

# GESTION PERIOPERATOIRE DES NOUVEAUX TRAITEMENTS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

*Biblio des internes, Décembre 2024, par Léa BREUL.  
Résumé de biblio par Dr Nicolas COURTIN, Anesthésiste-Réanimateur, CH Saint-Nazaire.*

## INTRODUCTION

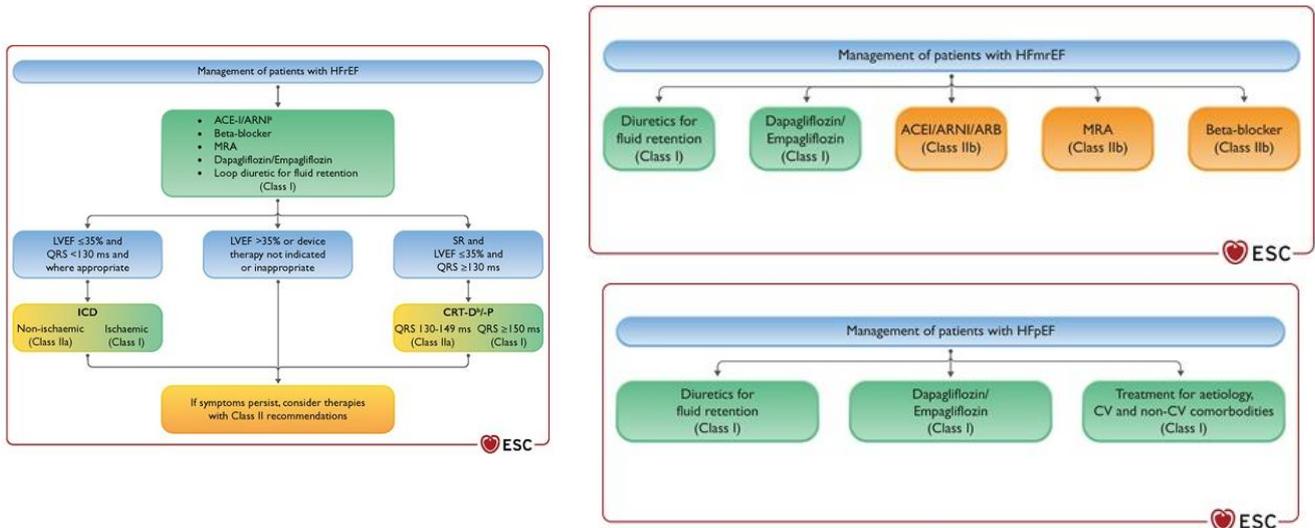
L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome clinique complexe résultant de l'incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme. Selon les recommandations de l'*European Society of Cardiology* (ESC) de 2021 et 2023 [1,2], et conforme à un rapport récent sur la définition universelle de l'IC [3], celle-ci est classée en fonction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Il est actuellement distingué trois catégories principales [1] : l'IC avec FEVG *réduite* (IC-FEr, FEVG  $\leq$  40 %), l'IC avec FEVG *modérément réduite* (IC-FEmr, FEVG 41-49 %) et l'IC avec FEVG *préservée* (IC-FEp, FEVG  $\geq$  50 %).

La prévalence de l'IC est en augmentation constante, touchant environ 1 à 2 % de la population adulte dans les pays développés [4–6], avec une incidence croissante chez les sujets âgés, pouvant aller jusqu'à  $> 10$  % des plus de 70 ans [7]. Le registre à long terme de l'ESC, en milieu ambulatoire, indique que 60 % des patients souffrent d'IC-FEr, 24 % d'IC-FEmr et 16 % d'IC-FEp [8]. L'IC à FEVG « améliorée » est également reconnue chez les patients initialement en IC-FEr dont la FEVG s'est normalisée ( $\geq 50\%$ ) sous traitement [9]. Cette augmentation pourrait s'expliquer d'une part du fait du vieillissement de la population, mais également du fait d'une meilleure prise en charge de certaines pathologies cardiovasculaires, telles que l'infarctus du myocarde (IDM), l'hypertension artérielle (HTA), les valvulopathies et les troubles du rythme ou de la conduction sans toutefois les guérir. Pour autant, le pronostic de l'IC reste sombre, avec un taux de mortalité à 5 ans avoisinant 50 % pour les formes avancées [10]. L'IC est associée à une morbi-mortalité élevée, en raison du risque d'hospitalisations répétées (au moins 1 fois par an [11]) et de complications telles que les arythmies malignes, les épisodes de choc cardiogénique ou la progression vers une IC avancée (critères HFA-ESC 2018 [12]) nécessitant un soutien circulatoire mécanique ou une transplantation cardiaque.

Le diagnostic repose sur une approche clinique associant signes congestifs (dyspnée, œdèmes, turgescence jugulaire) et altération des performances cardiaques, confirmée par l'échocardiographie et le dosage des peptides natriurétiques (BNP/NT-proBNP) [1]. La classification NYHA permet d'évaluer la sévérité des symptômes et d'adapter la prise en charge [1]. L'étiologie de l'IC varie selon la géographie [6]. Dans les pays occidentaux et développés, la coronaropathie et l'hypertension sont les facteurs prédominants.

Historiquement, le traitement de l'IC s'est centré sur le contrôle de la surcharge hydrosodée (diurétiques) et la réduction des résistances périphériques (inhibiteur de l'enzyme de conversion – IEC, bêtabloquants). L'ESC de 2021-2023 a marqué un tournant majeur avec l'intégration des inhibiteurs du SGLT2 (dapagliflozine, empagliflozine), désormais recommandés en première ligne aux côtés des bêtabloquants, des IEC/agonistes récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) ou des inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine-néprilysine (ARNi – sacubitril/valsartan) et des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) (**Figure 1**) [1,2]. Les diurétiques restent toujours recommandés en cas de symptômes congestifs (classe de recommandation I, niveau de preuve A) [1,2]. L'individualisation du traitement repose sur le phénotype du patient. Le traitement des patients atteints d'IC-FEr comporte trois objectifs principaux : la réduction de la mortalité, la prévention des hospitalisations récurrentes dues à l'aggravation de l'IC et l'amélioration de l'état clinique, de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie [1]. L'association initiale d'un IEC/ARNi, d'un bêtabloquant et d'un ARM est recommandée comme traitement de base pour ces patients (classe 1, niveau A), sauf contre-indication ou intolérance médicamenteuse [1]. Suite aux essais DAPA-HF [13] et EMPEROR-Reduced [14], l'ajout récent de la dapagliflozine ou de l'empagliflozine en complément de cette triade, a réduit le risque de décès cardiovasculaire et d'aggravation de l'IC chez les patients atteints d'IC-FEr, quel que soit leur

statut diabétique (classe 1, niveau A) (**Figure 1**) [1]. Concernant les patients atteints d'IC-FEmr et d'ICFEp, le manque d'essai randomisé contrôlés en 2021 n'avait pas permis de formuler des recommandations fortes concernant la prise en charge thérapeutique de ces patients (classe IIb, niveau C) [1]. Une mise à jour en 2023, notamment grâce aux études EMPEROR-Preserved [15] et DELIVER [16], a permis d'intégrer les iSGLT-2 comme traitement de première intention pour ces patients, avec un niveau de preuve élevé (classe I, niveau A) (**Figure 1**) [2].



**Figure 1** : Prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque selon leur FEVG, d'après les recommandations de l'European Society of Cardiology 2021 et 2023 [1,2] : FE réduite (HF<sub>r</sub>EF), FE modérément réduite (HF<sub>mr</sub>EF) ou FE préservée (HF<sub>p</sub>EF)

ACE-I, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARB, bloqueur des récepteurs de l'angiotensine ; ARNI, inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine ; MRA, antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes.

Les patients atteints d'IC présentent un risque accru de complications périopératoires [17]. En effet, l'IC est un facteur de risque établi de mortalité postopératoire dans un large éventail de spécialités chirurgicales. Dans une récente étude de cohorte observationnelle à grande échelle portant sur 609 735 patients subissant une chirurgie non cardiaque, la mortalité brute à 90 jours était de 5,49% chez les patients atteints d'IC contre 1,22% chez les patients sans IC [18]. Ce risque augmentait progressivement avec la diminution de la FEVG [18]. Ces résultats ont été confirmés par une analyse récemment publiée portant sur plus de 21 millions de patients, où la présence d'un diagnostic d'IC était associée à une mortalité toutes causes confondues significativement plus élevée par rapport au groupe témoin (4,8% contre 0,78%) [19]. Ces données renforcent le fait qu'un antécédent d'IC soit intégré dans les indices d'évaluation des risques préopératoires, dont le *Revised Cardiac Risk Index* (RCRI) ou score de Lee modifié [20,21]. Ce score reste aujourd'hui l'outil recommandé et le plus utilisé pour évaluer les facteurs prédictifs d'événements postopératoires indésirables [22,23]. En effet, outre le risque de mortalité, l'IC est aussi associée à un risque de morbidité non négligeable. La décompensation cardiaque aiguë (apparition ou aggravation rapide des symptômes) reste la complication la plus redoutée. En effet, la présence de symptômes ou de signes d'IC active présenterait un risque plus élevé de mortalité périopératoire que ceux atteints d'IC compensée ou ayant des antécédents d'IC (7,8 % contre 3,9 %) [19]. La gestion périopératoire de l'IC apparaît donc cruciale pour prévenir les événements cardiaques, mais aussi neurologiques et l'insuffisance rénale postopératoires [1,22]. Les médicaments cardiovasculaires jouent un rôle clé dans cette prévention, et leur gestion soigneuse avant, pendant et après une intervention chirurgicale peut significativement affecter le pronostic des patients [22]. Cette gestion a été abordée dans les dernières recommandations de la

SFAR datant de 2009 et 2011 [24,25], mais a récemment été réactualisée par des recommandations européennes (ESC 2022) [22] et américaines (*American College of Cardiology*, ACC 2024) [23].

En se basant sur un article récemment publié dans *Le praticien en anesthésie-réanimation* [26] et sur les dernières recommandations publiées par les diverses sociétés savantes [1,2,22–25,27], cette revue fait donc le point sur les anciens et nouveaux traitements de l'IC, ainsi que les antidiabétiques utilisés dans cette indication, en se focalisant sur leur gestion préopératoire.

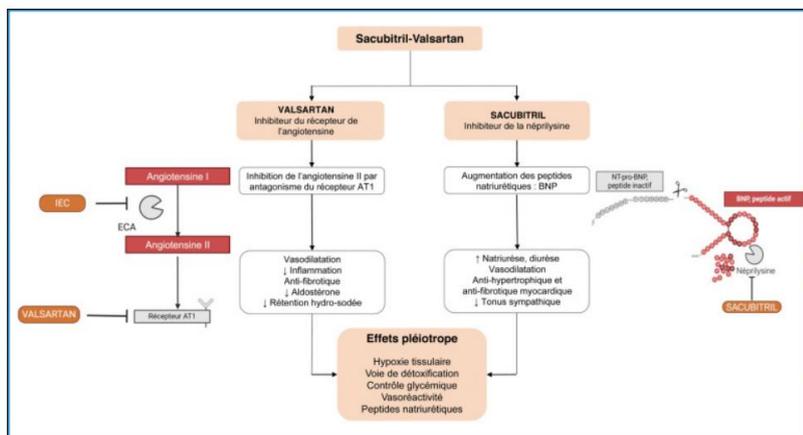
## I. LES « NOUVEAUX » TRAITEMENTS DE L'IC

### A. Inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine (ARNI)

Le sacubitril/valsartan, commercialisé sous le nom d'ENTRESTO<sup>®</sup>, est une association thérapeutique combinant deux principes actifs : le sacubitril, un inhibiteur de la néprilysine, et le valsartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II).

La néprilysine est une endopeptidase neutre responsable de la dégradation de divers peptides vasoactifs, notamment les peptides natriurétiques comme l'ANP et le BNP. En inhibant la néprilysine, le sacubitril augmente les concentrations plasmatiques de ces peptides, renforçant ainsi leurs effets bénéfiques, telles que la vasodilatation systémique, l'augmentation de la natriurèse et de la diurèse [28]. Cette inhibition potentialise d'autres peptides vasoactifs comme la bradykinine et l'adrénomédulline, renforçant ainsi leurs effets anti-inflammatoires, antifibrotiques et antiprolifératifs sur le myocarde et le système vasculaire. Ces effets pléiotropes contribuent à limiter le remodelage ventriculaire pathologique, à améliorer la compliance myocardique et à réduire le stress oxydatif [29,30]. Enfin, son rôle dans le contrôle glycémique s'est aussi avéré via l'augmentation des taux de GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*), une incrétine impliquée dans la stimulation de la sécrétion d'insuline et l'inhibition de la libération de glucagon [29]. Parallèlement, le valsartan, antagoniste sélectif des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, inhibe la vasoconstriction médiée par ce système ainsi que la stimulation de la sécrétion d'aldostérone, limitant ainsi la rétention hydrosodée et le remodelage ventriculaire délétère. L'association de ces deux molécules permet une régulation synergique des systèmes neuro-hormonaux impliqués dans l'IC, en renforçant les effets bénéfiques des peptides natriurétiques tout en inhibant les conséquences néfastes de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) [28]. Cette double modulation entraîne une vasodilatation optimisée et une diminution des résistances vasculaires systémiques, permettant une réduction de la précharge et de la postcharge du VG [28]. Ces effets contribuent à l'amélioration de la FEVG et à la réduction des événements cardiovasculaires (CV) chez les patients insuffisants cardiaques. Les mécanismes d'actions du sacubitril/valsartan sont résumés sur la **Figure 2**.

Après administration orale, le sacubitril/valsartan est rapidement absorbé et dissocié en valsartan et en sacubitril. Le sacubitril est ensuite métabolisé en sacubitrilat (ou LBQ657), son métabolite actif, atteignant une concentration plasmatique maximale en environ 2 heures [31]. La biodisponibilité orale du sacubitril est d'environ 60 %, tandis que celle du valsartan est de 23 %. Les deux composés présentent une forte liaison aux protéines plasmatiques, à hauteur de 95 %. Le sacubitril est principalement métabolisé par les enzymes carboxylestérases 1b et 1c, avec une implication minimale des cytochromes P450, réduisant ainsi le risque d'interactions médicamenteuses liées à ces enzymes [31]. L'élimination du sacubitril et de ses métabolites se fait majoritairement par voie urinaire (60-65 %) et fécale (environ 40 %), avec des demi-vies respectives de 1,4 heure pour le sacubitril et de 11,5 heures pour le sacubitrilat [31].



**Figure 2** : Mécanismes d'actions de l'association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'un inhibiteur de la néprilysine : sacubitril-valsartan, d'après [24,25].

AT1 : récepteur 1 à l'angiotensine 1 ; BNP : brain natriuretic peptide ; SGLT-2 : inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2.

