/1,73 m².

MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LA PROTECTION CONTRE L'IC

Les iSGLT2 inhibent la réabsorption tubulaire du glucose, forçant ainsi une glucosurie.³ Cet effet princeps s'accompagne d'une diurèse osmotique, d'une natriurèse, au moins transitoire,

^aService de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, Unité de pharmacologie clinique, Centre hospitalier universitaire de Liège, Liège Université, 4000 Liège, ^bService de cardiologie, Centre hospitalier universitaire de Liège et GIGA-Cardiovasculaire, Liège Université, 4000 Liège
andre.scheen@chuliege.be | a.ancion@chuliege.be | plancellotti@chuliege.be

d'une uricosurie et d'une augmentation de l'hématocrite. Outre une diminution de l'hyperglycémie, les iSGLT2 entraînent un certain amaigrissement, suite à la perte calorique induite par la glucosurie, et une baisse de la pression artérielle d'origine multifactorielle.^{3,13}

Les effets multiples, dits pléiotropes, des iSGLT2 ont abouti à une protection à la fois CV et rénale,³ et ce, indépendamment du niveau de contrôle glycémique et de la réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) sous traitement.^{2,14} Les mécanismes invoqués pour cette protection restent largement discutés, avec des effets métaboliques, hémodynamiques (diurétiques) et biochimiques complexes le plus souvent invoqués (figure 1).^{3,4,13,15}

Plus spécifiquement, les effets favorables pour prévenir et traiter l'insuffisance cardiaque peuvent résulter, d'une part, d'effets directs sur la fonction myocardique, d'autre part, d'effets indirects aboutissant à une diminution de la précharge et de la postcharge. Un meilleur rendement énergétique du myocarde s'explique par un apport en oxygène augmenté, par une amélioration de la fonction mitochondriale et par l'utilisation de substrats comme les corps cétoniques (dont les concentrations plasmatiques sont légèrement augmentées avec les iSGLT2) dotés d'un rendement amélioré, avec également une réduction du stress du réticulum endoplasmique, de l'inflammation et, in fine, de la fibrose. Les effets indirects sur la précharge et la postcharge s'expliquent par une réduction de la masse volémique (diurèse osmotique, natriurèse) ainsi que par une moindre rigidité artérielle, une amélioration

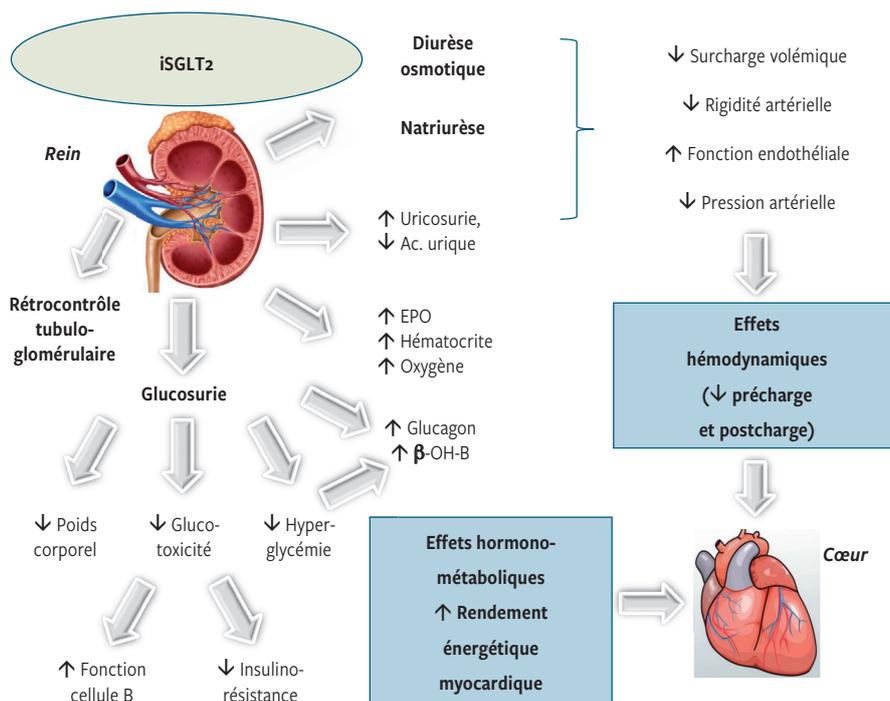
de la fonction endothéliale et une baisse de la pression artérielle.^{3,4,16}

