

# DAPAGLIFLOZINE DANS L'ÉTUDE DELIVER :

## CONFIRMATION DU BÉNÉFICE DES INHIBITEURS DES SGLT2 DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION PRÉSERVÉE

SCHEEN AJ (1), LANCELLOTTI P (2)

**RÉSUMÉ :** Les gliflozines (inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 ou iSGLT2) ont d'abord montré une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (hHF) chez des patients avec un diabète de type 2 (DT2) à haut risque cardiovasculaire. Ensuite, une réduction des hHF (également combinée à la mortalité cardiovasculaire) a été démontrée dans des études chez des patients avec insuffisance cardiaque, indépendamment de la présence d'un DT2. Ces essais contrôlés *versus* placebo ont d'abord concerné des patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) réduite (DAPA-HF avec la dapagliflozine, EMPEROR-Reduced avec l'empagliflozine). Ensuite, le bénéfice a été démontré chez des patients avec FEVG préservée dans EMPEROR-Preserved avec l'empagliflozine, mais avec un doute chez les patients avec FEVG > 60 %. L'étude DELIVER a récemment confirmé une réduction significative du critère combiné hHF plus mortalité cardiovasculaire (- 27 %) et des hHF (- 21 %) chez des patients (avec ou sans DT2) avec insuffisance cardiaque et FEVG modérément réduite ou préservée traités par la dapagliflozine par rapport à ceux sous placebo. La protection a été observée quelle que soit la valeur de la FEVG. Ces résultats confortent la place accordée dans les recommandations internationales aux iSGLT2 dans la prévention et le traitement de l'insuffisance cardiaque, que la FEVG soit réduite ou préservée. Les iSGLT2 représentent la première classe pharmacologique qui ait montré une efficacité chez les patients avec insuffisance cardiaque et FEVG préservée.

**MOTS-CLÉS :** *Diabète de type 2 - Fraction d'éjection du ventricule gauche - Gliflozine - Inhibiteur des SGLT2 - Insuffisance cardiaque*

### DAPAGLIFLOZIN IN DELIVER : CONFIRMATION OF THE BENEFIT WITH SGLT2 INHIBITORS IN HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

**SUMMARY :** Gliflozins (sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors or SGLT2is) first demonstrated a reduction in hospitalisation for heart failure (hHF) in patients with type 2 diabetes (T2DM) at high cardiovascular risk. Then, a reduction in hHF (also combined with cardiovascular mortality) was reported in patients with heart failure, independently of the presence of T2DM. These placebo-controlled trials first concerned patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) in DAPA-HF with dapagliflozin and EMPEROR-Reduced with empagliflozin. Afterwards, the benefit was observed in patients with preserved LVEF in EMPEROR-Preserved with empagliflozin, yet some doubt persisted in patients with LVEF > 60 %. The DELIVER study recently confirmed a significant reduction in the composite outcome hHF plus cardiovascular mortality (- 27 %) and in hHF (- 21 %) in patients (with or without T2DM) with heart failure and mildly reduced or preserved LVEF treated with dapagliflozin compared with placebo. The protection was noticed whatever the level of LVEF. These results reinforce the place of SGLT2is in international guidelines for the prevention or treatment of heart failure independently of the level of LVEF. SGLT2is represent the first pharmacological class that has proven its efficacy in patients with heart failure and preserved LVEF.