Son bénéfice dans le traitement de l'IC est démontré depuis la publication en 2014 de l'étude PARADIGM-HF [28]. Cette étude de phase III multicentrique et randomisée, a comparé l'efficacité de l'association sacubitril/valsartan à celle de l'énalapril chez 8 442 patients présentant une IC à FEr (FEVG  $\leq$  40%). Les patients ont été suivis durant une médiane de 27 mois, mais l'étude a dû être arrêtée prématurément en raison de résultats préliminaires positifs. En effet, l'analyse du critère principal (composite) montrait une nette supériorité du sacubitril/valsartan par rapport à l'énalapril avec une diminution des hospitalisations pour IC aiguë (-21%), de la mortalité cardiovasculaire (-20%) et de la mortalité toutes causes confondues (-16%) [28]. Les avantages supplémentaires du sacubitril/valsartan comprennent une amélioration des symptômes et de la qualité de vie [28], une réduction de l'incidence du diabète nécessitant un traitement à l'insuline [32,33] et une réduction de la baisse du débit de filtration glomérulaire [34], ainsi qu'un taux réduit d'hyperkaliémie [35]. De plus, son utilisation réduit le besoin en diurétiques de l'anse [36]. En revanche, il n'a pas été montré de bénéfice dans l'IC-FEp ( $\geq$  45%) comparé au Valsartan seul [37]. Une grande étude multicentrique, prospective, randomisée, double aveugle (essai PARAGON-HF, 4 796 patients) n'a en effet montré aucune différence significative en terme d'hospitalisations pour IC et de décès CV [37].

Ces résultats ont conduit l'ESC à intégrer en 2021 les ARNI dans ses recommandations pour la prise en charge de l'IC [1]. Selon ces lignes directrices, le sacubitril/valsartan est recommandé en remplacement d'un IEC ou d'un ARA-II chez les patients symptomatiques atteints d'une IC-FEr malgré un traitement optimal, afin d'améliorer les résultats cliniques (classe IIb, niveau B) [1]. Son initiation chez les patients naïf d'IEC (c'est-à-dire *de novo*) atteints d'ICFER peut aussi être envisagée [1]. En effet, deux études ont examiné l'utilisation d'ARNI chez des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque aiguë (1881 patients au total), dont certains n'avaient jamais été traités auparavant par IEC [38,39]. L'initiation dans ce contexte semblait sûre et permettait une réduction des décès CV ultérieurs ou des hospitalisations pour IC de 42 % par rapport à l'énalapril. Enfin, un bénéfice métabolique additionnel, notamment chez les patients insuffisants cardiaques diabétiques ou prédiabétiques pourrait être conféré au sacubitril [40].

Concernant la tolérance, il a été noté un risque accru d'augmentation des cas d'angio-œdèmes ou œdèmes de Quincke [28]. Même si ce risque n'apparaissait pas de manière significative, une période de sevrage d'au moins 36 heures après le traitement par IEC est nécessaire et l'association IEC/ARNI est contre indiquée [1,31]. De même, il a été postulé que l'inhibition de néprilysine par sacubitril/valsartan pouvait faciliter l'accumulation cérébrale de  $\beta$ -amyloïdes et ainsi augmenter le risque de démence de type Maladie d'Alzheimer [41]. Ces doutes ne semblent pour autant non avérés. Une récente étude prospective randomisée en double aveugle (étude PERSPECTIVE) a évalué le changement de la fonction cognitive (évaluée par le CogState) chez 592 patients insuffisants

cardiaques symptomatiques à FEp (> 40%) [42]. Les résultats montraient l'absence d'effet délétère sur la fonction cognitive 3 ans après l'initiation du traitement, avec une quantité de dépôts cérébraux de  $\beta$ -amyloïdes, mesurée par le TEP scan, moindre chez les patients traités par sacubitril/valsartan.

En revanche, il a été associé à un risque accru d'hypotension artérielle par rapport aux patients traités par IEC [28,40], pouvant s'avérer délétères pour la prise en charge anesthésique avec nécessité d'augmenter les besoins en vasopresseurs. Pour autant, il n'existe à ce jour aucune donnée sur les effets périopératoires des ARNI et aucune recommandation n'a pu être émise par l'ESC ou l'ACC [22,23]. Ainsi, par analogie avec les ARA-2 et du fait de risque majoré d'hypotension via la présence de deux vasodilatateurs, la préconisation actuelle est d'arrêter le traitement le matin de la chirurgie (*congrès SFAR 2023*) [26,43]. L'étude STOP-or-NOT [44] (cf. chapitre IEC/ARA II) a inclut des patients sous sacubitril/valsartan et une analyse secondaire devrait permettre d'améliorer nos connaissances sur la gestion périopératoire de ce traitement. Enfin, une étude rétrospective concernant les patients sous ARNI hospitalisés en réanimation devrait également apporter quelques éclaircissements concernant les risques associés à la poursuite du traitement lors des situations à risque.

## B. Inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT-2)

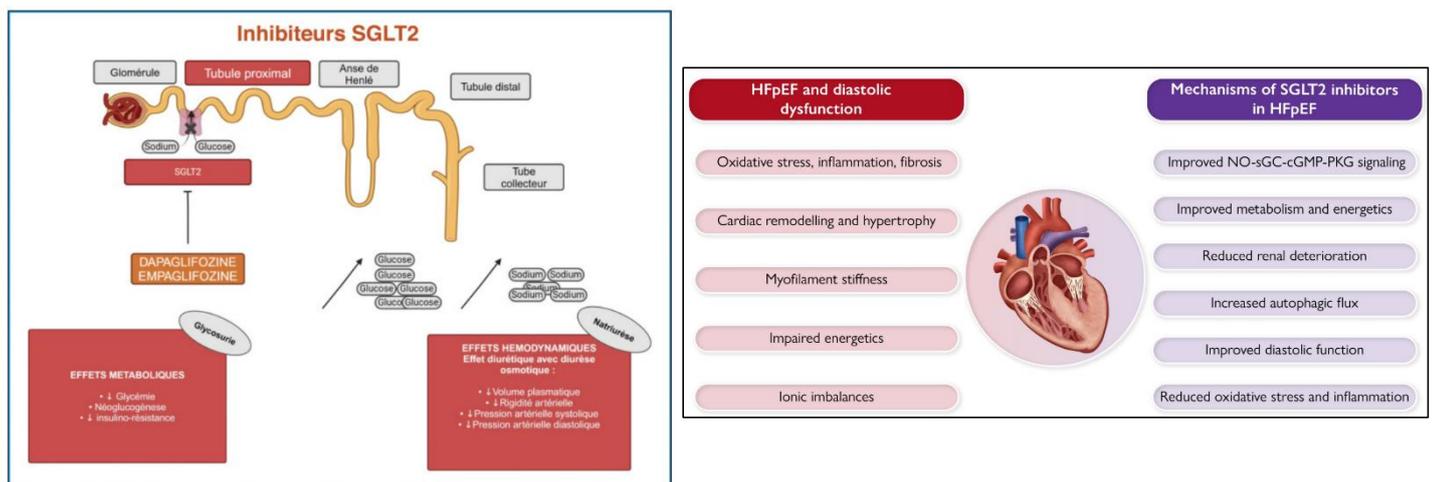
Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT-2), également appelés gliflozines, ont été initialement développés pour le traitement du diabète de type 2 (DT2). La dapagliflozine (FORGIXA®) et l'empagliflozine (JARDIANCE®) sont commercialisées en France depuis 2023 en monothérapie ou en association avec la metformine pour la dapagliflozine (XIGDUO®).

Leur mécanisme d'action repose sur l'inhibition du SGLT-2, une protéine située au niveau du tubule proximal rénal, responsable de la réabsorption d'environ 90 % du glucose filtré par les reins [45]. Le blocage de cette protéine induit une augmentation dose-dépendante de la glycosurie, de la natriurèse ainsi qu'une diurèse osmotique [45,46]. La glycosurie induite permet une baisse de la glycémie, indépendamment de l'insuline, pouvant se traduire selon les études par une baisse de 0,5 à 1% de l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Il est associée une perte calorique, une néoglucogénèse, une diminution de l'insulino-résistance, ainsi qu'une perte de poids d'environ 2 à 3 kg en moyenne [47–50]. A souligner, cette dernière semble liée à la glycosurie, à un effet uricosurique avec réduction des taux sériques d'acide urique et à l'induction bilan calorique négatif [14]. Cet état de « famine » entraînerait des adaptations telles que l'augmentation des taux d'érythropoïétine (EPO) et de la cétogénèse [46]. Les iSGLT2 sont souvent utilisés en deuxième intention dans le DT2, si l'HbA1c n'est pas contrôlée sous monothérapie (metformine) [51,52].

Au-delà de leur effet hypoglycémiant, les inhibiteurs du SGLT2 ont démontré des effets cardioprotecteurs, néphroprotecteurs voire neuroprotecteurs (non détaillés ici) [53–56]. Ces mécanismes ont été rapportée dans plusieurs revues de la littérature [46,57], dont une récente publiée en 2023 [58], et sont résumés dans les **Figures 3 et 4**. D'abord, de par leur action natriurétique (inhibition de la réabsorption du sodium), les iSGLT-2 ont un effet diurétique avec une diurèse osmotique [59]. Celle-ci entraîne une réduction du volume plasmatique améliorant la pré charge cardiaque [59], une amélioration de la fonction vasculaire par diminution de la rigidité artérielle et par vasodilatation [60], et une réduction de la pression artérielle systolique (-4 à 6mmHg en moyenne) et diastolique (-1 à 2 mmHg) permettant une baisse de la post charge cardiaque [61]. De plus, en augmentant l'excrétion de glucose, ils modulent le métabolisme énergétique cardiaque en favorisant une utilisation accrue des acides gras (lipolyse) et des corps cétoniques (cétogénèse), sources d'énergie plus efficaces pour le myocarde que le glucose, car nécessitant moins d'ATP [62]. Enfin, parmi d'autres mécanismes, il a également été évoqué une inhibition directe de l'échangeur Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> (NHE 1) dans le myocarde, réduisant la charge en sodium et en calcium intra cellulaire et offrant ainsi une cardioprotection [63]. Une action anti fibrotique a également été démontrée, avec une diminution de l'activation des fibroblastes par le TGF- $\beta$ 1, et il a été observé une réduction de l'expression de marqueurs pro-fibrotiques (collagène de type I, actine des muscles lisses, le facteur de croissance du tissu conjonctif...) [64]. De même, les gliflozines ont été associés à une réduction du tissu adipeux

épicaudique [65] et à une modulation des adipokines pro- et anti-inflammatoires [66], limitant ainsi le dépôt de graisse épicaudique et périvasculaire impliqué dans la fibrose myocaudique. Enfin, ils sont connus pour diminuer le stress oxydatif et l'inflammation en réduisant les taux de facteurs pro-inflammatoires circulants (IL-6, CRP) et les marqueurs du stress oxydatif [45,67].

Après administration orale, ils sont rapidement absorbés, atteignant leur concentration plasmatique maximale en 1 à 2 heures [68,69]. Leur biodisponibilité varie selon la molécule, environ 78% pour la dapagliflozine, et ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques (> 85%). Leur métabolisme repose principalement sur la glucuronidation et leur élimination se fait majoritairement par voie urinaire sous forme de métabolites inactifs, avec une demi-vie terminale d'environ 12,9 heures pour la dapagliflozine et 13,2 heures pour l'empagliflozine [68,69]. Ces propriétés permettent une administration unique, facilitant ainsi l'observance thérapeutique.



**Figure 3 et 4** : Mécanisme d'action des inhibiteurs SGLT-2, d'après [26, 53].  
cGMP, cyclic guanosine monophosphate; NO, nitric oxide; PKG, protein kinase G; sGC, soluble guanylate cyclase.

C'est au cours des études réalisées dans le cadre du traitement pour le diabète, que les effets des iSGLT-2 sur la morbi-mortalité d'origine cardiovasculaire ont été mis en évidence. Les principales études ont été l'étude EMPA-REG (2015) et l'étude DECLARE (2019). La première a comparé l'empagliflozine versus placebo chez 7 020 patients diabétiques de type 2 [70]. Les résultats ont montré une réduction significative des décès cardiovasculaires et des hospitalisations pour IC, ainsi qu'une baisse de la mortalité toutes causes, réduite de 8,3% à 5,7%. La seconde étude, randomisée versus placebo, a été réalisée avec la dapagliflozine chez 17 160 patients diabétiques à haut risque CV [71]. Si le critère principal d'évaluation composite (*major adverse cardiac events* [MACE]) n'a pas été significativement réduit dans le groupe traité par la dapagliflozine, une réduction des hospitalisations pour IC a été observée (2,5 versus 3,3%) ainsi qu'une réduction majeure de l'incidence de l'aggravation de la fonction rénale. C'est la raison pour laquelle, les iSGLT-2 sont indiqués en première intention chez les patients diabétiques atteints de maladie athéromateuse avérée, d'IC ou de maladie rénale chronique, en association avec la Metformine (grade A) [51,52].

Les iSGLT-2 ont ensuite été étudiés chez les patients IC où il a été montré une efficacité clinique notable dans le traitement de l'IC, et ce, indépendamment de la présence d'un DT2. Les premières études de phase III, randomisées et contrôlées, ont comparé au placebo la dapagliflozine (étude DAPA-HF [13], 4744 patients) et l'empagliflozine (EMPEROR-reduced [14], 3730 patients) chez les patients avec une IC-fer (<= 40 %) malgré un traitement médical optimal. Les résultats montraient une réduction significative de respectivement 26% et 25% du critère principal composite, incluant les hospitalisations pour IC et la mortalité CV [13,14]. Il était également associé à une atténuation des symptômes de l'IC, une amélioration la fonction physique et une amélioration de la qualité de vie [72,73]. Ces bénéfices cliniques ont conduit à une évolution des recommandations internationales. Les lignes directrices de

l'ESC de 2021 préconisent désormais l'intégration des inhibiteurs du SGLT2 dans le traitement standard de l'IC-FCr, en complément d'un traitement par IEC/ARNI, bêtabloquant et ARM, quel que soit le statut diabétique (classe de recommandation I, niveau de preuve A) [1].

Plus récemment, deux essais randomisés contrôlés ont mis en évidence le bénéfice des iSGLT-2 chez les patients IC avec une FEVG  $\geq 40$  % (IC-FEmr et IC-FEp). Le premier essai publié en 2021 (étude EMPEROR-Preserved, 5 988 patients) a montré que l'utilisation de l'empagliflozine a permis une réduction significative du critère principal composite, incluant les hospitalisations pour IC et la mortalité cardiovasculaire, mais avec un effet principalement sur les hospitalisations (pas de réduction de la mortalité) [15]. Les mêmes résultats ont été observés avec le dapagliflozine dans l'étude DELIVER (6263 patients), publiée un an après [16]. A noter, les effets étaient indépendants du statut diabétique du patient. Une méta-analyse ultérieure, incluant les données de ces deux essais, a confirmé une réduction de 20% du critère composite principale (décès CV ou première hospitalisation pour IC) quelle que soit la plage de FEVG étudiée [74]. Le décès CV n'a pas été réduit de manière significative mais l'hospitalisation pour IC a été réduite de 26 %. Ces nouvelles données ont conduit l'ESC à réactualiser, 2 ans après la publication initiale, ses recommandations concernant les traitements de l'IC [2]. Les iSGLT-2 font désormais partie des traitements recommandés en première intention pour tous les patients insuffisants cardiaques quelle que soit leur FEVG (classe I, niveau A) [75].

