

Traitement de l'insuffisance cardiaque chez la personne âgée et inhibiteurs du SGLT2

En avoir le cœur net

Dre DAMARIS CLEARY^a, SOPHIA HANNOU^b, Dre LINDA QUIAIOS^a, Dr PIERRE MONNEY^c, Pr ROGER HULLIN^c, Pre ANNE WOJTUSCISZYN^d, Pr CHRISTOPHE BÜLA^a et Dr SYLVAIN NGUYEN^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 2057-62 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.802.2057

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque (IC) est en constante évolution. Les dernières recommandations préconisent l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) pour le traitement de l'IC à fraction d'éjection réduite (< 40%). Cependant, les populations des études ne reflètent pas l'hétérogénéité de la population âgée en termes de santé et nous proposons de baser la décision thérapeutique selon la Clinical Frailty Scale: si, pour les patients robustes, un traitement par iSGLT2 à dose standard (10 mg 1 x/jour) est préconisé, nous proposons, pour les patients vulnérables, d'initier le traitement à 5 mg 1 x/jour, puis d'augmenter à 10 mg 1 x/jour après 1 mois. Finalement, pour les patients dépendants, nous recommandons une abstention thérapeutique en l'absence d'évidences scientifiques suffisantes.

Treatment of congestive heart failure in older persons and SGLT2 inhibitors Having your patient's best interests at heart

The treatment and management of heart failure (HF) are constantly evolving. The latest guidelines recommend the use of SGLT2 inhibitors (SGLT2i) as an integral part to treating HF with reduced ejection fraction (< 40%). However, given that the patients included in these trials do not reflect the heterogeneity of the health of many elderly patients, we recommend basing the therapeutic decision on the patient's state of frailty. If a SGLT2i treatment at a standard dose (10 mg 1x/day) is recommended for robust patients, we suggest initiating treatment at 5 mg 1x/day for vulnerable patients, and then after 1 month increasing the dose to 10 mg 1x/day. Finally, for dependent patients, we recommend therapeutic abstention in the absence of sufficient scientific evidence.

INTRODUCTION

Avec une prévalence de 10% chez les personnes âgées de plus de 70 ans, l'insuffisance cardiaque (IC), toutes causes confondues, affecte plus de 200000 personnes en Suisse. Grevée d'une

importante morbidité et mortalité, elle est la première cause d'hospitalisation dans notre pays. Face à ces enjeux majeurs, sa prise en charge est en constante évolution et de multiples études s'intéressent à l'optimisation de celle-ci. En septembre 2021, les recommandations de la European Society of Cardiology (ESC) abordent un tournant majeur dans la prise en charge de l'IC à fraction d'éjection réduite (HFrEF) (fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 40%) avec l'introduction des inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) dans l'arsenal thérapeutique. Cette revue narrative explore ces recommandations dans la perspective de prise en charge des patients âgés en Suisse, limitée à l'empagliflozine et la dapagliflozine dans la HFrEF.

VIGNETTE CLINIQUE

Vous recevez à votre consultation Mme D, 82 ans, pour son suivi semestriel dans le cadre de sa cardiopathie d'origine mixte, ischémique et rythmique sur fibrillation auriculaire. Elle est également connue pour une insuffisance rénale chronique modérée (débit de filtration glomérulaire estimée selon Cockcroft-Gault (DFGe): 40 ml/min), des chutes à répétition et une ostéoporose fracturaire. Son traitement quotidien comporte: acénocoumarol, lisinopril 5 mg, métoprolol retard 25 mg, spironolactone 12,5 mg, torasémide 10 mg, atorvastatine 40 mg, calcium/vitamine D 1000 mg/800 UI.

Le dernier contrôle il y a 2 mois chez son cardiologue a mis en évidence une FEVG qui a diminué de 45 à 35%. Il vous propose d'ajouter un iSGLT2 (empagliflozine 10 mg 1 x/j ou dapagliflozine 10 mg 1 x/jour).

