

Les résultats de réduction de mortalité cardiovasculaire et totale avec l'empagliflozine peuvent-ils s'expliquer par un effet diurétique ?

A.J. Scheen

Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique

### **Introduction :**

L'empagliflozine, un inhibiteur des SGLT2, a montré une réduction aussi remarquable qu'inattendue et inexplicée, de la mortalité cardiovasculaire et totale dans l'étude EMPA-REG OUTCOME. Le but de l'analyse est de tester l'hypothèse que l'effet observé pourrait résulter de l'effet, relativement limité, osmotique diurétique.

### **Patients et méthodes :**

Les données de mortalité (totale et cardiovasculaire) et morbidité (événements coronariens, accidents vasculaires cérébraux ou AVC) rapportées dans les essais cliniques et les méta-analyses ayant testé un diurétique sont comparées avec les résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine.

### **Résultats :**

Une méta-analyse de 4 essais cliniques contrôlés (HDFP, EWPHE, STOP-H, SHEP) comparant les effets d'un diurétique (thiazide/chlortalidone) versus un placebo, chez des sous-groupes de patients hypertendus avec un DT2, montre une réduction de 20% ( $p=0,032$ ) des événements cardiovasculaires majeurs (MACE), de 15% ( $p=0,23$ ) des événements coronariens, de 36% ( $p=0,011$ ) des AVC, de 15% ( $p=0,27$ ) de la mortalité cardiovasculaire et de seulement 5% ( $p=0,65$ ) de la mortalité totale. Dans l'étude SHEP, la réduction de mortalité totale (-26%) n'est pas significative, contrairement à celles des MACE (-34%), et les différences entre diurétique et placebo n'apparaissent que tardivement ( $> 3$  ans), contrairement à EMPA-REG Outcome ( $< 1$  an). Dans l'étude ADVANCE, testant l'indapamide combiné au périndopril, les réductions versus placebo restent limitées : MACE (-8%,  $p=0,16$ ), événements coronariens (-11%), AVC (-2%), mortalité cardiovasculaire (-18%,  $p=0,03$ ), mortalité totale (-14%,  $p=0,03$ ). Enfin, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, la réduction de mortalité cardiovasculaire a été un peu plus marquée chez les patients déjà traités (HR=0,57, IC95% 0,42-0,77) par rapport à ceux non traités par diurétique (HR=0,68, IC95% 0,48-0,95).

### **Conclusion :**

Même si les conclusions tirées de comparaisons indirectes appellent à la prudence, les données disponibles analysées ne semblent pas plaider pour une contribution majeure de l'effet diurétique dans la protection observée précocement dans EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine.