Inhibiteurs des SGLT2 :

nouvelle option pour prévenir ou traiter l'insuffisance cardiaque

Scheen AJ (1), Lancellotti P (2)

Résumé : Les gliflozines (inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 ou iSGLT2), sont les seuls antidiabétiques oraux qui ont prouvé leur efficacité pour réduire les événements cardiovasculaires majeurs, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) à haut risque. Un des effets les plus marqués et les plus reproductibles est la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Cet effet protecteur a été observé dans tous les grands essais prospectifs, que les patients présentent ou non une insuffisance cardiaque à l'inclusion. Les effets ont été confirmés dans deux essais ciblant spécifiquement les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, qu'ils soient diabétiques ou non : DAPA-HF avec la dapagliflozine et EMPEROR-reduced avec l'empagliflozine. L'effet favorable sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque apparaît d'autant plus marqué que la fonction rénale initiale est altérée, y compris lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) est < 45 ml/min/1,73 m². Ces résultats favorables ont donné aux iSGLT2 une place privilégiée dans les dernières recommandations internationales de diabétologie, de cardiologie et de néphrologie. Selon elles, la prescription des iSGLT2 devrait être étendue aux patients avec un DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² ainsi qu'aux patients non diabétiques avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Pour les patients à fraction d'éjection préservée, il conviendra d'attendre les résultats d'autres grandes études en cours.

Mots-clés : ***Diabète de type 2 - Fraction d'éjection du ventricule gauche - Gliflozine - Insuffisance cardiaque - Insuffisance rénale - Maladie cardiovasculaire***

SGLT2 inhibitors, new option to prevent or treat heart failure

Summary : Gliflozins (sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors or SGLT2is) are the only glucose-lowering agents that have proven their ability to reduce major cardiovascular events, hospitalisations for heart failure and the progression to end-stage kidney disease in at risk patients with type 2 diabetes (T2D). One of the most marked and reproducible effects is the reduction in hospitalisations for heart failure. This protective effect was observed in all large prospective cardiovascular outcome trials, independently of the presence of heart failure at inclusion, and was confirmed in two dedicated trials that specifically targeted patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction, with or without diabetes : DAPA-HF with dapagliflozin and EMPEROR-reduced with empagliflozin. The reduction in hospitalisations for heart failure appeared more marked when baseline renal function was impaired, including when estimated glomerular filtration rate (eGFR) was < 45 ml/min/1.73 m². These favourable results contribute to give a privileged position to SGLT2is in more recent international guidelines produced by diabetologists, cardiologists and nephrologists. According to these guidelines, the prescription of SGLT2is should be extended to patients with an eGFR between 30 and 60 ml/min/1.73 m² as well to non-diabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction. For other patients with preserved ejection fraction, one has to wait for further results from ongoing large prospective trials.

Keywords : ***Cardiovascular disease - Gliflozin - Heart failure - Left ventricular ejection fraction - Renal insufficiency - Type 2 diabetes***

Introduction

Les gliflozines (inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 ou iSGLT2) occupent maintenant une place privilégiée dans le traitement des patients diabétiques de type 2 (DT2) dans le but de réduire le risque de maladie cardiovasculaire (CV), d'insuffisance cardiaque et/ou d'insuffisance rénale chronique (IRC) (1-3). Dans un article récent, nous avons discuté les effets protecteurs des iSGLT2 sur la progression de l'IRC (4). Le présent article est centré sur la prévention et le traitement de l'insuffisance cardiaque.

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Liège Université, Belgique.
(2) Service de Cardiologie, CHU Liège; GIGA-Cardiovasculaire, Liège Université, Belgique.

Un des effets les plus évidents, systématiquement rapportés avec les iSGLT2, est leur capacité à réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (hIC). L'insuffisance cardiaque représente une complication fréquente, mais souvent méconnue ou sous-estimée, dans la population DT2, sans doute plus fréquente encore que dans la population non diabétique (5). Elle est source d'hospitalisations à répétition, avec un haut taux de morbi-mortalité. Elle représente un coût de plus en plus élevé pour les soins de santé, malgré les différentes approches thérapeutiques déjà disponibles, pharmacologiques ou non (6).