Mme D vous demande votre avis: «Docteur, ça fait 1 pilule de plus!» Que lui répondre?

ADJONCTION D'UN ISGLT2 DANS LE TRAITEMENT DE LA HFrEF: UN QUATUOR GAGNANT

Depuis de nombreuses années, la trithérapie combinant inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), antagonistes de l'aldostérone et bêtabloquants constitue le traitement recommandé de la HFrEF. Ces molécules ont démontré des bénéfices tant sur les symptômes que sur la capacité fonctionnelle et la mortalité. L'ajout d'un diurétique

^aService de gériatrie et de réadaptation gériatrique, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^bPharmacienne, Service de pharmacie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^cService de cardiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^dService d'endocrinologie et diabétologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
damaris.cleary@chuv.ch | sophia.hannou@chuv.ch | linda.quiaios@chuv.ch
pierre.monney@chuv.ch | roger.hullin@chuv.ch | anne.wojtusciszyn@chuv.ch
christophe.bula@chuv.ch | sylvain.nguyen@chuv.ch

à but symptomatique est également proposé en présence de signes de surcharge, mais sans effet démontré sur la progression de la maladie. De même, les bêtabloquants ne semblent pas associés à un meilleur contrôle de la maladie chez les personnes de plus de 70 ans.¹

Les nouvelles recommandations de l'ESC préconisent l'ajout d'un iSGLT2 afin de diminuer la mortalité. Initialement développées pour le traitement du diabète de type 2 (DT2), ces molécules ont démontré des bénéfices en complément de la trithérapie habituelle de la HFrEF dans 2 essais randomisés et contrôlés initiaux: DAPA-HF (dapagliflozine 10 mg 1 x/jour) et EMPEROR-Reduced (empagliflozine 10 mg 1 x/jour) qui ont permis une réduction des événements cardiaques nécessitant une hospitalisation en urgence ou des décès cardiovasculaires liés à l'évolution de la HFrEF, de 26 et 25% respectivement.^{2,3} D'autres études démontrant des bénéfices symptomatiques et sur la qualité de vie des patients sont venues compléter ces preuves initiales (**tableau 1**).⁴⁻⁷ Ces effets bénéfiques sont attribués à une réduction de la surcharge liée à l'effet diurétique et natriurétique des iSGLT2, ainsi qu'à des effets au niveau des cardiomyocytes (**figures 1 et 2**). Ces preuves ont conduit à recommander (niveau de preuve IA) un traitement par iSGLT2 chez tout patient souffrant d'une HFrEF, quelle qu'en soit la cause et indépendamment de la présence ou non d'un DT2.⁸

QUELLES SONT LES PREUVES CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES?

L'analyse des études ayant évalué l'efficacité d'un traitement par iSGLT2 dans la HFrEF, résumées dans le **tableau 1**, souligne

la pertinence de la question de Mme D. Les patients enrôlés dans ces études avaient un âge moyen entre 63 et 69 ans, avec une large sous-représentation des femmes (23 à 36% des participants), un DFGe entre 60 et 80 ml/min et un IMC entre 28 et 31 kg/m². L'absence d'information sur l'état fonctionnel, la polymédication et les comorbidités n'autorise pas une généralisation des résultats au-delà des personnes âgées robustes. Toutefois, une analyse rétrospective récente de l'étude DAPA-HF s'est intéressée aux effets de la dapagliflozine selon l'état de fragilité, évalué par le Frailty Index (FI) et stratifié en tertiles: non seulement le traitement gardait son efficacité quel que soit le niveau de fragilité, mais les bénéfices cardiaques, fonctionnels et de qualité de vie étaient même les plus marqués chez les patients les plus fragiles.⁹ Néanmoins, les patients considérés comme les plus fragiles dans cette étude ne constituent environ que 15% du collectif et avaient malgré tout un faible degré de fragilité.

