

Quelle place reste-t-il pour les sulfamides hypoglycémiants dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 ? Une place très réduite !

Which place remains for sulfonylureas in type 2 diabetes therapeutic strategy? A very minor one!



B. Charbonnel

¹ Professeur, Faculté de médecine, Université de Nantes, France.

Mots-clés : Diabète de type 2 – stratégie thérapeutique – controverse – sulfamides hypoglycémiants – inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4.

Key-words: Type 2 diabetes – therapeutic strategy – controversy – sulfonylureas – DPP-4 inhibitors.

Introduction

• La place privilégiée que tenaient légitimement les sulfamides hypoglycémiants dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 (DT2) au début des années 2000, soit en monothérapie d'emblée, soit dans la seule bithérapie orale disponible alors, en combinaison à la metformine, s'est progressivement réduite depuis, au fil de la mise à disposition de nouvelles molécules plus performantes, essentiellement les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (i-DPP4) et, maintenant, les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (dont nous ne parlerons pas ici, puisqu'ils ne sont pas actuellement disponibles en France). Ceux qui plaident encore actuellement pour une place privilégiée des sulfamides hypoglycémiants en sont restés aux années 2000...

• Évidemment, lors de l'apparition des i-DPP4, il y a une dizaine d'années, les sulfamides hypoglycémiants avaient encore pour eux deux arguments importants :

– la longue expérience que les praticiens en avaient ;

– et la règle générale que, avant de substituer une médication nouvelle à une médication ancienne bien établie, il convient que des études cliniques et une large pratique en vie réelle viennent valider une nouvelle recommandation. Tel est le cas aujourd'hui pour les i-DPP4.

• J'entends bien que les sulfamides hypoglycémiants continuent d'être de bons médicaments antidiabétiques, que ce n'est évidemment en rien une faute médicale que de les utiliser, il n'en reste pas moins que, sauf cas individuels, il s'agit d'une pratique médicale datée, et que, chez une majorité des patients, les i-DPP4 devraient, en 2017, les remplacer.

• Les arguments en faveur de l'emploi des i-DPP4 plutôt que des sulfamides hypoglycémiants sont très forts, puisque issus de ce qu'on appelle « la médecine basée sur les preuves », à savoir les études randomisées, à quoi s'ajoutent, même si l'argument est moins fort, de nombreuses études observationnelles, dites « en vraie vie ».

Correspondance

Bernard Charbonnel

Faculté de médecine
Université de Nantes
44035 Nantes cedex 1
bernard.charbonnel@univ-nantes.fr

La médecine basée sur les preuves (grade A et B) apporte des arguments en faveur des i-DPP4 comparés aux sulfamides hypoglycémiantes

• L'absence de risque hypoglycémique

De très nombreuses études « face-à-face », randomisées en double aveugle, autrement dit ce qu'il est convenu d'appeler de grade A ou B, ont toutes démontré, pour une efficacité hypoglycémiantes similaire (à un an et plus), une absence de risque hypoglycémique sous i-DPP4, alors que l'on retrouve évidemment, dans les bras sulfamides hypoglycémiantes, le risque hypoglycémique bien connu de cette classe de médicaments du diabète.

• La neutralité pondérale

Elle est démontrée dans les mêmes études « face-à-face », alors que les sulfamides hypoglycémiantes font grossir.

• La sécurité cardiovasculaire

• De grandes études d'événements, dont la principale est TECOS pour la sitagliptine, ont démontré la sécurité cardiovasculaire des i-DPP4. L'argument est un peu moins fort pour la saxagliptine, étant donné le surrisque, dans l'étude SAVOR-TIMI 53, d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, mais ce risque n'est pas retrouvé sous sitagliptine dans TECOS. On a donc un argument de grade A en matière de sécurité cardiovasculaire en faveur des i-DPP4, alors qu'il n'y a aucune étude de ce type pour les sulfamides hypoglycémiantes.

• Rappelons à cet égard que la seule étude randomisée avec la sécurité cardiovasculaire comme objectif primaire était l'UGDP, en 1970, qui suggérait, on ne peut pas dire plus étant donné les défauts méthodologiques de l'étude, un risque accru de mortalité cardiovasculaire sous tolbutamide.