Il existe trois grands types d'insuffisance cardiaque, celle avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) réduite (< 40 %, IC_{Ref}), celle à FEVG modérément altérée (40-49 %), et celle à FEVG préservée (IC_{Pef}, ≥ 50 %) (6, 7). Dans le premier cas («insuffisance cardiaque systolique»), l'origine ischémique est la plus fréquente, en particulier les séquelles d'infarc-

tus du myocarde. Dans l'IC_{Pef} (anciennement connue sous le vocable insuffisance cardiaque diastolique), l'altération de la performance myocardique résulte d'une altération de la relaxation du VG ou d'une diminution de la compliance du VG, d'origine multifactorielle et dans laquelle la cardiomyopathie diabétique, dont la physiopathologie est par ailleurs complexe, joue sans doute un rôle important (7). La plupart des traitements utilisés dans l'insuffisance cardiaque ciblent la forme IC_{Ref} dont la prise en charge est de mieux en mieux codifiée (8).

Dans cet article consacré à la prévention et au traitement de l'insuffisance cardiaque avec les iSGLT2, nous rappellerons d'abord les mécanismes invoqués pour expliquer le bénéfice apporté par cette classe d'antidiabétiques oraux, puis nous décrirons les résultats des principaux essais cliniques contrôlés prospectifs, avec des critères cliniques CV forts, en se focalisant surtout sur la réduction des hIC et de la mortalité CV. Nous analyserons les effets des iSGLT2 sur ces critères d'évaluation en fonction du degré de l'IRC objectivée par la réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG). Ensuite, nous décrirons les données récemment rapportées avec les iSGLT2 pour le traitement de l'IC_{Ref} en l'absence de DT2 au vu des résultats de deux grandes études récentes ayant recruté pour une moitié des patients diabétiques et pour l'autre, des patients non diabétiques. Enfin, nous rappellerons brièvement la place des iSGLT2 dans les dernières recommandations diabétologiques et cardiologiques, en insistant sur l'ouverture vers une utilisation jusqu'à un DFG de 30 ml/min/1,73 m², pour terminer par quelques perspectives dans le traitement de l'IC_{Pef}.

Comment les gliflozines protègent contre l'insuffisance cardiaque ?

Les iSGLT2 inhibent la réabsorption tubulaire du glucose, forçant ainsi une glucosurie (9). Cet effet *princeps* s'accompagne d'une diurèse osmotique, d'une natriurèse, au moins transitoire, 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, 10).

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 (HbA_{1c}) sous traitement (2, 11), et aussi non explicable par la réduction de la pression artérielle (12). Les mécanismes invoqués pour cette protection restent largement discutés, avec des effets métaboliques, hémodynamiques (diurétiques) et biochimiques complexes les plus souvent invoqués (Figure 1). Ils ont été discutés en détail dans des revues récentes (3, 10, 13). Plus spécifiquement, les effets favorables pour prévenir et traiter l'insuffisance cardiaque peuvent résulter, d'une part, d'effets directs sur la fonction myocardique et d'autre part, d'effets indirects aboutissant à une diminution de la pré-charge et de la post-charge. Un meilleur rendement énergétique du myocarde s'explique par un apport en oxygène augmenté et par l'utilisation de substrats comme les corps cétoniques avec un rendement amélioré (Figure 2), avec également une réduction

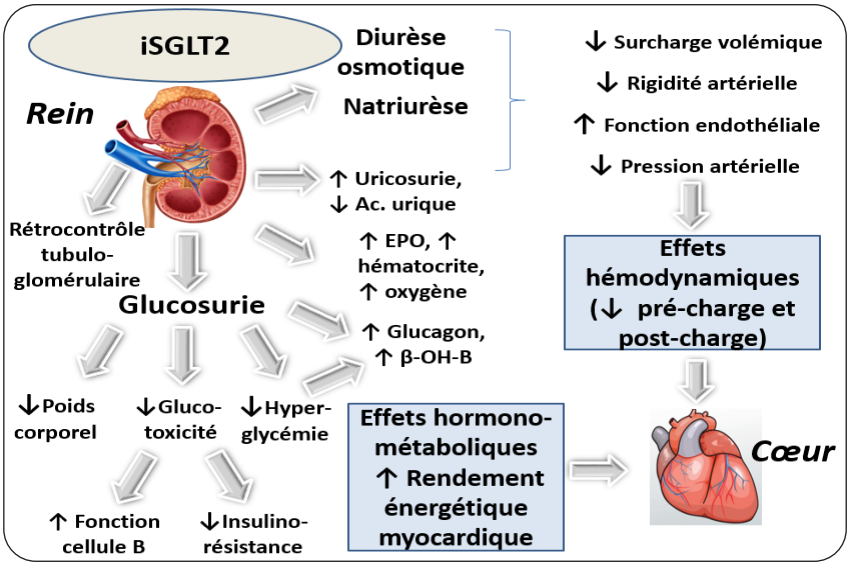
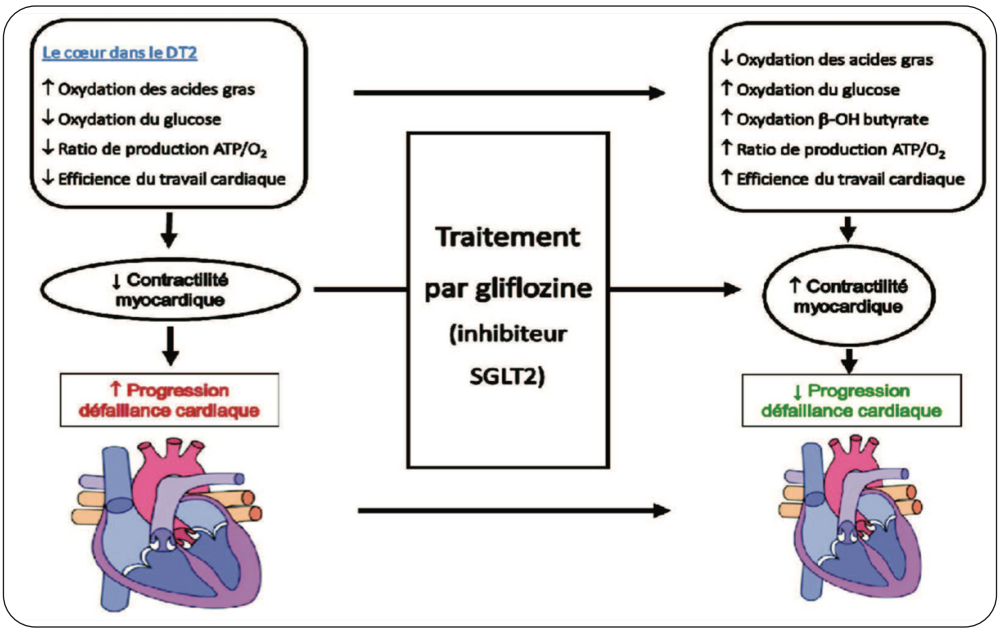


Figure 1. Mécanismes hormono-métaboliques et hémodynamiques susceptibles d'expliquer un effet positif des iSGLT2 sur le risque d'insuffisance cardiaque.

EPO : érythropoïétine.
β-OH-B : bêta-hydroxybutyrate.

Figure 2. Altérations du métabolisme énergétique du myocarde chez le patient diabétique de type 2 (DT2) (à gauche) et améliorations apportées par les gliflozines expliquant les effets positifs dans l'insuffisance cardiaque (à droite).



du stress du réticulum endoplasmique, de l'inflammation et, *in fine*, de la fibrose. Les effets indirects sur la pré-charge et la post-charge s'expliquent par une réduction de la masse volémique (diurése osmotique, natriurèse, effet diurétique) ainsi que par une moindre rigidité artérielle, une amélioration de la fonction endothéliale et une baisse de la pression artérielle (3, 14) (Figure 1).