En conclusion, si le niveau de preuve pour les iSGLT2 semble excellent pour les personnes âgées robustes, les évidences sont plus modestes pour les personnes âgées vulnérables et deviennent lacunaires pour les personnes âgées dépendantes dans la HFrEF.

À noter que dans l'IC à fraction d'éjection modérément réduite (HFmrEF, FEVG: 40-49%), les nouvelles recommandations communes des sociétés américaines de cardiologie et d'IC (publiées en mai 2022) considèrent les iSGLT2 comme un «traitement raisonnable», proposition basée uniquement sur des analyses post-hoc. DELIVER, un nouvel essai randomisé et contrôlé publié le 27 août 2022, démontre une réduction de 18% des événements cardiaques nécessitant une hospitalisa-

TABLEAU 1

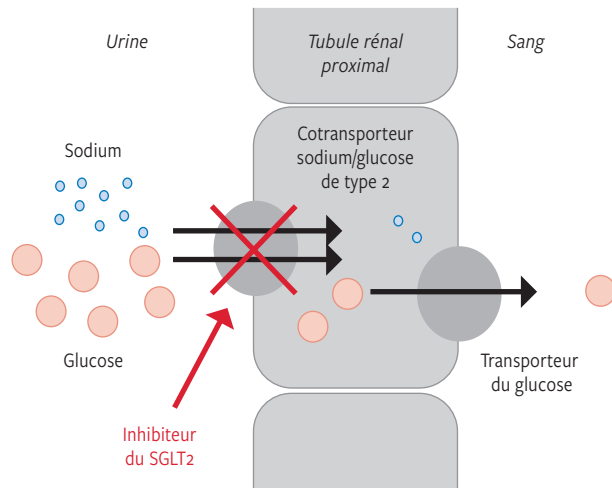
Résumé des études analysant l'efficacité des inhibiteurs du SGLT2

↓: réduction; DFGe: débit de filtration glomérulaire estimée.

Étude	Année	Nombre de patients inclus	Âge	Femmes	IMC (kg/m ²)	DFGe (ml/min)	Molécule et Posologie	Résultats
EMPEROR-Reduced	2020	3730	67,2 ± 10,8	23,5%	28,0 ± 5,5	61,8 ± 21,7	Empagliflozine 10 mg 1 x/j	↓ de 25% des événements cardiaques nécessitant une hospitalisation en urgence ou des décès d'origine cardiovasculaire
DAPA-HF	2019	4744	66,2 ± 11,0	23,8%	28,2 ± 6,0	66,0 ± 19,6	Dapagliflozine 10 mg 1 x/j	↓ de 26% des événements cardiaques nécessitant une hospitalisation en urgence ou des décès d'origine cardiovasculaire
CANVAS	2017	10 142	63,2 ± 8,3	35,8%	31,9 ± 5,9	76,7 ± 20,3	Canagliflozine 100 mg 1 x/j	↓ de 15% des événements cardiaques nécessitant une hospitalisation en urgence ou des décès d'origine cardiovasculaire chez des patients uniquement diabétiques de type 2
SOLOIST-WHF	2021	1222	69,0 ± 7,0	32,6%	30,4 ± 4,1	67,7 ± 16,4	Sotagliflozine 200/400 mg 1 x/j	↓ de 33% des événements cardiaques nécessitant une hospitalisation en urgence ou des décès d'origine cardiovasculaire chez des patients uniquement diabétiques de type 2
EMPA TROPISM	2021	84	64,0 ± 10,9	36%	29,3 ± 6,0	80,0 ± 21	Empagliflozine 10 mg 1 x/j	↓ du volume télédiastolique (7%) et systolique ventriculaire gauche (13%) et amélioration de la fraction d'éjection de 14%
EMPA-REG OUTCOME	2015	7020	63,1 ± 8,6	28,1%	30,6 ± 5,3	74,0 ± 21,4	Empagliflozine 10 ou 25 mg 1 x/j	↓ de 35% du risque relatif à l'hospitalisation pour une décompensation cardiaque chez des patients diabétiques de type 2