**KEYWORDS :** *Gliflozin - Heart failure - Left ventricular ejection fraction - SGLT2 inhibitor - Type 2 diabetes*

## INTRODUCTION

Les inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines) ont été évalués chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) avec maladie cardiovasculaire (CV) établie ou avec facteurs de risque CV, chez des patients avec maladie rénale et albuminurie (avec ou sans DT2) et chez des patients avec une insuffisance cardiaque (avec ou sans DT2) (1, 2). Des effets de protection cardio-rénale ont été rapportés qui, de façon remarquable,

se sont avérés indépendants de l'amélioration du contrôle glycémique, à tel point qu'ils ont été observés de façon comparable que les patients aient un DT2 ou non (3). Dans ces différents essais prospectifs contrôlés *versus* placebo, l'effet favorable le plus reproductible entre les différents essais, et avec la plus grande amplitude, a concerné la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (hHF) (4, 5). Ce sont les seuls médicaments antidiabétiques qui aient montré un effet positif vis-à-vis de l'insuffisance cardiaque (6). Pour les cardiologues, les iSGLT2 représentent donc une véritable révolution thérapeutique dans la prévention et le traitement de l'insuffisance cardiaque (7) et sont maintenant intégrés dans les dernières recommandations européenne (8) et américaine (9) dévolues à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Les iSGLT2 sont désormais aussi adoptés par les néphrologues au vu de leurs effets néphroprotecteurs (10). Les effets concernant la protection rénale ont été discutés dans un article précédent en 2021 (11) et les résultats d'une grande étude à visée néphrologique, EMPA-KIDNEY

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Liège Université, Belgique.

(2) Service de Cardiologie, CHU Liège et GIGA-Cardiovasculaire, ULiège, Belgique.

avec l'empagliflozine (12), viennent d'être présentés dans la revue début 2023 (13).

Le but de cet article est de discuter les résultats de l'étude DELIVER. Celle-ci a investigué les effets de la dapagliflozine *versus* un placebo chez des patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément réduite (HFmrEF) ou préservée (HFpEF), avec ou sans DT2 (14). Après avoir rappelé les principaux résultats déjà disponibles des effets des iSGLT2 dans l'insuffisance cardiaque, nous décrivons les résultats rapportés dans la publication originale de DELIVER (14) puis dans diverses analyses récentes de sous-groupes.

## ÉTAT DE LA QUESTION CONCERNANT L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET LES iSGLT2

L'insuffisance cardiaque représente une complication fréquente, mais souvent méconnue ou sous-estimée, chez les personnes avec un DT2 et dans la population âgée (15). Il existe trois grands types d'insuffisance cardiaque, celle avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) réduite (< 40 %, HFrEF), celle à FEVG modérément réduite (40-49 %, HFmrEF), et celle à FEVG préservée (HFpEF, ≥ 50 %) (15). Dans le premier cas (anciennement dénommée «insuffisance cardiaque systolique»), l'origine ischémique est la plus fréquente, en particulier les séquelles d'infarctus du myocarde. Dans

l'HFpEF (anciennement «insuffisance cardiaque diastolique»), l'altération de la performance myocardique résulte d'une altération de la relaxation du ventricule gauche (VG) et/ou d'une diminution de la compliance du VG, d'origine multifactorielle (16, 17). La plupart des traitements utilisés dans l'insuffisance cardiaque ont montré une efficacité dans la HFrEF, mais se sont révélés décevants dans la HFpEF (7, 17). Ce constat est particulièrement dommageable puisque la HFpEF est la forme la plus prévalente d'insuffisance cardiaque dans la population âgée ou avec un DT2 (16, 17).

Deux études ont démontré l'efficacité des iSGLT2 chez les patients avec une HFrEF, DAPA-HF avec la dapagliflozine (18) et EMPEROR-Reduced avec l'empagliflozine (19). Un troisième essai, SOLOIST-WHF avec la sotagliflozine (un iSGLT2 non commercialisé) a recruté des patients DT2 récemment hospitalisés pour aggravation d'une insuffisance cardiaque et dont une large majorité (quasi 80 %) avaient également une FEVG < 50 % (20). Comme discuté précédemment (4), les trois études ont montré une réduction hautement significative ( $p < 0,001$ ) des hHF et du critère composite hHF plus mortalité CV de l'ordre de 25 à 35 % (Tableau I).