Effets sur les hIC dans les grandes études de sécurité CV

Quatre grands essais contrôlés prospectifs ont été réalisés chez des patients DT2 avec maladie CV établie ou présentant des facteurs de risque (15) : EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine (16), CANVAS avec la canagliflozine (17), DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine (18) et VERTIS CV avec l'ertugliflozine (19). Dans tous les cas, l'iSGLT2 a été ajouté au traitement de base standard (environ 80 % des patients recevaient un inhibiteur du système rénine-angiotensine) et comparé, en double aveugle, à un placebo. Dans ces essais, seulement 10 à 20 % des patients enrôlés avaient une insuffisance cardiaque selon les investigateurs, sans que celle-ci soit parfaitement caractérisée (15). Le critère d'évaluation principal était un critère composite de trois 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 et de toute cause, ainsi que les hIC et le critère composite mortalité CV plus hIC. Si les résultats sont plus disparates concernant les effets sur les MACE 3-points, la mortalité CV et la mortalité de toute cause, il existe systématiquement une réduction importante (de l'ordre de 30 à 35 %) et statistiquement significative des hIC et du critère composite mortalité CV plus hIC (de 17 à 34 %, sauf dans VERTIS CV où la diminution de 12 % n'est pas statistiquement significative) (Figure 3).

Les effets des iSGLT2 en fonction de la présence, ou non, d'une insuffisance cardiaque à l'inclusion ont fait l'objet d'une analyse secondaire, synthétisée dans la méta-analyse de Zelniker et coll. (20). Il n'existe pas de différence significative sur les principaux critères d'évaluation selon que les patients avaient ou n'avaient pas d'insuffisance cardiaque reconnue lors de la randomisation dans les essais EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI 58 (Tableau I). Il en est de même dans VERTIS CV (19).

Enfin, il est intéressant de noter que les résultats rapportés dans ces essais de sécurité CV ont été confirmés largement dans des études de vraie vie, comme l'a montré, par exemple, la grande étude internationale observationnelle

Figure 3. Effets des iSGLT2 sur les complications cardiovasculaires et la mortalité dans les quatre essais de sécurité cardiovasculaire et les deux essais ciblant l'insuffisance cardiaque.
En vert : différences statistiquement significatives.
En rose : différences non significatives

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

Tableau I. Effets protecteurs des iSGLT2 selon la présence ou non d'une insuffisance cardiaque à l'inclusion dans les essais EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI 58 (adapté de Zelniker et coll. 2019) (20).

Critères d'évaluation	Tous les patients	Patients sans insuffisance cardiaque	Patients avec insuffisance cardiaque	P d'interaction
Mortalité CV	0,84 (0,75-0,94) P = 0,0023	0,84 (0,74-0,96) P = 0,0093	0,83 (0,67-1,03) P = 0,0924	P = 0,96
hIC	0,69 (0,61-0,79) P < 0,0001	0,71 (0,60-0,83) P < 0,0001	0,68 (0,55-0,83) P = 0,0002	P = 0,76
Mortalité CV et hIC	0,77 (0,71-0,84) P < 0,0001	0,79 (0,71-0,88) P < 0,0001	0,71 (0,61-0,84) P < 0,0001	P = 0,51
Mortalité de toute cause	0,85 (0,78-0,93) P = 0,0002	0,88 (0,80-0,97) P = 0,0101	0,80 (0,67-0,95) P = 0,0129	P = 0,63

CV : cardiovasculaire. hIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

CVD-REAL, démontrant une réduction du risque d'hIC (- 39 %), de la mortalité (- 51 %) ou de la combinaison des deux (- 46 %, tous P < 0,001), chez les patients traités par un iSGLT2 plutôt qu'un autre antidiabétique, sans hétérogénéité entre les différents pays (21).