FIG 1 Mécanisme d'action des iSGLT2 au niveau du tubule rénal

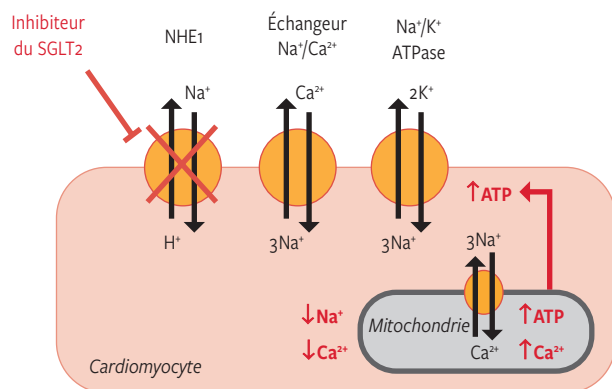
La réabsorption du glucose est assurée par 2 cotransporteurs spécifiques sodium-dépendants (SGLT (Sodium-Glucose CoTransporter)) dans les reins. Les transporteurs SGLT2 sont présents dans la partie initiale des tubes contournés et responsables de 90% de cette réabsorption. Les traitements par gliflozines inhibent les transporteurs SGLT2 et en conséquence la réabsorption tubulaire du glucose, engendrant une diurèse osmotique avec une réduction de la glycémie plasmatique.



(Adaptée de réf. 16).

FIG 2 Mécanisme d'action des iSGLT2 au niveau des cardiomyocytes

La figure indique les effets directs des inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) sur les cardiomyocytes. L'insuffisance cardiaque et le diabète de type 2 augmentent l'expression de l'échangeur Na^+/H^+ de type 1 (NHE1). Les iSGLT2 inhibent l'échangeur NHE1, entraînant une diminution du sodium et du calcium au niveau du cytoplasme des cardiomyocytes et une augmentation du calcium dans les mitochondries, améliorant ainsi la respiration mitochondriale, la production de l'ATP et la viabilité des cardiomyocytes.



(Adaptée de réf. 17).

tion en urgence ou des décès cardiovasculaires liés à une HFmrEF et à une IC à fraction d'éjection préservée (HFpEF, FEVG $\geq 50\%$).¹⁰ De plus, une nouvelle méta-analyse des iSGLT2 dans la HFmrEF et la HFpEF, également publiée le 27 août 2022, vient confirmer des évidences de même amplitude, cependant avec les mêmes limitations en termes de généralisation que celles mentionnées plus haut.¹¹ Enfin, suite à l'étude EMPEROR-Preserved, qui montre une réduction de

21% des hospitalisations en urgence et décès en lien avec la HFpEF, l'empagliflozine est autorisée dans le traitement de la HFpEF depuis le 30 juin 2022 en Suisse.¹²

VIGNETTE CLINIQUE (suite)

Vous rejoignez l'avis du cardiologue et retenez l'indication à instaurer un iSGLT2 chez Mme D. Elle vit seule à domicile et bénéficie du passage du Centre médico-social (CMS) une fois par semaine pour son semainier et une visite de santé. Elle sort encore de son domicile pour faire ses courses et se prépare seule ses repas.

Quelles précautions devez-vous prendre pour l'introduction du iSGLT2?

