

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

**Les inhibiteurs du SGLT-2 dans la prise en charge
de l'insuffisance cardiaque : bénéfices cliniques,
limites et rôle du pharmacien**

**Auteur : Farouk Abdelhadi TOUAIBIA
Promoteur : Anne Sophie LAROCK
Année académique 2025-2026
Master en Science Pharmaceutique, à finalité spécialisée**

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toute les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

Remerciements

Je tiens à remercier sincèrement ma promotrice, Madame Anne-Sophie, pour son encadrement, sa disponibilité et ses conseils très utiles tout au long de ce mémoire. Ses remarques m'ont vraiment aidé à améliorer le travail.

Je remercie également ma famille, ma compagne et mes amis pour leur soutien au cours de mon parcours académique.

Sommaire :

I-	LISTE DES ABREVEATIONS	1
II-	INTRODUCTION	3
III-	BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUE	5
1.	Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque	5
1.1	Définitions et classifications	5
1.2	Remodelage cardiaque et altérations fonctionnelles	6
1.3	Implications pronostiques et concept de remodelage inverse	8
2.	Prise en charge pharmacologique de l'insuffisance cardiaque	8
2.1	Traitements conventionnels	8
2.2	Place des inhibiteurs du SGLT-2 dans les dernières recommandations	9
2.3	Modalités de remboursement des inhibiteurs du SGLT-2 en Belgique	10
IV-	DONNEES CLINIQUES ET EFFETS CARDIAQUES DES ISGLT2.....	12
3.	Données issues des essais cliniques majeurs.....	12
3.1	Études chez les patients HFrEF	12
3.2	Études chez les patients HFpEF/HFmrEF	13
3.3	Synthèse des résultats : mortalité, hospitalisations et qualité de vie.....	14
4.	Effets cardiaques des ISGLT2.....	15
4.1	Effets anti fibrotiques et anti-inflammatoires des inhibiteurs du SGLT2.....	16
4.2	Effets cardioprotecteurs indirects des inhibiteurs du SGLT2	17
V-	TOLERANCE, SECURITE ET ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE.....	18
5.	Tolérance et sécurité d'utilisation.....	18
5.1	Effets indésirables fréquents.....	19
5.2	Risques spécifiques.....	20
5.3	Surveillance et précautions cliniques	21
6.	Rôle du pharmacien et gestion thérapeutique.....	22
6.1	Polypharmacie en HFrEF : contexte et enjeux.....	22
6.2	Éducation thérapeutique du patient : pilier de l'observance	23
6.3	Gestion en officine et à l'hôpital	23
6.4	Situations cliniques particulières.....	27
6.5	Perspectives d'amélioration du rôle du pharmacien	28
VI-	LIMITES ET PERSPECTIVES	30
1.	Limites des connaissances actuelles	30
1.1	Sous-représentation des patients très âgés dans les essais pivots.....	30
1.2	Différences potentielles entre molécules	31
1.3	Questions non résolues sur les mécanismes d'action.....	31
2.	Perspectives futures	32
2.1	Combinaisons thérapeutiques innovantes	32
2.2	Suivi à long terme et implications en santé publique	34
2.3	Nouvelles indications et perspectives thérapeutiques	35
VII-	CONCLUSION.....	37
VIII-	RREFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	39
IX-	ANNEXES	46

I- LISTE DES ABREVEATIONS

- **ACC** : American College of Cardiology.
- **ADA / EASD** : Organisations pour l'étude du diabète.
- **AHA** : American Heart Association.
- **ALT** : Alanine aminotransférase.
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.
- **AMPK** : Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase.
- **ARA II** : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
- **ARM** : Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes.
- **ARNi** : Inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine
- **ASC, Caspase-1** : Composants de l'inflammasome.
- **AVC** : Accident vasculaire cérébral.
- **BMI / IMC** : Body Mass Index / Indice de masse corporelle.
- **CBIP** : Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique.
- **CKD-EPI / EKFC** : Équations d'estimation de la fonction rénale.
- **DFG** : Débit de filtration glomérulaire.
- **DPP** : Dossier Pharmaceutique Partagé.
- **eHealth** : Plateforme de santé numérique belge.
- **EndMT** : Transition endothéliale-mésenchymateuse.
- **ESC** : European Society of Cardiology.
- **FAERS** : FDA Adverse Event Reporting System.
- **FDA** : Food and Drug Administration.
- **FEVG** : Fraction d'éjection ventriculaire gauche.
- **GLP-1 RA** : Agonistes des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1.
- **HbA1c** : Hémoglobine glyquée.
- **HFA** : Heart Failure Association.
- **HFmrEF (ou ICmrEF)** : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection légèrement réduite.
- **HFpEF (ou ICFEp)** : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.
- **HFrfEF (ou ICFEr)** : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.
- **HFSA** : Heart Failure Society of America.
- **HR** : Hazard Ratio (rapport de risque).
- **HTA** : Hypertension artérielle.

- **IC** : Insuffisance cardiaque.
- **IC 95 %** : Intervalle de confiance à 95 %.
- **ICAM-1 / VCAM-1** : Molécules d'adhésion cellulaire.
- **ICimpEF** : Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection améliorée.
- **ICUR** : Incremental Cost-Utility Ratio.
- **IEC** : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- **IL-1 β / IL-6** : Interleukines (cytokines pro-inflammatoires).
- **IRC** : Insuffisance rénale chronique.
- **ISGLT2**: Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2.
- **KCCQ** : Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.
- **KCE** : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.
- **KDIGO** : Kidney Disease: Improving Global Outcomes.
- **M1 / M2** : Types de polarisation des macrophages (pro- et anti-inflammatoire).
- **MACE** : Major Adverse Cardiovascular Events (événements cardiovasculaires majeurs).
- **MASLD / SHAM** : Stéatopathie métabolique hépatique
- **MiR** : MicroARN.
- **NAFLD** : Stéatose hépatique non alcoolique.
- **NF- κ B** : Nuclear Factor-kappa B.
- **NHE1** (ou **Na⁺/H⁺**) : Échangeur sodium-hydrogène de type 1.
- **NLRP3** : Un complexes de l'inflammasome.
- **NYHA** : New York Heart Association.
- **OR** : Odds Ratio (rapport des chances).
- **PXR** : Pregnane X receptor.
- **QALY** : Quality-Adjusted Life Year (année de vie ajustée par la qualité).
- **RR** : Risque Relatif.
- **SERCA2** : Pompe calcium du réticulum sarcoplasmique.
- **SIRT1** : Sirtuine 1 (enzyme de régulation).
- **SMAD3 / SMAD4** : Protéines de signalisation intracellulaire de la voie TGF- β .
- **TAK-1** : Transforming growth factor beta-activated kinase 1.
- **TGF- β** : Transforming Growth Factor beta.

II- INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) constitue un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale, caractérisé par une incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant aux besoins métaboliques de l'organisme, engendrant un syndrome clinique complexe. Cette pathologie chronique est associée à une morbi-mortalité élevée et un impact lourd sur la qualité de vie et les systèmes de soins. **(Chen et al., 2025)**

D'après le dernier rapport mondial de la *Heart Failure Society of America* publié en 2025, la prévalence globale de l'insuffisance cardiaque est estimée entre 55 et 64 millions de personnes dans le monde, une augmentation d'environ 2,5 fois depuis 1990. Cette charge pèse particulièrement dans les pays à faible ou intermédiaire revenu, bien que les pays à haut revenu, notamment en Europe, représentent soit le taux les plus élevé chez les populations âgées. **(Chen et al., 2025)**

Une étude multicentrique européenne récente montre que dans les pays de l'UE, l'incidence annuelle médiane est de 3,9/1000 personnes, avec une prévalence médiane d'environ 1937 cas pour 100 000 habitants. La mortalité hospitalière médiane lors d'un épisode aigu d'IC atteint 8% et la mortalité globale à 1 an avoisine 14,5%. L'âge moyen des patients dépasse 75 ans, soulignant l'importance du vieillissement de la population dans la progression de la maladie. Ces données confirment la lourde charge clinique et économique générée par l'insuffisance cardiaque en Europe. **(Lund et al., 2024 ; Seferović et al., 2025)**

Sur le plan étiologique, l'insuffisance cardiaque est principalement liée à la maladie coronarienne et à l'ischémie myocardique. Les autres facteurs incluent les cardiomyopathies, les valvulopathies, les troubles du rythme, les malformations congénitales, les affections péricardiques et le diabète. Ce large éventail d'étiologies explique la complexité croissante de la prise en charge au sein d'une population souvent vieillissante et polymorbide, rendant nécessaire une approche thérapeutique personnalisée et adaptée. **(Schichtel et al., 2025)**

Depuis 2021, l'émergence des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 a inauguré un tournant thérapeutique majeur dans la prise en charge de l'IC. Initialement prescrits pour la gestion du diabète de type 2, ces médicaments ont été démontrés dans des méta-analyses récentes et au travers de plusieurs essais cliniques internationaux une réduction significative des hospitalisations, de la mortalité cardiovasculaire, et une des symptômes, modifiant le statut diabétique et de la fraction d'éjection. **(Peres-Filho et al., 2024)**

Les recommandations de *l'European Society of Cardiology (ESC)* de 2025 positionnent désormais les inhibiteurs du SGLT-2 comme un pilier fondamental de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, avec une recommandation forte pour leur initiation précoce, y compris en phase aiguë d'hospitalisation. Au-delà de leur effet sur la glycémie, leurs bénéfices incluent la modulation du remodelage cardiaque, la protection rénale et une action anti-inflammatoire, ce qui confère à cette classe un rôle central dans l'amélioration globale du pronostic des patients insuffisants cardiaques. **(Checa-Ros et al., 2025)**

Dans ce contexte marqué par des thérapeutiques avancées et une complexité clinique accumulée, le rôle du pharmacien s'avère incontournable. Il coordonne l'ensemble du parcours de soins entre le patient et l'équipe médicale, assure une surveillance proactive de la tolérance et de l'efficacité des traitements, et joue un rôle clé dans l'éducation thérapeutique ainsi que dans la gestion des risques spécifiques liés aux inhibiteurs du SGLT-2, tels que l'acidocétose euglycémique et les infections urinaires. De plus, il contribue à optimiser l'observance thérapeutique et à sécuriser l'usage des médicaments chez une population particulièrement vulnérable, souvent âgée et polymédicamentée. **(Heidenreich et al., 2025 ; Schichtel et al., 2025)**

La problématique de cette mémoire s'articule ainsi autour de l'analyse critique des bénéfices et des limites des inhibiteurs du SGLT-2 dans la gestion de l'insuffisance cardiaque, à travers l'examen des données physiopathologiques, cliniques et de pharmacovigilance les plus récentes. Les objectifs principaux sont :

- Évaluer l'impact des inhibiteurs du SGLT-2 en contexte réel sur la mortalité, la qualité de vie et les hospitalisations pour IC.
- Discuter les mécanismes d'action pléiotropes mis en évidence dans les méta-analyses et essais récents, ainsi que les éventuelles différences selon les molécules.
- Analyser le rôle du pharmacien dans la prise en charge thérapeutique, le suivi, l'éducation et la sécurisation du parcours de soins en IC traité par SGLT-2.
- Identifier les questions non résolues et formuler des perspectives de développement pour cette classe innovante.

III- BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUE

1. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque

1.1 Définitions et classifications

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome clinique complexe, défini par *l'American College of Cardiology (ACC)* et *l'American Heart Association (AHA)* comme la conséquence d'une altération structurelle ou fonctionnelle du remplissage ventriculaire ou de l'éjection sanguine. Selon les recommandations conjointes de l'AHA, de l'ACC et de la Heart Failure Society of America (HFSA) publiées en 2022, quatre phénotypes d'IC sont distingués sur la base de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) :

- IC à fraction d'éjection réduite (ICF_{Er}) : $FEVG \leq 40 \%$
- IC à fraction d'éjection améliorée (ICimpEF) : $FEVG_{initial} \leq 40 \%$ puis $FEVG_{de\ suivi} > 40 \%$
- IC à fraction d'éjection légèrement réduite (ICmrEF) : FEVG comprend entre 41 % et 49 %
- IC à fraction d'éjection préservée (ICF_{Ep}) : $FEVG \geq 50 \%$. **(Heidenreich et al., 2022)**

Cette classification FEVG demeure le socle du raisonnement clinique, bien que les lignes directrices récentes et les consensus experts (notamment le Trilateral International Consensus Conference 2025) recommandent d'intégrer la trajectoire dynamique de la FEVG – comme une FEVG constamment réduite, s'aggravant ou s'améliorant – ainsi que les données cliniques, biomarqueurs et imagerie avancée, afin d'affiner le pronostic et d'orienter une approche thérapeutique personnalisée au-delà des seuils statiques. **(New Joint Scientific Statement, 2025)**

Parallèlement à la classification phénotypique fondée sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche, la classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) permet d'évaluer le degré de limitation des activités physiques en fonction de l'intensité des symptômes. Cette approche reflète l'impact clinique de l'insuffisance cardiaque sur la capacité fonctionnelle des patients et constitue un facteur pronostique indépendant, notamment en termes de mortalité. En pratique, la classification NYHA est largement utilisée tant en clinique que dans les essais thérapeutiques et les recommandations de pratique clinique, où elle joue un rôle central dans l'évaluation de la sévérité de la maladie et dans la détermination de l'éligibilité aux traitements médicamenteux et aux dispositifs médicaux. **(Heidenreich et al., 2022)**

Classe NYHA	Description clinique
I	Aucune restriction d'activité physique. L'activité physique ordinaire n'entraîne ni fatigue excessive, ni palpitations, ni dyspnée.
II	Légère limitation de l'activité physique. Confortable au repos, mais les activités ordinaires entraînent fatigue, palpitations ou dyspnée.
III	Limitations importantes de l'activité physique. Confortable au repos, mais même des activités moins intenses que d'habitude entraînent fatigue, palpitations ou dyspnée.
IV	Incapacité à pratiquer une activité physique sans ressentir de gêne. Les symptômes d'insuffisance cardiaque sont présents au repos et toute activité physique aggrave la gêne.

Tableau 1 : La classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) (**Heidenreich et al., 2022**)

1.2 Remodelage cardiaque et altérations fonctionnelles

Le terme de remodelage ventriculaire pathologique désigne une altération structurelles et fonctionnelles du ventricule, résultant de perturbations cellulaires et moléculaires complexes. Sur le plan histologique, il associe une hypertrophie et une apoptose anormales des cardiomyocytes, une activation des cellules fibroblastiques et une accumulation excessive de matrice extracellulaire, responsable d'une fibrose myocardique. Ce phénomène survient dans différents contextes cliniques, incluant les cardiomyopathies, les surcharges hémodynamiques, l'ischémie myocardique, les processus inflammatoires ou infectieux ainsi que les maladies infiltratives.

Les mécanismes du remodelage ventriculaire reposent principalement sur l'activation chronique de systèmes neuro-hormonaux et inflammatoires. Le système rénine-angiotensine-aldostérone, le système nerveux adrénergique, les cytokines pro-inflammatoires et l'endothéline jouent un rôle central, en interaction avec le stress oxydatif et les altérations de l'homéostasie calcique. À l'échelle cellulaire, ces mécanismes impliquent de manière coordonnée les cardiomyocytes, les fibroblastes, la matrice extracellulaire, l'endothélium microvasculaire et les cellules immunitaires.

