

Efficacité et sécurité des gliflozines chez les patients diabétiques de type 2

Contexte

Le diabète de type 2 reste une maladie complexe et difficile à traiter, cela malgré la mise à disposition de multiples hypoglycémiant. Les gliflozines (inhibiteurs de la réabsorption tubulaire du glucose) forment la classe la plus récente. Différentes molécules ont été approuvées par les régulateurs. Cette méta-analyse évalue l'efficacité et la sécurité et veut explorer de potentielles différences entre les différents membres de la classe.

Question clinique

Quelle est l'efficacité en termes de contrôle de l'hémoglobine glycosylée et quel est le profil de sécurité d'une nouvelle classe d'hypoglycémiant (inhibiteurs du SGLT-2 ou gliflozines) chez les patients diabétiques de type 2 ?

Résumé

Analyse

Michel Vanhaeverbeek, service de Médecine Interne-Hôpital Vésale, CHU de Charleroi ; membre du Cerhpac (Groupe d'Épidémiologie appliquée et de Clinique rationnelle des Hôpitaux publics du Pays de Charleroi)

Référence

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.

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse

Sources consultées

- les 3 bases de données MEDLINE, EMBASE et Cochrane, ainsi que la base clinicaltrials.gov pour les données non publiées (et ce jusqu'au 21 mai 2013).

Études sélectionnées

- critères d'inclusion : RCTs d'une durée d'au moins 12 semaines ; patients diabétiques de type 2 ; comparaison avec un placebo ou un hypoglycémiant d'une autre classe
- critères d'exclusion : patients non-diabétiques ou diabétiques de type 1
- sélection finale de 25 études.

Population étudiée

- 7524 patients avec gliflozines et 3628 patients contrôles
- caractéristiques des patients : âge moyen de 56,3 ans, durée moyenne du diabète de 6,1 ans, HbA1c de 8,1% et BMI de 31,6 kg/m²
- la durée moyenne des études était de 30 semaines.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : variation d'HbA1c à 12, 24 et 52 semaines, versus placebo et autres antidiabétiques
- critères de jugement secondaires : effets sur le BMI, la glycémie à jeun, le cholestérol total, LDL et HDL, les triglycérides, la PA systolique et diastolique, l'incidence des hypoglycémies, des infections urinaires et des infections génitales
- incidence des événements indésirables graves (morts cardiovasculaires, infarctus du myocarde non fatal, AVC, syndrome coronarien aigu et/ou insuffisance cardiaque, néoplasies, insuffisance rénale, fractures et mortalité de toute cause)
- analyse en intention de traiter
- les **analyses en sous-groupes** selon gliflozines et comparateurs
- **analyse de méta-régression** pour explorer les corrélations entre les différences d'HbA1c à 24 semaines et l'âge, la durée du diabète, l'HbA1c, la glycémie à jeun et le BMI
- hétérogénéité estimée par le test I² (à 12 semaines), funnel plot réalisé selon la **méthode de Begg** pour évaluer les **biais de publication**.

Résultats

- critère de jugement primaire :
 - ~ SGLT-2 versus placebo : diminution significative de l'HbA1c à S12, S24 et S52 : 0,5% (0,4 à 0,6%) ; 0,6% (0,5 à 0,6%) et 0,6% (0,5 à 0,7%) respectivement ; l'analyse en sous-groupes de la variation de l'HbA1c montre :