DÉCISION THÉRAPEUTIQUE: UN JUSTE ÉQUILIBRE À TROUVER

La population âgée étant hétérogène en termes de santé, la décision de traitement doit être individualisée sur la base d'une évaluation gériatrique permettant d'estimer la fragilité potentielle de la personne. Nous proposons d'utiliser l'échelle de fragilité clinique (Clinical Frailty Scale, CFS), qui permet de catégoriser les patients entre robustes (score CFS bas), qui présentent un bon niveau fonctionnel, vulnérables (CFS moyen), au niveau fonctionnel intermédiaire avec une réserve physiologique diminuée, et dépendant (CFS élevé), avec un faible niveau fonctionnel (figure 3).¹³

Actuellement, aucune adaptation de la dose des iSGLT2 n'est préconisée chez les personnes âgées, avec une posologie unique d'initiation et d'entretien à 10 mg 1 x/jour. Toutefois, au vu des preuves scientifiques décrites plus haut, nous proposons l'introduction d'un iSGLT2 à dose normale (10 mg 1 x/j) chez les patients robustes. Dans les études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced, certains participants ont bénéficié d'une réduction de la dose du iSGLT2 suite à l'apparition d'effets secondaires. Dans ce sens et suivant le paradigme gériatrique *start low, go slow and then follow*, il semble raisonnable de débiter l'iSGLT2 à une dose réduite de 5 mg 1 x/jour chez les patients vulnérables, avec un suivi impératif de la tolérance et des effets indésirables potentiels (résumés dans le tableau 2) durant le mois suivant son introduction, puis d'augmenter la dose à 10 mg 1 x/jour après 4 semaines. Enfin, une abstention thérapeutique est préconisée chez les patients dépendants, ces patients ayant été exclus des études.

Avant l'introduction de tout traitement chez une personne âgée, il faut estimer, d'une part son espérance de vie résiduelle et, d'autre part, le *time-to-benefit* du traitement, autrement dit le temps nécessaire pour que ce traitement déploie ses effets bénéfiques. Les études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced ont montré un *time-to-benefit* de 4 semaines sous forme de baisse du taux de NT-proBNP. L'efficacité de ces molécules diminue avec l'aggravation de la fonction rénale et l'emploi de l'empagliflozine est limité à un DFG > 20 ml/min. L'introduction de la dapagliflozine est limitée à un DFG > 25 ml/min et peut être théoriquement poursuivie avec précaution en cas de DFG inférieure. Cette précaution est à intégrer en cas de comédication néphrotoxique.

TABLEAU 2 Principaux effets indésirables des inhibiteurs des SGLT2 et précautions à prendre

IC: insuffisance cardiaque; iSGLT2: inhibiteur du SGLT2.

Mécanisme d'action	Effets indésirables	Impact sur le sujet âgé	Précautions à prendre – surveillance
Diurèse osmotique	Déplétion volémique	<ul style="list-style-type: none"> Déshydratation Hypotension et risque de chute 	<ul style="list-style-type: none"> Ajuster les doses des diurétiques si associés Encourager à boire Suivre la tension artérielle Adapter lors de canicules Ajuster les autres traitements de l'IC
Diurèse osmotique	Insuffisance rénale aiguë	–	<ul style="list-style-type: none"> Suivre d'autres traitements non recommandés sous un certain seuil de filtration rénale
Augmentation de la cétonémie	Acidocétose euglycémique	<ul style="list-style-type: none"> Dénutrition (alimentation pauvre en glucide) 	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre les iSGLT2 en cas de mise à jeun, événement intercurrent (infection...) Contre-indiqué chez le diabétique de type 1 Rechercher les corps cétoniques
Glucosurie	Hypoglycémie	<ul style="list-style-type: none"> Risque de chute et fracture Risque de déclin cognitif Dénutrition 	<ul style="list-style-type: none"> Suivre la glycémie à l'instauration du traitement Adapter les traitements hypoglycémiques
	Infection du tractus urogénital	<ul style="list-style-type: none"> Facteur de risque: infection urinaire chronique ou récurrente 	<ul style="list-style-type: none"> Assurer l'hydratation Prévenir la constipation Introduire un schéma mictionnel
Incertain, probablement perte minérale osseuse par perturbation de l'homéostasie phosphocalcique	Ostéoporose	<ul style="list-style-type: none"> Risque accru de fractures, y compris vertébrales 	<ul style="list-style-type: none"> Suivre la densitométrie osseuse Supplémenter en calcium et vitamine D
Incertain	Amputation des membres inférieurs	–	<ul style="list-style-type: none"> Assurer des soins podologiques préventifs de routine