EFFETS PROTECTEURS DES iSGLT2 CHEZ LES PATIENTS AVEC INSUFFISANCE CARDIAQUE

Comme déjà dit, les essais de sécurité CV déjà mentionnés avaient inclus une minorité (< 20 %) de patients reconnus comme présentant une insuffisance cardiaque, par ailleurs mal documentée. Il s'agissait donc d'essais testant la prévention plutôt que le traitement de l'insuffisance cardiaque. Trois grands essais cliniques ont spécifiquement étudié des patients avec une insuffisance cardiaque et visaient donc plutôt le traitement de celle-ci, à savoir le bénéfice thérapeutique apporté par les iSGLT2 en plus du traitement standard de base : deux essais, DAPA-HF avec la dapagliflozine (22) et EMPEROR-Reduced avec l'empagliflozine (23), ont inclus des patients avec ou sans DT2 (voir analyse différentielle plus loin), mais tous avec une FEVG < 50 % (IC_{Ref}); le troisième essai, SOLOIST-WHF avec la sotagliflozine, un iSGLT2 non commercialisé, a recruté uniquement des patients DT2 récemment hospitalisés pour aggravation d'une insuffisance cardiaque et dont la plupart (quasi 80 %) avaient également une FEVG < 50 % (24). Les résultats de ces trois essais cliniques ont été synthétisés dans deux méta-analyses récentes, la première regroupant DAPA-HF et EMPEROR-Reduced (25), la seconde les trois essais en intégrant aussi les données de SOLOIST-WHF (26). Les principaux résultats sont résumés dans le Tableau II. Il faut noter que les résultats des trois études sont très favorables, avec une réduction des hIC et du critère composite hIC plus morta-

Tableau II. Effets des iSGLT2 sur les différents critères d'évaluation dans les études ciblant l'insuffisance cardiaque.

Critères d'évaluation	DAPA-HF (22)	EMPEROR-Reduced (23)	SOLOIST-WHF (24)	Méta-analyse des deux premiers essais (25)	Méta-analyse des trois essais (26)
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	0,74 (0,68-0,82) P < 0,0001	0,77 (0,72-0,83) P < 0,001
hIC	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	0,69 (0,62-0,78) P < 0,0001	0,71 (0,64-0,78) P < 0,001
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	0,86 (0,76-0,98) P = 0,027	0,87 (0,79-0,96) P = 0,005
Décès de toute cause	0,83 (0,71-0,97) ND	0,92 (0,77-1,10) ND	0,82 (0,59-1,14) ND	0,87 (0,77-0,98) P = 0,018	0,89 (0,82-0,96) P = 0,004

Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95 % et valeurs de P quand disponibles). ND : non disponible.
(*) Aggravation (hospitalisation ou visite urgente pour thérapie intraveineuse) dans DAPA-HF, hospitalisation dans EMPEROR-Reduced et SOLOIST-WHF.

Tableau III. Effets des iSGLT2 sur les différents critères d'évaluation chez les patients DT2 et non diabétiques. Les P d'interaction indiquent qu'il n'y a pas de différences significatives entre les deux sous-groupes.

Critères d'évaluation	Diabète	DAPA-HF (22, 28)	P inter-action	EMPEROR-Reduced (23, 29)	P inter-action
hIC ou décès CV	Oui	0,75 (0,63-0,90)	P = 0,83	0,72 (0,60-0,87)	P = 0,57
	Non	0,73 (0,60-0,89)		0,78 (0,64-0,97)	
hIC	Oui	0,76 (0,61-0,95)	P = 0,26	0,67 (0,54-0,83)	P = 0,66
	Non	0,63 (0,48-0,81)		0,72 (0,56-0,93)	
Décès CV	Oui	0,79 (0,63-1,01)	P = 0,70	0,92 (0,71-1,20)	P = 0,98
	Non	0,85 (0,66-1,10)		0,92 (0,68-1,24)	

Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95 %).
CV : cardiovasculaire. hIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

lité CV de l'ordre de 25 à 35 %. Par ailleurs, les observations ont été remarquablement concordantes, avec un indice d'hétérogénéité égal à, ou proche de 0 % entre les essais. Enfin, une analyse secondaire de DAPA-HF a montré que la dapagliflozine exerce ses effets positifs quel que soit le traitement de base pour l'insuffisance cardiaque (27).

Comparaison des effets chez les patients avec ou sans DT2

Les deux études ciblant les patients avec IC_{Ref} ont enrôlé des patients avec DT2 et des patients non diabétiques, respectivement 45 % *versus* 55 % dans DAPA-HF (22) et 50 % *versus* 50 % (mais dont 34 % avec un pré-diabète) dans EMPEROR-Reduced (23). Elles avaient prévu de comparer les résultats dans les deux sous-groupes de patients selon la présence ou non d'un DT2, ce qui a été fait dans deux publications spécifiques (28, 29). Une baisse 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 (Tableau III). Ces résultats ont été notés dans les deux sous-groupes sans différence significative entre les patients diabétiques et non diabétiques, ce qui indique donc que la protection CV observée est indépendante du contrôle glycémique (2), comme cela a été également rapporté pour la protection rénale (4).

Effets protecteurs des iSGLT2 sur les hIC 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 (20), 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 MACEs, par contre, la réduction des hIC est plus nette chez les patients avec le DFG le plus bas (P d'interaction = 0,0073) (Tableau IV). Une tendance inverse a été rapportée en ce qui concerne le critère composite de progression de l'IRC, comme

Tableau IV. Effets des iSGLT2 sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque en fonction du niveau d'insuffisance rénale.

Essais CV	DFG < 60 ml/min/1,73 m²	DFG ≥ 60 - < 90 ml/min/1,73 m²	DFG ≥ 90 ml/min/1,73 m²	P d'interaction
Méta-analyse (*)	0,60 (0,47-0,77)	0,69 (0,57-0,83)	0,88 (0,68-1,13)	P = 0,0073
VERTIS CV (19)	0,50 (0,33-0,76)	0,79 (0,55-1,13)	1,36 (0,57-3,23)	P = 0,08
Essais IC_{REf}	DFG < 60 ml/min/1,73 m²	DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m²		
DAPA-HF (31)	0,66 (0,52-0,83)	0,75 (0,59-0,95)		P = 0,39
EMPEROR-Reduced (32)	0,78 (0,65-0,93)	0,72 (0,58-0,90)		P = 0,63

Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95 %).
(*) Zelniker et coll. (20) : Méta-analyse de EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE TIMI-58
CV : cardiovasculaire. DFG : débit de filtration glomérulaire. IC_{Ref} : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

cela a été discuté dans un article précédent (4). Dans VERTIS CV avec l'ertugliflozine (publiée en 2020 et donc non reprise dans cette méta-analyse de 2019) (20), la réduction des hIC a également été la plus forte chez les patients avec un DFG < 60 ml/min/1,73 m² (Tableau IV) (30). En revanche, dans des analyses secondaires de DAPA-HF (31) et EMPEROR-Reduced (32) chez des patients avec une IC_{Ref}, les effets positifs des iSGLT2 sur les critères d'évaluation, en particulier sur celui des hIC (Tableau IV), ont été consistants et non significativement différents dans une large gamme d'atteintes rénales. Ce fut le cas en comparant les sous-groupes séparés par le niveau de DFG (DFG < 60 *versus* ≥ 60 ml/min/1,73 m²) ou le taux d'albuminurie, en ce inclus des patients avec un DFG aussi bas que 20 ml/min/1,73 m², qu'ils présentent un DT2 ou non.

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 les patients avec insuffisance cardiaque ou insuffisance rénale légère à modérée avec albuminurie (1, 2) : c'est le cas dans le rapport de consensus de 2020, confortant celui de 2018, de l'«American Diabetes Association» et de l'«European Association for the Study of Diabetes» (33), c'est également le cas dans les recommandations cardiologiques, qu'elles soient européennes (34) ou américaines (35). S'il existe certaines différences entre ces recommandations, 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 si le DFG est > 30 ml/min/1,73 m² chez les patients à risque CV, en particulier avec insuffisance cardiaque, ou rénale. Cet élargissement est actuellement en cours de discussion à l'Agence Européenne du Médicament et devrait être effectif prochainement. Il en est de même pour étendre les indications reconnues chez les patients DT2 avec IC_{Ref} aux patients non diabétiques (37).

Perspectives : patients avec insuffisance cardiaque et fraction d'éjection conservée

Les données actuellement disponibles concernent les patients avec IC_{Ref}. Par contre, il est généralement admis qu'une majorité de patients DT2 ont une forme IC_{Pef} (6). Il existe des arguments physiopathologiques pour supputer que les iSGLT2 pourraient également s'avérer favorables dans cette forme d'insuffisance cardiaque (38). Cependant, une étude récente, EMPERIAL (Effect of EMPagliflozin on ExeRcise ability and HF symptoms In patients with chronic heArt faiLure), n'a pas montré d'amélioration significative de la capacité d'effort et des symptômes de type dyspnée chez des patients avec IC_{Ref} ou IC_{Pef}, diabétiques ou non, après 12 semaines de traitement par empagliflozine (39). Dans un sous-groupe de patients DT2 de CANVAS qui avaient bénéficié d'une étude échocardiographique, une analyse *post hoc* n'a pas montré de différence dans la protection CV observée chez les patients DT2 avec IC_{Pef} et IC_{Ref}, mais ces résultats, certes encourageants, sont trop préliminaires pour pouvoir conclure (40). Deux grands essais cliniques prospectifs contrôlés *versus* placebo, avec des critères d'évaluation comparables à ceux de DAPA-HF et d'EMPEROR-Reduced,