L'hypertrophie des cardiomyocytes représente initialement une réponse adaptative à l'agression myocardique. Elle est induite par plusieurs voies de signalisation, notamment l'activation adrénergique, les récepteurs de l'acide rétinoïque, l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène, des médiateurs inflammatoires et de certains facteurs de croissance. En parallèle, l'activation des fibroblastes et des myofibroblastes entraîne une synthèse accrue de protéines structurales, telles que le collagène, la fibronectine et le propeptide C-terminal du procollagène de type I, contribuant à la rigidification du myocarde par fibrose.

Le dysfonctionnement endothélial constitue un autre élément clé du remodelage ventriculaire. Il se manifeste par une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion favorisant l'infiltration leucocytaire, une altération de la réserve de débit coronaire et une diminution de la production d'oxyde nitrique, molécule essentielle à la régulation du tonus vasculaire et à la fonction myocardique. Ces altérations sont renforcées par l'activation des cellules immunitaires, en particulier des macrophages, qui sécrètent diverses cytokines pro-inflammatoires contribuant à la progression du remodelage.

Les perturbations du cycle du calcium intracellulaire jouent également un rôle déterminant dans la dysfonction myocardique. La diminution de la concentration de calcium dans le réticulum sarcoplasmique altère la contraction systolique, tandis que la réduction de l'activité de la pompe SERCA2a limite la disponibilité du calcium lors de l'activation myocardique, favorisant le dysfonctionnement systolique et les troubles du rythme ventriculaire. Enfin, la surcharge volémique participe au remodelage défavorable, notamment via l'élévation de la vasopressine plasmatique, dont l'activation des récepteurs V1a induit une vasoconstriction coronaire et une augmentation du calcium intracellulaire des cardiomyocytes. (Colombo et al., 2025) (Roman-Pepine et al., 2025)

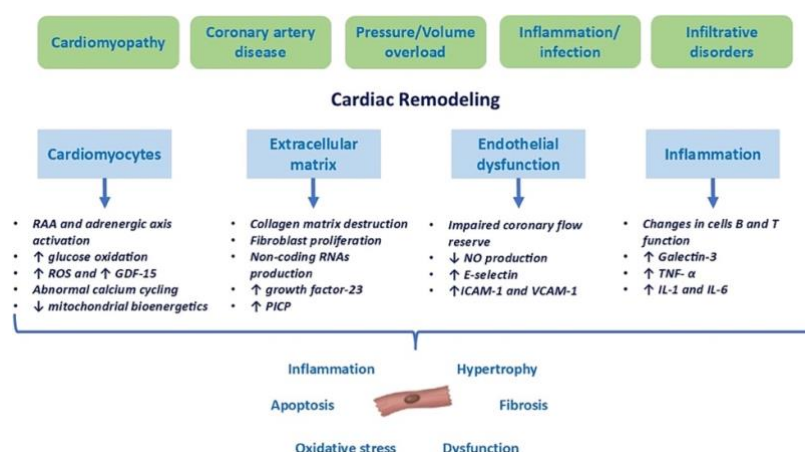


Figure 1 : Physiopathologie du remodelage cardiaque (Colombo et al., 2025)

1.3 Implications pronostiques et concept de remodelage inverse

Le remodelage cardiaque pathologique constitue un déterminant majeur du pronostic de l'insuffisance cardiaque, étant étroitement associé à la progression des symptômes, à l'augmentation du risque d'hospitalisations répétées et à une mortalité cardiovasculaire accrue.

L'ampleur des altérations structurelles et fonctionnelles ventriculaires influence directement l'évolution clinique et la réponse aux traitements. À l'inverse, le concept de remodelage inverse correspond à la régression partielle ou complète de ces modifications délétères, se traduisant par une amélioration de la fonction ventriculaire, de la capacité fonctionnelle et du pronostic à long terme.

Ainsi, les stratégies thérapeutiques modernes en insuffisance cardiaque visent désormais non seulement le contrôle symptomatique, mais également la prévention et la modulation du remodelage ventriculaire, justifiant l'intérêt croissant pour des traitements capables d'agir sur l'histoire naturelle de la maladie. **(Colombo et al., 2025)**

2. Prise en charge pharmacologique de l'insuffisance cardiaque

2.1 Traitements conventionnels

Selon les lignes directrices de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) de 2016 pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique, la prise en charge pharmacologique de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (HFrEF) repose sur une approche thérapeutique combinée visant à corriger les mécanismes physiopathologiques sous-jacents de la maladie, en particulier l'activation chronique des systèmes neuro-hormonaux. Le traitement conventionnel repose principalement sur l'association des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) en cas d'intolérance, des bêtabloquants, des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM), ainsi que des diurétiques pour le contrôle des symptômes congestifs. Ces différentes classes médicamenteuses ont fait l'objet de nombreux essais cliniques randomisés démontrant leur efficacité à réduire la mortalité globale et cardiovasculaire, à diminuer le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et à améliorer la qualité de vie des patients.

Les IEC et les ARA II agissent principalement par l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, permettant de réduire la vasoconstriction, la rétention hydrosodée et le remodelage ventriculaire défavorable. Les bêtabloquants, en modulant l'hyperactivation du système nerveux sympathique, contribuent à la stabilisation hémodynamique, à l'amélioration progressive de la fonction ventriculaire gauche et à la réduction des événements cardiovasculaires majeurs. Les ARM complètent cette stratégie en bloquant les effets délétères de l'aldostérone, notamment la fibrose myocardique et vasculaire, renforçant ainsi le bénéfice pronostique global du traitement de fond. Les diurétiques, bien qu'ils n'aient pas démontré d'impact direct sur la survie, restent indispensables pour le soulagement rapide des symptômes liés à la congestion et pour la stabilisation clinique des patients.

La stratégie thérapeutique recommandée par l'ESC repose sur une instauration précoce de ces traitements, suivie d'une titration progressive jusqu'aux doses cibles validées par les essais cliniques, sous surveillance étroite de la tolérance clinique, de la fonction rénale et de l'équilibre hydroélectrolytique.

Malgré les bénéfices majeurs apportés par cette approche conventionnelle, le pronostic de l'insuffisance cardiaque demeure marqué par une morbidité et une mortalité élevées, soulignant la nécessité d'explorer de nouvelles options thérapeutiques capables de compléter et d'optimiser la prise en charge existante. C'est dans ce contexte que s'inscrit l'émergence de nouvelles stratégies pharmacologiques, telles que l'association sacubitril/valsartan et, plus récemment, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), visant à compléter et optimiser la prise en charge conventionnelle de l'insuffisance cardiaque. **(Ponikowski et al., 2016)**

2.2 Place des inhibiteurs du SGLT-2 dans les dernières recommandations

La mise à jour 2023 des recommandations ESC confirme que les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2i), notamment dapagliflozine et empagliflozine, bénéficient d'une recommandation de classe I, niveau de preuve A, dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Ils sont indiqués chez les patients présentant une fraction d'éjection réduite (HFrEF), mais également ceux avec une fraction d'éjection modérément réduite (HFmrEF) ou préservée (HFpEF). Les SGLT2i réduisent significativement le risque d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, la réduction de la mortalité cardiovasculaire étant documentée essentiellement dans la population HFrEF, avec des données favorables, bien qu'hétérogènes, dans les formes HFmrEF et HFpEF.

Les recommandations insistent également sur l'initiation précoce des inhibiteurs SGLT2 pendant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, en vue d'optimiser les résultats cliniques et de réduire le risque d'aggravation. Par ailleurs, la mise à jour souligne l'importance d'une optimisation thérapeutique intensive et d'un suivi rapproché dès la sortie d'hospitalisation, avec une titration rapide des traitements initiaux incluant les inhibiteurs SGLT2, déterminant de la fraction d'éjection. (McDonagh et al., 2023)

Recommendation	Class ^a	Level ^b	Recommendation	Class ^a	Level ^b
An SGLT2 inhibitor (dapagliflozin or empagliflozin) is recommended in patients with HFpEF to reduce the risk of HF hospitalization or CV death. ^{c 6,8}	I	A	An SGLT2 inhibitor (dapagliflozin or empagliflozin) is recommended in patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization or CV death. ^{c 6,8}	I	A

CV, cardiovascular; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cThis recommendation is based on the reduction of the primary composite endpoint used in the EMPEROR-Preserved and DELIVER trials and in a meta-analysis. However, it should be noted that there was a significant reduction only in HF hospitalizations and no reduction in CV death.

CV, cardiovascular; HF, heart failure; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cThis recommendation is based on the reduction of the primary composite endpoint used in the EMPEROR-Preserved and DELIVER trials and in a meta-analysis. However, it should be noted that there was a significant reduction only in HF hospitalizations and no reduction in CV death.

Figure 2 : Place des ISGLT2 dans les dernières recommandations (McDonagh et al., 2023)

En Belgique, les inhibiteurs du SGLT2 (dapagliflozine, empagliflozine, canagliflozine) disposent d'indications approuvées chez l'adulte pour le traitement du diabète de type 2, en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux, telles que décrites dans leurs monographies au CBIP, tandis que seules la dapagliflozine et l'empagliflozine ont une indication validée dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique et la maladie rénale chronique, en complément du traitement standard, indépendamment de la présence ou non d'un diabète chez le patient. ("CBIP | Gliflozines (inhibiteurs du SGLT2)," n.d.)

2.3 Modalités de remboursement des inhibiteurs du SGLT-2 en Belgique

Le remboursement des inhibiteurs du SGLT-2 en Belgique est strictement encadré par le chapitre IV de l'assurance maladie obligatoire et repose sur des conditions cliniques et administratives précises, avec un contrôle a priori et, le plus souvent, l'introduction d'une Annexe A. Les modalités de prise en charge varient selon la molécule, le dosage et l'indication thérapeutique, notamment diabétologique ou cardio-rénale.

La canagliflozine (Invokana) est remboursée en catégorie A, correspondant aux médicaments d'« importance vitale ». Lorsque les critères requis sont respectés (diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, échec ou intolérance de traitements antérieurs, éventuelle inclusion dans un trajet de soins..), le ticket modérateur s'élève désormais à 1 euro pour l'intervention majorée et à 2 euros pour l'intervention régulière. La canagliflozine étant incluse dans le forfait

hospitalier, aucun reste à charge supplémentaire n'est réclamé au patient. (**"CBIP | Canagliflozine," n.d.)**

La dapagliflozine 10 mg (Forxiga) bénéficie d'un système de remboursement plus différencié.

- En catégorie A, elle est remboursée dans le cadre du traitement du diabète de type 2, sous conditions strictes définies par plusieurs paragraphes du chapitre IV, avec un ticket modérateur fixé à 1 euro pour l'intervention majorée et 2 euros pour l'intervention régulière.
- En catégorie B, la dapagliflozine est remboursée pour des indications cardio-rénales, notamment l'insuffisance rénale chronique et les différentes formes d'insuffisance cardiaque chronique. Dans ce cas, un ticket modérateur non nul reste à charge du patient, reflétant une prise en charge partielle par l'assurance maladie. (**"CBIP | Dapagliflozine," n.d.)**

L'empagliflozine (Jardiance) suit une logique comparable.

- Le dosage 10 mg peut être remboursé soit en catégorie A (principalement pour les indications diabétologiques), avec un ticket modérateur de 1 euro pour l'intervention majorée et 2 euros pour l'intervention régulière, soit en catégorie B pour des indications cardio-rénales, avec un ticket modérateur plus élevé.
- Le dosage 25 mg constitue une particularité : il est exclusivement remboursé en catégorie A, uniquement dans les indications diabétologiques, avec un ticket modérateur de 1 euro pour l'intervention majorée et 2 euros pour l'intervention régulière. (**"CBIP | Empagliflozine," n.d.)**

Dans l'ensemble, ces modalités illustrent une différenciation claire entre les indications diabétologiques, considérées comme prioritaires et intégralement prises en charge, et les indications cardio-rénales, pour lesquelles le remboursement reste partiel. Le système belge vise ainsi à garantir l'accès aux inhibiteurs du SGLT-2 tout en encadrant leur utilisation par des critères médicaux stricts et un contrôle administratif renforcé.

IV- DONNEES CLINIQUES ET EFFETS CARDIAQUES DES ISGLT2

3. Données issues des essais cliniques majeurs

3.1 Études chez les patients HFrEF

Les traitements pharmacologiques de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (HFrEF) reposent désormais sur quatre piliers, dont les inhibiteurs du SGLT-2, reconnus comme recommandation de classe 1 dans les lignes directrices européennes et américaines (ESC, AHA).

L'essai DAPA-HF, un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, qui a inclus 4 744 adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique, en classe NYHA II à IV, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$, déjà traités de façon optimale selon les recommandations, avec ou sans diabète de type 2. Les patients ont été répartis en deux groupes recevant soit la dapagliflozine 10 mg une fois par jour, soit un placebo, en plus de leur traitement standard, selon un schéma de randomisation 1:1. Le critère principal de jugement était un composite d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (hospitalisation ou visite urgente nécessitant un traitement intraveineux) ou de décès de cause cardiovasculaire, évalué sur un suivi médian d'environ 18 mois, et analysé en intention de traiter à l'aide de modèles de Cox pour estimer les hazard ratios et leurs intervalles de confiance. DAPA-HF a montré que la dapagliflozine réduisait d'environ 26% le risque relatif de ce critère composite par rapport au placebo, avec un effet cohérent chez les patients avec ou sans diabète de type 2. **(McMurray et al., 2019)**

EMPEROR-Reduced, un essai randomisé, en double aveugle, mené chez 3 730 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique, classe NYHA II à IV, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$, déjà traités selon les recommandations, qu'ils soient diabétiques ou non. Les participants ont été répartis en deux groupes recevant soit l'empagliflozine 10 mg une fois par jour, soit un placebo, en plus du traitement standard. Le critère principal combinait le décès de cause cardiovasculaire ou l'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque, évalué sur un suivi médian d'environ 16 mois. L'étude a montré que l'empagliflozine réduisait significativement le risque de ce critère composite par rapport au placebo (hazard ratio $\approx 0,75$), essentiellement grâce à une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec un effet comparable chez les patients avec et sans diabète. **(Packer et al., 2020)**

Une méta-analyse récente combinant ces deux essais a confirmé une baisse de 14% de la mortalité cardiovasculaire et de 31% de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Ces bénéfices sont constants chez les patients âgés, hommes et femmes, diabétiques ou non, et indépendants du traitement concomitant par ARNi. L'amélioration de la qualité de vie obtenue par le questionnaire KCCQ était significativement plus importante dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo. **(Mapelli et al., 2025)**

3.2 Études chez les patients HFpEF/HFmrEF

Les grandes études comme EMPEROR-Preserved et DELIVER ont constitué une avancée majeure dans le traitement des patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou légèrement réduite (HFpEF et HFmrEF). Ces deux essais multicentriques, randomisés en double aveugle, ont inclus des patients répondant aux critères d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche strictement supérieure à 40%. Le critère principal combiné des deux études était la survenue d'un événement de dégradation de l'insuffisance cardiaque, comprenant une hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou un décès cardiovasculaire.