Néanmoins, un certain nombre d'effets indésirables ont été rapportés dans les essais cliniques [76]. Les principaux ont été les épisodes d'hypoglycémies et d'hypovolémies avec un risque potentiel d'hypotension orthostatique, en lien avec la natriurèse et la glycosurie. L'association concomitante d'autres médicaments, notamment les antihypertenseurs, augmentent d'autant plus ce risque hypotensif. L'utilisation prolongée des iSGLT-2 favorisent le risque d'infection fongiques génito-urinaires, probablement en raison de concentrations accrues de glucose urinaire [77]. La gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale) reste l'infection la plus redoutée, mais elle est extrêmement rare. Néanmoins, l'incidence de l'ensemble de ces complications est restée faible dans les essais cliniques réalisés dans l'IC, et comparable à celle des groupes placebo [13–16]. Seules les infections génitales et urinaires (vulvovaginites et balanites) ont été augmentées, pouvant atteindre jusqu'à 17% des patients selon une récente méta-analyse (10 études, 23 852 patients) [78]. A noter enfin, une légère réduction du DFG après l'initiation du traitement est attendue et réversible [14].

L'évènement indésirable le plus redouté et le plus grave est l'acidocétose diabétique euglycémique (*euglycaemic diabetic keto-acidosis* ou EuDKA). Même si elle reste rare, cette acidose non hyperglycémique a principalement été rapportée chez les patients diabétiques [79]. Plusieurs facteurs précipitants ont été objectivés, dont les modifications des traitements antidiabétiques, les modifications alimentaires (régime cétogène) et les maladies intercurrentes (IDM, accident vasculaire cérébral, infection) [80]. D'autres facteurs induisant une réponse au stress, tels le jeûne prolongé, la déshydratation ou le stress chirurgical, semblent aussi favoriser son apparition par augmentation de la production de corps cétonique [81,82]. Or, les iSGLT-2 sont aussi responsables d'une augmentation des concentrations plasmatiques de cétones du fait d'un faible rapport insuline/glucagon (réduction des taux d'insuline circulantes par baisse de la glycémie non insulino-dépendante et augmentation de la sécrétion de glucagon par stimulation directe des cellules alpha du pancréas) [83]. De plus, ils prédisposent à un bilan hydrosodé négatif et peuvent aggraver l'état hypovolémique de l'acidocétose diabétique, et accentuer la cétogénèse [84]. Son incidence reste faible et estimée à environ 0,5 à 1,4 pour 1 000 années-patients DT2 et traités par iSGLT-2 [85,86]. Plusieurs *case-report* ont également montré que l'EuDKA pouvait survenir après une chirurgie non cardiaque chez les patients traités par iSGLT-2. Une revue systématique a relevé 42 cas sur les 33 publications étudiées, principalement liés à la canagliflozine (26 cas), non commercialisée en France [80]. Or, du fait de sa présentation atypique, l'incidence des EuDKA pourrait être sous-estimée, notamment dans le contexte périopératoire. En effet, malgré une présentation clinique classique d'acidocétose diabétique (nausées, vomissements, douleurs abdominales), ces signes restent aspécifiques en contexte postopératoire et rendent ainsi son diagnostic difficile. Elle se définit par une acidocétose (pH < 7.3) associée à une glycémie normale ou une hyperglycémie légère (11-14 mmol/L) [87]. L'absence d'hyperglycémie complique encore le

diagnostic. Elle est confirmée par des cétonémies capillaires augmentées (>0,6 mmol/L en période périopératoire de chirurgie majeure ou >1,5 mmol/L en dehors d'un contexte périopératoire) et une acidose métabolique à trou anionique augmenté. A noter, la cétonurie peut être absente en raison de la réabsorption des cétones par les reins ou par non détection des corps cétoniques par les bandelettes urinaires, notamment le  $\beta$ -hydroxybutyrate [82]. La prise en charge est en grande partie similaire à celle de l'acidose diabétique hyperglycémique [26] : la gliflozine doit être suspendue jusqu'à la résolution de l'acidocétose ou en cas de jeûne prolongé, l'administration d'un soluté glucosé doit être débutée immédiatement, et il est nécessaire de débiter une insulinothérapie IV en cas de cétonémie > 3 mmol/l et jusqu'à l'obtention d'une cétonémie < 0,6 mmol/L. Un remplissage vasculaire peut s'avérer nécessaire en cas d'hypovolémie associée.

En raison du risque d'EuDKA, il a été récemment émis des précautions quant à la gestion périopératoire des iSGLT-2. Un arrêt d'environ 5 demi-vies apparaît nécessaire pour permettre leur élimination plasmatique complète. La Food and Drug Administration (FDA) américaines et l'ESC recommandent donc d'interrompre le traitement par iSGLT-2 pendant au moins **3 jours avant** une intervention chirurgicale à risque intermédiaire ou majeur (classe IIa, niveau de preuve C) [22,88]. Ces précautions ont été reprises par l'ACC en 2024 sans préciser le risque chirurgical [23]. En effet, les situations à faible risque semblent aussi être pourvoyeuses d'EuDKA et des études récentes ont montré que même la coloscopie pouvait être associée à l'EuDKA, bien que cela n'ait pas été constaté pour l'endoscopie gastrique [89]. Il est intéressant de noter que cette complication n'est généralement pas observée chez les patients non diabétiques traités par SGLT2i. Ceci pourrait suggérer une poursuite du traitement pour ces patients [27], mais cette proposition n'a pour le moment pas été retenue par les diverses recommandations internationales [22,23,79]. Une surveillance étroite de la glycémie est justifiée en cas d'arrêt des iSGLT-2 car les conséquences précoces sur la glycémie sont encore inconnues. Leur reprise postopératoire ne doit être fait que lorsque le patient est cliniquement bien, tolère un régime alimentaire normal et est euvoémique. A noter enfin, un risque d'hypovolémie et d'hypotension périopératoire par diurèse osmotique est également possible en l'absence d'interruption du traitement avant une chirurgie.

### C. Agoniste de la guanylate cyclase

Le vericiguat (VERQUVO®) et le riociguat (ADEMPAS®), stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (GCs), améliorent la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO) et augmentent la formation de GMPc (guanosine monophosphate cyclique) [90]. Dans les conditions physiologiques, la molécule GMPc est un messager intracellulaire clé qui régule la contractilité cardiaque, le tonus vasculaire et le remodelage cardiaque [90,91]. Or, environ un quart des patients souffrant d'IC, ont de faibles niveaux de GMPc. Ce déficit en GMPc provoque un dysfonctionnement microcirculatoire systémique, coronaire et rénal, susceptible d'entraîner des lésions myocardiques progressives et une inflammation accrue [91]. Une stimulation *in vitro* de la GCs par le vericiguat a entraîné la production de GMPc et une vasorelaxation, indépendamment du NO [92]. Dans des contextes expérimentaux cliniques et non cliniques, le vericiguat a réduit la PA moyenne et la résistance vasculaire, et a augmenté la FC et le débit cardiaque [92,93]. Chez le patient IC (essai SOCRATES-REDUCED), il a permis de réduire les taux de NT-proBNP lorsqu'il était associé au traitement standard [94].

La biodisponibilité absolue du vericiguat est élevée (93 %) [90]. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (98 %), sans être affecté par l'insuffisance rénale ou hépatique. Il est principalement métabolisé par glucuronidation (UGT1A9 et UGT1A1), avec une élimination rénale et fécale équilibrée. Sa demi-vie est d'environ 20 h chez les sujets sains et 30 h en cas d'IC, avec une faible clairance [90].

Une seule étude (essai VICTORIA) randomisée, en double aveugle, a évalué l'efficacité et la sécurité du vericiguat, chez 5 050 patients présentant une FER et une IC chronique récemment décompensée [93]. Les résultats ont montré une réduction significative du critère de jugement

principal combiné, associant décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour cause d'IC, dans le groupe vericigat par rapport au groupe placebo [93]. Aucune réduction de la mortalité toutes causes confondues ou CV n'a été observée et l'impact sur la qualité de vie n'a pas été démontré. Les EI les plus fréquents retrouvés dans cet essai ont été l'hypotension artérielle (14,7%), l'IC, la pneumonie, l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et l'anémie [93]. Par conséquent, le vericigat peut être envisagé en complément du traitement standard de l'IC-FEr, afin de réduire le risque de mortalité CV et d'hospitalisations pour IC [1]. Il est actuellement recommandé par l'HAS dans le traitement de l'IC-FEr (FEVG  $\leq$  45%) stabilisée après une décompensation récente ayant nécessité un traitement IV et qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement [95].

Dans le contexte périopératoire, il n'existe actuellement aucune étude ou recommandation concernant la gestion du vericigat et son risque sur l'hypotension artérielle. De ce fait, les dernières guidelines de l'ESC sur la prise en charge cardiovasculaires des patients subissant une chirurgie non cardiaque (2022) stipulent que « des études sont nécessaires pour étudier l'impact du traitement de l'hypotension périopératoire sur les résultats postopératoires, l'utilisation de nouvelles classes de médicaments contre l'IC (inhibiteurs du SGLT2 et vericigat) » [22]. Il est proposé un arrêt le matin de l'intervention [26].

## II. LES ANTIDIABETIQUES UTILISES DANS LE CONTEXTE DE L'IC

### A. Agonistes des récepteurs GLP-1

Les agonistes du récepteur du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1) sont utilisés depuis 20 ans dans le traitement du DT2. Les principales molécules commercialisées en France sont le liraglutide (VICTOZA®), le dulaglutide (TRULICITY®) et le sémaglutide (OZEMPIC®). Ce sont des agonistes des hormones endogènes (GLP1 et GIP) de la famille des incrélines, sécrétées par la muqueuse intestinale en période postprandiale. Ils augmentent la production d'insuline et inhibent la sécrétion de glucagon par les cellules pancréatiques [96]. Ils permettent ainsi un meilleur contrôle glycémique, avec une diminution moyenne de l'HbA1c de 1% [97], sans pour autant augmenter le risque d'hypoglycémie [98]. De plus, il a été noté un impact bénéfique sur le bilan lipidique [99], même si les mécanismes ne sont pas encore totalement compris. Enfin, ils ralentissent également la vidange gastrique et induisent une sensation de satiété (action centrale) [96]. De par ces deux mécanismes, ils diminuent la prise calorique et permettent donc une perte pondérale [100,101]. Celle-ci est variable selon les individus, en moyenne entre -1,5 et 2,5 kg [101], mais semble plus marquée chez le patient obèse (-12,7 kg en moyenne) [102]. Leurs effets sur la perte de poids semblent être supérieurs aux iSGLT2, ce qui justifie leur indication chez les patients en surpoids ou obèses atteints de DT2 et avec une comorbidité cardiovasculaire [2,51].

En effet, car au-delà de ses effets métaboliques, il a été rapporté un impact significatif sur l'incidence des événements CV, en particulier chez les patients diabétiques [103]. Huit études randomisées et contrôlées par placebo ont examiné la sécurité et l'efficacité cardiovasculaire des agonistes GLP-1 chez les patients atteints de DT2 et à haut risque de pathologies cardiovasculaires. Ces essais, dont les études LEADER (liraglutide – 9340 patients), SUSTAIN 6 (sémaglutide – 3297 patients) et REWIND (dulaglutide – 9901 patients) [104–106], ont en effet montré une supériorité sur le critère composite principal (critère MACE), à savoir le risque de décès CV, d'IDM et d'accident vasculaire cérébral (AVC). Ces résultats ont été par la suite confirmés par une méta-analyse plus récente, incluant ces 8 essais (60 080 patients) et montrant une réduction du risque relatif [RRR] de 10 % dans le critère principal MACE, une RRR de 13 % dans la mortalité CV et une RRR de 12 % dans la mortalité toutes causes confondues [107]. Pour autant, le mode d'action expliquant ces effets n'est pas clair, mais pourrait être dû à des mécanismes anti-athérogènes (tels que des effets bénéfiques sur les facteurs de risque CV courants à savoir le poids et les profils lipidiques), des voies anti-inflammatoires et des

actions directes sur le myocarde et/ou l'endothélium vasculaire [108]. Ces dernières s'expliquent par la présence de récepteurs GLP-1 dans un certain nombre de tissus de l'organisme, dont le cœur et le tissu endothélial [109]. Des effets au niveau de la pression artérielle (PA) pourraient aussi expliquer ces résultats. Plusieurs mécanismes ont été proposés, dont la perte de poids et la libération de peptides natriurétiques responsable d'une vasodilatation, d'une natriurèse et d'une diurèse [110]. Cependant, les études n'ont montré qu'une réduction légère de la PA avec un bénéfice cliniquement peu pertinent [99]. Des études supplémentaires s'avèrent nécessaires. Enfin, de nombreuses données probantes ont démontré une réduction de l'albuminurie [104–106,111], laissant supposer un effet néphroprotecteur. Cependant, les preuves d'un bénéfice direct rénal font encore défaut.

Leurs effets sur l'IC semblent moins marqués. Dans une étude randomisée de 241 patients atteints d'IC-FER, diabétique ou non, le liraglutide n'a eu aucun effet sur la FEVG, mais a entraîné une augmentation de la fréquence cardiaque (FC) et des événements cardiaques graves [112]. De même, dans un autre essai mené chez 300 patients IC chroniques, l'utilisation du liraglutide n'a pas montré de bénéfice en terme de décès ou d'hospitalisation pour IC aigue [113]. L'ESC de 2021 ne recommande donc pas leur utilisation pour la prévention en cas d'IC chronique [1]. Or, de par ses effets sur la perte de poids, les études ont montré une réduction de la mortalité CV chez les patients en surpoids avec IC. En effet, dans une récente étude randomisée de 2023 ciblant les patients obèses (529 patients) avec IC-FEp, le sémaglutide permettait une perte de poids >10 % et une amélioration des symptômes liés à l'IC [114].

Enfin, plusieurs études se sont intéressées à l'administration périopératoire d'un agoniste GLP-1 en chirurgie cardiaque et non cardiaque, comme alternative à l'insuline dans la gestion périopératoire de l'hyperglycémie [115,116]. Prises ensemble, ces études ont montré que l'utilisation d'agonistes GLP-1 permettait d'épargner l'insuline et de réduire la glycémie [115–117]. Cependant, ces études n'étaient pas suffisamment puissantes pour démontrer une réduction des complications telles que l'hypoglycémie ou des événements indésirables tels que les nausées, les vomissements ou l'inhalation.

