

Efficacité et sécurité des antidiabétiques oraux pour le diabète de type 2

Question clinique Existe-t-il une différence entre les antidiabétiques oraux au point de vue efficacité et sécurité chez des patients adultes présentant un diabète de type 2 ?

Analyse
G. Goderis

Référence
Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-99.

Résumé de l'étude

Contexte

La mise à disposition de nouveaux antidiabétiques oraux (ADO), plus onéreux, élargit l'éventail des possibilités thérapeutiques. Une comparaison de l'efficacité des différents ADO en termes de critères forts et de leurs effets indésirables potentiels est nécessaire pour pouvoir formuler des recommandations pour un traitement optimal des patients présentant un diabète de type 2.

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials; liste de références des synthèses et études originales; site web de la Food and Drug Administration; experts; données non publiées en provenance de diverses firmes pharmaceutiques; registres accessibles d'études cliniques.

Etudes sélectionnées

- études incluant des adultes avec un diabète de type 2 évaluant l'efficacité d'ADO (ou associations) enregistrés par la FDA
- RCTs et études d'observation
- critères d'exclusion : études (61) évaluant un sulfamidé hypoglycémiant de 1ère génération, association de plus de 2 ADO (26 études exclues), études sur une durée < 3 mois (128), population < 40 patients, publication non en anglais (28 études exclues)
- inclusion de 216 études contrôlées et de 2 synthèses méthodiques sur un total de 15 219 études isolées.

Population étudiée

- patients adultes présentant un diabète de type 2 non insulinodépendant
- pas d'autres caractéristiques décrites.

Mesure des résultats

- événements micro- et macrovasculaires, mortalité globale (pour les RCTs et études d'observation)
- critères intermédiaires (pour les RCTs uniquement) : HbA_{1c}, lipidémies, chiffres de pression artérielle, poids corporel
- effets indésirables (RCTs et études d'observation)
- analyse de l'hétérogénéité (test I²) et en intention de traiter.

Résultats

- événements micro- et macrovasculaires et mortalité globale : impossibilité de montrer une différence au vu du faible nombre de RCTs, du petit nombre d'événements et de problèmes méthodologiques pour les études de cohorte
- contrôle glycémique : voir tableau
- poids : prise de 1 à 5 kg avec tout ADO sauf metformine
- effets indésirables : risque d'hypoglycémies accru avec les sulfamidés hypoglycémiantes et avec le répaglinide versus metformine ou thiazolidinediones ; davantage de troubles gastro-intestinaux avec la metformine versus autres ADO ; pas de différence pour l'acidose lactique ; risque accru d'œdème périphérique (AAR de 2 à 21% versus metformine et sulfamidés hypoglycémiantes) et d'insuffisance cardiaque (AAR de 1 à 3% versus metformine et sulfamidés hypoglycémiantes) pour les thiazolidinediones.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que versus ADO plus récents et plus onéreux (thiazolidinediones, glinides et inhibiteurs de l'α-glucosidase), les ADO plus anciens (metformine et sulfamidés hypoglycémiantes de seconde génération) ont une efficacité semblable ou supérieure en termes de contrôle glycémique et de critères intermédiaires. Des études comparatives, plus larges, à long terme, sur des critères forts, restent nécessaires.

Financement : Agency for Healthcare Research and Quality (USA).

Conflits d'intérêt : aucun n'est déclaré.

Tableau : **Différence moyenne pondérée** (en pourcentage avec IC à 95%) pour la diminution du taux d'HbA_{1c} entre différents ADO.

	Nombre d'études (nombre de sujets)	Différence pondérée (en %)	IC à 95%
Glyburide vs autre SU	5 (1 702)	-0,03	de -0,13 à 0,07
TZD vs SU	11 (2 828)	-0,05	de -0,13 à 0,02
TZD vs metformine	7 (2 194)	-0,04	de -0,23 à 0,15
Répaglinide vs SU	6 (1 443)	-0,06	de -0,30 à 0,18
SU vs metformine	18 (2 494)	-0,09	de -0,30 à 0,10
SU vs acarbose	8 (596)	-0,38	de -0,77 à 0,02
Metformine + TZD vs metformine	4 (1 423)	-0,62*	de -1,0 à -0,23*
SU + TZD vs SU	4 (1 061)	-1,0*	de -1,30 à -0,69*
Metformine + SU vs metformine	11 (2 139)	-1,0*	de -1,34 à -0,76*
Metformine + SU vs SU	11 (2 335)	-1,0*	de -1,34 à -0,67*

SU: sulfamidé hypoglycémiant
TZD: thiazolidinediones
* significatif

Considérations sur la méthodologie

La méthodologie est respectueuse des règles en vigueur. La recherche dans la littérature est systématique, avec recherche d'un biais de publication. La recherche et l'extraction des données sont confirmées par un deuxième chercheur. L'évaluation qualitative des études est effectuée par deux chercheurs, indépendamment l'un de l'autre, avec des scores adaptés au type d'étude (score de Jadad, **critères de Deeks**) avec attribution d'un niveau de preuve selon les définitions de GRADE. L'importante étude UKPDS¹ n'est pas reprise dans la méta-analyse en raison des différences de protocole, de critères de jugement et de durée d'étude versus les autres recherches. Les résultats de cette étude sont cependant abordés dans la discussion des auteurs. L'analyse des données est correcte, avec recherche de l'hétérogénéité avec les **tests Chi²** et **I²** de **Higgins**, analyse en modèle d'effets aléatoires et exploration par une **méta-régression** en cas d'hétérogénéité. Au terme d'une analyse aussi rigoureuse, des méta-analyses ne peuvent être réalisées que pour des critères d'efficacité intermédiaires et pour la survenue d'hypoglycémies. Pour les autres critères de jugement, l'hétérogénéité des études est trop importante et leur nombre trop faible pour pouvoir sommer des résultats. Certaines limites sont à souligner : les publications non en anglais sont exclues, la variation inter-observateurs pour l'extraction des données n'est pas mentionnée.