POLYMÉDICATION ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La question de la polymédication et des interactions se pose dans le cadre des nombreux traitements de la HFREF. Sur le plan pharmacocinétique, les iSGLT2 ont peu d'impact sur le métabolisme d'autres médicaments. En revanche, des interactions pharmacodynamiques peuvent apparaître: les iSGLT2 peuvent majorer l'effet des autres diurétiques et augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension artérielle. Rappelons que l'indication initiale des iSGLT2 est le traitement du DT2 et que, lorsqu'il est associé à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insulinothérapie, une réduction de la posologie de ceux-ci devrait être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie.

VIGNETTE CLINIQUE (fin)

Après discussion, Mme D accepte l'introduction d'un iSGLT2. Elle est vulnérable (CFS: 5) et vous débutez le traitement à 5 mg 1 x/jour. Elle vous demande quels effets secondaires pourraient survenir et si une surveillance est nécessaire.

QUELLE SURVEILLANCE ENTREPRENDRE APRÈS L'INTRODUCTION D'UN ISGLT2?

Les effets indésirables des iSGLT2 sont résumés dans le **tableau 2**. Il faut rester particulièrement attentif au risque de déshydratation, d'hypotension et de chute, en particulier lors de grandes chaleurs, au cours desquelles une diminution des traitements diurétiques est recommandée. Bien que les iSGLT2

puissent entraîner une baisse transitoire de la fonction rénale 2 à 3 semaines après leur introduction, ils confèrent une protection rénale claire au long cours (**figure 1**).^{14,15}

En cas d'insulinopénie, nous recommandons une vigilance accrue face au risque d'acidocétose, même euglycémique: ce risque augmente en cas d'infection aiguë et d'opération, aggravé par la mise à jeun ou le sevrage d'une insulinothérapie. Par ailleurs, la glucosurie engendrée par les iSGLT2 augmente le risque d'infections génitale et urinaire. Rappelons aussi que les personnes âgées avec infection ou ischémie récente avaient été exclues des essais précités: nous préconisons de suspendre les iSGLT2 en cas d'épisode intercurrent aigu. Enfin, l'action glucosurique des iSGLT2 les rend susceptibles d'entraîner une perte pondérale évaluée à 2-3 kg après 12 mois, nécessitant une vigilance accrue chez les patients à risque de dénutrition ou sarcopéniques.

Par conséquent, il est important d'informer les personnes âgées et leur entourage de ces risques et d'assurer un suivi clinique rapproché, tant lors de l'initiation de ces traitements que lors des grandes chaleurs, d'opération et en cas d'effets secondaires.

Comme pour tout nouveau médicament, chaque prescripteur doit surveiller les possibles effets indésirables et les signaler à un centre de pharmacovigilance en cas d'événement grave dans le but d'élargir nos connaissances et d'améliorer nos pratiques.