EFFETS SUR LES HOSPITALISATIONS POUR IC DANS LES GRANDS ESSAIS PROSPECTIFS DE SÉCURITÉ CV

Quatre grands essais contrôlés prospectifs versus placebo ont été réalisés chez des patients DT2 avec maladie CV établie ou présentant des facteurs de risque. Ils ont déjà été discutés dans cette revue:¹⁷ EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine, CANVAS avec la canagliflozine, DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine et VERTIS-CV avec l'ertugliflozine. Dans ces essais, seulement 10 à 20% des patients enrôlés avaient une IC selon les investigateurs, sans que celle-ci soit parfaitement caractérisée.¹⁷ Le critère principal était un critère composite de 3 événements CV majeurs (MACE 3-points: mortalité CV, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel). Parmi les autres critères de jugement figuraient la mortalité CV, la mortalité toutes causes confondues et les hIC ainsi que le critère composite mortalité CV plus hIC (un critère devenu principal dans les études ultérieures). Si les résultats sont plus disparates concernant les effets sur les MACE 3-points, la mortalité CV et la mortalité toutes causes confondues, il existe systématiquement une réduction importante (de l'ordre de 30-35% dans tous les essais) et statistiquement significative des hIC et du critère composite mortalité CV plus hIC (de 17-34%, sauf dans VERTIS-CV, où la diminution de 12% n'est pas statistiquement significative) (figure 2).

FIG 1 iSGLT2 et risque d'insuffisance cardiaque

Mécanismes susceptibles d'expliquer un effet positif des iSGLT2 sur le risque d'IC.
Ac.: acide; β-OH-B: bêtahydroxybutyrate; EPO: érythropoïétine; iSGLT2: inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2; ↓: réduction/diminution; ↑: élévation/augmentation.



(Adaptée de réf. 5, avec autorisation).

FIG 2 Effets des iSGLT2 sur la sécurité cardiovasculaire

Effets bénéfiques des iSGLT2 dans 4 essais de sécurité CV chez des patients avec diabète de type 2.

En vert : réduction significative. En rose : réduction non significative.

CV : cardiovasculaire; hIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque; MACE : événements CV majeurs (mortalité CV, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel).

	MACE	Décès CV	hIC	Décès CV + hIC	Mortalité globale
 EMPA-REG OUTCOME	0,86 (0,74-0,99)	0,62 (0,49-0,77)	0,65 (0,50-0,85)	0,66 (0,55-0,79)	0,68 (0,57-0,82)
CANVAS	0,86 (0,75-0,97)	0,87 (0,72-1,06)	0,67 (0,52-0,87)	0,78 (0,67-0,91)	0,87 (0,74-1,01)
DECLARE-TIMI 58	0,93 (0,84-1,03)	0,98 (0,82-1,17)	0,73 (0,61-0,88)	0,83 (0,73-0,95)	0,93 (0,82-1,04)
VERTIS-CV	0,97 (0,85-1,11)	0,92 (0,77-1,11)	0,70 (0,54-0,90)	0,88 (0,75-1,03)	0,93 (0,80-1,08)

EFFETS SUR LES HOSPITALISATIONS POUR IC DANS LES GRANDES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES DE COHORTE

Les résultats rapportés dans ces essais de sécurité CV ont été confirmés largement dans des études de vraie vie. Ainsi, la grande étude internationale observationnelle CVD-REAL a démontré une réduction du risque d'hIC (-39%), de la mortalité (-51%) ou de la combinaison des 2 (-46%, tous $P < 0,001$), chez les patients traités par un iSGLT2 plutôt qu'un autre antidiabétique, sans hétérogénéité entre les différents pays.¹⁸ De même, dans l'étude observationnelle EMPRISE, menée aux États-Unis, les épisodes d'hIC ont été nettement moins fréquents chez les patients traités par empagliflozine comparés à ceux ayant reçu une gliptine (Hazard Ratio (HR) = 0,48; intervalle de confiance à 95% (IC 95%) : 0,35-0,67).¹⁹