Jusqu'à présent, une seule étude a été publiée chez des patients présentant une HFpEF, l'étude EMPEROR-Preserved (21). Elle a également montré que l'empagliflozine réduit significativement les hHF et la combinaison hHF plus mortalité CV (Tableau I). Cependant, dans cet essai,

**Tableau I. Effets des iSGLT2 sur les différents critères d'évaluation dans les études ciblant les différents types d'insuffisance cardiaque**

Critères d'évaluation	HFrEF			HFpEF	
	DAPA-HF (18)	EMPEROR-Reduced (19)	SOLOIST-WHF (20)	EMPEROR-Preserved (21)	DELIVER (14)
iSGLT2	Dapagliflozine 10 mg	Empagliflozine 10 mg	Sotagliflozine 200-400 mg	Empagliflozine 10 mg	Dapagliflozine 10 mg
Insuffisance cardiaque (*) ou décès CV	0,74 (0,65-0,85) P < 0,001	0,75 (0,65-0,86) P < 0,001	0,67 (0,52-0,85) P < 0,001	0,79 (0,69- 0,90) P < 0,001	0,82 (0,73-0,92) P < 0,001
hHF	0,70 (0,59-0,83) P < 0,001	0,70 (0,58-0,85) P < 0,001	0,64 (0,49-0,83) P < 0,001	0,73 (0,61-0,88) P < 0,001	0,77 (0,67-0,89) ND
Décès CV	0,82 (0,69-0,98) ND	0,92 (0,75-1,12) ND	0,84 (0,58-1,22) P = 0,36	0,91 (0,76-1,09) ND	0,88 (0,74-1,05) ND
Décès de toutes causes	0,83 (0,71-0,97) ND	0,92 (0,77-1,10) ND	0,82 (0,59-1,14) ND	1,00 (0,87-1,15) ND	0,94 (0,83-1,07) ND

Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95 % et valeurs de P quand disponibles). CV : cardiovasculaire. hHF : hospitalisation pour insuffisance cardiaque. HFrEF : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. HFpEF : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. ND : non disponible. (\*) Aggravation (hospitalisation ou visite urgente pour thérapie intraveineuse) dans DAPA-HF et DELIVER, hospitalisation dans EMPEROR-Reduced, SOLOIST-WHF et EMPEROR-Preserved.

la réduction du critère composite primaire avait tendance à diminuer en passant du sous-groupe avec une FEVG > 40 % - < 50 % au sous-groupe avec une FEVG ≥ 50 % - < 60, et plus encore en allant dans le sous-groupe avec une FEVG ≥ 60 % (21). Il est donc intéressant de discuter les résultats d'une seconde étude consacrée aux patients avec une HFmrEF ou HFpEF, l'étude DELIVER ayant comparé la dapagliflozine avec un placebo et publiée «online» fin 2022 dans le *New England Journal of Medicine* (14).

## PUBLICATION ORIGINALE DE L'ÉTUDE DELIVER

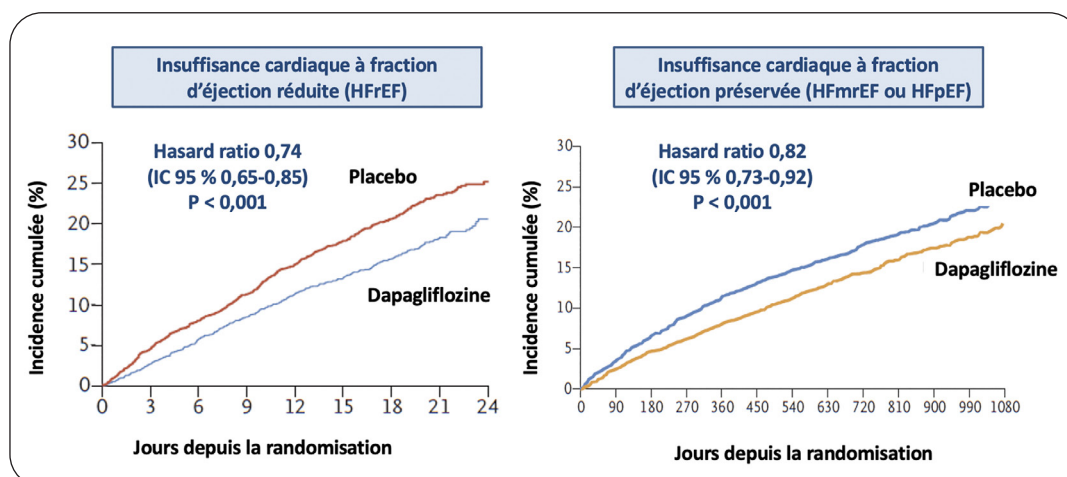
L'étude DELIVER a recruté 6.263 patients avec une insuffisance cardiaque et une FEVG supérieure à 40 %, dont 45 % avaient un DT2. Un traitement par dapagliflozine 10 mg/jour ou par placebo a été ajouté au traitement standard. Celui-ci comprenait des diurétiques (> 90 % des patients), un bêta-bloquant (> 80 %), un inhibiteur du système rénine-angiotensine (> 75 %) et un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (> 45 %), correspondant à un traitement de base jugé optimal. Le critère d'évaluation primaire était une combinaison d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (définie par le recours à une hospitalisation non planifiée ou la nécessité d'une visite en urgence, les deux pour insuffisance cardiaque) ou de décès d'origine CV. Plusieurs critères secondaires ont également été évalués dont les deux composants du critère primaire pris séparément, les décès toutes causes, l'ensemble des événements CV et un score de qualité de vie ciblant les symptômes de

l'insuffisance cardiaque ("Kansas City Cardiomyopathy"). Les événements CV d'intérêt ont été adjudiqués en aveugle par un comité indépendant (14).

Après un suivi médian de 2,3 années, le critère primaire est survenu chez 512 des 3.131 patients traités par dapagliflozine (16,4 %) et chez 610 patients des 3.132 patients sous placebo (19,5 %), ce qui donne un hazard ratio (HR) de 0,82 avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % de 0,73 à 0,92 ( $p < 0,001$ ). L'aggravation de l'insuffisance cardiaque a été notée chez 11,8 % des patients sous dapagliflozine *versus* 14,5 % des patients sous placebo (HR 0,79; IC 95 % 0,69-0,91) tandis que les décès d'origine CV ont été notifiés chez 7,4 % *versus* 8,3 % des patients, respectivement (HR 0,88; IC 95% 0,74-1,05). Il n'y a pas eu de différence significative dans le nombre de décès toutes causes (15,9 % *versus* 16,8 %). Ces résultats sont assez comparables à ceux qui avaient déjà été rapportés dans d'autres études ayant testé les iSGLT2 dans l'insuffisance cardiaque, y compris les deux consacrées à l'insuffisance cardiaque de type HFREF (dont DAPA-HF) (Figure 1) et la seule dévolue à l'insuffisance cardiaque de type HFpEF (EMPEROR-Preserved) (Tableau I). Le total des événements CV a été réduit de 23 % ( $p < 0,001$ ) sous dapagliflozine tandis que le score évaluant la sévérité des symptômes liés à l'insuffisance cardiaque a été amélioré par rapport au groupe placebo ( $p = 0,009$ ) (14).

Des analyses pré-spécifiées ou *post hoc* ont été effectuées sans mise en évidence de différences significatives dans les résultats obtenus avec la dapagliflozine sur le critère d'évaluation primaire entre les différents sous-groupes (voir

**Figure 1.** Critère d'évaluation primaire (aggravation de l'insuffisance cardiaque ou décès d'origine cardiovasculaire) dans DAPA-HF (gauche) et DELIVER (droite)



plus loin). Plus particulièrement, il n'y a pas de différences entre les personnes avec ou sans DT2 (HR 0,83, 0,70-0,97 *versus* HR 0,81, 0,68-0,96) ni entre celles avec une FEVG  $\geq$  60 % (HR 0,78, 0,62-0,98), une FEVG 50-59 % (HR 0,79, 0,65-0,97) ou une FEVG  $<$  50 % (HR 0,87, 0,72-1,04) à l'inclusion (14).