- dapagliflozine : diminution significative à S12 (N=12) et S24 (N = 24)
- canagliflozine : diminution significative à S12 (N=4) et S24 (N=3)
- ipragliflozine : diminution significative à S12 (N=2)
- ~ gliflozines versus comparateurs actifs :
 - versus metformine : pas de différence significative (N=5) à S12 et S24
 - versus sitagliptine : pas de différence significative (N=2) à S12 mais différence significative en faveur de la canagliflozine à S24 et S52 (N=1)
 - versus glipizide : différence significative à S12 et S24 versus dapagliflozine, mais plus à S52
- ~ versus placebo, diminution significative de l'HbA1c (résultats rapportés en méta-régression) dans les études incluant des patients plus jeunes et avec un diabète de durée plus courte et des valeurs supérieures à l'inclusion de BMI, d'HbA1c et de glycémie à jeun
- critères de jugement secondaires :
 - ~ versus placebo, les gliflozines déterminent une perte de poids à S12, S24 et S52
 - ~ versus placebo : des résultats significatifs sont observés pour la glycémie à jeun (-1,2 mmol/l (-1,0 à -1,4) ; p < 0,001), l'hématocrite (1,4% (0,2 à 2,7%) ; p < 0,05), la pression artérielle systolique (-1,2 mm Hg (-1,4 à -1,0) ; p < 0,001) et la pression diastolique (-1,9 mm Hg (-2,6 à -1,2) ; p < 0,001), le résultat pour le HDL cholestérol (0,1 mmol/l) est à la limite de la signification statistique
 - ~ hypoglycémies : pas de différence significative versus metformine et DDP-4 mais significativement moins versus sulfonylurée (N=1)
 - ~ incidence des infections urinaires et génitales augmentées avec les gliflozines dans toutes les études : OR respectifs de 1,23 (avec IC à 95% de 1,03 à 1,47 ; p = 0,02) et de 3,9 (avec IC à 95% de 3,0 à 5,07 ; p < 0,001)
- événements indésirables graves : le nombre d'événements comptabilisés est trop faible pour obtenir une signification statistique.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les inhibiteurs du SGLT-2 sont efficaces dans le traitement du diabète de type 2, avec un bénéfice additionnel sur le poids, la PA et le HDL cholestérol. Ils sont bien tolérés, si l'on excepte les infections urinaires et génitales, plutôt fréquentes mais habituellement peu sévères.

Financement de l'étude pas de financement particulier.

Conflits d'intérêt des auteurs un seul des trois auteurs ne déclare aucun conflit d'intérêt ; les autres ont reçu des honoraires de différentes firmes pharmaceutiques.

Considérations sur la méthodologie

Pour la sélection des études, les auteurs ont consulté les bases de données habituelles. Ils ont peut-être négligé les abstracts de congrès et la bibliographie des articles consultés. 2 (ceux qui déclarent de nombreux conflits d'intérêts) des 3 auteurs ont sélectionné les articles, avec entente mutuelle en cas de désaccord. La qualité des études incluses est évaluée par certains items des critères de Jadad, mais le score obtenu n'a pas constitué un critère de sélection. L'analyse statistique est correctement décrite, cependant, les résultats repris dans le texte ne correspondent pas souvent aux résultats des tableaux et figures. Les références des études incluses, dont la numérotation change de figure à figure, ne correspond pas toujours avec la bibliographie. Il est intéressant d'épingler les problèmes résultants des études elles-mêmes : la plus grande partie des études incluses comportent non pas 2, mais 3 ou plusieurs bras, selon les doses de principe actif (Rosenstock et al, Yale JF, Stenlöf K, Wilding JP, par exemple), l'étude de Schernthaner et al est une étude de non-infériorité convertie en supériorité, et uniquement à 52 semaines, l'étude de Bailey CJ et al est une extension d'une étude à 24 semaines, avec élimination des patients « mauvais répondeurs » ; l'étude de Lambers Heerspink HJ et al est une étude destinée à tester l'effet diurétique de la dapagliflozine. Les auteurs n'expliquent pas comment ils obtiennent les chiffres inclus dans la méta-analyse pour le critère primaire au départ de ces études aux designs aussi variés (ils n'ont pas disposé de données individuelles). Il n'est pas possible de comprendre combien de patients ont été inclus réellement. A la lecture des abstracts des articles référencés, les groupes de patients inclus sont très hétérogènes (naïfs, mal équilibrés sous metformine, sous sulfamides, sous insuline ...). Pour la recherche des biais de publication, les auteurs n'ont réalisé qu'un funnel plot pour 21 études avec des résultats pour le critère de jugement primaire à 12 semaines. En ce qui concerne les conflits d'intérêts, au moins 4 des études reprises plus haut et l'étude de Nauck MA et al ont été financées par l'industrie pharmaceutique ; certains des

co-auteurs sont des employés des firmes concernées, certains manuscrits ont été rédigés par des professionnels non-académiques¹, non repris dans les auteurs, dans ces études lues dans le détail, les conflits d'intérêts sont innombrables. Le lecteur ne sera donc pas surpris que le seul test d'hétérogénéité pratiqué montre un I^2 à 91,5%, ce qui ne semble pas émouvoir les auteurs.