Dans EMPEROR-Preserved, 5 988 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique en classe NYHA II–IV, avec une FEVG > 40%, ont été randomisés pour recevoir soit l'empagliflozine 10 mg/jour (n = 2 997), soit un placebo (n = 2 991) en plus du traitement standard, pour un suivi médian d'environ 26 mois. L'étude a montré une réduction significative du critère primaire combinant décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR 0,79, soit une réduction relative d'environ 21%), principalement portée par la diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec un effet cohérent dans les principaux sous-groupes, y compris selon l'âge, le sexe et la présence ou non d'un diabète. **(Anker et al., 2021)**

Dans DELIVER, 6 263 patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique en classe NYHA II–IV, avec une FEVG strictement > 40%, ont été inclus et randomisés à raison de 3 131 patients sous dapagliflozine 10 mg/jour et 3 132 sous placebo, en complément de la prise en charge standard, pour un suivi médian d'environ 2,3 ans. Dapagliflozine a réduit significativement le critère primaire composite (décès cardiovasculaire ou premier épisode d'aggravation de l'insuffisance cardiaque) par rapport au placebo (HR 0,82, soit une réduction relative d'environ 18%), essentiellement grâce à une baisse des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec un bénéfice observé de manière homogène sur l'ensemble du

spectre de la fraction d'éjection et indépendamment du statut diabétique (Solomon et al., 2022) (Dutka et al., 2025)

3.3 Synthèse des résultats : mortalité, hospitalisations et qualité de vie

Les inhibiteurs du SGLT-2 ont démontré une réduction significative des décès cardiovasculaires et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans différentes populations. Selon une méta-analyse internationale regroupant plus de 54 000 patients, l'utilisation du SGLT-2i diminue de 15 % le risque de décès cardiovasculaire (HR = 0,85 ; IC 95 % : 0,78–0,91) et d'environ 29 % le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR = 0,71 ; IC 95 % : 0,67–0,76) par rapport au placebo. Ces bénéfices thérapeutiques sont retrouvés chez les personnes diabétiques ou non, et restent constants même chez les patients âgés ou à fonction rénale altérée. (Peres-Filho et al., 2024)

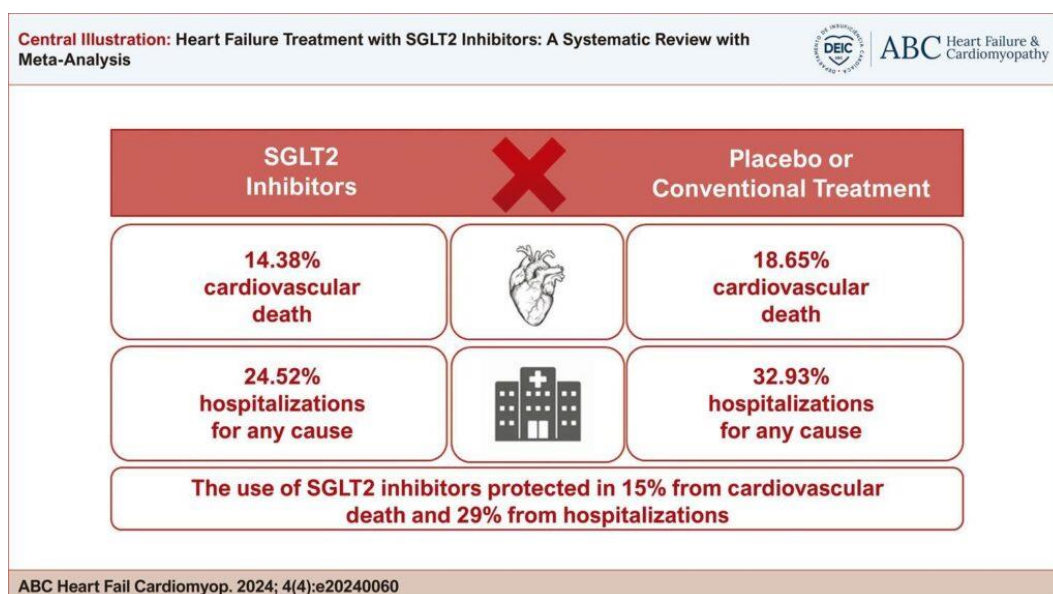


Figure 3 : ISGLT2 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (Peres-Filho et al., 2024)

En parallèle, les études soulignent une amélioration significative de la qualité de vie évaluée par le score KCCQ chez les patients traités. Les symptômes d'insuffisance cardiaque (dyspnée, fatigue, congestion) sont atténués, et les capacités fonctionnelles augmentées dès les premiers mois du traitement. L'effet protecteur du SGLT-2i apparaît rapidement après l'instauration, avec des diminutions du nombre d'hospitalisations dès le premier trimestre.

Pour l'ensemble de ces raisons, les inhibiteurs du SGLT-2 sont désormais identifiés comme un pilier fondamental de la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque, quelle que soit la fraction d'éjection. (Shah and Turgeon, 2024)

4. Effets cardiaques des ISGLT2

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 ont démontré des effets cardioprotecteurs majeurs qui ne peuvent être expliqués uniquement par leur action hypoglycémiante.

De nombreuses données expérimentales et cliniques suggèrent que ces molécules exercent des effets directs sur le tissu cardiaque, en modulant les processus de fibrose, d'inflammation, de remodelage myocardique et de survie cellulaire, ainsi que des effets indirects liés à leurs actions hémodynamiques, métaboliques et rénales.

Comme illustré dans la figure 4, les iSGLT2 agissent sur plusieurs types cellulaires du cœur, incluant les fibroblastes, les cellules endothéliales, les cardiomyocytes et les cellules immunitaires, conduisant à une amélioration globale de la structure et de la fonction myocardiques. Ces mécanismes multiples et complémentaires constituent la base physiopathologique des bénéfices cliniques observés chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, indépendamment du statut diabétique, et seront détaillés dans les sections suivantes. (Rolski and Mączewski, 2025)

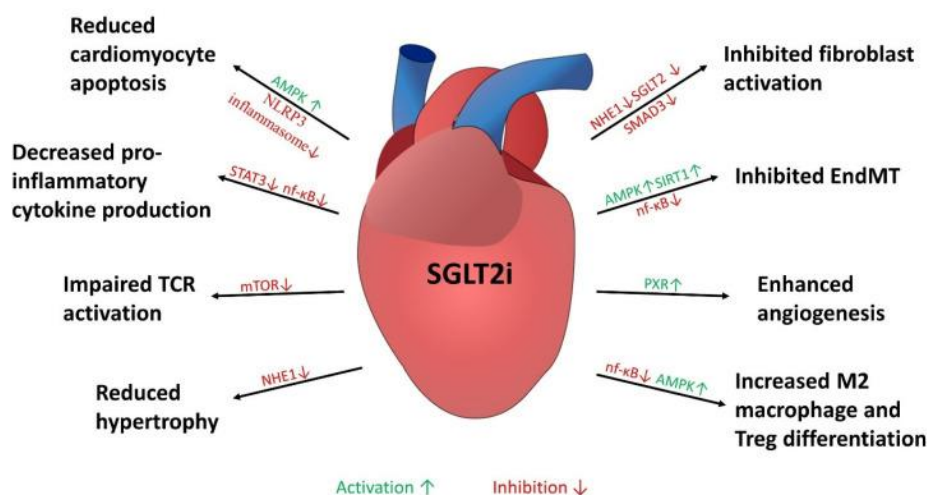


Figure 4 : Effets cardioprotecteurs médiés par les inhibiteurs du SGLT2 (Rolski and Mączewski, 2025)

4.1 Effets anti fibrotiques et anti-inflammatoires des inhibiteurs du SGLT2

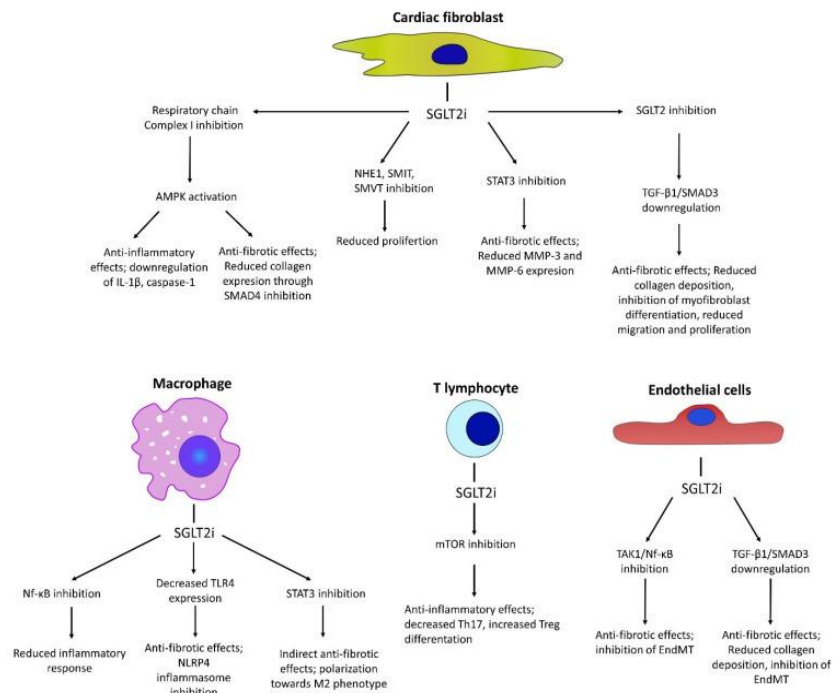


Figure 5 : Cibles moléculaires et effets médiés par SGLT2is dans le contexte de la fibrose cardiaque et de l'inflammation.(Rolski and Mączewski, 2025)

4.1.1 Modulation de l'inflammation

Les SGLT2i exercent une puissante action anti-inflammatoire cardiaque. Ils inhibent la voie NF- κ B, l'inflammasome NLRP3 et les voies MyD88 ou STAT3, réduisant ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, ICAM-1, VCAM-1). Ces effets favorisent la polarisation des macrophages vers un profil anti-inflammatoire (M2) et limitent la pyroptose des cardiomyocytes. Par ailleurs, la dapagliflozine et l'empagliflozine modulent la réponse lymphocytaire T en inhibant la différenciation des sous-populations pro-inflammatoires (Th1, Th17) et en favorisant les cellules T régulatrices (Treg) via une inhibition de la voie mTOR. Ce mécanisme pourrait contribuer aux effets antifibrotiques observés. (Karakasis et al., 2025 ; Rolski and Mączewski, 2025)

4.1.2 Action sur les cellules endothéliales

Les SGLT2i freinent la transition endothéliale-mésenchymateuse (EndMT), un processus clé de la fibrose. La dapagliflozine inhibe cette transition par activation de l'AMPK et inhibition de la signalisation TGF- β /SMAD3, tout en stimulant SIRT1. L'empagliflozine agit via l'inhibition de TAK-1 et de NF- κ B, limitant ainsi la production de collagène. Par ailleurs, la dapagliflozine favorise l'angiogenèse et protège les cellules endothéliales en interagissant avec

le récepteur PXR et la pompe calcique SERCA2, contribuant à la réduction de la fibrose périovasculaire. **(Karakasis et al., 2025 ; Rolski and Mączewski, 2025)**

4.1.3 Action sur les fibroblastes

Les inhibiteurs du SGLT2 exercent des effets antifibrotiques directs sur les fibroblastes cardiaques, indépendamment de la pression artérielle ou de la glycémie. La dapagliflozine réduit l'expression de marqueurs pro-inflammatoires (NALP3, ASC, IL-1 β , caspase-1) via l'activation de l'AMPK, tout en inhibant la voie SMAD4 dépendante du TGF- β . Ces effets entraînent une diminution de la production de collagène et de l'activation fibroblastique. L'empagliflozine agit de manière similaire, limitant la transition en myofibroblastes et la synthèse de collagène par inhibition de TGF- β 1/SMAD3 et de l'échangeur NHE1. Dans les modèles animaux d'infarctus ou d'insuffisance cardiaque, ces mécanismes se traduisent par une réduction significative de la fibrose, de la migration cellulaire et de la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, MMP-3/6). **(Karakasis et al., 2025 ; Rolski and Mączewski, 2025)**

4.1.4 Régulation des microARN

Les inhibiteurs du SGLT2 influencent également l'expression de plusieurs microARN impliqués dans la fibrose et le remodelage cardiaque. L'empagliflozine réduit l'expression de miR-21 et miR-91, biomarqueurs associés à l'insuffisance cardiaque, limitant ainsi l'activation du TGF- β . D'autres SGLT2i, comme l'ipragliflozine ou la dapagliflozine, modulent des miR tels que miR-34a-5p ou miR-125a-5p, impliqués respectivement dans la fibrose hépatique et la régulation de l'inflammasome NLRP3. Ces données suggèrent que la modulation du profil de microARN par les SGLT2i participe à leurs effets protecteurs, bien que les mécanismes précis restent à approfondir. **(Rolski and Mączewski, 2025)**

4.2 Effets cardioprotecteurs indirects des inhibiteurs du SGLT2

Les inhibiteurs du SGLT2 exercent plusieurs actions protectrices sur le cœur, indépendantes d'un effet direct sur les voies de la fibrose. En réduisant la charge de travail cardiaque, en modulant le métabolisme énergétique et en limitant le stress oxydatif, ils participent globalement à préserver la fonction myocardique et à ralentir la progression du remodelage cardiaque. **(Rolski and Mączewski, 2025)**

4.2.1 Excrétion rénale du glucose

En inhibant la réabsorption du glucose dans le tubule proximal, ces médicaments provoquent une glycosurie qui abaisse la glycémie. Cette action réduit les lésions vasculaires et

l'inflammation liées à l'hyperglycémie, apportant ainsi un bénéfice cardiovasculaire indirect. **(Rolski and Mączewski, 2025)**

4.2.2 Allègement de la charge cardiaque

Par leur effet diurétique osmotique, les SGLT2i favorisent l'élimination de sodium et de glucose, diminuant la pression artérielle et le volume circulant. Cette réduction de la précharge et de la postcharge contribue à soulager le cœur et à ralentir la progression de la fibrose. **(Rolski and Mączewski, 2025)**

4.2.3 Réorientation métabolique

Les SGLT2i favorisent une utilisation accrue des lipides et la production de corps cétoniques, sources d'énergie plus efficaces pour le myocarde en période de stress. Cette adaptation métabolique diminue le stress oxydatif et la fibrose. La dapagliflozine, en particulier, réduit la graisse épicaudique et le risque cardiovasculaire. **(Rolski and Mączewski, 2025)**

4.2.4 Maintien de l'équilibre électrolytique

En augmentant l'excrétion de sodium, potassium et magnésium, ces inhibiteurs contribuent à limiter la rétention hydrosodée et à soutenir la fonction rénale. Ce double effet rénal et électrolytique renforce la stabilité hémodynamique et cardiaque. **(Rolski and Mączewski, 2025)**

4.2.5 Atténuation du stress oxydatif

Les SGLT2i diminuent la production d'espèces réactives de l'oxygène et stimulent les défenses antioxydantes. L'empagliflozine, notamment, agit en inhibant l'échangeur Na^+/H^+ et en activant la voie AMPK, améliorant la fonction mitochondriale et réduisant le stress oxydatif chez les patients diabétiques ou hypertendus. **(Rolski and Mączewski, 2025)**

V- TOLERANCE, SECURITE ET ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE

5. Tolérance et sécurité d'utilisation

L'introduction des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 a profondément modifié la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, notamment grâce à des bénéfices prouvés sur la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations, confirmés par de nombreuses méta-analyses récentes. Toutefois, l'élargissement des indications pose la question de leur tolérance à moyen et long terme chez des populations variées, au-delà du patient diabétique initial. Les données issues des essais randomisés et des grandes cohortes (plus de 100 000 patients

analysés) montrent un profil de sécurité favorable avec une baisse du risque relatif à des événements graves, mais certains effets doivent faire l'objet d'une vigilance accrue. **(Usman et al., 2024)**