CONCLUSION

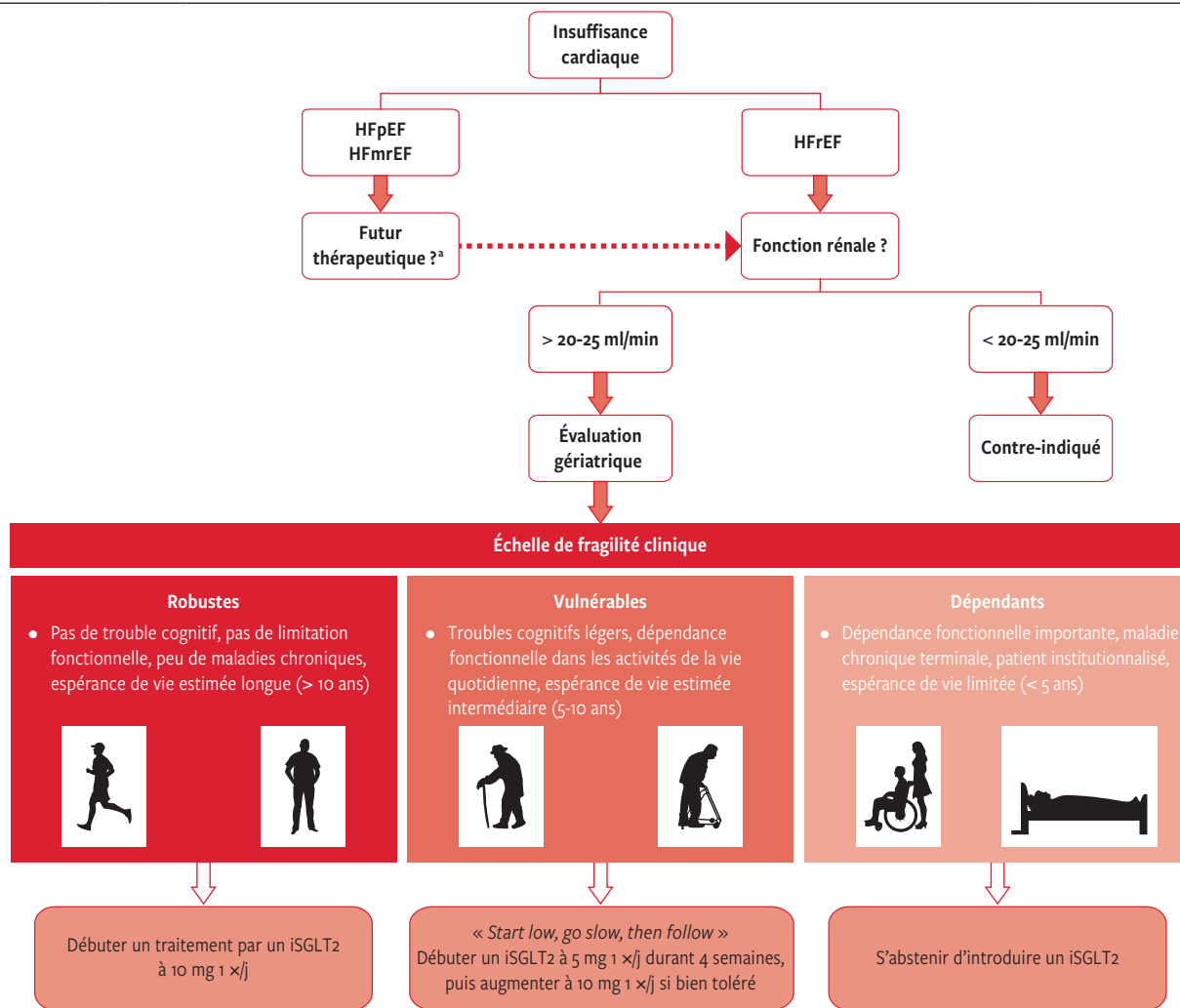
Les iSGLT2 ont prouvé leur efficacité dans le traitement de la HFREF chez les personnes âgées robustes et vulnérables, mais

FIG 3 Algorithme de prescription des iSGLT2 chez les personnes âgées selon l'état fonctionnel

^aDepuis le 30 juin 2022 en Suisse, l'empagliflozine est également autorisée pour le traitement de la HFpEF et de la HFmrEF. Plusieurs études montrent des bénéfices de la dapagliflozine dans les mêmes indications, toutefois sans autorisation lors de la rédaction de cet article (fin août 2022).

Fonction rénale sur la base de l'estimation de la clairance selon la formule de Cockcroft et Gault.