Mise en perspective des résultats

Cette synthèse méthodique est la première qui tente de sommer les résultats de toutes les études comparant un ADO à un autre et qui analyse une large gamme de critères de jugement cliniques forts ou intermédiaires et d'effets indésirables. Cette publication montre que la metformine et les sulfamidés hypoglycémiant sont, suivant les critères (contrôle glycémique, pression artérielle, lipidémie, modification du poids corporel) sur le même pied ou supérieurs aux médicaments plus récents (thiazolidinediones, répaglinide, acarbose). La metformine semble présenter le meilleur rapport bénéfices/risques. Cette conclusion est cependant à relativiser en raison des limites méthodologiques présentes dans les études incluses. Cette méta-analyse ne nous permet en effet pas de conclure quant aux critères de jugement cliniques forts. Deux études plus récemment publiées peuvent, a priori, nous éclairer davantage. L'étude ADOPT³ montre une incidence significativement plus basse d'événements cardiovasculaires sous

glyburide (une sulfonylurée) que sous rosiglitazone, sans donner d'analyse statistique versus metformine. Il faut cependant souligner le taux important de sorties d'étude (38 à 44% selon les groupes), ce qui relativise les conclusions possibles. L'examen attentif d'une publication intermédiaire, non protocolée, de l'étude RECORD⁴ montre qu'une non infériorité de la rosiglitazone versus metformine et sulfamidé hypoglycémiant n'est pas montrée en termes de sécurité cardiovasculaire.

Les études concernant de nouveaux médicaments et incluses dans la méta-analyse ont une durée inférieure à un an, ce qui ne permet pas de conclusion quant à un effet à long terme et relativise donc leur pertinence clinique. Les effets indésirables, hormis la survenue d'hypoglycémies, ne sont pas systématiquement mentionnés. Cette synthèse n'examine pas l'effet d'une trithérapie. Certaines petites études, non reprises dans la méta-analyse, comparent l'ajout d'une glitazone ou d'un analogue insulinique (glargine) à un traitement associé de metformine et d'un sulfamidé hypoglycémiant^{5,6}. Les résultats ne montrent pas de différence significative pour la diminution de l'HbA_{1c}, sauf en cas de valeur initiale élevée, et dans ce cas en faveur de l'insuline glargine. La classe la plus récente d'antidiabétiques (médicaments agissant par la voie de l'incrétine, soit analogues de l'incrétine, soit inhibiteurs de la DPP-4 alias gliptines) n'est pas incluse dans cette méta-analyse. La place de ces médicaments agissant par la voie de l'incrétine dans la stratégie thérapeutique du diabète reste cependant à déterminer selon une récente méta-analyse⁷.

Pour la pratique

Les guides de pratique actuels recommandent un traitement progressif, en fonction de la valeur cible d'HbA_{1c} à atteindre, de 7% ou inférieure encore. Un régime adapté est la première approche, suivie selon nécessité, d'une monothérapie puis d'une bithérapie. La méta-analyse analysée ici était le choix de la metformine comme médicament de premier choix pour un traitement oral du diabète de type 2. Les sulfamidés hypoglycémiant semblent représenter un deuxième choix approprié. Les thiazolidinediones et les glinides, qui sont 10 fois plus chers, apportent peu ou pas de plus-value. D'autres analyses parues dans Minerva ont montré l'absence d'un apport supplémentaire pour les glinides⁹ et les dangers potentiels des thiazolidinediones¹⁰. En cas d'échec d'une bithérapie orale, l'ajout d'un traitement insulinique reste une alternative possible.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse montre que des antidiabétiques oraux (ADO) plus anciens (metformine ou sulfamidé hypoglycémiant de 2^{ème} génération) ont un effet semblable ou même supérieur à celui de médicaments plus récents et plus chers (thiazolidinediones, glinides et inhibiteurs de l' α -glucosidase). La metformine est le seul ADO à avoir montré un bénéfice en termes de survenue d'événements cardiovasculaires.

Noms de marque

Acarbose: Glucobay®
Répaglinide: Novonorm®
Analogues de l'incrétine :
exénatide: Byetta®

Thiazolidinediones:
pioglitazone: Actos®
rosiglitazone: Avandia®
Sitagliptine: Januvia®

1. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65.
2. Clarke M. The QUORUM statement. *Lancet* 2000;355:756-7.
3. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N.Engl. J. Med* 2006;355:2427-43.
4. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al; RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes - an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
5. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006;29:554-9.
6. Vinik AI, Zhang Q. Adding insulin glargine versus rosiglitazone: health-related quality-of-life impact in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:795-800.
7. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.
8. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor Goede Medische Praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Gent: WVVH/VDV, 2005.
9. Van Crombrugge P. Clinides pour le diabète de type 2 ? *MinervaF* 2008;7(2):30-1.
10. Chevalier P. Les risques cardio-vasculaires de la rosiglitazone. *MinervaF* 2007;6(9):136-7.