5.1 Effets indésirables fréquents

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 sont associés à un profil d'effets indésirables directement liés à leur pharmacodynamie. Le premier et le plus fréquemment évoqué parmi ces effets est l'apparition d'infections génitales mycosiques, en particulier des candidoses vulvo-vaginales chez la femme et des balanites chez l'homme. Ces infections résultant de la glycosurie induite par le médicament, qui augmentent la concentration de glucose au niveau des muqueuses génitales, créant un environnement favorable à la prolifération de *Candida albicans*. L'incidence rapportée dans des méta-analyses varier en fonction de plusieurs facteurs, notamment le sexe du patient, la présence d'antécédents infectieux, la molécule utilisée (dapagliflozine, empagliflozine, canagliflozine) et la posologie prescrite, avec une majorité de cas apparaissant dans les trois premiers mois de traitement. Ces infections sont de nature légère à modérée, répondent bien au traitement standard et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement par inhibiteurs du SGLT2. **(Unnikrishnan et al., 2018)**

Les infections urinaires basses constituent un autre effet attendu important, bien que leur incidence soit moins élevée comparée aux infections génitales. Ces infections sont attribuées à la glucosurie qui favorise la colonisation microbienne du tractus urinaire inférieur. Elles surviennent majoritairement chez les femmes, notamment âgées, et chez les patients diabétiques présentant des anomalies de la vidange vésicale. La plupart de ces infections sont bénignes et réversibles, avec une faible incidence d'évolution vers des infections sévères du haut appareil urinaire. La surveillance clinique et l'éducation à l'hygiène sont donc des éléments clés pour prévenir ce type d'effets. **(Kittipibul et al., 2024)**

Enfin, la déshydratation et l'hypotension orthostatique sont des effets secondaires notables résultant de l'effet diurétique osmotique du SGLT2i. Ces effets sont particulièrement importants chez les patients présentant des facteurs favorisants tels que l'âge avancé, un traitement diurétique concomitant, ou une insuffisance rénale préexistante. La déshydratation peut entraîner des symptômes délétères tels que des vertiges, de la fatigue, et dans certains cas, des chutes ou des déséquilibres électrolytiques. Il est donc crucial d'ajuster les posologies, de

surveiller la pression artérielle et l'état hydrique lors de l'introduction et au cours du suivi du traitement. (Butler and Anderson, 2024)

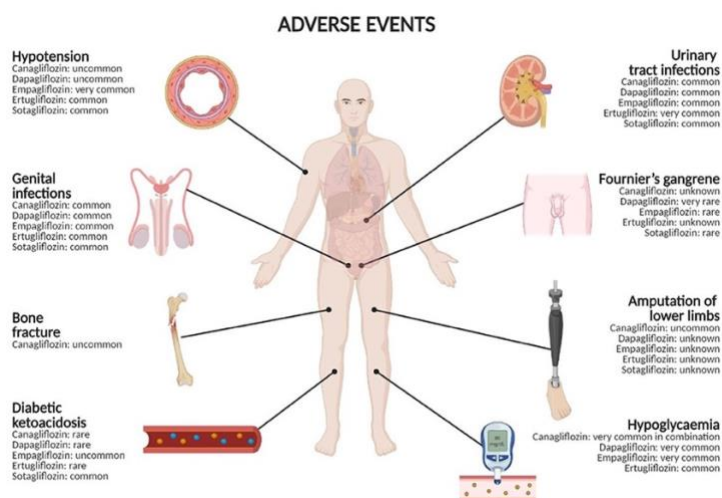


Figure 6 : Événements indésirables associés aux inhibiteurs du SGLT2 (Mascolo et al., 2022)

5.2 Risques spécifiques

Bien que globalement bien tolérés, les inhibiteurs du SGLT-2 présentent certains risques spécifiques qui nécessitent une attention clinique renforcée. Parmi eux, l'acidocétose euglycémique est la complication la plus redoutée. Ce phénomène se caractérise par une acidocétose métabolique avec des taux de glucose sanguin normaux ou peu élevés, ce qui complique sa reconnaissance clinique. Il survit surtout dans des contextes de stress métabolique aigu tels que jeûne prolongé, chirurgie, infection sévère ou sepsis, et chez certains diabétiques de type 1 ou insulino-dépendants. Son identification rapide est cruciale pour éviter une évolution potentiellement fatale, impliquant l'arrêt immédiat du traitement et une prise en charge hospitalière adaptée. (Chow et al., 2023)

Des analyses récentes regroupant plus de 90 000 patients ont permis d'évaluer les risques d'amputation digitale et de fracture osseuse associés à la classe thérapeutique des inhibiteurs du SGLT2. Ces études montrent que la canagliflozine est la seule molécule associée à une augmentation significative du risque d'amputation (odds ratio autour de 1,6), tandis que pour la dapagliflozine, un léger risque de fracture a été suggéré, bien que les données restent limitées et nécessitent des confirmations. L'empagliflozine, quant à elle, ne semble pas augmenter significativement ces risques. Par ailleurs, la majorité des données n'indiquent pas d'augmentation significative du risque global de fracture associée à cette classe pharmacologique. En clinique, la prudence est recommandée chez les patients ayant des

antécédents d'ulcère du pied, des maladies vasculaires périphériques ou une fragilité osseuse, afin d'adapter la surveillance et d'anticiper les complications potentielles. **(Sridharan and Sivaramakrishnan, 2025)**

Par ailleurs, plusieurs alertes de pharmacovigilance ont mis en évidence la possible association entre l'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2 et la survenue de gangrène de Fournier, une infection nécrosante périnéale grave mais extrêmement rare. Une large analyse menée à partir de la base FAERS de la FDA américaine a recensé 542 cas suspects rapportés chez des patients traités par un SGLT2i, avec une répartition selon les différentes molécules, notamment l'empagliflozine. L'étude souligne que, bien que la fréquence de cet effet indésirable reste très faible au regard du nombre de patients exposés, la gravité potentielle du tableau clinique impose une vigilance renforcée, un arrêt immédiat du médicament et une prise en charge hospitalière urgente en cas de signes évocateurs. Ce signal de sécurité justifie un suivi particulier des populations à risque, notamment lors de l'introduction du traitement ou en cas d'antécédents urogénitaux. **(Hu et al., 2020)**

5.3 Surveillance et précautions cliniques

Les inhibiteurs du SGLT2 possèdent un profil de sécurité globalement favorable, confirmé par les études cliniques et les grandes analyses de pharmacovigilance. Cependant, une surveillance régulière des patients traités reste essentielle pour détecter précocement les complications potentielles, en particulier les effets indésirables rares mais graves comme l'acidocétose diabétique euglycémique, les infections génitales ou urinaires, ainsi que la gangrène de Fournier.

Une vigilance accrue s'impose lors de conditions à risque, telles que la chirurgie, le jeûne prolongé, la déshydratation ou la survenue d'infections aiguës – autant de situations pouvant justifier une interruption temporaire ou définitive du traitement selon la gravité.

Ce suivi doit absolument inclure l'éducation thérapeutique du patient sur les principaux signaux d'alerte, l'ajustement du traitement en fonction du contexte clinique ainsi qu'une évaluation régulière de la fonction rénale et des électrolytes. Cette approche multidisciplinaire permet d'optimiser l'équilibre entre une efficacité démontrée et une tolérance accrue des SGLT2i dans la prise en charge cardiovasculaire et métabolique. **(Bhanushali et al., 2024)**

6. Rôle du pharmacien et gestion thérapeutique

L'introduction des inhibiteurs du SGLT-2 dans l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite a profondément transformé la prise en charge pharmacologique de cette pathologie. Désormais, les recommandations internationales préconisent une quadrithérapie fondamentale associant ARNi/IEC/ARA-II, bêtabloquants, antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes et inhibiteurs du SGLT-2. Cette stratégie thérapeutique intensive, bien que démontrée comme salvatrice avec une réduction du risque relatif sur la mortalité cardiovasculaire ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, engendre une complexité pharmaco-thérapeutique sans précédent qui place le pharmacien au cœur de la prise en charge multidisciplinaire. **(Stolfo et al., 2025)**

6.1 Polypharmacie en HFrEF : contexte et enjeux

La réalité clinique des patients insuffisants cardiaques sortant d'une hospitalisation pour décompensation aiguë illustre l'ampleur du défi thérapeutique. Conformément au schéma des recommandations ESC, ces patients reçoivent en première intention une quadrithérapie de base associant un IEC ou un ARNI, un bêtabloquant, un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes et un inhibiteur de SGLT2, à laquelle s'ajoutent le plus souvent des diurétiques pour contrôler la surcharge volémique. Chez certains profils, d'autres traitements spécifiques viennent encore se greffer, tels que la digoxine pour le contrôle de la fréquence cardiaque en cas de fibrillation atriale, l'anticoagulation, l'ivabradine en cas de fréquence sinusoïdale élevée, la combinaison hydralazine-dérivés nitrés dans certaines situations, ou encore le ferric carboxymaltose en présence d'une carence martiale documentée. L'addition progressive de ces différentes classes médicamenteuses, toutes recommandées dans l'algorithme ESC, illustre la polymédication souvent nécessaire chez les patients insuffisants cardiaques après un épisode de décompensation aiguë. **(McDonagh et al., 2021)**

Chez les patients âgés hospitalisés pour insuffisance cardiaque, une étude a montré qu'à l'admission comme à la sortie, la grande majorité reçoit un nombre très élevé de médicaments, avec plus de la moitié des patients prenant au moins 10 molécules, seuil retenu par les auteurs pour définir la polypharmacie. Les prescriptions associent des traitements spécifiques de l'insuffisance cardiaque, d'autres médicaments cardiovasculaires tels que les antiagrégants plaquettaires et les statines, ainsi qu'un grand nombre de médicaments non cardiovasculaires, parmi lesquels les inhibiteurs de la pompe à protons, les suppléments électrolytiques ou les multivitamines, qui représentent la plus grande part de l'ordonnance globale.

Les auteurs rappellent que cette polypharmacie importante est associée à une augmentation du risque d'événements indésirables, notamment les hospitalisations, et qu'elle complique l'adhésion au traitement, ce qui justifie la mise en place de stratégies structurées pour revoir et rationaliser les prescriptions afin de limiter les effets négatifs d'une charge médicamenteuse élevée chez les patients insuffisants cardiaques âgés. **(Unlu et al., 2020)**

6.2 Éducation thérapeutique du patient : pilier de l'observance

L'éducation thérapeutique est désormais considérée comme un élément central de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, et plusieurs revues systématiques montrent que l'implication des pharmaciens au sein de programmes structurés de suivi améliore l'adhésion médicamenteuse est associé à une réduction des réhospitalisations pour insuffisance cardiaque. Dans ce cadre, le pharmacien occupe une position privilégiée par sa proximité avec les patients et son expertise du médicament, ce qui lui permet d'expliquer de manière détaillée le rôle des différentes classes recommandées par les guidelines, y compris les inhibiteurs de SGLT2 désormais indiqués dans l'insuffisance cardiaque chez les patients avec ou sans diabète.

(Van der Linden et al., 2025)

Les recommandations de la Heart Failure Association précisent que l'éducation du patient doit intégrer l'apprentissage de l'autosurveillance des signes de décompensation : pesée quotidienne avec vigilance en cas de prise de poids rapide, surveillance de l'aggravation de la dyspnée, de l'apparition d'œdèmes périphériques ou d'une fatigue inhabituelle, et contact précoce avec l'équipe soignante lorsque ces symptômes apparaissent afin de permettre une adaptation rapide de la prise en charge.

Ces mêmes recommandations indiquent qu'un niveau élevé de self-care, combinant une bonne compréhension du traitement, une surveillance régulière des symptômes et une réponse appropriée en cas de dégradation clinique, est associé à une amélioration de la qualité de vie ainsi qu'à une diminution des hospitalisations et de la mortalité chez les patients insuffisants cardiaques. **(Jaarsma et al., 2021)**

6.3 Gestion en officine et à l'hôpital

L'introduction des inhibiteurs du SGLT-2 comme pilier de la quadrithérapie de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER) impose une coordination étroite entre les différents maillons du parcours de soins, où le pharmacien occupe une position stratégique. En

officine comme à l'hôpital, il assure la continuité de l'optimisation thérapeutique, la surveillance de la tolérance et l'éducation du patient, contribuant à réduire significativement les réhospitalisations et la mortalité cardiovasculaire **(Schichtel et al., 2025)**

En Belgique, la coordination ville–hôpital et la qualité de la transmission d'information constituant un enjeu majeur pour la continuité du traitement des patients insuffisants cardiaques, compte tenu du fait qu'au moins un patient sur quatre est exposé à un problème de continuité médicamenteuse lors d'une transition entre lieux de soins. La mise en place de protocoles de communication structurés entre les équipes hospitalières et les pharmacies d'officine, appuyés par l'utilisation du Dossier Pharmaceutique Partagé (DPP) via la plateforme eHealth, permet aux pharmaciens de consulter l'historique médicamenteux partagé du patient et de sécuriser les adaptations posologiques, la détection des effets indésirables et la poursuite des traitements chroniques. **(Spinewine et al., 2010)**

La conciliation médicamenteuse réalisée à la sortie d'hospitalisation constitue une étape clé pour sécuriser la transition de soins, en particulier chez les patients insuffisants cardiaques polymédiqués. Le pharmacien hospitalier y établit un bilan médicamenteux complet en comparant l'historique thérapeutique de référence avec la prescription de sortie, afin d'identifier et de corriger les divergences, de documenter les nouvelles prescriptions, les modifications de posologie et les arrêts de traitement. Ce processus s'accompagne de la rédaction d'une lettre de sortie structurée, dans laquelle le pharmacien précise les changements intervenus, les précautions de surveillance (fonction rénale, volume, risque d'hypotension ou d'effets indésirables) et les recommandations transmises au médecin traitant et au pharmacien d'officine, ce qui est particulièrement pertinent pour le suivi des traitements complexes comme les inhibiteurs du SGLT2. **(Jošt et al., 2024)**

La surveillance des paramètres biologiques, en particulier la créatinine et la kaliémie, s'inscrit dans un programme structuré de suivi pharmaceutique chez les patients insuffisants cardiaques traités par thérapies modulant la fonction rénale et le système rénine-angiotensine-aldostérone. Avant l'instauration ou l'intensification du traitement, un bilan de référence est réalisé, puis un contrôle est recommandé dans les 1 à 2 semaines suivant l'initiation, à nouveau dans le premier mois, puis à intervalles réguliers par la suite, notamment en phase stable. L'interprétation conjointe de ces résultats par le pharmacien et le prescripteur permet de détecter précocement une altération de la fonction rénale, généralement définie par une augmentation de la créatinine supérieure à 30% par rapport à la valeur de base, ou des troubles électrolytiques comme une

hyperkaliémie dépassant 5 mmol/L, qui impose une réévaluation du traitement selon des algorithmes décisionnels et des seuils biologiques précisés dans les recommandations internationales. (Nilsson et al., 2018)

L'ajustement des traitements en fonction de la fonction rénale est un volet technique essentiel de la prise en charge des patients insuffisants cardiaques, en particulier les sujets âgés ou présentant une maladie rénale chronique. Le pharmacien clinique ou hospitalier estime la fonction rénale à l'aide d'équations comme CKD-EPI ou EKFC, identifie les médicaments nécessitant une adaptation posologique (dont les inhibiteurs du SGLT2 et les autres thérapeutiques cardio-rénales) et contribue à sécuriser leur utilisation en évaluant régulièrement le rapport bénéfice-risque selon le stade de la maladie rénale (Awdishu et al., 2025)

Chez les patients insuffisants cardiaques, les interactions médicamenteuses, les interactions médicament-maladie et les autres problèmes liés aux traitements sont très fréquents lorsque plusieurs médicaments sont associés. De nombreux médicaments peuvent induire ou aggraver une insuffisance cardiaque, mais ils ne sont pas systématiquement arrêtés, y compris après une hospitalisation pour décompensation, tandis que l'usage de médicaments en automédication et de produits en vente libre reste très répandu et souvent non déclaré, ce qui alourdit encore la charge thérapeutique. Dans ce contexte, le paradigme classique « prescrire lorsque le bénéfice dépasse le risque » est complété par une approche de déprescription proactive dès lors que les inconvénients potentiels d'un traitement dépassent ses bénéfices attendus. La déprescription est ainsi définie comme un processus structuré de réduction de dose ou d'arrêt de médicaments inappropriés ou inutiles, supervisé par un membre de l'équipe soignante, visant à améliorer des résultats cliniques précis (mortalité, morbidité, qualité de vie, chutes) tout en tenant compte de l'état général, du stade de vie et des objectifs de soins du patient.

