

NOUVELLES BRÈVES

UNE META-ANALYSE N'A PAS PU DEMONTRER DE LIEN ENTRE L'USAGE DES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS ET LA MORTALITE CARDIOVASCULAIRE ET TOTALE¹

Les sulfamidés hypoglycémiants font partie de l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 depuis de longues années.

A l'heure actuelle, le glibenclamide est le seul sulfamidé hypoglycémiant avec lequel un bénéfice sur les complications microvasculaires a été démontré (UK-PDS), mais ces données sont fragiles².

La sécurité d'emploi des sulfamidés de seconde génération est connue et acceptée. Ils sont proposés comme traitement de seconde ligne, après échec de la metformine (ou en cas de contre-indication de celle-ci) dans de nombreuses recommandations.

Outre l'hypoglycémie (dose dépendante), qui est l'effet indésirable le plus important des sulfamidés hypoglycémiants, leur sécurité cardiovasculaire fait débat depuis de nombreuses années.

D'une part, les hypoglycémies sévères sont associées à un risque doublé de maladies cardiovasculaires³.

D'autre part, une augmentation du risque de mortalité en lien avec l'association metformine/sulfamidé hypoglycémiant est régulièrement évoquée.

En effet, dans l'étude UKPDS 34⁴, la mortalité liée au diabète était plus élevée dans le groupe traité par l'association sulfamidé hypoglycémiant + metformine que dans le groupe traité par sulfamidés hypoglycémiants seuls. La portée de cette observation n'est cependant pas claire et ce risque n'a pas été confirmé par d'autres données (suivi à 5 ans de l'étude UKPDS⁵ ainsi que 2 études observationnelles^{6,7}).

Une méta-analyse de RCT publiée récemment a évalué l'association entre l'usage des sulfamidés hypoglycémiants et la mortalité cardiovasculaire et totale¹.

Pour être incluses, les études devaient être des RCTS, d'une durée minimale de 52 semaines, évaluer des sulfamidés de seconde et troisième génération chez

des diabétiques de type 2 et rapporter des données de mortalité totale ou cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde et/ou d'AVC. Quarante-sept études (n = 37.650) ont été analysées. Les sulfamidés n'étaient pas associés à la mortalité totale (OR = 1,12 avec IC à 95 % de 0,96 à 1,30 ; 37 études et 34.723 patients) ni cardiovasculaire (OR = 1,12 avec IC à 95 % de 0,87 à 1,42 ; 18 études et 17.966 patients), critère primaire de cette méta-analyse, ni à un risque accru d'infarctus du myocarde (OR = 0,92 avec IC à 95 % de 0,76 à 1,12) ou d'AVC (OR = 1,16 avec IC à 95 % de 0,81 à 1,66).

L'étude a également évalué la question pour les sulfamidés en « add-on » à la metformine et ne montre pas non plus de risque accru avec la combinaison metformine/sulfamidé par rapport à la combinaison metformine/autre traitement, ni pour la mortalité totale (OR = 1,26 avec IC à 95 % de 0,94 à 1,68 ; 15 RCT et 19.039 patients) ni pour la mortalité cardio-vasculaire (OR = 1,40 avec IC à 95 % de 0,61 à 3,22 ; 6 RCT et 9.538 patients).

Les auteurs ont utilisé la méthode « trial sequential analysis » dans le but de s'assurer que la taille des échantillons permettait une puissance suffisante pour supporter les résultats. On constate que les tailles optimales requises par cette technique sont atteintes pour les analyses concernant la mortalité totale, mais pas pour la mortalité cardiovasculaire où la taille optimale de l'échantillon est de 21.593 et où l'échantillon obtenu est de 17.966.

Les données restent donc globalement rassurantes quant à l'usage des sulfamidés de seconde ou troisième génération, en association à la metformine chez les patients diabétiques de type 2.

Références

1. Varvaki Rados, D., et al., *The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials*. PLoS Med, 2016. **13**(4): p. e1001992.
2. Rédaction Prescrire, *Traitement du diabète de type 2. Deuxième partie : choisir un hypoglycémiant après la metformine : dans l'incertitude, selon les effets indésirables*. Revue Prescrire, 2014. **14**(374): p. 915-23.
3. Goto, A., et al., *Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis*. BMJ, 2013. **347**: p. f4533.
4. UK Prospective Diabetes Study Group, *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. Lancet, 1998. **352**(9131): p. 854-65.
5. Davis, T.M., S. Colagiuri, and S. United Kingdom Prospective Diabetes, *The continuing legacy of the United Kingdom Prospective Diabetes Study*. Med J Aust, 2004. **180**(3): p. 104-5.
6. Sillars, B., et al., *Sulphonylurea-metformin combination therapy, cardiovascular disease and all-cause mortality: the Fremantle Diabetes Study*. Diabetes Obes Metab, 2010. **12**(9): p. 757-65.
7. Roumie, C.L., et al., *Association between intensification of metformin treatment with insulin vs. sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes*. JAMA, 2014. **311**(22): p. 2288-96.