Concernant la pharmacocinétique, les agonistes des récepteurs GLP-1 sont généralement administrés par voie sous-cutanée en raison de leur faible biodisponibilité orale (< 1 %) [118]. Ils présentent une forte liaison aux protéines plasmatiques (> 99%), ce qui limite leur distribution tissulaire. Ils sont principalement métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, notamment le CYP3A4, et sont éliminés par voie rénale. La demi-vie plasmatique varie selon les molécules de 4-5 heures pour le dulaglutide à 1 semaine pour le sémaglutide, influençant ainsi la fréquence d'administration, qui peut être quotidienne ou hebdomadaire [118].

Les effets secondaires les plus fréquents sont représentés par les troubles digestifs légers à modérés, en particulier des nausées, des vomissements et des diarrhées, en lien avec des troubles de la motilité gastro-intestinale secondaire à un retard de la vidange gastrique [98,119]. Ces effets semblent être plus importants au cours des 12 premières semaines suivant le début du traitement et tendent à s'atténuer après 20 semaines de traitement [120]. Or, cette gastroparésie représente un risque potentiel en cas d'anesthésie générale (AG). En effet, malgré les exigences traditionnelles de jeûne préopératoire, plusieurs cas d'inhalations gastriques ont été récemment rapportés pendant une sédation ou une AG [117,121,122]. Une attention particulière vis-à-vis de ces traitements a donc été rapportée par la SFAR dans un communiqué publié en octobre 2023 [123]. Il était stipulé que compte tenu de leur longue (ou très longue) demi-vie, « l'arrêt des analogues GLP-1 en phase préopératoire devrait être de 3-5 jours voire 3-5 semaines selon le produit, mais au risque d'un déséquilibre glycémique ». Une évaluation risque-bénéfice, idéalement en partenariat avec le diabétologue, devait être envisagée [123]. Des précautions similaires publiées en 2023 par l'ASA (*American Society of Anesthesiologists*), ont suggéré de suspendre la dernière dose d'anti-GLP1 à action prolongée (soit une semaine avant) et de suspendre le jour de l'intervention en cas de prise quotidienne [124]. Cette suggestion était valable indépendamment de l'indication (DT2 ou perte de poids), de la dose ou du type d'intervention. Or, il n'existe à ce jour aucune certitude que, chez un patient donné, la vidange gastrique se normalisera et que l'arrêt de ces médicaments un jour ou une semaine avant l'intervention

améliore de manière prévisible la gastroparésie. En effet, une récente étude portant sur 404 patients subissant une fibroscopie gastrique n'a démontré aucune prévisibilité entre la durée d'arrêt d'un agoniste GLP-1 à action prolongée (sémaglutide) et l'incidence de la découverte d'un contenu gastrique à l'endoscopie [125]. Des données similaires ont été retrouvées dans une seconde étude prospective (124 patients) : l'arrêt des agonistes GLP-1 jusqu'à 7 jours avant l'intervention n'était pas associé à une diminution de la prévalence d'un contenu gastrique résiduel et près de la moitié des patients présentaient encore un volume gastrique accru [126]. Il a donc été suggéré qu'un retour à la fonction gastrique de base nécessiterait l'arrêt des médicaments pendant au moins cinq demi-vies avant la chirurgie, c'est-à-dire des jours à des semaines selon la demi-vie du médicament [123]. Or, cela prédisposerait le patient à plusieurs jours de dysrégulation glycémique avec les risques métaboliques périopératoires associés et une augmentation potentielle des événements cardiaques indésirables majeurs postopératoires. Enfin, plusieurs méthodes ont été proposées, telles l'augmentation de la durée du jeûne, l'administration préopératoire de prokinétiques, l'administration préopératoire d'antiacides ou d'antiémétiques [27,123]. Or, leur intérêt n'a pas été démontré dans la littérature et certaines ne sont pas dénuées d'effets secondaires.

C'est la raison pour laquelle l'approche optimale pour atténuer le risque d'inhalation périopératoire chez ces patients reste encore controversée et les données probantes sont insuffisantes pour proposer des recommandations définitives. Néanmoins, compte tenu du bénéfice-risque de l'arrêt des agonistes GLP-1 chez le patient diabétique, la SFAR, dans un récent article publiée en janvier 2025, est venue modifier ses lignes directrices antérieures [123,127] et recommande désormais de **maintenir l'anti-GLP1** à action prolongée (une fois par semaine) avant la chirurgie [27]. Cette même logique s'applique aux agents à action plus courte (demi-vie de 12 h, comme le liraglutide), car une interruption de traitement de 3 jours ne garantit pas un estomac vide [27]. En revanche, cette pratique suggérée pourrait ne pas s'appliquer aux patients obèses, chez qui l'arrêt du traitement pendant plusieurs jours/semaine pourrait avoir des conséquences limitées, ni aux patients subissant une coloscopie en raison du lavage intestinal [27]. Une nouvelle approche pluridisciplinaire a également été proposée par l'ASA en décembre 2024, en tenant compte de l'évaluation préopératoire des facteurs de risques de vidange gastrique retardée [128,129]. Ainsi, une phase d'escalade thérapeutique, une dose élevée et/ou hebdomadaire, la présence de symptômes gastro-intestinaux ou une autre affection médicale ou médicamenteuse pouvant suggérer une gastroparésie (diabète déséquilibré, maladie de parkinson, prise d'opioïdes, etc.), doivent être recherchées lors de la consultation d'anesthésie et doivent considérer le patient comme à risque d'inhalation. En l'absence de risque, le traitement par anti-GLP-1 peut être poursuivi. L'arrêt du traitement chez des patients à risque doit être mis en balance avec le risque chirurgical et médical d'induire une dysrégulation métabolique dangereuse, telle qu'une hyperglycémie. Si la décision de suspendre le traitement est indiquée (patient à haut risque), il est suggéré d'arrêter le traitement suivant les recommandations initiales de l'ASA (ci-dessus, [124]), même si la durée de suspension du traitement reste à ce jour inconnue. Quoiqu'il en soit, une évaluation clinique le jour de l'intervention s'impose en cherchant notamment des symptômes de gastroparésie. La réalisation d'une échographie gastrique préopératoire pourrait aussi permettre de clarifier la décision en détectant un estomac plein [126]. En cas de doute persistant, une induction en séquence rapide doit être envisagée [27,128]. Il convient également de rappeler que l'anesthésie loco-régionale (ALR), lorsqu'elle est possible, constitue une excellente alternative à l'AG, permettant de réduire le risque d'inhalation et présentant de nombreux avantages [130].

Enfin, suite à l'enquête nationale (2018-2023) présentée en juin 2024 par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de Limoges et Montpellier ([https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2022/06/PaSAuRA\\_avril-2024.pdf](https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2022/06/PaSAuRA_avril-2024.pdf)), d'autres préoccupations ont été soulevées concernant leur sécurité d'emploi. Les principales inquiétudes portent les événements gastro-intestinaux graves, dont la pancréatite aiguë et l'occlusion intestinale. Des cas d'idées suicidaires ont aussi été décrits et des risques d'effets indésirables à long terme très rares ont été rapportés, comme le risque de cancer de la thyroïde ou de cancer gastro-intestinaux. Les études et méta-analyses n'ont pour autant pas montré d'augmentation significative tant sur les risques pancréatiques (aigues ou

chroniques) [131,132] que sur le risque suicidaire [133]. De même, peu de cas d'effets indésirables graves liés à l'utilisation des agonistes GLP-1 ont été recensés en France. Néanmoins, ils font actuellement l'objet d'une surveillance renforcée par l'ANSM, en raison de l'accroissement de leur usage mais aussi dans les cas de mésusage (perte de poids à visée esthétique) [134].

## B. Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (IDPP-4) ont une action similaire aux agonistes GLP-1 en augmentant les niveaux des hormones incrétines actives (GLP-1 et GIP) [135]. Ils sont commercialisés en France en monothérapie, comme la sitagliptine (JANUVIA® ou XELEVIA®) ou le vildagliptine (EUCREAS® ou GALVUS®), ou en association, comme par exemple le JANUMET® (association sitagliptine et metformine).

Le mécanisme d'action est pour autant différent : en effet, l'activité du GLP-1 et du GIP est limitée par l'enzyme DPP-4, qui hydrolyse rapidement les hormones incrétines en produits inactifs. La sitagliptine empêche l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4 (inhibition puissante et hautement sélective), d'où une augmentation des concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP endogènes [135]. Elle améliore ainsi sécrétion d'insuline et diminue les taux de glucagon d'une manière glucose-dépendante, contrairement aux sulfamides hypoglycémiantes. Néanmoins, les IDPP-4 se caractérisent par un effet modeste sur la baisse d'HbA1c (-0.7%), un effet pondéral neutre et un faible risque de survenue d'hypoglycémie. C'est pourquoi ils sont indiqués chez le patient avec un DT2 en 2ème ligne ou 3ème ligne de traitement médicamenteux, lorsque la maladie est insuffisamment contrôlée par une monothérapie par la metformine ou par un sulfamides hypoglycémiantes (avis HAS 2023) [136].

De plus, leur sécurité cardiovasculaire est controversée et leur impact direct sur l'IC est modeste. La saxagliptine a significativement augmenté le risque d'hospitalisation pour IC [137]. L'alogliptine (non commercialisée en France) a été associée à une tendance non significative à l'augmentation des hospitalisations pour IC [138]. La sitagliptine et la linagliptine ont eu un effet neutre [139,140]. La vildagliptine a été associée à une augmentation des volumes du VG et à un nombre plus élevé de décès et d'événements CV dans un petit essai, chez des patients diabétiques et insuffisants cardiaques [141]. Dans l'ensemble, les effets rapportés par les essais et méta-analyses récentes sur la mortalité ou les événements CV étaient neutres [142-144] et donc, n'ont pas démontré d'intérêt clinique dans la prévention des événements CV chez les patients DT2. Leur indication n'est donc pas recommandée dans ce contexte [1,136].

Leurs principaux effets indésirables comportent des infections des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires [139,140], un risque accru de pancréatite aiguë ou cancer du pancréas [145], des réactions allergiques graves (comme l'angioedème), des douleurs articulaires sévères et invalidantes [146], et des troubles gastro-intestinaux légers comme des nausées et des diarrhées. Néanmoins, une littérature plus récente a réfuté la plupart de ces effets secondaires [147]. Une première méta-analyse (74 essais, 58 065 patients) n'a pas montré d'augmentation du risque d'infection par rapport au groupe témoin [148]. Une seconde a rapporté un risque de survenue de pancréatite (164 études, 130 255 patients) et de cancer du pancréas (157 études, 128 494 patients) comparable chez les patients traités par une gliptine par rapport au placebo [149]. En revanche, le risque de survenue de pemphigoïde bulleuse, rapportée par une récente méta-analyse (138 études, 121 175 patients), est tout de même avéré, même s'il reste rare [150].

Dans le contexte périopératoire, la SFAR recommande actuellement de poursuivre les inhibiteurs DPP-4 en cas de chirurgie ambulatoire et de ne pas donner le traitement le matin en cas de chirurgie mineure ou majeure [127]. Cependant, certaines études ont montré la sécurité de l'utilisation des IDPP-4 chez les patients en contexte périopératoire et les recommandations américaines sur la gestion de l'hyperglycémie préconisent de poursuivre le traitement le jour de la chirurgie [151,152].

### III. LES « ANCIENS » TRAITEMENTS DE L'IC

#### A. Diurétiques

Les diurétiques réduisent les symptômes de surcharge volumique (dyspnée, œdèmes), via l'excrétion urinaire de sodium et d'eau. Malgré l'absence d'essais randomisés de grande envergure ayant évalué les effets des diurétiques sur morbidité et la mortalité, une méta-analyse Cochrane publiée en 2002 (18 essais, 928 patients) a montré que, chez les patients atteints d'IC-FEr, les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques semblaient réduire le risque de décès et d'aggravation de l'IC par rapport à un placebo, et que, par rapport à un groupe témoin, les diurétiques amélioraient la capacité à l'effort [153]. Cependant, cette méta-analyse n'incluait que de petites études avec un suivi limité, montrant des réductions irréalistes des événements. De plus, cette analyse n'a pas été mise à jour en 2016 comme demandé par l'Institut Cochrane et a ensuite été retirée. Par conséquent, l'effet pronostique du traitement diurétique est encore inconnu [154].

Pour autant, ils sont recommandés (classe 1) pour lutter contre la congestion des patients avec IC [1] et font parmi les médicaments les plus prescrits dans ce contexte (jusqu'à près de 90% dans l'*Euro Heart failure survey*) [155]. L'objectif du traitement diurétique est d'atteindre et de maintenir l'euvolémie avec la dose la plus faible afin d'éviter les effets indésirables à long terme. Par conséquent, il est généralement conseillé d'utiliser la dose de diurétiques la plus faible possible et de l'ajuster aux besoins individuels [1]. Chez certains patients euvolémiques/hypovolémiques, leur utilisation peut même être réduite ou interrompue [154,156]. Les dernières recommandations de l'ESC (2023) [2] accentuent sur la nécessité d'une telle titration, avec l'utilisation en premier lieu des diurétiques de l'anse voire d'une bithérapie si les signes congestifs persistent, témoignant d'une résistance aux diurétiques [157]. Une éducation thérapeutique des patients peut aussi être envisagée [1].

Les effets indésirables des deux types de diurétiques sont similaires. Les plus fréquents sont les troubles hydroélectrolytiques, dont l'hypokaliémie en premier lieu. Leur utilisation à long terme peut entraîner une activation neurohormonale supplémentaire (activation du SRAA et du système sympathique) avec un risque de déclin accéléré de la fonction rénale et d'une hypotension symptomatique [154].

Dans le contexte périopératoire, la posologie des diurétiques prescrite dans le cadre de l'IC doit être ajustée suffisamment à l'avance afin d'optimiser l'équilibre hydrique et d'éviter la rétention hydrique ou la déshydratation [22]. La possibilité de troubles électrolytiques doit être envisagée chez tout patient recevant des diurétiques et doit être corrigée préalablement, au risque d'évènements cardiologiques indésirables. Cependant, les perturbations mineures ne doivent pas retarder une chirurgie aiguë [22]. Ils exposent aussi à la survenue d'une alcalose métabolique hypochlorémique ainsi qu'à une hypomagnésémie pouvant favoriser la survenue de torsades de pointes chez les patients sensibilisés (QT long, digitaliques, amiodarone...) [24]. C'est pourquoi, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'au jour de l'intervention [22], « de ne pas administrer les diurétiques le matin de l'intervention (accord fort) » (SFAR 2009) [24] et de reprendre le traitement dès que possible (postopératoire immédiat) [22,24]. Enfin, l'état volumique des patients insuffisants cardiaques doit être soigneusement surveillé et optimisé, en utilisant la forme injectable des diurétiques de l'anse (furosémide) pour réponse rapidement à une éventuelle surcharge volumique [24]. A noter cependant, des données rétrospectives suggèrent que la prescription intraopératoire de diurétiques peut augmenter le risque de lésion rénale aiguë (AKI) après une chirurgie non cardiaque, uniquement chez des patients peu enclins à utiliser des diurétiques [158].