La mise en œuvre de cette stratégie commence par une conciliation médicamenteuse rigoureuse, visant à établir la liste la plus exacte possible de tous les traitements en cours, y compris l'automédication et les produits en vente libre, afin d'éviter les omissions, les doublons, les erreurs de dose et les interactions. Différents outils d'aide à la déprescription (STOPP/START, critères de Beers, PIP-HFrEF) peuvent être utilisés chez les sujets âgés, mais ils n'ont pas été conçus spécifiquement pour l'insuffisance cardiaque et doivent donc être appliqués avec prudence afin de ne pas affecter le traitement optimal de l'IC. Le consensus introduit le concept de « gestion de la polymédication », défini comme une intervention coordonnée visant à évaluer, surveiller et adapter la pharmacothérapie de la multimorbidité en intégrant des prescriptions inappropriées, des omissions de traitement, des interactions et des cascades de prescription, pour aligner les schémas thérapeutiques sur l'état général, le pronostic et les

préférences du patient. Dans ce cadre, un pharmacien référent en polymédication peut être chargé d'identifier les médicaments non essentiels contribuant fortement à la charge médicamenteuse, et un protocole en cinq étapes est proposé (conciliation complète, évaluation du risque d'effets indésirables, analyse du rapport bénéfice-risque et du caractère contraignant de chaque traitement, choix des médicaments à arrêter puis sevrage progressif avec surveillance rapprochée), en insistant sur le caractère multidisciplinaire et partagé de la décision de déprescription. (Stolfo et al., 2025)

Comorbidité	Problèmes potentiels	Interactions potentielles	Solutions potentielles
Fibrillation auriculaire	Les anticoagulants exposent les patients à un risque accru de saignement et peuvent également favoriser l'apparition d'arythmies hypokinétiques, notamment lorsqu'ils sont associés aux médicaments utilisés pour le contrôle du rythme cardiaque.	L'association de l'amiodarone ou de la digoxine avec les bêta-bloquants peut provoquer des arythmies hypokinétiques	Réduire la dose d'amiodarone, surveiller la concentration de digoxine, privilégier les interventions non pharmacologiques
Coronaropathie	Les antiagrégants plaquettaires peuvent augmenter le risque de saignement, les traitements antiangineux peuvent induire une bradycardie/hypotension.	L'utilisation conjointe de nitrates prolongés et d'autres vasodilatateurs peut favoriser une hypotension orthostatique.	Utiliser la dose minimale efficace, éduquer le patient sur la prévention des chutes liées à l'hypotension et privilégier des alternatives n'ayant pas d'effet significatif sur la pression artérielle ou la fréquence cardiaque (ex. trimétazidine, ranolazine).
Insuffisance rénale chronique (IRC)	La diminution de la fonction rénale peut modifier l'élimination des médicaments, augmentant ainsi le risque d'accumulation et de toxicité.	Certains traitements nécessitent un ajustement posologique et l'éviction de molécules potentiellement néphrotoxiques.	Surveiller régulièrement la fonction rénale, envisager des médicaments alternatifs.
Cancer	Les patients présentent un risque accru d'interactions médicamenteuses liées aux traitements anticancéreux.	Certaines chimiothérapies peuvent altérer la fonction cardiaque et interagir avec les traitements cardiovasculaires.	Collaborer avec l'oncologue, surveiller la cardiotoxicité pendant le traitement
Hypertension (HTA)	Hypotension orthostatique, aggravation de la fonction rénale	Hypotension, effets indésirables, accumulation et interactions médicamenteuses, désescalade/arrêt du traitement de fond	Privilégier les traitements recommandés dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite comme stratégie antihypertensive et envisager des associations en un seul comprimé pour améliorer l'observance.

Tableau 2. Problèmes de sécurité et de tolérance associés aux traitements des comorbidités chez les patients insuffisants cardiaques et stratégies de prise en charge (Stolfo et al., 2025)

Enfin, Une méta-analyse récente regroupant 11 essais randomisés (3576 patients) montre que les interventions de pharmaciens rattachés à l'hôpital ou aux cliniques spécialisées réduisent significativement les hospitalisations chez les patients insuffisants cardiaques, avec une diminution des hospitalisations toutes causes (OR 0,67 ; IC 95% 0,49–0,92) et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (OR 0,64 ; IC 95 % 0,48–0,87) par rapport aux soins habituels, ce qui renforce la légitimité de l'intégration systématique du pharmacien dans les équipes multidisciplinaires dédiées à l'IC. **(Van der Linden et al., 2025)**

6.4 Situations cliniques particulières

6.4.1 Association avec d'autres antidiabétiques

L'association des inhibiteurs du SGLT2 avec d'autres antidiabétiques chez les patients insuffisants cardiaques diabétiques nécessite une approche prudente et individualisée. Le risque d'hypoglycémie, faible avec les iSGLT2 en monothérapie, augmente lorsqu'ils sont combinés à l'insuline, aux sulfamides hypoglycémiant ou aux glinides, ce qui justifie de réduire ou d'arrêter ces sécrétagogues et d'envisager une diminution d'environ 10 à 20% des doses d'insuline au moment de l'initiation de l'iSGLT2 chez les patients déjà bien contrôlés. Le pharmacien souligne exclusivement ces associations, renforce la surveillance glycémique dans les premières semaines et éduque le patient sur la reconnaissance et la prise en charge de l'hypoglycémie, éléments clés d'une utilisation sûre de cette combinaison thérapeutique. **(Lam and Shaikh, 2021)**

6.4.2 Gestion en cas d'intervention chirurgicale

La gestion périopératoire des inhibiteurs du SGLT2 répond à des protocoles visant à prévenir l'acidocétose diabétique euglycémique. Les recommandations récentes préconisent d'interrompre ces traitements au moins 3 jours avant une intervention chirurgicale programmée, en particulier sous anesthésie générale, du fait du jeûne prolongé et du stress métabolique associé à la chirurgie. La reprise du SGLT2i n'est envisagée qu'après normalisation de l'alimentation et stabilisation de l'état clinique post-opératoire, le pharmacien assurant la coordination avec l'équipe d'anesthésie-réanimation et participant à l'ajustement temporaire du traitement antidiabétique afin de maintenir un équilibre glycémique satisfaisant. **(Bagley et al., 2019)**

6.4.3 Conduite à tenir en cas d'infections génitales ou urinaires

La survenue d'infections génitales ou urinaires sous traitement par inhibiteur du SGLT2 nécessite une prise en charge adaptée, sans arrêt systématique du traitement de fond, la plupart de ces événements étant de sévérité légère à modérée et répondant au traitement standard. Le pharmacien évalue la sévérité des symptômes, oriente vers une consultation médicale si nécessaire et conseille l'utilisation de traitements antifongiques ou antibiotiques appropriés, tout en renforçant l'éducation sur les mesures d'hygiène génitale (toilette douce, maintien de la zone au sec, sous-vêtements en coton, éviction des produits irritants) et sur la reconnaissance des signes d'aggravation tels que fièvre, douleurs lombaires ou dysurie importante, afin de prévenir les récives et les complications. **(Gorgojo-Martínez et al., 2024)**

6.5 Perspectives d'amélioration du rôle du pharmacien

L'évolution rapide de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et la complexité croissante des schémas thérapeutiques imposent une redéfinition proactive du rôle du pharmacien. Au-delà de la dispensation, le pharmacien est appelé à devenir un gestionnaire clinique intégré du parcours de soins du patient insuffisant cardiaque. Plusieurs axes de développement stratégique se dessinent pour renforcer cette implication.

Les programmes d'accompagnement personnalisés pilotés par des pharmaciens constituent une modalité innovante et efficace de prise en charge de l'insuffisance cardiaque, comme l'illustre l'étude publiée dans BMJ Open Quality sur la mise en œuvre d'un modèle de "pharmacist-led guideline-directed medical therapy in heart failure". Dans ce dispositif, le pharmacien réalise une évaluation initiale structurée, définit avec le patient des objectifs thérapeutiques individualisés et organise un suivi longitudinal visant à optimiser, de manière progressive et sécurisée, tous les composants de la thérapie guidée par les recommandations. Cette approche a permis d'augmenter de façon spectaculaire la proportion de patients atteignant un schéma de traitement conforme aux guidelines (passant d'environ 17,7 % à plus de 76,6 % en six mois, puis à plus de 94,5 % à deux ans), tout en améliorant les scores de qualité de vie évalués par le KCCQ et en réduisant le risque estimé d'hospitalisations et d'événements cardiovasculaires majeurs par rapport au suivi conventionnel. **(Schichtel et al., 2025)**

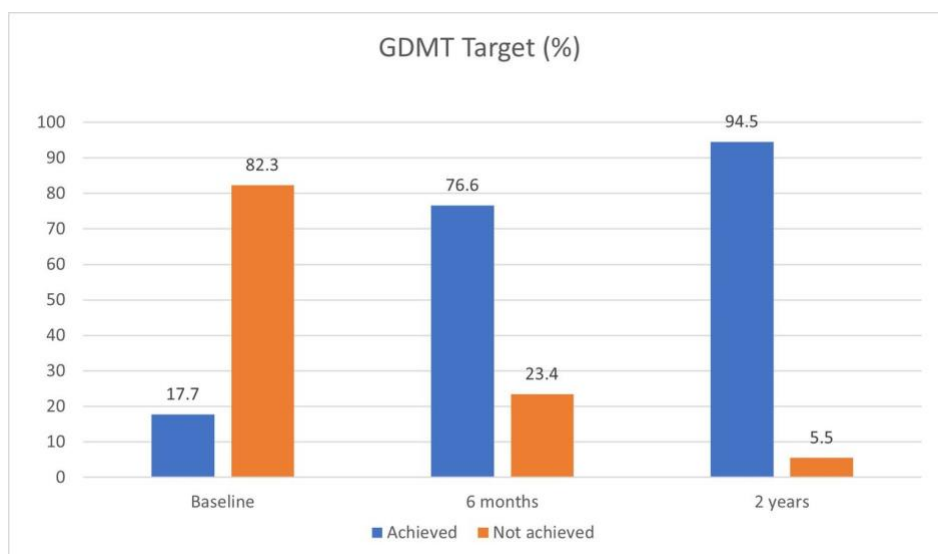


Figure 7 : Statut du traitement médical conforme aux recommandations (Schichtel et al., 2025)

La télémedecine et le suivi à distance constituant des axes promettant d'optimiser la prise en charge des patients insuffisants cardiaques, en particulier chez les personnes âgées ou à mobilité réduite. Les programmes de télésurveillance décrits dans la littérature combinent un suivi régulier à domicile de paramètres tels que le poids et la pression artérielle avec des contacts structurés à distance, permettant aux équipes, y compris les pharmaciens, de détecter précocement les signes de décompensation et d'ajuster le traitement avant la réhospitalisation. (Fox et al., 2025 ; Shah et al., 2023)

Le déploiement de la pharmacie clinique et des consultations pharmaceutiques au sein des services de cardiologie constitue une évolution majeure vers une prise en charge interdisciplinaire optimisée. Intégrées au parcours de soins, ces consultations permettent une évaluation médicamenteuse structurée, l'optimisation individualisée des traitements cardiovasculaires et un suivi longitudinal de la sécurité d'emploi, ce qui se traduit par une réduction des erreurs de prescription et une meilleure adhésion aux recommandations. Le développement de compétences avancées en pharmacothérapie cardiovasculaire chez les pharmaciens hospitaliers et de ville, souvent formalisé par des formations spécialisées ou des certifications, renforce leur contribution au sein des équipes cardiologiques et améliore la qualité de la prise en charge des patients atteints de maladies cardiovasculaires. (Talasaz, 2012)

VI- LIMITES ET PERSPECTIVES

Bien que les inhibiteurs du SGLT-2 aient démontré des bénéfices cliniques majeurs dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, plusieurs limites subsistent dans les connaissances actuelles et ouvrent la voie à de nombreuses perspectives de recherche et d'amélioration thérapeutique.

1. Limites des connaissances actuelles

1.1 Sous-représentation des patients très âgés dans les essais pivots

Les grands essais cliniques pivots démontrant l'efficacité des inhibiteurs du SGLT2 dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (HFrEF), tels que DAPA-HF et EMPEROR-Reduced, sous-représentent systématiquement les patients très âgés qui constituent pourtant plus de 50% des cas en pratique clinique réelle, avec des âges médians des essais autour de 65-70 ans alors que les patients HFrEF de plus de 75 ans représentent la majorité des consultations en officine et services de cardiologie. Germán et al réalisent une étude observationnelle real-world prospective incluant 364 patients HFrEF d'âge moyen 84,1 ans $\pm$ 5,2 (67% hommes, 81% hypertendus, 33,5% diabétiques, 47,8% DFG <60 mL/min/1,73m²) et constatent explicitement que les essais dapagliflozine et empagliflozine représentent une population fortement sélectionnée, limitant la généralisabilité de leurs résultats aux populations réelles. Les auteurs soulignent que leurs résultats démontrant un bénéfice significatif des SGLT2i (HR 0,39 [0,19-0,82], p=0,014 pour mortalité toutes causes après suivi médian 33 mois) concernent un sous-groupe de patients d'âge avancé, couramment observé en pratique clinique courante mais éloigné des populations habituelles des essais. Cette sous-représentation s'explique par des critères d'inclusion stricts excluant les profils fragiles (fragilité >70% chez >80 ans, polymédication, comorbidités multiples) et des suivis courts (DAPA-HF 18,2 mois, EMPEROR-Reduced 16 mois) inadaptés à une pathologie chronique évoluant sur 5-10 ans, les auteurs estimant improbable qu'un futur essai randomisé SGLT2i soit conçu spécifiquement pour ce sous-groupe de patients très âgés en raison de la complexité logistique. Dans leur cohorte, seulement 15,1% des patients éligibles recevaient des SGLT2i malgré 91,6% sans contre-indication claire (IRC sévère 4,9%, hypotension 1,3%, infections urinaires récurrentes 0,3%), confirmant une sous-utilisation chronique similaire au registre CHAMP-HF rapportant un tiers des patients sans bêta-bloquants/IEC optimisés après un an. **(Balaguer Germán et al., 2024)**

1.2 Différences potentielles entre molécules

Bien que les inhibiteurs du SGLT2 soient souvent pris en compte comme une classe homogène, des différences pharmacologiques, pharmacocinétiques et de profil de tolérance existante entre les différentes molécules (dapagliflozine, empagliflozine, canagliflozine, ertugliflozine..), notamment en termes de sélectivité SGLT2/SGLT1, de demi-vie, de métabolisme et d'effets indésirables spécifiques. La canagliflozine a ainsi été associée dans certains essais à un signal de risque accumulé d'amputations et de fractures, ayant conduit à des mises en garde ou restrictions d'usage dans plusieurs pays, alors que la dapagliflozine et l'empagliflozine n'ont pas montré de signal de même ampleur dans les grandes études cardiovasculaires, même si la prudence reste de mise faute de comparaisons directes systématiques.