HFmrEF: insuffisance cardiaque à fraction d'éjection intermédiaire «mid-range» (FEVG: 40-49%); HFpEF: insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (FEVG \geq 50%); HFrEF: insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (FEVG < 40%); iSGLT2: inhibiteur du SGLT2.



pas encore chez les personnes dépendantes. Au vu de l'hétérogénéité de la population âgée, nous proposons d'évaluer l'état de santé à l'aide de la CFS avant d'envisager un traitement par iSGLT2 et d'en adapter la posologie: dose normale (10 mg 1 x/jour) chez les patients robustes, demi-dose chez les patients vulnérables, puis augmentation à 10 mg 1 x/jour si bien toléré après 1 mois, et une abstention thérapeutique chez les patients dépendants, exclus des études. Enfin, il faut rester vigilant quant à l'apparition des effets secondaires chez les personnes âgées et procéder à une éducation thérapeutique auprès du patient et de son entourage afin d'en éviter la survenue lors d'épisodes aigus intercurrents.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- En Suisse, les iSGLT2 sont préconisés pour la HFrEF et leur indication pourrait s'étendre prochainement à la HFmrEF et à la HFpEF
- Chez les personnes âgées, l'évaluation de l'état fonctionnel global à l'aide de la Clinical Frailty Scale permet de déterminer la pertinence d'un iSGLT2
- Chez les patients robustes, administrer la dose standardisée à 10 mg 1 x/jour; chez les patients vulnérables, débuter un traitement à 5 mg 1 x/jour puis majorer à 10 mg 1 x/jour après 4 semaines; enfin, chez les patients dépendants, une abstention thérapeutique est préconisée
- Rester vigilant quant à l'apparition d'effets secondaires chez les personnes âgées (déshydratation, acidocétose euglycémique, hypotension, hypoglycémie, infections urinaires, perte de poids, etc.) et adapter les autres traitements diurétiques ou hypoglycémiantes

- 1 Mordi IR, Ouwerkerk W, Anker SD, et al. Heart failure treatment up-titration and outcome and age: an analysis of BIOSAT-CHF. *Eur J Heart Fail.* 2021 Mar;23(3):436-44. DOI: 10.1002/ejhf.1799.
- 2 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov;381(21):1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
- 3 Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct;383(15):1413-24. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
- 4 Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug;377(7):644-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
- 5 Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021 Jan;384(2):117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa2030183.
- 6 Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jan;77(3):243-55. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.008.
- 7 Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Mar;374(11):1094. DOI: 10.1056/NEJMc1600827.
- 8 *McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: Developed by the Task Force the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. With the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022 Jan;24(1):4-131. DOI: 10.1002/ejhf.2333.
- 9 **Butt JH, Dewan P, Merkely B, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction : A Post Hoc Analysis of the DAPA-HF Trial. *Ann Intern Med.* 2022 Jun;175(6):820-30. DOI: 10.7326/M21-4776.
- 10 Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Eng J Med.* 2022 Sep;387(12):1089-98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286.
- 11 *Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 Inhibitors in Patients with Heart Failure: A Comprehensive Meta-analysis of Five Randomized controlled Trials. *Lancet.* 2022 Sep;400(10354):757-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5.
- 12 Anker SD, Filippatos G, Ferreira JP, et al. Empagliflozin in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021 Oct;385(16):1451-61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
- 13 **Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A Global Clinical Measure of Fitness and Frailty in Elderly People. *CMAJ.* 2005 Aug;173(5):489-95. DOI: 10.1503/cmaj.050051.
- 14 Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct;383(15):1436-46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
- 15 Perkovic V, Jardine JM, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
- 16 Dardi I, Kouvatso T, Jabbour SA. SGLT2 Inhibitors. *Biochem Pharmacol.* 2016 Feb;101:27-39. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.09.005.
- 17 Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2022 May;386(21):2024-34. DOI: 10.1056/NEJMra2115011.

* à lire
 ** à lire absolutement