L'incidence des manifestations indésirables a été comparable dans les deux groupes dapagliflozine *versus* placebo, que l'on considère l'ensemble des effets indésirables, les effets indésirables sérieux, ceux ayant amené à un arrêt du traitement ou encore les événements d'intérêt comme les amputations des membres inférieurs (0,6 % *versus* 0,8 %). L'incidence des hypoglycémies a été très basse et comparable (0,2 % dans les deux groupes). Deux cas d'acidocétose ont été observés sous dapagliflozine *versus* zéro cas sous placebo et aucun épisode de gangrène de Fournier n'a été rapporté (14).

Les auteurs concluent que la dapagliflozine réduit le risque combiné d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et de décès d'origine CV chez les patients avec une FEVG modérément réduite ou préservée, tout en ayant un bon profil de tolérance/sécurité. Cette conclusion a été adoptée par l'auteur de l'éditorial qui a accompagné la publication dans le *New England Journal of Medicine* (22).

## ANALYSES SECONDAIRES DE L'ÉTUDE DELIVER

Après la publication originale de DELIVER (14), de très nombreuses analyses secondaires, certaines pré-spécifiées mais la plupart *post hoc*, ont évalué les effets de la dapagliflozine dans différents sous-groupes. C'est le cas en fonction de l'âge, de l'indice de masse corporelle, du genre sexuel, de l'état de fragilité, du statut glycémique, de la classe fonctionnelle de la *New York Heart Association*, du taux de NT-proBNP (fragment NT du pro-Brain Natriuretic Peptide, biomarqueur de l'insuffisance cardiaque) à l'inclusion, du niveau du débit de filtration glomérulaire estimé, de la présence ou non d'une fibrillation auriculaire, du traitement de base contre l'insuffisance cardiaque (antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes ou sacubitril/valsartan). D'une façon générale, les effets positifs de la dapagliflozine ont été comparables dans les différents sous-groupes et nous ne détaillerons pas ces résultats ici. D'autres sous-analyses ont évalué l'impact de la dapagliflozine en fonction du temps. Il a été montré que l'effet protecteur est déjà détectable après seulement 2 semaines de traitement par la

dapagliflozine, et qu'il se maintient tout au long de l'essai (23). Une extrapolation des données a estimé une extension de survie sans événement chez les patients traités par dapagliflozine par rapport à un placebo, allant de 2 années pour une personne de 55 ans à 1,2 années pour une personne de 75 ans (24).

Enfin, deux travaux récents ont «poolé» les données de DAPA-HF chez des patients avec HF<sub>r</sub>EF et de DELIVER chez des patients avec HF<sub>mr</sub>EF et HF<sub>p</sub>EF de façon à couvrir l'ensemble du spectre de la FEVG. Une première analyse pré-spécifiée a montré que la dapagliflozine réduit de façon significative le risque de décès de cause CV (HR 0,86, 0,76-0,97; P = 0,01), les décès de toutes causes (HR 0,90, 0,82-0,99; P = 0,03), le nombre total des hHF (HR 0,71, 0,65-0,78; P < 0,001) et les événements CV majeurs (HR 0,90, 0,81-1,00; P = 0,045) (25). Une seconde analyse a montré qu'au travers de l'ensemble du spectre de la FEVG, la dapagliflozine réduit significativement le risque de mortalité d'origine CV (-14 %), avec la contribution d'une diminution de l'incidence des morts subites (-16 %) et des décès liés à une détérioration de l'insuffisance cardiaque (-12 %) (26). Ces deux travaux font état de l'absence d'évidence que l'effet protecteur de la dapagliflozine pourrait différer selon le niveau de FEVG lors de la randomisation.