Les méta-analyses et synthèses combinent plusieurs principes du SGLT2 établissant des effets globalement similaires sur les critères cardiovasculaires et rénaux majeurs, mais soulignant que les comparaisons indirectes ou en réseau ne permettent pas de conclure de manière définitive à la supériorité d'une molécule sur une autre, d'autant que les données mécanistiques sur les effets pléiotropes (anti-inflammatoires, antifibrotiques, métaboliques) resteront encore partielles. En l'absence d'essais tête-à-tête de grande envergure, le choix de la molécule repose donc principalement sur les indications et données d'AMM, les recommandations locales, le profil de tolérance individuel (fonction rénale, risque d'hypotension, évocation d'événements indésirables) et la disponibilité, en attendant d'éventuelles études comparatives dédiées qui permettront de guider ce choix de façon plus rationnelle. **(Kani et al., 2024)**

1.3 Questions non résolues sur les mécanismes d'action

Malgré les avancées considérables dans la compréhension des effets des inhibiteurs du SGLT2, plusieurs zones d'ombre persistantes concernant les mécanismes intimes responsables de leurs bénéfices cardiovasculaires et rénaux. Les effets natriurétiques, la réduction de la précharge et de la postcharge, ainsi que la réorientation métabolique vers une utilisation accumulée des corps cétoniques et des acides gras libres ont été bien décrits, mais d'autres mécanismes restent hypothétiques ou partiellement élucidés.

Parmi les questions encore ouvertes figurent notamment le rôle exact des modifications de l'inflammation, du stress oxydatif, l'implication de voies de signalisation comme AMPK, mTOR ou SIRT1 dans différents types cellulaires, ainsi que la partie respective des effets hémodynamiques et des effets directs sur le rein et le myocarde. Il demeure également incertain

dans quelle mesure les mécanismes sous-jacents et l'ampleur des bénéfices différents entre patients diabétiques et non diabétiques, au-delà de la simple correction de l'hyperglycémie. Des travaux translationnels combinant études cliniques, approches expérimentales et techniques d'imagerie ou d'exploration moléculaire avancées sont encore nécessaires pour démêler ces mécanismes complexes et identifier de potentielles nouvelles cibles thérapeutiques. **(Chen et al., 2024)**

2. Perspectives futures

2.1 Combinaisons thérapeutiques innovantes

L'ère de la quadrithérapie en insuffisance cardiaque (IEC/ARA-II/ARNI, bêtabloquants, ARM, SGLT-2i) a démontré des bénéfices synergiques substantiels. Toutefois, plusieurs combinaisons thérapeutiques innovantes émergent comme stratégies potentielles pour optimiser davantage les résultats cliniques chez les patients insuffisants cardiaques.

Association SGLT-2i et agonistes des récepteurs du GLP-1

L'association des inhibiteurs du SGLT-2 avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 (GLP-1 RA) représente une des combinaisons les plus prometteuses. Ces deux classes thérapeutiques exercent des effets complémentaires sur le système cardiovasculaire : les SGLT-2i réduisent principalement les hospitalisations pour insuffisance cardiaque via leurs effets diurétiques, hémodynamiques et anti-remodelage, tandis que les GLP-1 RA diminuent surtout les événements athérosclérotiques (infarctus du myocarde, AVC) par leurs effets anti-inflammatoires, leur action sur les plaques d'athérome et la perte de poids.

Une méta-analyse systématique publiée en octobre 2025, regroupant 18 études de cohorte et plus de 1 164 774 participants diabétiques de type 2, a démontré que la thérapie combinée SGLT-2i + GLP-1 RA réduisait significativement le risque de MACE de 44% (RR 0,56 ; IC 95% : 0,43-0,71), la mortalité toutes causes de 50% (RR 0,50 ; IC 95% : 0,40-0,63), la mortalité cardiovasculaire de 74% (RR 0,26 ; IC 95% : 0,16-0,43) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 33% (RR 0,67 ; IC 95% : 0,64-0,71) comparativement à la monothérapie. De plus, le risque de détérioration rénale était réduit de 52% (RR 0,48 ; IC 95% : 0,32-0,73).

Ces résultats suggèrent un bénéfice additif substantiel de la combinaison, sans augmentation significative du risque d'hypoglycémie sévère, d'acidocétose diabétique ou d'infections génito-urinaires. Bien que ces données proviennent d'études observationnelles comportant un risque de biais résiduel, elles justifient pleinement la réalisation d'essais randomisés contrôlés dédiés

pour confirmer ces bénéfices cardiovasculaires et rénaux. Les recommandations actuelles de l'American Diabetes Association et de l'European Association for the Study of Diabetes encouragent déjà cette combinaison chez les patients diabétiques à très haut risque cardiovasculaire. **(Colombijn et al., 2026)**

Association SGLT-2i et finérénone

La combinaison des inhibiteurs du SGLT-2 avec le finérénone, un antagoniste non stéroïdien des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM), constitue une autre stratégie thérapeutique innovante particulièrement prometteuse. Les résultats de l'essai FINEARTS-HF, présentés en 2024, ont démontré que le finérénone réduisait significativement le critère composite d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et de mortalité cardiovasculaire chez les patients présentant une HFmrEF ou HFpEF.

Une analyse de sous-groupe de l'essai FINEARTS-HF, publiée en janvier 2025 dans *Circulation*, a spécifiquement évalué l'efficacité et la sécurité du finérénone selon l'utilisation concomitante d'un inhibiteur du SGLT-2. Parmi les 6 001 patients inclus, 2 456 (41%) recevaient un SGLT-2i à l'inclusion. Les résultats ont montré que le finérénone réduisait le critère primaire composite (événements d'aggravation de l'IC et décès cardiovasculaire) de manière similaire chez les patients recevant ou non un SGLT-2i (p d'interaction = 0,70). Plus important encore, l'effet combiné observé chez les patients recevant les deux thérapies suggère une protection cardiaque additive, sans augmentation significative des effets indésirables rénaux ou de l'hyperkaliémie par rapport au finérénone seul.

Ces données suggèrent que l'utilisation combinée d'un SGLT-2i et d'un ARM non stéroïdien pourrait offrir une protection additionnelle contre la progression de l'insuffisance cardiaque, en ciblant des voies physiopathologiques complémentaires (rétention hydrosodée, activation minéralocorticoïde, fibrose myocardique). Des essais cliniques dédiés évaluant cette association triple (SGLT-2i + finérénone + traitement de base) sont nécessaires pour confirmer ces bénéfices et optimiser les schémas thérapeutiques. **(Vaduganathan et al., 2025)**

Vers des stratégies multi-cibles personnalisées

L'avenir de la prise en charge pharmacologique de l'insuffisance cardiaque repose sur des stratégies thérapeutiques multi-cibles personnalisées, intégrant les SGLT-2i, les GLP-1 RA, les ARM non stéroïdiens et les traitements conventionnels, en fonction du phénotype clinique,

métabolique et rénal de chaque patient. L'identification de biomarqueurs prédictifs de réponse permettra d'optimiser le choix et la séquence d'introduction de ces thérapies innovantes.

2.2 Suivi à long terme et implications en santé publique

Les données à long terme sur l'utilisation des inhibiteurs du SGLT-2 dans l'insuffisance cardiaque demeurent limitées, la plupart des essais cliniques pivots ayant une durée médiane de suivi comprise entre 16 et 26 mois. Or, l'insuffisance cardiaque est une pathologie chronique évolutive nécessitant un traitement au long cours, souvent sur plusieurs décennies chez les patients diagnostiqués précocement. Il est donc primordial d'évaluer la durabilité des bénéfices cardiovasculaires et rénaux des SGLT-2i, ainsi que leur profil de sécurité sur des périodes prolongées.

Durabilité des bénéfices cardiovasculaires et rénaux

Une étude de cohorte rétrospective publiée en décembre 2024, portant sur 11209 patients inclus, suivis pendant une durée médiane de 5 ans, a démontré que l'utilisation prolongée des SGLT-2i était associée à une réduction persistante de 43% du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR ajusté 0,57 ; IC 95% : 0,38-0,82) par rapport aux autres antidiabétiques oraux. Ces bénéfices restaient constants au-delà de 3 ans de traitement, sans atténuation de l'effet protecteur observé, suggérant une durabilité à long terme des effets cardioprotecteurs. **(Takahashi et al., 2024)**

Par ailleurs, les données émergentes suggèrent que l'initiation précoce des SGLT-2i, dès la phase hospitalière aiguë de décompensation cardiaque, pourrait améliorer le pronostic à long terme. Une méta-analyse a confirmé que l'initiation des SGLT-2i pendant l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque aiguë était sûre et associée à une réduction des réhospitalisations et de la mortalité cardiovasculaire dans l'année suivant la sortie d'hospitalisation. Ces résultats renforcent les recommandations actuelles de l'ESC 2025 préconisant l'initiation précoce des SGLT-2i en milieu hospitalier. **(“Evidence appears supportive for the initiation of SGLT2 inhibitors in patients hospitalised for heart failure,” n.d.)**

implications économiques et santé publique

L'introduction large des inhibiteurs du SGLT-2 dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque représente un investissement initial substantiel pour les systèmes de santé, mais les analyses coût-efficacité récentes démontrent des bénéfices économiques nets à moyen et long

terme. Une modélisation économique européenne multinationale (Royaume-Uni, Espagne, France) estime que l'empagliflozine associée au traitement standard génère des économies nettes grâce à la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec un ICUR variant de 5 511 €/QALY en France à 7 736 €/QALY au Royaume-Uni et une probabilité de coût-efficacité supérieure à 97% aux seuils européens standards. **(Tafazzoli et al., 2023)**

Dans la même perspective, Une étude récente menée au Portugal a projeté l'impact économique de la dapagliflozine dans un contexte hospitalier réel en se basant sur les réductions de risque d'hospitalisation observées dans les essais DAPA-HF et DELIVER. En considérant une réduction de 26 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, l'utilisation de la dapagliflozine chez tous les patients hospitalisés pour IC éligibles aurait pu être associée à une réduction des coûts hospitaliers comprise entre environ 1 612 852 € et 6 587 360 € sur la période 2019-2021, selon les hypothèses de gravité et de coût des hospitalisations. Cette projection inclut différentes approches de coûts (conservatrice, moyenne et complexe) et reflète le potentiel de la dapagliflozine à diminuer significativement les dépenses directes liées aux réhospitalisations pour insuffisance cardiaque. **(Brito et al., 2024)**

Enfin, Les modalités de remboursement jouent un rôle critique dans l'accessibilité. En Belgique, selon CBIP, comme détaillé précédemment, les SGLT-2i bénéficient de remboursements différenciés selon l'indication (diabète de type 2 en catégorie A, insuffisance cardiaque et maladie rénale chronique en catégorie B). Des politiques de santé publique visant à harmoniser et faciliter l'accès aux SGLT-2i pour les indications cardiovasculaires et rénales, indépendamment du statut diabétique, pourraient améliorer l'adoption thérapeutique et réduire le fardeau de l'insuffisance cardiaque à l'échelle populationnelle.

2.3 Nouvelles indications et perspectives thérapeutiques

Au-delà de leur rôle établi dans l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale chronique, les inhibiteurs du SGLT-2 font l'objet d'investigations intensives pour des indications émergentes qui pourraient transformer davantage le paysage thérapeutique cardiovasculaire, métabolique et oncologique. Ces nouvelles applications s'appuient sur les propriétés pléiotropes de cette classe, notamment leurs effets anti-inflammatoires, anti-fibrotiques et métaboliques.

Stéatopathie métabolique hépatique (MASLD/NASH)

La stéatopathie métabolique hépatique, anciennement désignée sous le terme de NAFLD, concerne environ 25 à 30 % de la population mondiale et constitue un enjeu majeur de santé publique en raison de son évolution possible vers la fibrose avancée, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Une large étude observationnelle en vie réelle issue de la base de données TriNetX, incluant 39 844 patients appariés avec un suivi allant jusqu'à 10 ans, a mis en évidence des bénéfices significatifs associés à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT-2, notamment la dapagliflozine et l'empagliflozine. Les résultats montrent une réduction de 72 % de la mortalité toutes causes confondues (HR 0,28), une diminution de 52 % du risque de progression vers une maladie hépatique avancée, ainsi qu'une baisse marquée des complications cliniques, avec une réduction de 50 % des épisodes d'ascite et de 61 % des encéphalopathies hépatiques.

Ces effets favorables seraient expliqués par plusieurs mécanismes hépatiques pléiotropes, incluant une augmentation de l'oxydation des acides gras, une inhibition de la lipogenèse de novo, une modulation des voies inflammatoires impliquant notamment NF- κ B et l'inflammasome NLRP3, ainsi qu'une amélioration de la fonction mitochondriale hépatocytaire. **(Suki et al., 2025)**

Perspectives en cardio-oncologie

Les inhibiteurs du SGLT-2 font également l'objet d'investigations croissantes dans le domaine de la cardio-oncologie. Leur utilisation est actuellement étudiée comme stratégie potentielle de prévention de la cardiotoxicité induite par les traitements anticancéreux, ainsi que pour l'amélioration du pronostic cardiovasculaire chez les patients atteints de cancer. Ces effets seraient principalement liés à leurs propriétés anti-inflammatoires, métaboliques et cardioprotectrices.

Plusieurs analyses suggèrent que l'utilisation des inhibiteurs du SGLT-2 pourrait être associée à une réduction du risque de dysfonction cardiaque liée aux chimiothérapies chez les patients diabétiques atteints de cancer. Ces résultats, principalement issus d'études observationnelles, mettent en évidence un bénéfice potentiel sur la préservation de la fonction cardiaque au cours des traitements anticancéreux. Par ailleurs, certaines données indiquent une amélioration des résultats cardiovasculaires chez les patients cancéreux actifs traités par inhibiteurs du SGLT-2, notamment une diminution des événements cardiovasculaires et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, en particulier au sein des populations diabétiques. **(Madaudo et al., 2025) (Bhatti et al., 2024)**

VII- CONCLUSION

L'insuffisance cardiaque représente un défi majeur de santé publique, affectant plus de 60 millions de personnes dans le monde, avec une mortalité hospitalière européenne de 8 % et une mortalité annuelle avoisinant 14,5 %. Face à ce pronostic sombre malgré les traitements conventionnels, l'émergence des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 constitue une avancée thérapeutique décisive qui transforme profondément la prise en charge de cette pathologie.

Ce mémoire a démontré, à travers l'analyse des essais cliniques de référence (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, DELIVER) et des méta-analyses récentes, que les iSGLT2 réduisent significativement la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, indépendamment de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (HFrEF, HFmrEF, HFpEF) et du statut diabétique. Ces bénéfices cliniques s'accompagnent d'une amélioration significative et précoce de la qualité de vie, mesurée par le questionnaire KCCQ, avec une atténuation des symptômes congestifs dès les premiers mois de traitement.