EFFETS PROTECTEURS DES ISGLT2 CHEZ LES PATIENTS AVEC IC

Quatre grands essais cliniques ont spécifiquement étudié des patients avec une IC bien documentée : 2 essais, DAPA-HF avec la dapagliflozine²⁰ et EMPEROR-Reduced avec l'empagliflozine,²¹ ont inclus des patients avec une FEVG < 50% (ICFER), avec ou sans DT2; 2 essais, EMPEROR-Preserved avec l'empagliflozine²² et DELIVER avec la dapagliflozine,²³ ont inclus des patients avec une FEVG > 40% (ICFEI et ICFEP), avec ou sans DT2. Un dernier essai, SOLOIST-WHF ayant testé la sotagliflozine, a recruté uniquement des patients DT2 récemment hospitalisés pour aggravation d'une IC.²⁴ Cet essai, dont les résultats se sont également révélés positifs, ne sera pas discuté davantage ici car cette molécule n'est pas commercialisée. Les principaux résultats de ces essais sont résumés dans la **figure 3**. Les résultats

FIG 3 Effets des iSGLT2 sur l'insuffisance cardiaque

Effets bénéfiques des iSGLT2 dans 4 essais ciblant les patients avec IC (avec ou sans diabète).

En vert : réduction significative. En rose : réduction non significative.

*D'après un communiqué de presse (étude en voie de publication).

CV : cardiovasculaire; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; hIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque; MACE : événements CV majeurs (mortalité CV, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel); ND : non disponible.

	FEVG	Décès CV	hIC	Décès CV + hIC	Mortalité globale
 DAPA-HF	< 50 %	0,82 (0,69-0,98)	0,70 (0,59-0,83)	0,75 (0,65-0,85)	0,83 (0,71-0,97)
EMPEROR-REDUCED	< 50 %	0,92 (0,75-1,12)	0,69 (0,59-0,81)	0,75 (0,65-0,86)	0,92 (0,77-1,10)
EMPEROR-PRESERVED	> 40 %	0,91 (0,76-1,09)	0,71 (0,60-0,83)	0,79 (0,69-0,90)	1,00 (0,87-1,15)
DELIVER	> 40 %	ND	ND	Significatif (*)	ND

des 4 études sont favorables, avec une réduction très reproductible des hIC de 30% et du critère composite hIC plus mortalité CV de l'ordre de 25 à 30%. Cela a été confirmé dans une méta-analyse récente des 4 études publiées avec une réduction hautement significative du critère composite principal hIC et mortalité CV (HR = 0,76; IC 95%: 0,70-0,82; $P < 0,00001$), avec un indice d'hétérogénéité nul (I^2 : 0%) et indépendamment du niveau de la FEVG à l'inclusion.²⁵ L'étude DELIVER n'est pas encore publiée mais un communiqué de presse a mentionné que le critère principal de l'essai avait été atteint de façon significative.

COMPARAISON DES EFFETS CHEZ LES PATIENTS AVEC OU SANS DT2

Les 2 études ciblant les patients avec ICFER ont enrôlé des patients avec DT2 et des patients non diabétiques, respectivement 45 versus 55% dans DAPA-HF²⁰ et 50 versus 50% (mais dont 34% avec un prédiabète) dans EMPEROR-Reduced.²¹ Elles avaient prévu de comparer les résultats dans les 2 sous-groupes de patients selon la présence ou non d'un DT2, ce qui a été fait dans 2 publications spécifiques.^{26,27} Une réduction significative du critère d'évaluation primaire hIC plus mortalité CV, essentiellement expliquée par une réduction des hIC sans diminution significative de la mortalité CV, a été observée. Ces résultats ont été notés dans les 2 sous-groupes sans différence significative entre les patients diabétiques et non diabétiques (tableau 1). Ces résultats confirment donc que la protection CV observée est indépendante du contrôle glycémique.² Il en est de même chez les patients avec ICFER, au moins au vu des données disponibles dans EMPEROR-Reduced.²² Les données correspondantes de l'étude DELIVER ne sont pas encore disponibles.