## QU'APPORTENT LES DONNÉES DE DELIVER ?

DELIVER est le quatrième grand essai prospectif ayant comparé l'efficacité et la sécurité de la dapagliflozine 10 mg/jour *versus* un placebo (Tableau II). DECLARE-TIMI 58 a démontré une réduction du critère composite hHF et mortalité CV (surtout due à une diminution des hHF) chez des patients DT2 à haut risque CV (population mixte en prévention primaire et secondaire) (27). DAPA-CKD a recruté des patients, avec ou sans DT2, avec une maladie rénale (caractérisée par un débit de filtration glomérulaire estimé entre 25 et 75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> couplé à une albuminurie entre 200 et 5.000 mg/g créatinine). Outre une diminution de la progression de la maladie rénale, cette étude a également montré une réduction significative du même critère CV composite (28). DAPA-HF a démontré la même efficacité chez des patients, avec ou sans DT2, avec une insuffisance cardiaque et une HF<sub>r</sub>EF (18). L'étude DELIVER (14), quant à elle, a confirmé chez des patients avec HF<sub>p</sub>EF les effets positifs de la dapagliflozine obtenus

**Tableau II. Effets de la dapagliflozine sur le critère composite hospitalisation pour insuffisance cardiaque plus mortalité cardiovasculaire dans quatre essais contrôlés réalisés dans différentes populations**

	DECLARE-TIMI 58 (27)	DAPA-CKD (28)	DAPA-HF (18)	DELIVER (14)
Population	DT2 à haut risque CV (prévention 1° et 2°)	Insuffisance rénale avec albuminurie (avec ou sans DT2)	Insuffisance cardiaque de type HFref (avec ou sans DT2)	Insuffisance cardiaque de type HFmrEF/HFpEF (avec ou sans DT2)
Patients (n)	17.160	4.304	4.744	6.263
Suivi (années)	4,2	2,4	1,5	2,3
hHF (*) ou décès CV	0,83 (0,73-0,95) P = 0,005	0,71 (0,55-0,92) P = 0,009	0,74 (0,65-0,85) P < 0,001	0,82 (0,73-0,92) P < 0,001

Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95 %) par rapport au placebo. (\*) Hospitalisation ou visite urgente pour thérapie intraveineuse dans DAPA-HF et DELIVER. DT2: diabète de type 2. hHF: hospitalisation pour insuffisance cardiaque. HFref: insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. HFmrEF: insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément réduite. HFpEF: insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

dans diverses autres populations. Il ne semble pas y avoir de différence évidente entre la dapagliflozine et l'empagliflozine lorsqu'on compare les résultats dans l'insuffisance cardiaque avec une FEVG réduite (DAPA-HF *versus* EMPEROR-Reduced) (19) ou avec une FEVG préservée (DELIVER *versus* EMPEROR-Preserved) (21) (Tableau I). L'ensemble des résultats, particulièrement consistants, conforte donc la place des iSGLT2 pour traiter les patients avec insuffisance cardiaque, indépendamment de leur FEVG (5).

Les résultats de DELIVER sont considérés comme une avancée majeure par les cardiologues (29, 30). En effet, les autres tentatives pharmacologiques n'ont pas réussi à démontrer une amélioration substantielle et significative du pronostic en cas d'insuffisance cardiaque avec HFpEF (17). Ainsi, les iSGLT2 sont les premiers médicaments à être capables de montrer une réduction des hHF et de la mortalité CV dans cette population (6) et DELIVER lève le doute qui persistait après EMPEROR-Preserved en cas de FEVG  $\geq$  60 % (21). La protection survient très rapidement (2 semaines) (23) et permet de prolonger la survie sans événements quel que soit l'âge (24).