## B. Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM)

Les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes stéroïdiens (ARM), comme la spironolactone (ALDACOTONE®) et l'éplérénone (INSPIRA®), réduisent la rétention hydrosodée, la réabsorption du sodium (natriurèse) et l'excrétion du potassium (dits « épargneurs potassiques »). Initialement développés et utilisés pour le traitement de l'hyperaldostéronisme primaire et de l'hypertension artérielle, ils sont actuellement recommandés dans le traitement de l'IC chronique [1].

Plusieurs mécanismes d'actions ont été proposés dont celui de réduire la fibrose myocardique [159]. Dans les études cliniques, les ARM ont permis de réduire la mortalité et le nombre d'hospitalisation pour IC chez les patients atteints d'IC-FEr, avec des résultats similaires chez les patients diabétiques ou non [160,161]. La spironolactone a également amélioré les symptômes congestifs et la capacité fonctionnelle [160]. Plus récemment, la finérénone (KERENDIA®), ARM non stéroïdien, a montré un bénéfice pour prévenir les événements CV (et d'insuffisance rénale) chez les patients présentant un DT2 et une maladie rénale chronique, et qui sont déjà sous IEC ou ARA II (essai FIDELIO-DKD) [162]. Il a aussi permis de réduire considérablement les risques de mortalité et d'événements cardiovasculaires chez ces mêmes patients (essai FIGARO-DKD) [163]. Néanmoins, la finérénone n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'IC chronique.

Le principal effet indésirable des antialdostérones est l'hyperkaliémie. Il s'y ajoute la possibilité de dégradation aiguë de la fonction rénale. Certains effets sont plus spécifiques de la spironolactone, tels que la possibilité de gynécomastie chez l'homme et/ou de tension mammaire et de dysménorrhée chez la femme, qui s'expliquent par une parenté structurale à la progestérone. L'éplérénone est plus spécifique du blocage de l'aldostérone et, par conséquent, provoque moins d'effets anti-androgènes.

Leur poursuite en période préopératoire doit suivre les mêmes règles que les autres diurétiques. La SFAR recommande ainsi de les poursuivre jusqu'au jour de l'intervention (« ne pas administrer [...] le matin ») [24] avec un contrôle préopératoire de la kaliémie. Or, faisant partie intégrante du traitement de l'IC-FEr, l'ACC dans ses récentes recommandations (2024) préconise sa poursuite le jour de l'intervention car « la poursuite du traitement médical de l'IC est raisonnable et susceptible d'être bénéfique pour la plupart des patients subissant une chirurgie non cardiaque » [23].

## C. Bêtabloquants

Les bêta-bloquants réduisent la consommation d'oxygène du myocarde en diminuant la force contractile (effet inotrope) et la FC (effet chronotrope). Ils sont également des antiarythmiques efficaces. De plus, certains  $\beta$ -bloquants, comme le métoprolol, agissent sur les réponses inflammatoires aiguës en inhibant l'hyperactivation des neutrophiles en situation d'urgence [164].

Son intérêt chez les patients atteints d'IC-FEr sévère (< 40%) a largement été démontré avec une réduction significative de la morbidité et de la mortalité toutes causes confondues, en complément d'un traitement par IEC et diurétique (essais CIBIS-II, MERIT-HF, COPERNICUS, SENIORS) [165–168]. Ils améliorent également les symptômes [169]. Des conclusions similaires ont été observées chez les patients avec une FE<sub>mr</sub>, même s'il n'existe pas d'essais spécifiques dans cette population. Ces données proviennent notamment d'une méta-analyse (11 essais, 14 262 patients) [170]. Cette dernière incluait l'essai SENIORS où le nébivolol a réduit le critère d'évaluation principal composite de mortalité toutes causes confondues ou d'hospitalisations pour IC chez des patients de plus de 70 ans, quelle que soit leur FE<sub>VG</sub> [168]. Les  $\beta$ -bloquants doivent être initiés chez les patients cliniquement stables et euvoémiques, à faible dose et augmentés progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée. Ils peuvent être débutés en même temps que les IEC dès que le diagnostic d'IC-FEr symptomatique est établi [1].

Dans le contexte périopératoire, il est établi de façon consensuelle par les différentes sociétés savantes (SFAR, ESC, ACC) de poursuivre les bêtabloquants tout au long de la période périopératoire

afin de réduire l'incidence des complications cardiovasculaires graves postopératoires [22–25]. Celui-ci doit être administré le matin de l'intervention avec la prémédication et repris le plus rapidement possible [24]. En effet, un traitement chronique par bêtabloquant entraîne un phénomène de *up-regulation* des récepteurs béta-adrénrgiques, c'est-à-dire une augmentation du nombre de récepteurs exprimés à la surface des cardiomyocytes [171]. En cas d'arrêt brutal du traitement, la réponse à la stimulation endogène des catécholamines est intense et génère tachycardie et hypertension artérielle pouvant conduire à une inadéquation entre les besoins et les apports en oxygène au niveau myocardique (ischémie myocardique) ou des arythmies [24,171]. Ce syndrome de sevrage (effet rebond) augmente le risque d'événements CV majeurs et une augmentation de la mortalité après l'arrêt préopératoire du traitement a été rapportée dans plusieurs études observationnelles [172–174]. De plus, un traitement chronique par bêtabloquant est bien toléré au niveau hémodynamique lors de la période périopératoire (grade C), l'intensité du traitement étant généralement insuffisante pour s'opposer à l'adaptation myocardique en cas de stress [24].

En revanche, la question de l'initiation préopératoire des bêtabloquants a fait l'objet d'une intense controverse. L'étude randomisée la plus vaste et la plus récente sur le sujet est l'essai POISE-1 [175] où du métoprolol était initié chez 8 351 patients natifs de  $\beta$ -bloquants dans les 4 heures avant la chirurgie et maintenu pendant 30 jours. Les résultats ont montré une réduction des événements CV majeurs (IDM, arrêt cardiaque, décès CV), mais une augmentation significative d'hypotensions, de bradycardies, d'AVC et des décès de toutes causes [175]. La dose élevée et prolongée de métoprolol pourrait avoir joué un rôle dans les événements indésirables observés lors du suivi. De même, selon une méta-analyse incluant 21 études (14 967 patients), les  $\beta$ -bloquants pourraient réduire le risque de fibrillation auriculaire postopératoire (FAPO) après la chirurgie non cardiaque, mais au prix d'un risque accru de bradycardie, d'hypotension et d'AVC [176]. Néanmoins, certaines grandes études observationnelles semblent trouver un bénéfice à l'initiation de ce traitement avant une chirurgie non cardiaque chez les patients présentant des profils de risque CV élevés ou subissant des interventions chirurgicales à haut risque (y compris des interventions vasculaires) [177,178]. Ces données ont été reprises par les RFE de la SFAR en 2011 sur la prise en charge du coronarien opéré en chirurgie non cardiaque, qui recommandait de débiter un traitement par bêtabloquant « chez les patients stratifiés à risque CV élevé ou intermédiaire » [score de Lee  $\geq 2$ ] et « opéré d'une chirurgie à haut risque » (GRADE 2+, Accord fort) [25]. Le choix de l'aténolol ou du bisoprolol semble être à envisager en première intention [179,180], en débutant le traitement au moins 1 semaine avant la chirurgie [23,25,181]. Plus récemment, une revue de la Cochrane publiée en 2019 (83 essais, 14 967 patients) est venue conforter ces données [182] : bien que les  $\beta$ -bloquants n'aient eu que peu ou pas d'effet sur la mortalité à 30 jours et sur le nombre d'AVC ou d'arythmies ventriculaires, ils pourraient réduire la FAPO et les IDM (certitude faible). Cependant, ils pourraient aussi augmenter la bradycardie et probablement l'hypotension peropératoire (certitude faible à modérée) [182]. C'est pourquoi, la stratégie proposée par la SFAR reste valable dans les recommandations de l'ESC en 2022 (classe IIb) [22] puis de l'ACC en 2024 [23]. En revanche, l'introduction d'un bêtabloquant en dehors de ces situations, c'est-à-dire avec un score de Lee  $< 2$ , n'est pas recommandée (grade III) [22]. Pour autant, des données supplémentaires issues d'essais cliniques de grande envergure contrôlés par placebo pourraient permettre de renforcer la certitude de ces résultats.

Après l'intervention, si les données hémodynamiques le permettent, le traitement bêtabloquant doit être repris rapidement par voie orale, si elle est disponible, à la posologie habituelle. S'il existe un iléus postopératoire, des NVPO importantes ou en cas d'instabilité hémodynamique, la voie IV doit être utilisée en relais. En effet, la résorption par voie digestive des  $\beta$ -bloquants après une chirurgie majeure est aléatoire. Dans un travail réalisé en chirurgie viscérale lourde, les concentrations plasmatiques postopératoires d'aténolol étaient réduites de moitié lorsque la molécule était administrée par voie nasogastrique [183]. Dans cette optique, les  $\beta$ -bloquants injectables modernes, comme l'esmolol (BREVIBLOC®) ou le landiolol (RAPIBLOC®, moins hypotensif), semblent particulièrement intéressants car ils présentent l'avantage théorique d'un effet très rapide et d'une demi-vie courte (effet *on/off*) [171]. Le problème d'une telle stratégie est la nécessité d'une surveillance en USC, ce qui en limite le champ d'application et pose la question cruciale de l'orientation

postopératoire préférentielle des patients chirurgicaux à risque cardiaque [171]. Enfin, en cas de tachycardie postopératoire, il convient d'abord de traiter la cause sous-jacente (hypovolémie, douleur, hémorragie ou infection) plutôt que de simplement augmenter la dose de  $\beta$ -bloquants [22]. L'introduction d'un  $\beta$ -bloquant peut être indiquée en cas de FAPO, par voie IV en cas de FAPO symptomatique non grave ou par voie PO en cas de FAPO rapide ( $> 110$  bpm) asymptomatique (ESC 2020) [184].

#### D. Inhibiteurs sélectifs du système rénine-angiotensine-aldostérone (ISRAA) : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-2)

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est hyperactivé dans l'IC. Il va entraîner une vasoconstriction par le biais de l'angiotensine 2 et une rétention hydrosodée par l'intermédiaire de l'aldostérone [185]. En bloquant la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, l'administration d'IEC entraîne une diminution des résistances vasculaires périphériques et une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Ces effets induisent une vasodilatation, diminuent la rétention hydrosodée et réduisent la post-charge cardiaque. Ils limitent aussi, via un effet protecteur sur l'endothélium, le remodelage vasculaire et cardiaque associé à l'HTA, l'IC et l'ischémie myocardique [186]. L'ensemble de ces phénomènes contribue à améliorer la fonction ventriculaire gauche, réduire l'hypertrophie ventriculaire et diminuer la consommation myocardique en O<sub>2</sub> [185]. L'hypotension consécutive ne s'accompagne ni d'une augmentation de la FC ni du tonus sympathique permettant le maintien du débit cardiaque et limitant les hypotensions orthostatiques [187]. Ils augmentent également les taux de bradykinines, stimulant la synthèse des prostaglandines et la libération de NO [188], renforçant ainsi leur effet vasodilatateur. A noter enfin, ils ont aussi un effet antihypertrophique glomérulaire et protecteur rénal [189]. De leur côté, les ARA II (ou sartans) bloquent directement les récepteurs AT1 de l'angiotensine II, inhibant ses effets vasoconstricteurs et la sécrétion d'aldostérone [185]. Ils favorisent ainsi les effets hypotensifs et empêchent les effets pro-fibrotiques. Contrairement aux IEC, les ARA II n'affectent pas les niveaux de bradykinines, ce qui leur confère une meilleure tolérance, notamment en réduisant le risque de toux sèche [190]. Les autres effets indésirables connus sont l'insuffisance rénale aiguë, l'hyperkaliémie (conséquence directe de l'inhibition de l'effet de l'angiotensine II sur la sécrétion surrénalienne d'aldostérone) et l'hypotension orthostatique [185]. Enfin, les angioœdèmes non histaminiques (sans urticaire associée) ou bradykiniques sont des effets secondaires rares mais bien connus des ISRAA. Leur incidence semble plus importante avec les IEC qu'avec les ARA II [191].

Les IEC ont été la première classe de médicaments à réduire la mortalité et la morbidité chez les patients atteints d'IC-FC. La première étude clinique (datant de 1987) qui ait démontré ce bénéfice clinique est l'étude CONSENSUS [192]. L'ajout d'énalapril au traitement conventionnel chez des patients âgés (en moyenne 71 ans) avec une IC et une FEVG inférieure à 30%, avait réduit la mortalité versus placebo de 40% à six mois et de 31% à 12 mois. Le suivi à dix ans des patients de cette étude avait montré que le bénéfice de l'énalapril, bien confirmé à six mois, se maintenait pendant au moins quatre ans [192]. Plusieurs essais sont ensuite venus confirmer ces résultats (SOLVD-T, SOLVD-P, VHeFT II) [193–195]. Ce bénéfice a également été retrouvé avec d'autres IEC, notamment chez les patients IC asymptomatiques (essais SAVE avec le captopril, AIRE avec le ramipril, TRACE avec le trandolapril) [196–198]. Deux méta-analyses sont venues renforcer l'ensemble de ces résultats en montrant clairement une réduction de la mortalité, du nombre d'hospitalisation pour IC et une amélioration des symptômes, de la tolérance à l'exercice, et de la qualité de vie [199,200]. Ces mêmes conclusions ont également pu être démontrées avec les ARA II dans de grands essais cliniques (ELITE avec le losartan, RESOLVD avec le candésartan, Val-HeFT avec le valsartan, puis CHARM avec le candésartan) [201–205]. L'efficacité sur la mortalité et le risque d'hospitalisation pour IC apparaissent relativement superposables à celle mise en évidence avec les IEC, sans argument en

faveur d'une supériorité des ARA II par rapport aux IEC, même si la littérature comparant directement ces deux classes est relativement pauvre. En revanche, ils n'ont pas démontré de réduction convaincante sur la mortalité et sur la morbidité chez les patients atteints d'IC-FEp (études PEP-CHF (périndopril), CHARM-Preserved (candésartan), I-PRESERVE (irbésartan)) [206–208]. Les hospitalisations pour IC avaient été réduites par le candésartan mais les résultats sur les critères d'évaluations principaux étaient neutres.