sont en cours chez des patients avec IC_{Pef}, avec ou sans DT2, l'un avec l'empagliflozine (étude EMPEROR-Preserved) (41), l'autre avec la dapagliflozine (étude DELIVER) (42). Les résultats de ces deux essais sont attendus avec intérêt avant de décider si les iSGLT2 ont une place dans le traitement de l'$IC_{Pef.}$

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 IC_{Ref}, qu'ils soient diabétiques ou non. Les effets sont 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). Ces données ouvrent de nouvelles perspectives pour la prévention et le traitement de l'insuffisance cardiaque, avec des indications élargies des iSGLT2 chez les patients avec une IRC modérée (stades 3a et 3b), y compris chez des patients non diabétiques avec IC_{Ref}.

Bibliographie

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 co-transporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Rev Endocrinol* 2020;**16**:556-77.
4. Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 chez les patients avec insuffisance rénale chronique : des essais contrôlés aux recommandations internationales et perspectives en pratique clinique. *Rev Med Liege* 2021;**76**:186-94.
5. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, et al. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:843-51.
6. 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.
7. 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.
8. Ancion A, Nguyen Trung ML, Tridetti J, et al. Révolution thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2020;**75**:304-9.
9. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;**75**:33-59.
10. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors : mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol* 2020;**17**:761-72.
11. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation* 2018;**138**:1904-7.
12. Scheen AJ. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes: focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;**121**:204-14.
13. 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.
14. Dutka M, Bobinski R, Ulman-Wlodarz I, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors : mechanisms of action in heart failure. *Heart Fail Rev* 2020;doi: 10.1007/s10741-020-10041-1.
15. Scheen AJ. Protection cardio-rénale avec les inhibiteurs des SGLT2 : d'EMPA-REG OUTCOME à VERTIS CV. *Rev Med Suisse* 2020;**16**:1483-8.
16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:2117-28.
17. 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.
18. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**380**:347-57.
19. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;**383**:1425-35.
20. 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.
21. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 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.
22. 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.
23. 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.
24. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2020;**384**:117-28.
25. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;**396**:819-29.
26. Butler J, Usman MS, Khan MS, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure : systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure* 2020;**7**:3298-309.
27. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J* 2020;**41**:2379-92.
28. 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 wiabetes. *JAMA* 2020;**323**:1353-68.
29. 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* 2020;**143**:337-49.

30. Cherney DZI, McGuire DK, Charbonnel B, et al. Gradient of risk and associations with cardiovascular efficacy of ertugliflozin by measures of kidney function : observations from VERTIS CV. *Circulation* 2021;**143**:602-5.

31. 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**:298-309.

32. 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* 2021;**143**:310-21.

33. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to : Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020;**63**:221-8.

34. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;**41**:255-323.

35. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 Expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes : a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:1117-45.

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.

37. Maddox TM, Januzzi JLJ, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 Pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction : a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021;S0735-1097(20)37867-0.

38. Nashawi M, Sheikh O, Battisha A, et al. Beyond the myocardium? SGLT2 inhibitors target peripheral components of reduced oxygen flux in the diabetic patient with heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev* 2020; doi: 10.1007/s10741-020-09996-y.

39. Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2021;**42**:700-10.

40. Figtree GA, Radholm K, Barrett TD, et al. Effects of canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in type 2 diabetes : results from the CANVAS program. *Circulation* 2019;**139**:2591-3.

41. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:1279-87.

42. Williams DM, Evans M. Dapagliflozin for heart failure with preserved ejection fraction: will the DELIVER study deliver? *Diabetes Ther* 2020;**11**:2207-19.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

Email : andre.scheen@chuliege.be