Mise en perspective des résultats

De cette analyse critique, il ressort que cette méta-analyse pose des problèmes de crédibilité globale, les études incluses ne sont pas analysées correctement, les patients sont hétérogènes, la méthode d'extraction des résultats est floue, les conflits d'intérêts sont majeurs. Pour le critère de jugement primaire, la quasi-totalité des abstracts analysés font état de plusieurs bras (plusieurs doses différentes du principe actif) ce qui rend caduque la méta-analyse principale. L'analyse en sous-groupes pour le critère primaire est, pour les mêmes raisons, sans valeur. Les résultats des méta-régressions et l'analyse des critères secondaires sont donc à mettre en doute également. Les valeurs des OR pour les effets indésirables sont donc purement indicatives. Les effets à long terme sont évidemment non évaluables. Les conclusions des auteurs ne reposent donc pas sur une base méthodologique solide. Ajoutons à cela, bien sûr, que tous les critères sont des **critères intermédiaires**, dont nous connaissons la fragilité dans le diabète et les maladies cardio-vasculaires. L'épidémiologie du diabète est affolante (382 millions de diabétiques en 2013, dont 85% de type 2)². Toute nouvelle approche de traitement doit donc être examinée avec bienveillance par les professionnels concernés, les inhibiteurs du SGLT-2 sont présentés comme une nouvelle approche de ce problème³, avec une belle histoire scientifique sous-jacente⁴. Il est cependant bon de rappeler que la molécule originale - la phlorizine - est utilisée dans les laboratoires depuis plus de 150 ans⁵. Tous les travaux publiés à ce jour pour ce groupe de molécules portent sur des critères intermédiaires, et la logique de cette méta-analyse est confuse de par le mécanisme d'action (augmenter la glycosurie ...) : où est l'intérêt de prouver un effet hypoglycémiant connu depuis 150 ans ? La diversité des patients ne permet pas d'accorder une foi quelconque dans les IC présentés. Pour un clinicien de terrain, accepter la promotion de ces molécules pose problème. Depuis maintenant 40 ans, nous savons l'intérêt qu'il y a à baisser la glycémie moyenne de nos patients. Un bénéfice secondaire de cette stratégie a été la disparition ou la diminution des glycosuries, avec une nette amélioration des tableaux infectieux vus jadis⁶, et voici que l'on nous présente des molécules qui vont augmenter la glycosurie. Bien évidemment le prix à payer (par le patient - en fait surtout les patientes) est une augmentation très significative des infections urinaires et génitales, et curieusement, elles ne poseraient plus de problèmes sérieux ? De surcroît, ni cette méta-analyse ni les abstracts revus ne font allusion à la bactériurie asymptomatique du diabétique, problème jadis prévalent⁷. Pour encore mieux mettre en perspective cette méta-analyse, nous renvoyons le lecteur à 2 éditoriaux de Minerva : le premier attire l'attention sur la médiocrité générale de l'approche du traitement du diabète de type 2 dans la littérature⁸, le second qualifie de méta-analyse les méta-analyses reposant sur une méthodologie insuffisante, ce qui est manifestement le cas ici⁹.

Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse - de qualité méthodologique insuffisante - n'apporte aucune information pertinente nouvelle pour le clinicien en charge de patients diabétiques de type 2. Cette revue critique permet d'interroger la pertinence de la prescription des molécules de type gliflozines, dont Minerva considère que le rapport bénéfices (non documentés) - risques (évidents à court terme et encore mal définis à long terme) est défavorable.

Pour la pratique

Pour le praticien, les gliflozines ne font qu'ajouter à la complexité du tableau des antidiabétiques disponibles pour le traitement du diabète de type 2. Le jury de la réunion de consensus de l'INAMI¹⁰ a conclu à la nécessité de s'écarter le moins possible de l'axe metformine - sulfamidés hypoglycémiant - insuline, sauf arguments conjoncturels particuliers. L'apparition de la classe des gliflozines ne change rien à cette conclusion, qui est par ailleurs très bien argumentée également dans un récent article de la revue Prescrire¹¹. Ce dernier article a de plus le courage rare de prendre en compte dans les raisonnements l'espérance de vie, ce qui est évidemment capital pour une maladie telle que le diabète de type 2. Nous ne voyons, au stade actuel de notre connaissance factuelle, aucun argument valide pour prescrire ce type de molécule. En pratique, en Belgique, seule la canagliflozine est commercialisée et admise au remboursement, dans des conditions logiquement très restrictives.

Références voir site web