COMPARAISON DES EFFETS SELON LE NIVEAU DE LA FONCTION RÉNALE

Dans une méta-analyse des essais EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI 58, prioritairement centrée sur la protection CV,²⁸ les bénéfices des iSGLT2 sont présents de

façon significative quelle que soit la fonction rénale, mais leur ampleur varie selon le niveau basal de DFG. S'il n'y a pas de différence significative pour les effets sur les MACE, en revanche, la réduction des hIC est la plus nette chez les patients avec un DFG inférieur (P d'interaction = 0,0073). Cependant, dans des analyses secondaires de DAPA-HF²⁹ et EMPEROR-Reduced³⁰ chez des patients avec une ICFER, les effets positifs des iSGLT2 sur les hIC ont été consistants et non significativement différents dans une large gamme d'atteinte rénale définie par le niveau de DFG ou d'albuminurie. De même, dans EMPEROR-Preserved, la réduction du critère composite hIC plus mortalité CV a été comparable chez les patients avec un DFG $<$ ou \geq 60 ml/min/1,73 m² (-22 vs -19%).²²

RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

Les résultats des études discutées dans cet article ont largement contribué au positionnement privilégié des iSGLT2 chez les patients DT2 à haut risque, notamment chez ceux avec une IC.^{1,2,4} C'est le cas dans les dernières recommandations de l'American Diabetes Association (ADA)³¹ et dans la dernière prise de position de la Société francophone du diabète (SFD).³² C'est également le cas dans les recommandations cardiologiques, qu'elles soient européennes³³ ou américaines.³⁴ S'il existe certaines différences entre ces recommandations,³⁵ les grandes lignes directrices sont consensuelles.³⁶ Comme les résultats protecteurs ont été observés quel que soit le niveau de DFG, y compris chez les patients avec un DFG $<$ 60 ml/min/1,73 m² et même $<$ 45 ml/min/1,73 m², les dernières recommandations internationales non seulement autorisent mais prônent l'utilisation des iSGLT2 tant que le DFG est $>$ 30 ml/min/1,73 m² chez les patients à risque CV, en particulier avec IC, diabétiques ou non.^{33,34}

CONCLUSION

Les iSGLT2 ont apporté la preuve d'une réduction des hIC et du critère composite hIC plus mortalité CV chez des patients DT2 à haut risque CV et chez des patients avec ICFER, mais aussi ICFEP qu'ils soient diabétiques ou non. Les effets sont

TABLEAU 1 Effets protecteurs des iSGLT2 dans l'insuffisance cardiaque avec ou sans diabète

Résultats exprimés par les Hazard Ratio (avec intervalles de confiance à 95%).

CV: cardiovasculaire; hIC: hospitalisation pour insuffisance cardiaque; IC 95%: intervalle de confiance à 95%; ND: non disponible; P: p d'interaction entre patients avec versus sans diabète.

Critères d'évaluation	Diabète	DAPA-HF ^{20,26} (IC 95%)	EMPEROR-Reduced ^{21,27} (IC 95%)	EMPEROR-Preserved ²² (IC 95%)
hIC ou décès CV	Oui	0,75 (0,63-0,90)	0,72 (0,60-0,87)	0,79 (0,67-0,94)
	Non	0,73 (0,60-0,89)	0,78 (0,64-0,97)	0,78 (0,64-0,95)
	P	P = 0,83	P = 0,57	P = 0,92
hIC	Oui	0,76 (0,61-0,95)	0,67 (0,54-0,83)	ND
	Non	0,63 (0,48-0,81)	0,72 (0,56-0,93)	ND
	P	P = 0,26	P = 0,66	ND
Décès CV	Oui	0,79 (0,63-1,01)	0,92 (0,71-1,20)	ND
	Non	0,85 (0,66-1,10)	0,92 (0,68-1,24)	ND
	P	P = 0,70	P = 0,98	ND

consistants quel que soit le niveau de DFG (y compris chez les patients avec un DFG entre 30 et 45 ml/min/1,73 m²) et la valeur de la FEVG des personnes traitées. Ces données ouvrent de nouvelles perspectives pour la prévention et le traitement de l'IC. Dans les dernières recommandations internationales, les indications des iSGLT2 ont été étendues aux patients avec une insuffisance rénale chronique modérée (stade 3a et 3b), y compris chez ceux non diabétiques, qu'ils présentent une ICFER, une ICFEI ou une ICFEP.