Au vu de la haute prévalence de l'HFmrEF et HFpEF et compte tenu des résultats de DELIVER, une étude réalisée aux Etats-Unis suggère que l'implémentation optimale d'un traitement par iSGLT2 devrait permettre de prévenir ou postposer environ 250.000 cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque (définie selon les critères de DELIVER) sur une période de trois années (31).

## CONCLUSION

Les iSGLT2 ont apporté la preuve d'une réduction des hHF et du critère composite hHF plus mortalité CV chez des patients DT2 à haut risque CV, chez des patients avec HFref et maintenant aussi chez des patients avec HFmrEF ou HFpEF, qu'ils soient diabétiques ou non. DELIVER renforce les preuves soutenant l'indication dans le traitement de l'HFpEF et a permis de lever les doutes concernant l'efficacité d'un iSGLT2 (en l'occurrence la dapagliflozine 10 mg) chez des patients avec insuffisance cardiaque et une FEVG > 60 %. Les iSGLT2 (dapagliflozine et empagliflozine) occupent maintenant une place de choix dans la prise en charge des patients avec insuffisance cardiaque, quel que soit le niveau de FEVG, dans les recommandations internationales de diabétologie et de cardiologie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ. Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Rev Endocrinol* 2020;**16**:556-77.
2. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021;**20**:236.
3. 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.
4. Scheen AJ, Lancellotti P. Inhibiteurs des SGLT2 : nouvelle option pour prévenir ou traiter l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2021;**76**:248-55.
5. Scheen AJ, Ancion A, Lancellotti P. Place des inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Suisse* 2022;**18**:1546-50.

6. Scheen AJ. Counteracting heart failure with diabetes drugs: a review into the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2022;**18**:381-93.
7. Ancion A, Nguyen Trung ML, Tridetti J, et al. Révolution thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2020;**75**:304-9.
8. 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.
9. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;**145**:e895-e1032.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022;**102**:S1-S127.
11. 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.
12. EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;**388**:117-27.
13. Delanaye P, Scheen AJ. EMPA-KIDNEY : l'empagliflozine dans la maladie rénale chronique. *Rev Med Liege* 2023;**78**:24-8.
14. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;**387**:1089-98.
15. Ancion A, D'Orio V, Lancellotti P. Recommandations européennes concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. *Rev Med Liege* 2017;**72**:68-73.
16. Mgbemena O, Zhang Y, Velarde G. Role of diabetes mellitus in heart failure with preserved ejection fraction: a review article. *Cureus* 2021;**13**:e19398.
17. Abudureyimu M, Luo X, Wang X, et al. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in type 2 diabetes mellitus: from pathophysiology to therapeutics. *J Mol Cell Biol* 2022;**14**:mjac028.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Margulies KB. DELIVERing progress in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;**387**:1138-40.
23. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, et al. Time to clinical benefit of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a prespecified secondary analysis of the DELIVER randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2022;**7**:1259-63.
24. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, et al. Estimated long-term benefit of dapagliflozin in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:1775-84.
25. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* 2022;**28**:1956-64.
26. Desai AS, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of dapagliflozin on cause-specific mortality in patients with heart failure across the spectrum of ejection fraction: a participant-level pooled analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiol* 2022;**7**:1227-34.
27. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**380**:347-57.
28. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;**383**:1436-46.
29. Nassif ME, Januzzi JL, Jr. Implementing sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy for heart failure: what is the message to DELIVER? *J Am Coll Cardiol* 2022;**80**:1785-7.
30. Lam CSP, Solomon SD. DELIVERing therapeutic efficacy across the ejection fraction spectrum of heart failure. *Circulation* 2022;**146**:1193-5.
31. Talha KM, Butler J, Greene SJ, et al. Population-level implications of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for heart failure with preserved ejection fraction in the US. *JAMA Cardiol* 2023;**8**:66-73.

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