– On présente parfois l'UKPDS comme une étude en faveur d'une neutralité cardiovasculaire du glibenclamide ou du chlorpropamide, c'est partiellement vrai, mais il ne s'agissait pas du critère primaire de l'UKPDS (la question primaire était : est-ce qu'un bon

contrôle glycémique prévient les complications ?), et c'est donc une analyse *post-hoc* qui a suggéré cette neutralité, ce qui limite la conclusion que l'on peut en tirer, d'autant qu'elle souffre de défauts méthodologiques majeurs, à commencer par le fait que de nombreux centres de l'étude n'y ont pas été inclus. D'ailleurs, si cette neutralité est suggérée en monothérapie, dans la même étude UKPDS, et avec les mêmes limites méthodologiques de l'analyse *post-hoc*, une surmortalité était suggérée en bithérapie avec la metformine.

– On présente aussi parfois l'étude ADVANCE comme une étude en faveur d'une neutralité cardiovasculaire du gliclazide. Il n'en est rien car, dans cette étude, qui ne posait pas non plus cette question comme critère primaire, mais celle de l'effet d'un strict contrôle glycémique sur les complications, le gliclazide utilisé dans le bras dit intensif était comparé à d'autres sulfamides hypoglycémiantes, pour 60 % des patients, dans le bras dit standard. On compare donc le gliclazide à d'autres sulfamides hypoglycémiantes, avec une neutralité cardiovasculaire qui suggère simplement que le gliclazide n'est ni meilleur ni moins bon que les autres sulfamides hypoglycémiantes.

• Bref, pour en rester à la médecine basée sur les preuves, aucune étude qu'on puisse même grader pour les sulfamides hypoglycémiantes, à la différence du grade A des études de sécurité cardiovasculaire des i-DPP4.

• Quelques commentaires sur les conclusions cliniques que l'on peut tirer de ces études randomisées

• L'argument de sécurité cardiovasculaire des i-DPP4 est évidemment très fort, du moins pour les nombreux patients à risque cardiovasculaire élevé.

• Je suis personnellement d'accord pour dire que l'avantage pondéral démontré pour les i-DPP4 par rapport aux sulfamides hypoglycémiantes n'est pas un argument majeur en pratique clinique car, sauf exceptions, la prise de poids sous sulfamides hypoglycémiantes est modeste.

• L'argument du risque hypoglycémique est un argument fort, du moins pour tous les patients chez qui on veut éviter un tel risque : insuffisants rénaux, patient

âgés, patients vasculaires, patients avec comorbidités, etc. ; mais, finalement, pourquoi pas tous les patients dès lors que l'on a le choix. On entend parfois dire que le risque hypoglycémique est modeste sous sulfamides hypoglycémiantes, c'est vrai en valeur absolue pour chaque individu mais, en termes de santé publique, compte tenu du nombre des diabétiques traités, c'est un risque important, comme l'ont montré de nombreuses études des causes d'hospitalisation pour hypoglycémie, où les sulfamides hypoglycémiantes tiennent une place importante, même si moindre que l'insuline [1]. J'ajoute que ce risque est difficilement prévisible. On a tendance à dire qu'une hypoglycémie sous sulfamides hypoglycémiantes survient surtout chez les patients bien contrôlés, avec une hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) < 7 %, mais la médecine basée sur les preuves nous apprend le contraire, puisque le risque d'hypoglycémie sévère, dans le bras intensif de l'étude ACCORD, s'observait surtout chez les patients mal contrôlés avec une HbA_{1c} > 8 %, quelles qu'en soient les raisons, qui peuvent être comportementales.

Les études observationnelles apportent des arguments supplémentaires en faveur des i-DPP4 comparés aux sulfamides hypoglycémiantes

• Aux arguments issus des études cliniques randomisées, s'ajoutent ceux qui viennent des études observationnelles « en vraie vie ». Toutes ces études - ou presque - vont dans le même sens, à savoir une augmentation de la morbi-mortalité sous sulfamides hypoglycémiantes comparés aux autres antidiabétiques oraux.

• Ces études observationnelles ont évidemment des biais, et ces derniers ont été très bien analysés à plusieurs reprises, le principal, mais pas le seul, étant le biais de recrutement, à savoir que les patients à qui leur médecin a prescrit un sulfamide hypoglycémiant n'étaient pas nécessairement les mêmes que les patients à qui leur médecin a prescrit un

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8723516>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8723516>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)