Au vu de l'ensemble de ces données, les recommandations tant européennes (ESC 2021) qu'américaines (ACCF/ACC 2024) considèrent que les IEC et les ARA-II sont à privilégier dans le traitement de première intention de l'IC-FEp, en association aux bêtabloquants [1,23]. L'association d'un IEC et d'un ARA2 doit être réservée aux patients en IC-FEp symptomatique recevant des bêtabloquants et intolérants aux inhibiteurs des récepteurs de l'aldostérone (ARM). Il n'existe en revanche pas de recommandations en faveur d'une utilisation de ces traitements dans l'IC-FEp, même si la grande majorité des patients atteints d'IC-FEp souffrant d'hypertension et/ou de coronaropathie sous-jacentes, sont déjà traités par IEC/ARA II (86%) [37].

Les données sur l'utilisation périopératoire des ISRAA ne sont pas concluantes et sujettes à débat en raison des risques associés. D'anciennes études observationnelles et de petits essais randomisés ont montré que la poursuite des ISRAA avant une chirurgie majeure non cardiaque augmentait le risque d'hypotension peropératoire, avec une utilisation plus fréquente de vasopresseurs et d'inotropes [209,210]. En effet, au cours d'une AG, la diminution de l'activité du système sympathique est classiquement compensée par la mise en jeu du système vasopressinergique et du SRAA afin de maintenir la PA. Chez le patient traité de façon chronique par les ISRAA, le système vasopressinergique ne peut à lui seul corriger la baisse du retour veineux, expliquant ainsi la fréquence élevée des hypotensions artérielles observées. A noter, les effets hypotenseurs des ARA II sous AG semblent plus marqués que ceux des IEC [211]. Or, il est aujourd'hui avéré que l'hypotension périopératoire est associée aux risques d'IDM, d'AVC et de décès [212–214]. Afin de limiter ce risque d'hypotension, la SFAR préconise « d'interrompre les inhibiteurs du SRAA au moins 12 heures avant une intervention lorsque ceux-ci constituent un traitement de fond de l'hypertension artérielle » (accord fort) [24,25]. Les études ont en effet montré que l'arrêt des ISRAA le matin de la chirurgie réduisait les épisodes d'hypotension peropératoire et améliorait la réactivité à l'éphédrine et à la phényléphrine [209]. Ces données ont été renforcées par des études plus récentes où l'arrêt de ces médicaments dans les 24 heures précédant la chirurgie était associé à un risque réduit d'hypotension intraopératoire et à une réduction du risque composite de mortalité toutes causes, d'AVC et d'IDM [215,216]. Ce risque apparaît cependant moins marqué si le traitement est administré pour une IC. Il est donc « recommandé de maintenir les IEC ou les ARA2 dans la période périopératoire, lorsque ceux-ci sont prescrits dans le cadre d'une insuffisance cardiaque (GRADE 1+ Accord fort) » [24,25]. Or, la littérature récente tend à élargir ces indications à l'ensemble des patients, car le risque à poursuivre le traitement le jour de l'intervention ne semble au final pas aussi important que dans les études précédentes. Ces dernières semblent en effet sujettes à la présence de facteurs de confusion non mesurés, sources de biais majeur. Ainsi, une récente méta-analyse (9 études, 6022 patients) a montré que l'interruption des IEC/ARA II le matin de la chirurgie n'augmentait pas la mortalité ou les événements cardiovasculaires majeurs, et ce quelle que soit l'indication du traitement (HTA, IC) [217]. Une seconde méta-analyse (13 études), est venue conforter ces résultats [218]. Ces 2 revues confirmaient cependant que la poursuite du traitement était associée à une incidence plus élevée d'hypotensions peropératoires [217,218]. C'est la raison pour laquelle, les dernières recommandations de l'ESC (2022) sont venues légèrement modifier les positions pris par la SFAR, préconisant le maintien du traitement par ISRAA chez les patients IC mais un arrêt pour les autres patients uniquement en cas de risque important d'hypotension peropératoire [22]. Les niveaux de recommandation et de preuve restent cependant faibles. Depuis lors, plusieurs études randomisées ont été publiées. Dans l'essai récent POISE-3, il a été comparé les effets d'une stratégie d'évitement de l'hypotension (arrêt des IEC la veille de l'intervention) à une stratégie d'évitement de l'hypertension (maintien de tous les traitements antihypertenseurs) sur les complications CV majeures après une chirurgie non cardiaque

[219]. Les résultats n'ont démontré aucune différence dans les événements CV majeurs (MINS, décès vasculaire, AVC ou arrêt cardiaque à 30 jours) parmi les 7490 patients inclus. A noter, 77,7% étaient traités de manière chronique avec des IEC ou des ARA II. Dans l'essai SPACE réalisé dans six centres au Royaume-Uni, 236 patients âgés de  $\geq 60$  ans subissant une chirurgie non cardiaque élective ont été assignés aléatoirement à l'arrêt des ISRAA avant la chirurgie (2 à 3 jours avant) ou à la poursuite des ISRAA [220]. Le critère principal était la lésion myocardique postopératoire (myocardial injury after non-cardiac surgery ou MINS) [12]. Les résultats ont montré que l'arrêt des ISRAA avant la chirurgie n'avait pas réduit les lésions myocardiques, mais a été associé à un risque accru d'hypertension aiguë après la chirurgie. Les données de ces 2 études ont été reprises par les dernières recommandations de l'ACC en 2024, qui préconisent un arrêt des ISRAA 24h avant la chirurgie uniquement pour les patients traités pour de l'HTA et devant subir une intervention chirurgicale non cardiaque majeure [23]. Enfin, l'essai STOP-or-NOT publiée en 2024 (essai contrôlé randomisé, multicentrique, mené dans 40 hôpitaux français), a comparé l'arrêt des ISRAA (dernière prise 3 jours avant la chirurgie) à leur maintien (jusqu'au jour de la chirurgie) pour évaluer la mortalité toutes causes confondues et les complications postopératoires après une chirurgie non cardiaque majeure [44]. La durée médiane de suivi était de 28 jours. Parmi les 2 222 patients inclus, 98% étaient traités pour HTA, 9% avaient une maladie rénale chronique, 8% étaient diabétiques et 6% souffraient d'IC. Les résultats de l'étude ont montré qu'il n'y avait pas de différence dans ce critère principal d'évaluation entre les groupes poursuivant ou interrompant le traitement, avec un taux de mortalité et de complications postopératoires majeures de 22% dans les deux groupes [44]. Il était cependant noté une incidence plus élevée d'hypotension peropératoire, dans le groupe ayant poursuivi le traitement (54% contre 41%), nécessitant l'administration de vasopresseurs. Avec cette étude, les recommandations actuelles pourraient être à nouveau révisées, en suggérant de maintenir les ISRAA en pré-opératoire de chirurgie non cardiaque quelle que soit l'indication initiale du traitement. Toutefois, les cliniciens pourraient personnaliser leur prise en charge, comme l'ont suggérées les dernières recommandations de l'ACC [23]. En effet, l'arrêt des ISRAA pourrait être approprié en cas de risque important d'hypotension peropératoire, tandis que la poursuite du traitement pourrait être préférable pour les patients à risque de décompensation de leur pathologie sous-jacente à l'arrêt de ces traitements ou pour des raisons pratiques [221]. Enfin, la meilleure stratégie pour prévenir et traiter ces épisodes d'hypotension devrait être davantage explorée, même si l'usage accru de vasopresseurs ces dernières années, notamment avec l'arrivée de la noradrénaline diluée, pourrait permettre d'en limiter les risques [222].

## IV. CONCLUSION

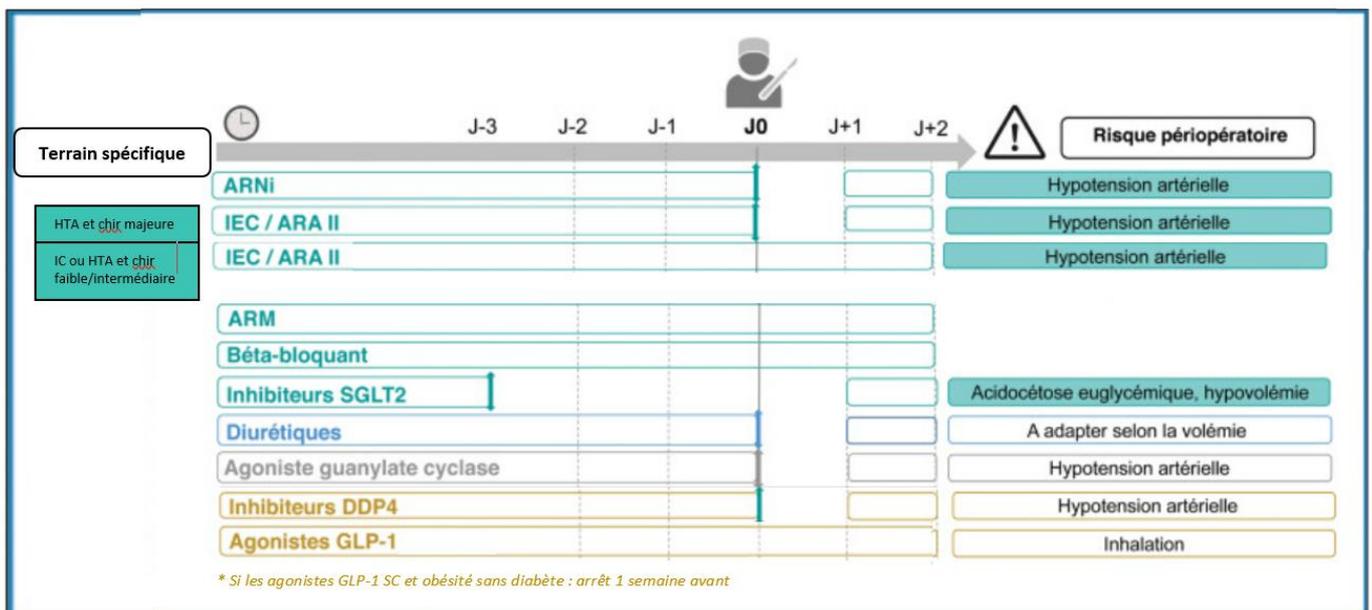
La gestion des traitements de l'IC en période périopératoire repose sur une approche équilibrée entre la prévention des complications CV et la réduction des effets secondaires liés aux traitements. Les IEC et ARA II jouent un rôle essentiel dans l'amélioration du pronostic des patients insuffisants cardiaques, mais leur potentiel effet hypotenseur justifie une évaluation rigoureuse avant une intervention. Leur maintien chez le patient IC est actuellement recommandé et les études récentes tendent à élargir cette règle à l'ensemble des patients traités par ISRAA. Les bêtabloquants, quant à eux, doivent être maintenus en raison du risque de rebond catécholaminergique, bien documenté, en cas d'arrêt brutal. Les ARM, bien que bénéfiques dans l'IC-FEr, nécessitent une surveillance étroite de la kaliémie en raison du risque d'hyperkaliémie et leur arrêt le jour de l'intervention reste encore controversé. Les diurétiques, pierre angulaire du traitement symptomatique de l'IC congestive, sont souvent indispensables en préopératoire pour contrôler la volémie et prévenir la surcharge hydrosodée. Cependant, leur usage doit être adapté avec prudence pour éviter une hypovolémie excessive et des désordres électrolytiques. Leur arrêt est préconisé le jour de l'intervention.

Par ailleurs, les nouvelles classes thérapeutiques telles que les agonistes du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT-2, initialement développées pour le traitement du diabète, ont démontré des bénéfices cardiovasculaires majeurs. Les inhibiteurs du SGLT-2, en particulier, sont désormais intégrés

dans la prise en charge de l'IC avec ou sans diabète, en raison de leur effet protecteur sur le remodelage cardiaque et de leur capacité à réduire la mortalité et les hospitalisations pour décompensation cardiaque. Toutefois, leur utilisation en périopératoire nécessite une vigilance accrue en raison du risque de déshydratation et d'acidocétose euglycémique. Un arrêt 72h avant la chirurgie est actuellement recommandé. De même, les agonistes du GLP-1, bien qu'associés à une réduction des événements CV, peuvent induire un ralentissement de la vidange gastrique et exposer le patient à un risque accru d'inhalation bronchique. Le délai d'interruption initialement proposé, de 7 jours pour les formes longues, ne garantit cependant pas l'absence d'un résidu gastrique et leur maintien avant la chirurgie semble être plutôt recommandé pour éviter les troubles dysmétaboliques. Néanmoins, une évaluation préopératoire rigoureuse de la tolérance digestive doit être envisagée, notamment en cas de chirurgie urgente où le statut gastrique n'est pas toujours maîtrisé.

Plus globalement, la période périopératoire représente une phase critique pour les patients insuffisants cardiaques, avec un risque accru de décompensation et de mortalité post-opératoire, imposant une prise en charge optimisée et personnalisée. Dans ce contexte, l'élaboration d'un protocole structuré de gestion des traitements de l'IC s'avère indispensable pour harmoniser les pratiques et sécuriser le parcours périopératoire. Les récentes avancées thérapeutiques et les mises à jour des recommandations internationales doivent être intégrées dans cette démarche afin d'assurer une prise en charge fondée sur les meilleures preuves disponibles et adaptée aux évolutions des stratégies de traitement. Une proposition est présentée dans la **Figure 5**.

Enfin, la gestion périopératoire de ces traitements est très susceptible d'évoluer prochainement avec l'acquisition de nouvelles données sur les études en cours. Une veille et réactualisation sur cette thématique seront probablement nécessaires.



**Figure 5** : Gestion des traitements médicamenteux de l'IC, d'après [26].

Les traitements médicamenteux diminuant la mortalité chez les patients insuffisants cardiaques sont représentés en vert, ceux diminuant les symptômes de congestion en bleu et les antidiabétiques en jaune.

ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; ARM : antagonistes du récepteur minéralocorticoïde ; ARNI : association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'un inhibiteur de la néprilysine : sacubitril-valsartan ; DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4 ; GLP-1 : glucagon-like peptide-1 ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; SGLT-2 : inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2.

## V. REFERENCES

- [1] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 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* 2021;42:3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- [2] Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023;44:4043–140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>.
- [3] Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352–80. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2115>.
- [4] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139–596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>.
- [5] Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32520-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32520-5).
- [6] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789–858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
- [7] van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:242–52. <https://doi.org/10.1002/ejhf.483>.
- [8] Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574–85. <https://doi.org/10.1002/ejhf.813>.
- [9] Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;393:61–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X).
- [10] Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996–1004. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0924>.
- [11] Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J* 2014;35:25–32. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh278>.
- [12] Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1505–35. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1236>.

- [13] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
- [14] Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
- [15] Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
- [16] Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>.
- [17] Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, O'Connor CM, Jollis JG, Schulman KA, et al. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:559–67. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816725ef>.
- [18] Lerman BJ, Popat RA, Assimes TL, Heidenreich PA, Wren SM. Association of Left Ventricular Ejection Fraction and Symptoms With Mortality After Elective Noncardiac Surgery Among Patients With Heart Failure. *JAMA* 2019;321:572–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0156>.
- [19] Smilowitz NR, Banco D, Katz SD, Beckman JA, Berger JS. Association between heart failure and perioperative outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021;7:68–75. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcz066>.
- [20] Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043–9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.10.1043>.
- [21] Andersson C, Wissenberg M, Jørgensen ME, Hlatky MA, Mérie C, Jensen PF, et al. Age-specific performance of the revised cardiac risk index for predicting cardiovascular risk in elective noncardiac surgery. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:103–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001298>.
- [22] Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *Eur Heart J* 2022;43:3826–924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>.
- [23] Thompson A, Fleischmann KE, Smilowitz NR, de las Fuentes L, Mukherjee D, Aggarwal NR, et al. 2024 AHA/ACC/ACS/ASNC/HRS/SCA/SCCT/SCMR/SVM Guideline for Perioperative Cardiovascular Management for Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024;150:e351–442. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001285>.
- [24] Asehnoune K, Aubrun F, Aveline C, Beloeil H. Gestion périopératoire des traitements chroniques et dispositifs médicaux. Anti-infectieux, immunosuppresseurs - La SFAR. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation 2009. <https://dev.sfar.org/gestion-perioperatoire-des-traitements-chroniques-et-dispositifs-medicaux-anti-infectieux-immunosuppresseurs/> (accessed March 25, 2025).
- [25] Derumeaux G, Piriou V. Prise en charge du coronarien opéré en chirurgie non cardiaque - La SFAR. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation 2011. <https://dev.sfar.org/prise-en-charge-du-coronarien-opere-en-chirurgie-non-cardiaque/> (accessed March 25, 2025).
- [26] Delignette M-C, Chaffard C, Orion M, Blet A. Gestion périopératoire des nouveaux traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque. <http://www.em-premium.com/data/revues/12797960/v28i5/S1279796024001141/> 2024. <https://doi.org/10.1016/j.pratan.2024.09.003>.

- [27] Ojaimi RE, Cheisson G, Cosson E, Ichai C, Jacqueminet S, Nicolescu-Catargi B, et al. Recent advances in perioperative care of patients using new antihyperglycaemic drugs and devices dedicated to diabetes. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2025;44:101468. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2024.101468>.
- [28] McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>.
- [29] Noug   H, Pezel T, Picard F, Sadoune M, Arrigo M, Beauvais F, et al. Effects of sacubitril/valsartan on neprilysin targets and the metabolism of natriuretic peptides in chronic heart failure: a mechanistic clinical study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:598–605. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1342>.
- [30] Noug   H, Picard F, Cohen-Solal A, Logeart D, Launay J-M, Vodovar N. Impact of sacubitril/valsartan on cardiac and systemic hypoxia in chronic heart failure. *iScience* 2024;27:108520. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108520>.
- [31] ENTRESTO (sacubitril, valsartan) : nouvelle association fixe dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/actualites/19041-entresto-sacubitril-valsartan-nouvelle-association-fixe-dans-le-traitement-de-l-insuffisance-cardiaque-chronique.html> (accessed March 7, 2025).
- [32] Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:333–40. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30087-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30087-6).
- [33] Wijkman MO, Claggett B, Vaduganathan M, Cunningham JW, R  rth R, Jackson A, et al. Effects of sacubitril/valsartan on glycemia in patients with diabetes and heart failure: the PARAGON-HF and PARADIGM-HF trials. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21:110. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01545-1>.
- [34] Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:489–98. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.02.004>.
- [35] Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:79–85. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4733>.
- [36] Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:337–41. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1402>.
- [37] Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>.
- [38] Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019;380:539–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>.
- [39] Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:998–1007. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1498>.
- [40] Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Pearson SM, Desai AS, Packer M, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes Associated With Hypotensive Episodes Among Heart Failure Patients Receiving Sacubitril/Valsartan or Enalapril: The PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Nepriylisin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail* 2018;11:e004745. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004745>.

- [41] Galo J, Celli D, Colombo R. Effect of Sacubitril/Valsartan on Neurocognitive Function: Current Status and Future Directions. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021;21:267–70. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00445-7>.
- [42] Novartis Pharmaceuticals. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled Study to Evaluate the Effects of LCZ696 Compared to Valsartan on Cognitive Function in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *clinicaltrials.gov*; 2024.
- [43] Gestion péri-opératoire des nouveaux traitements à visée cardiaque pour une chirurgie non cardiaque. 2024.
- [44] Legrand M, Falcone J, Cholley B, Charbonneau H, Delaporte A, Lemoine A, et al. Continuation vs Discontinuation of Renin-Angiotensin System Inhibitors Before Major Noncardiac Surgery: The Stop-or-Not Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024;332:970–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.17123>.
- [45] DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:11–26. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.170>.
- [46] Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Circulation* 2016;134:752–72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887>.
- [47] Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:984–93. <https://doi.org/10.1111/dom.12307>.
- [48] Xu B, Li S, Kang B, Zhou J. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21:83. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01512-w>.
- [49] Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:691–700. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70120-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70120-2).
- [50] Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1815–23. <https://doi.org/10.2337/dc13-3055>.
- [51] Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gautier J-F, Gourdy P, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2 - 2023. <http://www.em-premium.com/data/revues/19572557/v17i8/S1957255723002298/> 2023. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2023.10.007>.
- [52] Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2. Haute Autorité de Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2) (accessed April 6, 2025).
- [53] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
- [54] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>.
- [55] Tharmaraja T, Ho JSY, Sia C-H, Lim N-A, Chong YF, Lim AYL, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and neurological disorders: a scoping review. *Ther Adv Chronic Dis* 2022;13:20406223221086996. <https://doi.org/10.1177/20406223221086996>.
- [56] Wu C-Y, Iskander C, Wang C, Xiong LY, Shah BR, Edwards JD, et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Time to Dementia: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 2023;46:297–304. <https://doi.org/10.2337/dc22-1705>.

- [57] Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018;61:2108–17. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>.
- [58] Pandey AK, Bhatt DL, Pandey A, Marx N, Cosentino F, Pandey A, et al. Mechanisms of benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2023;44:3640–51. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad389>.
- [59] Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:853–62. <https://doi.org/10.1111/dom.12127>.
- [60] Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1180–93. <https://doi.org/10.1111/dom.12572>.
- [61] Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, Bucheit JD, Parod ED, Brown R, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005686. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005686>.
- [62] Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1108–14. <https://doi.org/10.2337/dc16-0330>.
- [63] Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiology* 2017;2:1025–9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2275>.
- [64] Kang S, Verma S, Hassanabad AF, Teng G, Belke DD, Dundas JA, et al. Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodelling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG OUTCOME Results. *Can J Cardiol* 2020;36:543–53. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.08.033>.
- [65] Bao Y, Hu Y, Shi M, Zhao Z. SGLT2 inhibitors reduce epicardial adipose tissue more than GLP-1 agonists or exercise interventions in patients with type 2 diabetes mellitus and/or obesity: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2025;27:1096–112. <https://doi.org/10.1111/dom.16107>.
- [66] Wu P, Wen W, Li J, Xu J, Zhao M, Chen H, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effect of SGLT2 Inhibitor on Blood Leptin and Adiponectin Level in Patients with Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res* 2019;51:487–94. <https://doi.org/10.1055/a-0958-2441>.
- [67] Elrakaybi A, Laubner K, Zhou Q, Hug MJ, Seufert J. Cardiovascular protection by SGLT2 inhibitors - Do anti-inflammatory mechanisms play a role? *Mol Metab* 2022;64:101549. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101549>.
- [68] FORXIGA 10 mg cp pellic. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/forxiga-10-mg-cp-pellic-123958.html> (accessed March 7, 2025).
- [69] JARDIANCE 10 mg cp pellic. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/jardiance-10-mg-cp-pellic-144138.html> (accessed March 7, 2025).
- [70] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
- [71] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
- [72] Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation* 2020;141:90–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138>.
- [73] Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021;42:1203–12. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1007>.

- [74] Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022;400:757–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5).
- [75] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 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* 2023;44:3627–39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>.
- [76] Desouza CV, Gupta N, Patel A. Cardiometabolic Effects of a New Class of Antidiabetic Agents. *Clin Ther* 2015;37:1178–94. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.02.016>.
- [77] Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:457–66. <https://doi.org/10.1111/dom.12244>.
- [78] Cao Y, Li P, Li Y, Han Y. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure: an updated meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2022;9:1942–53. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13905>.
- [79] Research C for DE and. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. FDA 2023.
- [80] Thiruvankatarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N, Van Wijk RM, Jesudason D. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a systematic review. *Br J Anaesth* 2019;123:27–36. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.028>.
- [81] Ruste M, Schweizer R, Groisne L, Fellahi J-L, Jacquet-Lagrèze M. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in non-diabetic patients: is there a perioperative risk of euglycaemic ketoacidosis. *British Journal of Anaesthesia* 2024;132:435–6. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.11.015>.
- [82] Nasa P, Chaudhary S, Shrivastava PK, Singh A. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A missed diagnosis. *World J Diabetes* 2021;12:514–23. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i5.514>.
- [83] Palmer BF, Clegg DJ, Taylor SI, Weir MR. Diabetic ketoacidosis, sodium glucose transporter-2 inhibitors and the kidney. *J Diabetes Complications* 2016;30:1162–6. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.05.008>.
- [84] Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687–93. <https://doi.org/10.2337/dc15-0843>.
- [85] Wang Y, Desai M, Ryan PB, DeFalco FJ, Schuemie MJ, Stang PE, et al. Incidence of diabetic ketoacidosis among patients with type 2 diabetes mellitus treated with SGLT2 inhibitors and other antihyperglycemic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;128:83–90. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.04.004>.
- [86] Douros A, Lix LM, Fralick M, Dell’Aniello S, Shah BR, Ronksley PE, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis : A Multicenter Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020;173:417–25. <https://doi.org/10.7326/M20-0289>.
- [87] Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther* 2016;38:2654-2664.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.002>.
- [88] Preoperative Cessation of SGLT2i. American College of Cardiology n.d. <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2022/10/07/17/21/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2fLatest-in-Cardiology%2fArticles%2f2022%2f10%2f07%2f17%2f21%2fPreoperative-Cessation-of-SGLT2i> (accessed March 7, 2025).
- [89] Steinhorn B, Cao S, Richter J, White R, Wiener-Kronish J. Risk of Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in Patients Taking Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitors Undergoing Endoscopies. *Anesthesiology* 2023;139:705–7. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004719>.

- [90] Fritsch A, Meyer M, Blaustein RO, Trujillo ME, Kauh E, Roessig L, et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Vericiguat. *Clin Pharmacokinet* 2024;63:751–71. <https://doi.org/10.1007/s40262-024-01384-1>.
- [91] Gheorghide M, Marti CN, Sabbah HN, Roessig L, Greene SJ, Böhm M, et al. Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. *Heart Fail Rev* 2013;18:123–34. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9323-1>.
- [92] Sandner P, Follmann M, Becker-Pelster E, Hahn MG, Meier C, Freitas C, et al. Soluble GC stimulators and activators: Past, present and future. *Br J Pharmacol* 2024;181:4130–51. <https://doi.org/10.1111/bph.15698>.
- [93] Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883–93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928>.
- [94] Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA* 2015;314:2251–62. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.15734>.
- [95] VERQUVO (vériciguat) - Insuffisance cardiaque chronique symptomatique. Haute Autorité de Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3324316/fr/verquvo-vericiguat-insuffisance-cardiaque-chronique-symptomatique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3324316/fr/verquvo-vericiguat-insuffisance-cardiaque-chronique-symptomatique) (accessed March 25, 2025).
- [96] Cornell S. A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents. *J Clin Pharm Ther* 2020;45 Suppl 1:17–27. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13230>.
- [97] Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011:CD006423. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006423.pub2>.
- [98] Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2020;45 Suppl 1:43–60. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13225>.
- [99] Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;110:26–37. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.07.015>.
- [100] Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Bodicoat DH. The Effect of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on Weight Loss in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0126769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126769>.
- [101] Unni S, Wittbrodt E, Ma J, Schauerhamer M, Hurd J, Ruiz-Negrón N, et al. Comparative effectiveness of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists with regard to 6-month glycaemic control and weight outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:468–73. <https://doi.org/10.1111/dom.13107>.
- [102] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>.
- [103] Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;372:m4573. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4573>.
- [104] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121–30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3).
- [105] Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.

- [106] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
- [107] Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:653–62. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5).
- [108] Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, Bolz S-S, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008;117:2340–50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739938>.
- [109] Baggio LL, Yusta B, Mulvihill EE, Cao X, Streutker CJ, Butany J, et al. GLP-1 Receptor Expression Within the Human Heart. *Endocrinology* 2018;159:1570–84. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00004>.
- [110] Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation* 2017;136:849–70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136>.
- [111] Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:605–17. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30104-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9).
- [112] Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:69–77. <https://doi.org/10.1002/ejhf.657>.
- [113] Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:500–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10260>.
- [114] Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* 2023;389:1069–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306963>.
- [115] Hulst AH, Visscher MJ, Godfried MB, Thiel B, Gerritse BM, Scohy TV, et al. Liraglutide for perioperative management of hyperglycaemia in cardiac surgery patients: a multicentre randomized superiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:557–65. <https://doi.org/10.1111/dom.13927>.
- [116] Polderman J a. W, van Steen SCJ, Thiel B, Godfried MB, Houweling PL, Hollmann MW, et al. Peri-operative management of patients with type-2 diabetes mellitus undergoing non-cardiac surgery using liraglutide, glucose-insulin-potassium infusion or intravenous insulin bolus regimens: a randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2018;73:332–9. <https://doi.org/10.1111/anae.14180>.
- [117] Milder DA, Milder TY, Liang SS, Kam PCA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a narrative review of clinical pharmacology and implications for peri-operative practice. *Anaesthesia* 2024;79:735–47. <https://doi.org/10.1111/anae.16306>.
- [118] Agonistes du récepteurs au GLP1 n.d. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/agonistes-du-recepteurs-au-glp1> (accessed March 20, 2025).
- [119] Sun F, Chai S, Yu K, Quan X, Yang Z, Wu S, et al. Gastrointestinal adverse events of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:35–42. <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0188>.
- [120] Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared

with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract* 2011;65:397–407.  
<https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02656.x>.