Conflit d'intérêts: Le Pr André J. Scheen déclare avoir reçu des honoraires comme orateur, membre d'un conseil scientifique ou investigateur clinicien de la part des firmes AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk et Sanofi. Il a été investigateur clinicien dans les études EMPA-REG OUTCOME, CANVAS-R et DECLARE-TIMI 58.

Le Pr Arnaud Ancion déclare avoir reçu des honoraires comme orateur de la part des firmes AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MundiPharma et Novartis.

Le Pr Patrizio Lancellotti ne déclare aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les iSGLT2 ont vu leurs indications s'élargir dans les recommandations internationales au vu des résultats favorables des essais cliniques
- Ils avaient déjà montré une réduction d'environ 30% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (hIC) chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque CV
- Ils ont aussi montré une réduction des hIC et de la mortalité CV chez les patients (avec ou sans diabète) avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER)
- Cet effet positif a été confirmé récemment chez des patients avec fraction d'éjection modérément altérée (ICFEI) ou préservée (ICFEP)
- Ces effets favorables sont retrouvés quelle que soit la fonction rénale jusqu'à un débit de filtration glomérulaire de 25 à 30 ml/min/1,73 m²

1 Scheen AJ, Paquot N. Extension des indications pour les antidiabétiques avec protection cardio-rénale dans les dernières recommandations internationales pour la prise en charge du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege*. 2020;75:233-9.

2 Scheen AJ, Paquot N. Une révolution dans le traitement du diabète de type 2 : des antidiabétiques dotés d'une protection cardio-rénale indépendamment du contrôle glycémique ! *Rev Med Liege*. 2020;75:392-8.

3 Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Rev Endocrinol*. 2020;16:556-77.

4 **Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2022;386:2024-34.

5 Scheen AJ, Lancellotti P. Inhibiteurs des SGLT2 : nouvelle option pour prévenir ou traiter l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege*. 2021;76:248-55.

6 Scheen AJ. Counteracting heart failure with diabetes drugs: a review into the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2022: in press.

7 McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:843-51.

8 Ancion A, D'Orto V, Lancellotti P. Recommandations européennes concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. *Rev Med Liege*. 2017;72:68-73.

9 Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*. 2015;36:1718-27, 27a-27c.

10 Ancion A, Nguyen Trung ML, Tridetti J, Lancellotti P. Révolution thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege*. 2020;75:304-9.

11 Ancion A, Nguyen Trung ML, Lancellotti P. Vignette thérapeutique. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. *Rev Med Liege*. 2022;77:132-6.

12 Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 : focus sur le rein et la néphroprotection. *Rev Med Suisse*. 2021;17(747):1397-403.

13 *Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:761-72.

14 Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control. *Circulation*. 2018;138:1904-7.

15 Chilton RJ. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:16-29.

16 Dutka M, Bobinski R, Ulman-Wlodarz I, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: mechanisms of action in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2021;26:603-22.

17 Scheen AJ. Protection cardio-rénale avec les inhibiteurs des SGLT2 : d'EMPA-REG OUTCOME à VERTIS CV. *Rev Med Suisse*. 2020;16:1483-8.

18 Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017;136:249-59.

19 Patorno E, Pawar A, Wexler DJ, et al. Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: Results from the EMPagliflozin comparative effectiveness and Safety (EMPRISE) study. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24:442-54.

20 *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.

21 *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.

22 *Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451-61.

23 Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart Fail*. 2022;10:184-97.

24 Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-28.

25 Pandey AK, Dhingra NK, Hibino M, Gupta V, Verma S. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2022;9:942-6.

26 Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020;323:1353-68.

27 Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143:337-49.

28 Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31-9.

29 Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection

Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation*. 2021;143(4):298-309.

30 Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights from the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2020;143:310-21.

31 *American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S125-43.

32 Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, 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.

33 McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726.

34 Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1757-80.

35 Scheen AJ, Paquot N. Traitement des patients diabétiques Fs de type 2 à risque cardio-rénal : ADA-EASD versus ESC. *Rev Med Suisse*. 2020;16:1478-82.

36 Marx N, Davies MJ, Grant PJ, et al. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:46-52.

* à lire

** à lire absolument