Au-delà de leur effet diurétique osmotique initial, les iSGLT2 exercent des actions pléiotropes cardioprotectrices médiées par des mécanismes moléculaires complexes : activation de l'AMPK, inhibition de l'inflammasome NLRP3, suppression de la signalisation TGF- β /SMAD3, modulation du métabolisme énergétique myocardique vers les corps cétoniques, et protection endothéliale... Ces effets convergent vers une réduction du remodelage ventriculaire pathologique, de la fibrose myocardique et de l'inflammation chronique, confirmant le caractère innovant de cette classe thérapeutique par rapport aux traitements neuro-hormonaux classiques.

Néanmoins, plusieurs limites subsistent. La sous-représentation des patients de plus de 75 ans dans les essais randomisés limite l'applicabilité clinique des résultats à la population réelle, souvent plus âgée et polymorbide. L'hétérogénéité au sein de la classe SGLT2, nécessite une vigilance pharmacologique renforcée. Les mécanismes moléculaires précis, bien qu'élucidés partiellement, appellent des investigations fondamentales supplémentaires pour optimiser les stratégies thérapeutiques futures. En outre, l'analyse médico-économique révèle une disparité majeure dans le système belge de remboursement, où les indications diabétologiques bénéficient d'une prise en charge intégrale (catégorie A), tandis que les indications cardio-rénales demeurent partiellement remboursées (catégorie B), limitant l'accès équitable à ces traitements innovants.

Dans ce contexte de polymédication complexe (quadrithérapie associant ARNi/IEC, bêtabloquants, ARM et iSGLT2) et avec d'autre traitement, le pharmacien occupe une position centrale et stratégique dans le parcours de soins. Son rôle s'articule autour de cinq axes majeurs : l'optimisation de l'observance thérapeutique par une éducation structurée (autosurveillance pondérale, reconnaissance des signes d'alerte), la sécurisation des transitions de soins via la conciliation médicamenteuse et le Dossier Pharmaceutique Partagé (DPP), la surveillance biologique proactive (fonction rénale, kaliémie), la gestion des effets indésirables spécifiques (infections urogénitales, acidocétose euglycémique), et la déprescription raisonnée des traitements inappropriés chez les patients âgés. Cette expertise pharmaceutique contribue directement à la réduction des réhospitalisations et à l'amélioration du pronostic global.

Les perspectives d'évolution s'orientent vers des stratégies combinées synergiques, notamment l'association iSGLT2-agonistes GLP-1 (réduction des événements cardiovasculaires majeurs) ou iSGLT2-finérénone (protection cardiaque additive), ainsi que l'exploration de nouvelles indications prometteuses : traitement de la stéatopathie métabolique hépatique (MASLD) et prévention de la cardiotoxicité en cardio-oncologie. Ces développements requièrent toutefois une harmonisation des politiques de remboursement et un renforcement de la collaboration interprofessionnelle médico-pharmaceutique pour garantir un accès universel et équitable aux innovations thérapeutiques.

En conclusion, les inhibiteurs du SGLT-2 représentent un pilier fondamental de la prise en charge moderne de l'insuffisance cardiaque, validé par des recommandations internationales de classe I. Leur intégration précoce dans l'arsenal thérapeutique, soutenue par une expertise pharmaceutique rigoureuse, constitue une priorité clinique pour améliorer significativement le pronostic et la qualité de vie des millions de patients atteints d'insuffisance cardiaque à travers le monde.

VIII- RREFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Anker, S.D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J.P., Bocchi, E., Böhm, M., Brunner-La Rocca, H.-P., Choi, D.-J., Chopra, V., Chuquiere-Valenzuela, E., Giannetti, N., Gomez-Mesa, J.E., Janssens, S., Januzzi, J.L., Gonzalez-Juanatey, J.R., Merkely, B., Nicholls, S.J., Perrone, S.V., Piña, I.L., Ponikowski, P., Senni, M., Sim, D., Spinar, J., Squire, I., Taddei, S., Tsutsui, H., Verma, S., Vinereanu, D., Zhang, J., Carson, P., Lam, C.S.P., Marx, N., Zeller, C., Sattar, N., Jamal, W., Schnaidt, S., Schnee, J.M., Brueckmann, M., Pocock, S.J., Zannad, F., Packer, M., EMPEROR-Preserved Trial Investigators, 2021. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 385, 1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
- Awdishu, L., Maxson, R., Gratt, C., Rubenzik, T., Battistella, M., 2025. KDIGO 2024 clinical practice guideline on evaluation and management of chronic kidney disease: A primer on what pharmacists need to know. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP* 82, 660–671. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaf044>
- Bagley, B., Tan, C.L., Plante, D., 2019. When Taking an SGLT2 inhibitor, Remember To SSTOP (Stop SGLT2 Inhibitor Three days bef-O-re Procedures)!, in: *WebM&M: Case Studies*, AHRQ Patient Safety Network (PSNet) Collection. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD).
- Balaguer Germán, J., Cortés García, M., Rodríguez López, C., Romero Otero, J.M., Esteban Chapel, J.A., Bollas Becerra, A.J., Nieto Roca, L., Taibo Urquía, M., Pello Lázaro, A.M., Tuñón Fernández, J., 2024. Impact of SGLT2 Inhibitors on Very Elderly Population with Heart Failure with Reduce Ejection Fraction: Real Life Data. *Biomedicines* 12, 1507. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071507>
- Bhanushali, K.B., Asnani, H.K., Nair, A., Ganatra, S., Dani, S.S., 2024. Pharmacovigilance study for SGLT 2 inhibitors- Safety review of real-world data & randomized clinical trials. *Curr. Probl. Cardiol.* 49, 102664. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102664>
- Bhatti, A.W., Patel, R., Dani, S.S., Khadke, S., Makwana, B., Lessey, C., Shah, J., Al-Husami, Z., Yang, E.H., Thavendiranathan, P., Neilan, T.G., Sadler, D., Cheng, R.K., Dent, S.F., Liu, J., Lopez-Fernandez, T., Herrmann, J., Scherrer-Crosbie, M., Lenihan, D.J., Hayek, S.S., Ky, B., Deswal, A., Barac, A., Nohria, A., Ganatra, S., 2024. SGLT2i and Primary Prevention of Cancer Therapy–Related Cardiac Dysfunction in Patients With Diabetes. *JACC CardioOncology* 6, 863–875. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2024.08.001>
- Brito, D., Fonseca, C., Franco, F., Lopes, V., Gonçalves, S., Baptista, R., Sequeira, J., Marques, I., Rego, R., Pimenta, J., Silva-Cardoso, J., Lopes, M., Almeida, M., 2024. Beyond clinical trials – The cost saving associated with dapagliflozin use in Portugal hospital clinical practice. *Rev. Port. Cardiol.* 43, 685–694. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2024.04.012>
- Butler, J., Anderson, J.E., 2024. Managing Patients on SGLT2 Inhibitors in Primary Care. *JACC Heart Fail., Role of SGLT2 Inhibitors in the Management of Heart Failure With and Without Type 2 Diabetes* 12, S7–S9. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.12.023>
- CBIP | Canagliflozine [WWW Document], n.d. . CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/chapters/6?frag=20693> (accessed 12.25.25).
- CBIP | Dapagliflozine [WWW Document], n.d. . CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/chapters/6?frag=20693> (accessed 12.25.25).
- CBIP | Empagliflozine [WWW Document], n.d. . CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/chapters/6?frag=20693> (accessed 12.25.25).
- CBIP | Gliflozines (inhibiteurs du SGLT2) [WWW Document], n.d. . CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/chapters/6?frag=20693> (accessed 12.25.25).

- Checa-Ros, A., Okojie, O.-J., D'Marco, L., 2025. SGLT2 Inhibitors: Multifaceted Therapeutic Agents in Cardiometabolic and Renal Diseases. *Metabolites* 15, 536. <https://doi.org/10.3390/metabo15080536>
- Chen, Q.-F., Chen, L., Katsouras, C.S., Liu, C., Shi, J., Liang, D., Xiang, G., Zhu, H., Liao, H., Lin, W., Zhou, X., Zhou, X.-D., 2025. Global burden of heart failure and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990-2021. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes* 11, 493–509. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcae110>
- Chen, Y., Zhu, F., Zhou, R., 2024. SGLT2 inhibitors for alleviating heart failure through non-hypoglycemic mechanisms. *Front. Cardiovasc. Med.* 11, 1494882. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1494882>
- Chow, E., Clement, S., Garg, R., 2023. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 11. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2023-003666>
- Colombijn, J.M.T., de Leijer, J.F., Visseren, F.L.J., Verhaar, M.C., van Raalte, D.H., Sattar, N., Vernooij, R.W.M., van Sloten, T.T., 2026. Effectiveness and safety of combining SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia* 69, 36–49. <https://doi.org/10.1007/s00125-025-06565-6>
- Colombo, G., Biering-Sorensen, T., Ferreira, J.P., Lombardi, C.M., Bonelli, A., Garascia, A., Metra, M., Inciardi, R.M., 2025. Cardiac remodelling in the era of the recommended four pillars heart failure medical therapy. *ESC Heart Fail.* 12, 1029–1044. <https://doi.org/10.1002/ehf2.15095>
- Dutka, M., Mielnicka, N., Bernacki, P.P., Byczek, K., Wołkanowski, J., Smycz, K., 2025. Dapagliflozin and empagliflozin – a new perspective for patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *J. Pre-Clin. Clin. Res.* 19, 125–129. <https://doi.org/10.26444/jpccr/209891>
- Evidence appears supportive for the initiation of SGLT2 inhibitors in patients hospitalised for heart failure [WWW Document], n.d. URL <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Evidence-appears-supportive-for-the-initiation-of-SGLT2-inhibitors-in-patients-hospitalised-for-heart-failure#> (accessed 12.28.25).
- Fox, D.S., Zawadzki, N., Buss, K., Leahy, A., Zhang, Q.L., Chan, Y.C., 2025. Impact of Pharmacist Telehealth Comanagement for Heart Failure. *JACC Adv.* 4, 101906. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.101906>
- Gorgojo-Martínez, J.J., Górriz, J.L., Cebrián-Cuenca, A., Castro Conde, A., Velasco Arribas, M., 2024. Clinical Recommendations for Managing Genitourinary Adverse Effects in Patients Treated with SGLT-2 Inhibitors: A Multidisciplinary Expert Consensus. *J. Clin. Med.* 13, 6509. <https://doi.org/10.3390/jcm13216509>
- Heidenreich, P.A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L.A., Byun, J.J., Colvin, M.M., Deswal, A., Drazner, M.H., Dunlay, S.M., Evers, L.R., Fang, J.C., Fedson, S.E., Fonarow, G.C., Hayek, S.S., Hernandez, A.F., Khazanie, P., Kittleson, M.M., Lee, C.S., Link, M.S., Milano, C.A., Nnacheta, L.C., Sandhu, A.T., Stevenson, L.W., Vardeny, O., Vest, A.R., Yancy, C.W., 2022. 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* 145, e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
- Heidenreich, P.A., Godbout, R., Lin, S., Sahay, A., Steverson, A., Gholami, P., Kalwani, N., Allaudeen, N., Marin, J., Cho, S., Sandhu, A., 2025. Pharmacist Management and Quality of Care for Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 13, 102530. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2025.102530>

- How to handle polypharmacy in heart failure. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC - Stolfo - 2025 - European Journal of Heart Failure - Wiley Online Library [WWW Document], n.d. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.3642> (accessed 12.8.25).
- Hu, Y., Bai, Z., Tang, Y., Liu, R., Zhao, B., Gong, J., Mei, D., 2020. Fournier Gangrene Associated with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Pharmacovigilance Study with Data from the U.S. FDA Adverse Event Reporting System. *J. Diabetes Res.* 2020, 3695101. <https://doi.org/10.1155/2020/3695101>
- Jaarsma, T., Hill, L., Bayes-Genis, A., La Rocca, H.-P.B., Castiello, T., Čelutkienė, J., Marques-Sule, E., Plymen, C.M., Piper, S.E., Riegel, B., Rutten, F.H., Ben Gal, T., Bauersachs, J., Coats, A.J.S., Chioncel, O., Lopatin, Y., Lund, L.H., Lainscak, M., Moura, B., Mullens, W., Piepoli, M.F., Rosano, G., Seferovic, P., Strömberg, A., 2021. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 23, 157–174. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2008>
- Jošt, M., Kerec Kos, M., Kos, M., Knez, L., 2024. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation on medication errors at hospital discharge and healthcare utilization in the next 30 days: a pragmatic clinical trial. *Front. Pharmacol.* 15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1377781>
- Kani, R., Watanabe, A., Miyamoto, Y., Ejiri, K., Iwagami, M., Takagi, H., Slipczuk, L., Tsugawa, Y., Aikawa, T., Kuno, T., 2024. Comparison of Effectiveness Among Different Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors According to Underlying Conditions: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Am. Heart Assoc. Cardiovasc. Cerebrovasc. Dis.* 13, e031805. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.031805>
- Karakasis, P., Theofilis, P., Vlachakis, P.K., Apostolos, A., Milaras, N., Ktenopoulos, N., Grigoriou, K., Klisic, A., Karagiannidis, E., Fyntanidou, B., Patoulas, D., Antoniadis, A.P., Fragakis, N., 2025. SGLT2 inhibitors and cardiac fibrosis: A comprehensive review. *Curr. Probl. Cardiol.* 50, 103149. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2025.103149>
- Kittipibul, V., Cox, Z.L., Chesdachai, S., Fiuzat, M., Lindenfeld, J., Mentz, R.J., 2024. Genitourinary Tract Infections in Patients Taking SGLT2 Inhibitors: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 83, 1568–1578. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.01.040>
- Lam, D., Shaikh, A., 2021. Real-Life Prescribing of SGLT2 Inhibitors: How to Handle the Other Medications, Including Glucose-Lowering Drugs and Diuretics. *Kidney360* 2, 742–746. <https://doi.org/10.34067/KID.0000412021>
- Lund, L.H., Crespo-Leiro, M.G., Laroche, C., Zaliaduonyte, D., Saad, A.M., Fonseca, C., Čelutkienė, J., Zdravkovic, M., Bielecka-Dabrowa, A.M., Agostoni, P., Xuereb, R.G., Neronova, K.V., Lelonek, M., Cavusoglu, Y., Gellen, B., Abdelhamid, M., Hammoudi, N., Anker, S.D., Chioncel, O., Filippatos, G., Lainscak, M., McDonagh, T.A., Mebazaa, A., Piepoli, M., Ruschitzka, F., Seferović, P.M., Savarese, G., Metra, M., Rosano, G.M.C., Maggioni, A.P., for the ESC EORP HF III National Leaders and Investigators, 2024. Heart failure in Europe: Guideline-directed medical therapy use and decision making in chronic and acute, pre-existing and de novo, heart failure with reduced, mildly reduced, and preserved ejection fraction – the ESC EORP Heart Failure III Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 26, 2487–2501. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3445>