- [121] Joshi GP. Anesthetic Considerations in Adult Patients on Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Gastrointestinal Focus. *Anesth Analg* 2024;138:216–20.  
<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006810>.
- [122] Are Serious Anesthesia Risks of Semaglutide and Other GLP-1 Agonists Under-Recognized? Case Reports of Retained Solid Gastric Contents in Patients Undergoing Anesthesia. *Anesthesia Patient Safety Foundation* n.d. <https://www.apsf.org/article/are-serious-anesthesia-risks-of-semaglutide-and-other-glp-1-agonists-under-recognized/> (accessed March 20, 2025).
- [123] Alter C. Mise au point traitement du diabète (agonistes récepteurs GLP1) et anesthésie - La SFAR. *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* 2023. <https://dev.sfar.org/mise-au-point-traitement-du-diabete-agonistes-recepteurs-glp1-et-anesthesie/> (accessed March 15, 2025).
- [124] American Society of Anesthesiologists Consensus-Based Guidance on Preoperative Management of Patients (Adults and Children) on Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists n.d. <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2023/06/american-society-of-anesthesiologists-consensus-based-guidance-on-preoperative> (accessed March 20, 2025).
- [125] Silveira SQ, da Silva LM, de Campos Vieira Abib A, de Moura DTH, de Moura EGH, Santos LB, et al. Relationship between perioperative semaglutide use and residual gastric content: A retrospective analysis of patients undergoing elective upper endoscopy. *J Clin Anesth* 2023;87:111091. <https://doi.org/10.1016/j.jclinae.2023.111091>.
- [126] Sen S, Potnuru PP, Hernandez N, Goehl C, Praestholm C, Sridhar S, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use and Residual Gastric Content Before Anesthesia. *JAMA Surg* 2024;159:660–7. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2024.0111>.
- [127] Benhamou D, Nicolescu-Cardagi B, Cheisson G, Cosson E. Gestion du patient diabétique en péri-opératoire - La SFAR. *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* 2018. <https://dev.sfar.org/gestion-du-patient-diabetique/> (accessed February 3, 2025).
- [128] Kindel TL, Wang AY, Wadhwa A, Schulman AR, Sharaiha RZ, Kroh M, et al. Multisociety Clinical Practice Guidance for the Safe Use of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in the Perioperative Period. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024:S1542-3565(24)00910-8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.10.003>.
- [129] Joshi GP, LaMasters T, Kindel TL. Preprocedure Care of Patients on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists: A Multisociety Clinical Practice Guidance. *Anesthesiology* 2024;141:1208–9. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000005231>.
- [130] Levy N, Lirk P. Regional anaesthesia in patients with diabetes. *Anaesthesia* 2021;76 Suppl 1:127–35. <https://doi.org/10.1111/anae.15258>.
- [131] Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:906–8. <https://doi.org/10.1111/dom.12885>.
- [132] Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1233–41. <https://doi.org/10.1111/dom.12926>.
- [133] Agency EM. Points clés de la réunion du Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) du 8 au 11 avril 2024 | Agence européenne des médicaments (EMA) 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-april-2024> (accessed March 15, 2025).
- [134] Actualité - Analogues du GLP-1 : point sur la surveillance des effets indésirables graves et mésusages. ANSM n.d. <https://ansm.sante.fr/actualites/analogues-du-glp-1-point-sur-la-surveillance-des-effets-indesirables-graves-et-mesusages> (accessed March 15, 2025).

- [135] Sitagliptine : substance active à effet thérapeutique. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/sitagliptine-22893.html> (accessed March 20, 2025).
- [136] JANUVIA (sitagliptine) - Diabète de type 2. Haute Autorité de Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3411728/fr/januvia-sitagliptine-diabete-de-type-2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3411728/fr/januvia-sitagliptine-diabete-de-type-2) (accessed March 25, 2025).
- [137] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>.
- [138] White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>.
- [139] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>.
- [140] Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:1155–66. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13772>.
- [141] McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart Fail* 2018;6:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.004>.
- [142] Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;150:8–16. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.014>.
- [143] Filion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. *N Engl J Med* 2016;374:1145–54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506115>.
- [144] Alfayez OM, Al Yami MS, Alshibani M, Fallatah SB, Al Khushaym NM, Alsheikh R, et al. Network meta-analysis of nine large cardiovascular outcome trials of new antidiabetic drugs. *Prim Care Diabetes* 2019;13:204–11. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.01.003>.
- [145] Incrétinomimétiques : pas de surrisque de cancer du pancréas selon une vaste étude de l'ANSM. VIDAL 2016. <https://www.vidal.fr/actualites/20555-incrétinomimétiques-pas-de-surrisque-de-cancer-du-pancreas-selon-une-vaste-etude-de-l-anism.html> (accessed March 25, 2025).
- [146] Men P, He N, Song C, Zhai S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of arthralgia: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2017;43:493–500. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.05.013>.
- [147] Ling J, Cheng P, Ge L, Zhang D-H, Shi A-C, Tian J-H, et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes: a Bayesian network meta-analysis of 58 randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2019;56:249–72. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1222-z>.
- [148] Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:391–404. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2723>.
- [149] Dicembrini I, Monterege C, Nreu B, Mannucci E, Monami M. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors: An extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;159:107981. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107981>.
- [150] Silverii GA, Dicembrini I, Nreu B, Monterege C, Mannucci E, Monami M. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2020;69:504–7. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02272-x>.

- [151] Duggan EW, Carlson K, Umpierrez GE. Perioperative Hyperglycemia Management: An Update. *Anesthesiology* 2017;126:547. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001515>.
- [152] Crowley K, Scanaill PÓ, Hermanides J, Buggy DJ. Current practice in the perioperative management of patients with diabetes mellitus: a narrative review. *Br J Anaesth* 2023;131:242–52. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.02.039>.
- [153] Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149–58. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(01\)00600-3](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(01)00600-3).
- [154] Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Rocca H-PB-L, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 2019;21:137–55. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1369>.
- [155] Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The EuroHeart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003;24:464–74. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00700-5](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00700-5).
- [156] Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simões MV, et al. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. *Eur Heart J* 2019;40:3605–12. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz554>.
- [157] Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001;96:132–43. <https://doi.org/10.1159/000047397>.
- [158] Tagawa M, Ogata A, Hamano T. Pre- and/or Intra-Operative Prescription of Diuretics, but Not Renin-Angiotensin-System Inhibitors, Is Significantly Associated with Acute Kidney Injury after Non-Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *PLOS ONE* 2015;10:e0132507. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132507>.
- [159] Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, Ohno K, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2559–65. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068340.96506.0F>.
- [160] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–17. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>.
- [161] Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>.
- [162] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>.
- [163] Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474–84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>.
- [164] Clemente-Moragón A, Gómez M, Villena-Gutiérrez R, Lalama DV, García-Prieto J, Martínez F, et al. Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation. *Eur Heart J* 2020;41:4425–40. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa733>.
- [165] The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.

- [166] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–7.
- [167] Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105313442201>.
- [168] Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi115>.
- [169] Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426–35. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320>.
- [170] Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018;39:26–35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx564>.
- [171] Ferraris A, Fellahi J-L. Les bêtabloquants périopératoires : amis ou ennemis ? *Le Praticien En Anesthésie Réanimation* 2020;24:69–76. <https://doi.org/10.1016/j.pratan.2020.04.001>.
- [172] London MJ, Hur K, Schwartz GG, Henderson WG. Association of perioperative  $\beta$ -blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA* 2013;309:1704–13. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.4135>.
- [173] Wallace AW, Au S, Cason BA. Association of the pattern of use of perioperative  $\beta$ -blockade and postoperative mortality. *Anesthesiology* 2010;113:794–805. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181f1c061>.
- [174] Kertai MD, Cooter M, Pollard RJ, Buhman W, Aronson S, Mathew JP, et al. Is Compliance With Surgical Care Improvement Project Cardiac (SCIP-Card-2) Measures for Perioperative  $\beta$ -Blockers Associated With Reduced Incidence of Mortality and Cardiovascular-Related Critical Quality Indicators After Noncardiac Surgery? *Anesth Analg* 2018;126:1829–38. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002577>.
- [175] POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839–47. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60601-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60601-7).
- [176] Oesterle A, Weber B, Tung R, Choudhry NK, Singh JP, Upadhyay GA. Preventing Postoperative Atrial Fibrillation After Noncardiac Surgery: A Meta-analysis. *Am J Med* 2018;131:795–804.e5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.032>.
- [177] London MJ, Hur K, Schwartz GG, Henderson WG. Association of perioperative  $\beta$ -blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA* 2013;309:1704–13. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.4135>.
- [178] Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;353:349–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041895>.
- [179] Ashes C, Judelman S, Wijesundera DN, Tait G, Mazer CD, Hare GMT, et al. Selective  $\beta$ 1-antagonism with bisoprolol is associated with fewer postoperative strokes than atenolol or metoprolol: a single-center cohort study of 44,092 consecutive patients. *Anesthesiology* 2013;119:777–87. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a17f12>.
- [180] Wallace AW, Au S, Cason BA. Perioperative  $\beta$ -blockade: atenolol is associated with reduced mortality when compared to metoprolol. *Anesthesiology* 2011;114:824–36. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182110e83>.

- [181] Wijeyesundera DN, Beattie WS, Wijeyesundera HC, Yun L, Austin PC, Ko DT. Duration of preoperative  $\beta$ -blockade and outcomes after major elective noncardiac surgery. *Can J Cardiol* 2014;30:217–23. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.10.011>.
- [182] Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Domanovits H, Schlager O, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD013438. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013438>.
- [183] Gosgnach M, Aymard G, Huraux C, Fléron MH, Coriat P, Diquet B. Atenolol administration via a nasogastric tube after abdominal surgery: an unreliable route. *Anesth Analg* 2005;100:137–40. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000140238.79041.73>.
- [184] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- [185] Gibelin P. Insuffisance cardiaque : traitement médical - ClinicalKey Now n.d. <https://www.clinicalkey.com/now/fr/content/51-s2.0-S1166456818289111#hl0000937> (accessed March 27, 2025).
- [186] Heeneman S, Sluimer JC, Daemen MJAP. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling. *Circ Res* 2007;101:441–54. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.148338>.
- [187] Niarchos AP, Pickering TG, Morganti A, Laragh JH. Plasma catecholamines and cardiovascular responses during converting enzyme inhibition in normotensive and hypertensive man. *Clin Exp Hypertens A* 1982;4:761–89. <https://doi.org/10.3109/10641968209061612>.
- [188] Zafari AM, Ushio-Fukai M, Akers M, Yin Q, Shah A, Harrison DG, et al. Role of NADH/NADPH oxidase-derived H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in angiotensin II-induced vascular hypertrophy. *Hypertension* 1998;32:488–95. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.3.488>.
- [189] Amann B, Tinzmann R, Angelkort B. ACE inhibitors improve diabetic nephropathy through suppression of renal MCP-1. *Diabetes Care* 2003;26:2421–5. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.8.2421>.
- [190] Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. *Am J Med* 2010;123:1016–30. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.06.014>.
- [191] Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, Klote MM, DeZee KJ. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:495–9. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60288-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60288-8).
- [192] CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–35. <https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162301>.
- [193] SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>.
- [194] SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–91. <https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271003>.
- [195] Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303–10. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250502>.
- [196] Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.

- Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–77. <https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271001>.
- [197] Hall AS, Winter C, Bogle SM, Mackintosh AF, Murray GD, Ball SG. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study: rationale, design, organization, and outcome definitions. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18 Suppl 2:S105-109.
- [198] The TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design, and baseline characteristics of the screened population. The Trace Study Group. *Am J Cardiol* 1994;73:44C-50C. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90623-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90623-8).
- [199] McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJV. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.05.055>.
- [200] Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575–81. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02212-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02212-1).
- [201] Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747–52. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)01187-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)01187-2).
- [202] McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;100:1056–64. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.10.1056>.
- [203] Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–75. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010713>.
- [204] Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004;110:2618–26. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000146819.43235.A9>.
- [205] Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14284-5).
- [206] Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338–45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl250>.
- [207] Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7).
- [208] Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456–67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805450>.
- [209] Bertrand M, Godet G, Meersschaert K, Brun L, Salcedo E, Coriat P. Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery? *Anesth Analg* 2001;92:26–30. <https://doi.org/10.1097/00000539-200101000-00006>.
- [210] Comfere T, Sprung J, Kumar MM, Draper M, Wilson DP, Williams BA, et al. Angiotensin system inhibitors in a general surgical population. *Anesth Analg* 2005;100:636–44. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000146521.68059.A1>.
- [211] Brabant SM, Bertrand M, Eyraud D, Darmon PL, Coriat P. The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor

- antagonists. *Anesth Analg* 1999;89:1388–92. <https://doi.org/10.1097/00000539-199912000-00011>.
- [212] Mascha EJ, Yang D, Weiss S, Sessler DI. Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2015;123:79–91. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000686>.
- [213] Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 2013;119:507–15. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a10e26>.
- [214] Gregory A, Stapelfeldt WH, Khanna AK, Smischney NJ, Boero IJ, Chen Q, et al. Intraoperative Hypotension Is Associated With Adverse Clinical Outcomes After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg* 2021;132:1654–65. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005250>.
- [215] Roshanov PS, Rochweg B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Belley-Côté EP, et al. Withholding versus Continuing Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers before Noncardiac Surgery: An Analysis of the Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluationN Prospective Cohort. *Anesthesiology* 2017;126:16–27. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001404>.
- [216] Shiffermiller JF, Monson BJ, Vokoun CW, Beachy MW, Smith MP, Sullivan JN, et al. Prospective Randomized Evaluation of Preoperative Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition (PREOP-ACEI). *J Hosp Med* 2018;13:661–7. <https://doi.org/10.12788/jhm.3036>.
- [217] Hollmann C, Fernandes NL, Biccard BM. A Systematic Review of Outcomes Associated With Withholding or Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Before Noncardiac Surgery. *Anesth Analg* 2018;127:678–87. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002837>.
- [218] Ling Q, Gu Y, Chen J, Chen Y, Shi Y, Zhao G, et al. Consequences of continuing renin angiotensin aldosterone system antagonists in the preoperative period: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 2018;18:26. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0487-7>.
- [219] Marcucci M, Painter TW, Conen D, Lomivorotov V, Sessler DI, Chan MTV, et al. Hypotension-Avoidance Versus Hypertension-Avoidance Strategies in Noncardiac Surgery : An International Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2023;176:605–14. <https://doi.org/10.7326/M22-3157>.
- [220] Ackland GL, Patel A, Abbott TEF, Begum S, Dias P, Crane DR, et al. Discontinuation vs. continuation of renin-angiotensin system inhibition before non-cardiac surgery: the SPACE trial. *Eur Heart J* 2024;45:1146–55. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad716>.
- [221] Alter C. Références et doi. Legrand M et al. Continuation vs Discontinuation of Renin-Angiotensin System Inhibitors Before Major Noncardiac Surgery: The Stop-or-Not Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Sep 24;332(12):970-978. DOI : 10.1001/jama.2024.17123 - La SFAR. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation 2024. <https://sfar.org/references-et-doi-legrand-m-et-al-continuation-vs-discontinuation-of-renin-angiotensin-system-inhibitors-before-major-noncardiac-surgery-the-stop-or-not-randomized-clinical-trial-jama-2024-sep-24/> (accessed March 27, 2025).
- [222] Fellahi J-L, Biais M, Abou-arab O. Optimisation hémodynamique périopératoire - Adulte dont obstétrique - - La SFAR. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation 2024. <https://sfar.org/optimisation-hemodynamique-perioperatoire-adulte-dont-obstetrique/> (accessed March 27, 2025).