- Madaudo, C., Novo, G., Cannata, A., Ameri, P., Di Lisi, D., Bromage, D.I., Minotti, G., Lyon, A., 2025. SGLT2 Inhibitors in patients with cancers. *Eur. Heart J. Suppl.* 27, suaf083.087. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suaf083.087>
- Mapelli, M., Rubbo, F.M., Costantino, S., Amelotti, N., Agostoni, P., 2025. Pharmacological Therapy of HFrEF in 2025: Navigating New Advances and Old Unmet Needs in An Eternal Balance Between Progress and Perplexities. *Card. Fail. Rev.* 11, e18. <https://doi.org/10.15420/cfr.2024.37>
- Mascolo, A., Di Napoli, R., Balzano, N., Cappetta, D., Urbanek, K., De Angelis, A., Scisciola, L., Di Meo, I., Sullo, M.G., Rafaniello, C., Sportiello, L., 2022. Safety profile of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A brief summary. *Front. Cardiovasc. Med.* 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1010693>
- McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Crespo-Leiro, M.G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A.W., Jaarsma, T., Jankowska, E.A., Lainscak, M., Lam, C.S.P., Lyon, A.R., McMurray, J.J.V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C., Francesco Piepoli, M., Price, S., Rosano, G.M.C., Ruschitzka, F., Kathrine Skibelund, A., ESC Scientific Document Group, De Boer, R.A., Christian Schulze, P., Abdelhamid, M., Aboyans, V., Adamopoulos, S., Anker, S.D., Arbelo, E., Asteggiano, R., Bauersachs, J., Bayes-Genis, A., Borger, M.A., Budts, W., Cikes, M., Damman, K., Delgado, V., Dendale, P., Dilaveris, P., Drexel, H., Ezekowitz, J., Falk, V., Fauchier, L., Filippatos, G., Fraser, A., Frey, N., Gale, C.P., Gustafsson, F., Harris, J., Iung, B., Janssens, S., Jessup, M., Konradi, A., Kotecha, D., Lambrinou, E., Lancellotti, P., Landmesser, U., Leclercq, C., Lewis, B.S., Leyva, F., Linhart, A., Løchen, M.-L., Lund, L.H., Mancini, D., Masip, J., Milicic, D., Mueller, C., Nef, H., Nielsen, J.-C., Neubeck, L., Noutsias, M., Petersen, S.E., Sonia Petronio, A., Ponikowski, P., Prescott, E., Rakisheva, A., Richter, D.J., Schlyakhto, E., Seferovic, P., Senni, M., Sitges, M., Sousa-Uva, M., Tocchetti, C.G., Touyz, R.M., Tschoepe, C., Waltenberger, J., Adamo, M., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Crespo-Leiro, M.G., Farmakis, D., Gardner, R.S., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A.W., Jaarsma, T., Jankowska, E.A., Lainscak, M., Lam, C.S.P., Lyon, A.R., McMurray, J.J.V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C., Piepoli, M.F., Price, S., Rosano, G.M.C., Ruschitzka, F., Skibelund, A.K., 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 42, 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J.G.F., Crespo-Leiro, M.G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A.W., Jaarsma, T., Jankowska, E.A., Lainscak, M., Lam, C.S.P., Lyon, A.R., McMurray, J.J.V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C., Francesco Piepoli, M., Price, S., Rosano, G.M.C., Ruschitzka, F., Skibelund, A.K., ESC Scientific Document Group, 2023. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 44, 3627–3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>

- McMurray, J.J.V., Solomon, S.D., Inzucchi, S.E., Køber, L., Kosiborod, M.N., Martinez, F.A., Ponikowski, P., Sabatine, M.S., Anand, I.S., Bělohávek, J., Böhm, M., Chiang, C.-E., Chopra, V.K., Boer, R.A. de, Desai, A.S., Diez, M., Drozdz, J., Dukát, A., Ge, J., Howlett, J.G., Katova, T., Kitakaze, M., Ljungman, C.E.A., Merkely, B., Nicolau, J.C., O'Meara, E., Petrie, M.C., Vinh, P.N., Schou, M., Tereshchenko, S., Verma, S., Held, C., DeMets, D.L., Docherty, K.F., Jhund, P.S., Bengtsson, O., Sjöstrand, M., Langkilde, A.-M., 2019. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 381, 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
- New Joint Scientific Statement on Ejection Fraction Released by Leading Heart Failure Organisations [WWW Document], n.d. URL <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/new-joint-scientific-statement-on-ejection-fraction-released-by-leading-heart-failure-organisations> (accessed 10.12.25).
- Nilsson, E., De Deco, P., Trevisan, M., Bellocco, R., Lindholm, B., Lund, L.H., Coresh, J., Carrero, J.J., 2018. A real-world cohort study on the quality of potassium and creatinine monitoring during initiation of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes* 4, 267–273. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcy019>
- Packer, M., Anker, S.D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S.J., Carson, P., Januzzi, J., Verma, S., Tsutsui, H., Brueckmann, M., Jamal, W., Kimura, K., Schnee, J., Zeller, C., Cotton, D., Bocchi, E., Böhm, M., Choi, D.-J., Chopra, V., Chuquiere, E., Giannetti, N., Janssens, S., Zhang, J., Juanatey, J.R.G., Kaul, S., Rocca, H.-P.B.-L., Merkely, B., Nicholls, S.J., Perrone, S., Pina, I., Ponikowski, P., Sattar, N., Senni, M., Seronde, M.-F., Spinar, J., Squire, I., Taddei, S., Wanner, C., Zannad, F., 2020. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 383, 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
- Peres-Filho, F.P., Silva, S.U.D., Peres, F.P., Kerche, L.E., 2024. Heart Failure Treatment with SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review with Meta-Analysis. *ABC Heart Fail Cardiomyop* 4, e20240060. <https://doi.org/10.36660/abchf.20240060i>
- Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Falk, V., González-Juanatey, J.R., Harjola, V.-P., Jankowska, E.A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J.T., Pieske, B., Riley, J.P., Rosano, G.M.C., Ruilope, L.M., Ruschitzka, F., Rutten, F.H., Van Der Meer, P., 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 37, 2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Rolski, F., Mączewski, M., 2025. Cardiac Fibrosis: Mechanistic Discoveries Linked to SGLT2 Inhibitors. *Pharmaceuticals* 18, 313. <https://doi.org/10.3390/ph18030313>
- Roman-Pepine, D., Serban, A.M., Capras, R.-D., Cismaru, C.M., Filip, A.G., 2025. A Comprehensive Review: Unraveling the Role of Inflammation in the Etiology of Heart Failure. *Heart Fail. Rev.* 30, 931–954. <https://doi.org/10.1007/s10741-025-10519-w>
- Schichtel, M., Barclay, S., Papworth, H., Mills, L., Bowers, B., 2025. Pharmacist-led guideline-directed medical therapy in heart failure: impact analysis in primary care. *BMJ Open Qual.* 14, e003401. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-003401>
- Seferović, P.M., Polovina, M., Savarese, G., Milinković, I., Stanisavljević, D., Lund, L., Chioncel, O., Abdelhamid, M., Lopatin, Y., Störk, S., Anguita Sanchez, M., Piepoli, M., Maggioni, A.P., Jankowska, E., Bayes-Genis, A., Cohen Solal, A., Ristić, A., Tokmakova, M., Yilmaz, M.B., Skouri, H., Miličić, D., Amir, O., Rakisheva, A.,

- Filippatos, G., Rosano, G., Metra, M., Coats, A.J., 2025. Insights into the European heart failure epidemiology. *Eur. J. Heart Fail.* <https://doi.org/10.1002/ejhf.3710>
- Shah, D.R., Kedia, S., Rawoath, M., Chokalingam, D.K., Kadambi, P., Parchani, G., 2023. Remote Monitoring in Heart Failure: Recent Trends and Future Perspectives. *Med. Res. Arch.* 11. <https://doi.org/10.18103/mra.v11i1.3489>
- Shah, Y.R., Turgeon, R.D., 2024. Impact of SGLT2 Inhibitors on Quality of Life in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: Systematic Review and Meta-analysis. *CJC Open* 6, 639–648. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2023.12.002>
- Solomon, S.D., McMurray, J.J.V., Claggett, B., de Boer, R.A., DeMets, D., Hernandez, A.F., Inzucchi, S.E., Kosiborod, M.N., Lam, C.S.P., Martinez, F., Shah, S.J., Desai, A.S., Jhund, P.S., Belohlavek, J., Chiang, C.-E., Borleffs, C.J.W., Comin-Colet, J., Dobreanu, D., Drozd, J., Fang, J.C., Alcocer-Gamba, M.A., Al Habeeb, W., Han, Y., Cabrera Honorio, J.W., Janssens, S.P., Katova, T., Kitakaze, M., Merkely, B., O'Meara, E., Saraiva, J.F.K., Tereshchenko, S.N., Thierer, J., Vaduganathan, M., Vardeny, O., Verma, S., Pham, V.N., Wilderäng, U., Zaozerska, N., Bachus, E., Lindholm, D., Petersson, M., Langkilde, A.M., DELIVER Trial Committees and Investigators, 2022. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 387, 1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
- Spinewine, A., Foulon, V., Claeys, C., De Lepeleire, J., Chevalier, P., Desplenter, F., De Winter, S., Dumont, C., Lacour, V., Simoens, Steven, Dubois, C., Paulus, D., 2010. Continuité du traitement médicamenteux entre l'hôpital et le domicile, 1st ed, KCE Reports. Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). <https://doi.org/10.57598/R131B>
- Sridharan, K., Sivamakrishnan, G., 2025. Risk of limb amputation and bone fractures with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: a network meta-analysis and meta-regression. *Expert Opin. Drug Saf.* 24, 797–804. <https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2377755>
- Stolfo, D., Iacoviello, M., Chioncel, O., Anker, M.S., Bayes-Genis, A., Braunschweig, F., Cannata, A., El Hadidi, S., Filippatos, G., Jhund, P., Mebazaa, A., Moura, B., Piepoli, M., Ray, R., Ristic, A.D., Seferovic, P., Simpson, M., Skouri, H., Tocchetti, C.G., Van Linthout, S., Vitale, C., Volterrani, M., Keramida, K., Wassmann, S., Lewis, B.S., Metra, M., Rosano, G.M.C., Savarese, G., 2025a. How to handle polypharmacy in heart failure. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 27, 747–759. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3642>
- Suki, M., Imam, A., Amer, J., Milgrom, Y., Massarwa, M., Hazou, W., Tiram, Y., Perzon, O., Sharif, Y., Sackran, J., Alon, R., Lourie, N., Hershko Klement, A., Shibli, S., Safadi, T., Raz, I., Khalaileh, A., Safadi, R., 2025. SGLT2 Inhibitors in MASLD (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease) Associated with Sustained Hepatic Benefits, Besides the Cardiometabolic. *Pharmaceuticals* 18, 1118. <https://doi.org/10.3390/ph18081118>
- Tafazzoli, A., Reifsnider, O.S., Bellanca, L., Ishak, J., Carrasco, M., Rakonczai, P., Stargardt, M., Linden, S., 2023. A European multinational cost-effectiveness analysis of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur. J. Health Econ.* 24, 1441–1454. <https://doi.org/10.1007/s10198-022-01555-6>
- Takahashi, Y., Minagawa, K., Nagashima, T., Hayakawa, T., Akimoto, H., Asai, S., 2024. Long-term benefit of SGLT2 inhibitors to prevent heart failure hospitalization in patients with diabetes, with potential time-varying benefit. *Clin. Transl. Sci.* 17, e70088. <https://doi.org/10.1111/cts.70088>
- Talasaz, A.H., 2012. The Potential Role of Clinical Pharmacy Services in Patients with Cardiovascular Diseases. *J. Tehran Heart Cent.* 7, 41–46.

- Unlu, O., Levitan, E., Reshetnyak, E., Kneifati-Hayek, J., Diaz, I., Archambault, A., Chen, L., Hanlon, J., Maurer, M., Safford, M., Lachs, M., Goyal, P., 2020. Polypharmacy in Older Adults Hospitalized for Heart Failure. *Circ. Heart Fail.* 13, e006977. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006977>
- Unnikrishnan, A.G., Kalra, S., Purandare, V., Vasnawala, H., 2018. Genital Infections with Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Occurrence and Management in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 22, 837–842. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_159_17
- Usman, M.S., Bhatt, D.L., Hameed, I., Anker, S.D., Cheng, A.Y.Y., Hernandez, A.F., Jones, W.S., Khan, M.S., Petrie, M.C., Udell, J.A., Friede, T., Butler, J., 2024. Effect of SGLT2 inhibitors on heart failure outcomes and cardiovascular death across the cardiometabolic disease spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 12, 447–461. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00102-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00102-5)
- Vaduganathan, M., Claggett, B.L., Kulac, I.J., Miao, Z.M., Desai, A.S., Jhund, P.S., Henderson, A.D., Brinker, M., Lay-Flurrie, J., Viswanathan, P., Scheerer, M.F., Lage, A., Lam, C.S.P., Senni, M., Shah, S.J., Voors, A.A., Zannad, F., Pitt, B., McMurray, J.J.V., Solomon, S.D., 2025. Effects of the Nonsteroidal MRA Finerenone With and Without Concomitant SGLT2 Inhibitor Use in Heart Failure. *Circulation* 151, 149–158. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072055>
- Van der Linden, L., Beavers, C., Forsyth, P., Vandenbriele, C., Tsuyuki, R.T., Karapinar-Carkit, F., Van Aelst, L., 2025. Effects of pharmacist care on hospitalizations in heart failure across outpatient and inpatient settings: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 91, 3021–3030. <https://doi.org/10.1002/bcp.70261>

IX- ANNEXES

Classes of recommendations	Definition		Wording to use
	Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended or is indicated
	Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
	Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
	Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
	Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

Annexe 1 : Catégories de recommandations

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

Annexe 2 : Niveaux de preuve

Résumé :

L'insuffisance cardiaque (IC) affecte entre 55 et 64 millions de personnes dans le monde et représente un enjeu majeur de santé publique en raison de sa morbi-mortalité élevée. Malgré les traitements conventionnels (IEC/ARA II, bêtabloquants, antagonistes des minéralocorticoïdes), le pronostic reste défavorable, justifiant l'exploration de nouvelles approches thérapeutiques.

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2, initialement développés pour le diabète de type 2, ont démontré des bénéfices cardiovasculaires majeurs indépendamment du statut diabétique. Ce mémoire analyse les données cliniques récentes issues des essais pivots (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, DELIVER) et des méta-analyses récentes

Les résultats montrent une réduction significative de 15 % de la mortalité cardiovasculaire et de 29 % des hospitalisations pour IC, quelle que soit la fraction d'éjection (HFrEF, HFmrEF, HFpEF). Les iSGLT2 améliorent également la qualité de vie dès les premiers mois de traitement. Ces bénéfices s'expliquent par des mécanismes pléiotropes : effets diurétiques, anti-inflammatoires, anti-fibrotiques, protection rénale et réorientation métabolique myocardique..

Néanmoins, plusieurs limites subsistent : sous-représentation des patients très âgés dans les essais, hétérogénéité de sécurité au sein de la classe, et disparités de remboursement en Belgique limitant l'accès aux indications cardio-rénales.

Le pharmacien joue un rôle essentiel dans l'optimisation de cette polypharmacie complexe : éducation thérapeutique, surveillance biologique, gestion des effets indésirables spécifiques, et sécurisation des transitions de soins.

Les perspectives futures incluent des associations synergiques (iSGLT2 + GLP-1 RA, iSGLT2 + finérénone..) et de nouvelles indications (stéatopathie hépatique, cardio-oncologie..). Les iSGLT2 constituent désormais un pilier fondamental du traitement de l'IC, recommandé en classe I par les sociétés savantes européennes et américaines.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté de pharmacie et des sciences biomédicales

Avenue Mounier, 73 bte B1.73.06, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | www.uclouvain.be/fasb