

Comment se comparent les différents agents hypoglycémiants en termes d'impact sur la morbidité et sur la mortalité ?

Contribution à la prise de décision clinique

Cette revue systématique avec méta-analyse en réseau de grande qualité méthodologique permet de contribuer à la prise de décision clinique dans le choix judicieux d'un hypoglycémiant chez les patients diabétiques de type 2 ayant un antécédent cardiovasculaire et utilisant la metformine. Il faut alors privilégier l'ajout d'un inhibiteur SGLT-2 ou d'un agoniste GLP-1 selon le profil cardiovasculaire global et selon la présence ou non d'une atteinte rénale.



Christian Pruneau (R2)

Référence de l'article

Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*, June 2020; 173:278-286.

Discipline médicale et milieu :

Médecine Familiale (GMF-U Maizerets)

Révisé par :

D^r Michel Cauchon

Hyperlien de l'article via Pubmed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32598218/>

Résumé structuré

Objectifs

Comparer les bénéfices et les risques des hypoglycémiants chez les patients adultes diabétiques de type 2.

Conception

Revue systématique avec méta-analyse en réseau.

Contexte de soins

Étude réalisée dans la population générale à partir de 17 centres canadiens.

Source de données

Bases de données générales (MEDLINE, EMBASE) et le registre des essais cliniques de la Collaboration Cochrane (CENTRAL) sans restriction de langage du 18 décembre 2019 au 10 avril 2020. Une exploration de la littérature grise incluant les résumés de conférences et une recherche des études en cours ont également été effectuées.

Sélection des études

Deux auteurs ont procédé indépendamment à la sélection des études selon les critères principaux suivants :

- essais cliniques randomisés (ECR) d'une durée minimale de 24 semaines;
- adultes diabétiques de type 2;
- comparant l'utilisation d'un traitement hypoglycémiant incluant la metformine à l'utilisation d'un traitement hypoglycémiant sans metformine, avec ou sans groupe témoin placebo;
- critères de jugement primaires : réduction de l'hémoglobine glyquée et diminution de la mortalité toute cause;
- critères de jugement secondaires : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, hypoglycémie sévère, rétinopathie, amputation et progression de la néphropathie.

Ont été exclus : les enfants, les femmes enceintes, les autres types de diabètes et les molécules retirées du marché.

Interventions

Médication éligible : Metformine / Sulfonylurées / Méglitinides / Pioglitazone / Inhibiteurs α -glucosidases / Inhibiteurs DPP-4 / Agonistes GLP-1 / Inhibiteurs SGLT-2 / Insulines prandiales, basales, pré-mélangées / Placebo

Toutes les molécules éligibles ont été considérées comme une classe de médicament à l'exception des agonistes GLP-1 et des inhibiteurs SGLT-2.

Extraction des données

Deux auteurs ont procédé indépendamment à l'extraction des caractéristiques des études (méthodologie utilisée, participants inclus, interventions étudiées et critères de jugement) ainsi qu'à l'évaluation du risque global de biais à l'aide de l'outil RoB (Collaboration Cochrane). En cas de désaccord, une discussion avait lieu entre les deux auteurs et un troisième auteur était consulté pour établir un consensus.

Synthèse des données

Au total, 52 374 études ont été identifiées. Après le processus de sélection, les auteurs ont retenu 453 études (ECR). Au total 320 474 patients ont été randomisés dont 264 087 de 296 essais cliniques ont un traitement à la metformine en monothérapie ou combinée à un autre hypoglycémiant et dont 41 863 de 134 essais cliniques n'ont jamais été exposés à la metformine. La durée médiane des études était de 26 semaines.

La population à l'étude correspondait, en moyenne, à des adultes diabétiques de 50 à 60 ans dont la durée de la maladie évoluait depuis 6.9 ans, ayant une hémoglobine glyquée de 8,3% et un poids de 85.1kg. 145 694 patients de 21 essais cliniques avaient des antécédents cardiovasculaires. Les résultats ont été analysés selon l'exposition ou non des patients à la metformine et selon l'absence ou la présence d'antécédent cardiovasculaire.

Chez les patients jamais exposés à la metformine, tous les hypoglycémiant réduisent significativement l'HbA1c avec une différence moyenne (DM) variant de -1.48 (IC 95% : -2.15, -0.81) pour la semaglutide sous-cutanée à -0.60 (IC 95% : -0.75, -0.46) pour les inhibiteurs du DPP-4 (qualité des preuves modérée).

La réduction de l'HbA1c était similaire à la metformine ou supérieure à la metformine pour l'ensemble des hypoglycémiant à l'exception des inhibiteurs DPP-4 qui ont démontré une réduction inférieure (DM de 0.32, IC 95% : 0.17,0.46).

Aucun impact au niveau de la mortalité toute cause et des critères de jugements secondaires chez les patients sans antécédent cardiovasculaire n'a été démontré (qualité des preuves très faible).

Chez les patients dont le traitement hypoglycémiant inclus la metformine, la semaglutide sous-cutanée est l'hypoglycémiant le plus efficace pour réduire significativement l'HbA1c (DM de -1.33, IC 95% : -1.50,-1,16) (qualité des preuves modérée à élevée).

Chez les patients sans antécédent cardiovasculaire dont le traitement hypoglycémiant inclus la metformine, lorsque considérés comme une classe pharmacologique, les agonistes GLP-1 ont démontré une réduction de la mortalité toute cause par rapport au placebo (RC de 0.64, IC 95% : 0.45,0.91).

Aucun résultat statistiquement significatif n'a été observé pour la diminution de la mortalité toute cause lorsque chacun des agonistes GLP-1 et des inhibiteurs SGLT-2 a été analysé individuellement.

Chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires dont le traitement hypoglycémiant inclus la metformine, plusieurs résultats statistiquement significatifs ont été démontrés comparativement au placebo :

- diminution de la mortalité toute cause avec la semaglutide orale (RC 0.50, IC 95% : 0.31,0.83), l'empagliflozin (RC 0.67, IC 95% : 0.55,0.81), la liraglutide (RC 0.84, IC 95% : 0.73,0.97), l'exenatide à libération prolongée (RC 0.86, IC 95% : 0.76,0.98) et la dapagliflozin (RC 0.89, IC 95% : 0.80,0.90) (qualité des preuves modérée à élevée)
- diminution de la mortalité cardiovasculaire avec la semaglutide orale (RC 0.51, IC 95% : 0.28,0.94), l'empagliflozin (RC 0.61, IC 95% : 0.49,0.77) et la liraglutide (RC 0.78, IC 95% : 0.65,0.93) (qualité des preuves modérée à élevée).
- diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec les inhibiteurs SGLT-2 (RC 0.72, IC 95% : 0.65,0.80). L'effet était constant pour l'empagliflozin (RC 0.65, IC 95% : 0.50,0.85), la canagliflozin (RC 0.72, IC 95% : 0.60,0.87) et la dapagliflozin (RC 0.75, IC 95% : 0.64,0.86), mais augmentation des hospitalisations avec la pioglitazone (RC 1.42, IC 95% : 1.10,1.83) (qualité des preuves modérée).

- diminution des accidents cérébraux vasculaires avec les agonistes GLP-1 (RC 0.84, IC 95% : 0.75,0.93). Individuellement le rapport de cote était moindre avec la semaglutide sous-cutanée (RC 0.61, IC 95% : 0.37,0.99) et la dulaglutide (RC 0.76, IC 95% : 0.62,0.94) (qualité des preuves modérée à élevée).
- diminution de la progression de la néphropathie diabétique avec les inhibiteurs SGLT-2 (RC 0.63, IC 95% : 0.50,0.79). L'effet était constant pour la dapagliflozin (RC 0.32, IC 95% : 0.13,0.79), l'empagliflozin (RC 0.46, IC 95% : 0.22,0.98) et la canagliflozin (RC 0.69, IC 95% : 0.54,0.88) (qualité des preuves faible).

En ce qui concerne les risques, augmentation de la rétinopathie diabétique avec la semaglutide sous cutanée (RC 1.75, IC 95% : 1.10,2.78), augmentation des amputations avec la canagliflozin (RC 1.61, IC 95% : 1.27,2.05), mais diminution avec la liraglutide (RC 0.65, IC 95% : 0.45,0.96) (qualité des preuves faible).

Conclusion des auteurs de l'article

Chez les patients diabétiques sans antécédent cardiovasculaire, aucun traitement n'est démontré supérieur par rapport au placebo en ce qui concerne les critères de jugements vasculaires. Le choix d'un hypoglycémiant doit reposer sur son efficacité, son innocuité, ses avantages et inconvénients, les préférences du patient et son coût.

Chez les patients diabétiques présentant des antécédents cardiovasculaires dont le traitement hypoglycémiant inclus la metformine, il faut individualiser le choix du traitement avec un agoniste GLP-1 ou un inhibiteur SGLT-2 et ce, selon le profil cardiovasculaire global et rénal du patient.

Commentaires

Pertinence de l'étude

Les options de traitement pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2 se sont multipliées au cours des dernières années. Les agonistes GLP-1 et les inhibiteurs SGLT-2 montrent des avantages qui vont au-delà du contrôle glycémique pour la protection cardiovasculaire et rénale chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire et/ou rénale. Il est primordial de se questionner à savoir si l'un de ces nouveaux médicaments devrait être utilisé en monothérapie initiale et si les patients atteints de diabète de type 2 sans antécédent cardiovasculaire bénéficient également d'un agoniste GLP-1 ou d'un inhibiteur SGLT-2 lorsqu'ajouté à la metformine.

Critique de la méthodologie

La méthodologie de cette revue systématique en réseau est dans l'ensemble excellente. La méthode de recherche des articles inclus dans la revue utilise des sources et des stratégies variées, ce qui réduit le risque de biais de publication. Les auteurs présentent graphiquement le flot des articles depuis le début de la recherche jusqu'à leur inclusion ou exclusion selon plusieurs critères objectifs et appropriés tel que décrits plus haut. L'extraction des données et l'analyse de la qualité méthodologique des études respectent les normes conformément au système PRISMA (1).

Pour la méta-analyse, l'analyse du diagramme en Forêt et des tests statistiques ont été utilisés pour évaluer l'hétérogénéité des études. La plupart des critères de jugement ont une faible hétérogénéité dont la diminution de la mortalité totale, la diminution de la mortalité cardiovasculaire et la diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Les auteurs ont présenté graphiquement la transivité entre les études pour s'assurer d'une comparabilité des groupes et ce selon 4 variables, l'âge, l'HbA1c, la durée de la maladie et IMC dans le but d'augmenter la validité de la comparaison indirecte entre les différents agents hypoglycémiant. Des analyses de sensibilité excluant les études de plus faible qualité et une analyse de sous-groupes incluant les études regroupant exclusivement des patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas démontré de différence significative dans les résultats pour les critères de jugement primaires.

La qualité des preuves a été évaluée selon l'échelle CINEMA et s'appuyait sur le risque de biais et l'effet de l'hétérogénéité sur les résultats (2,3). L'analyse des résultats inclut la stratification, non seulement basée sur le traitement hypoglycémiant en monothérapie par rapport à l'ajout à la metformine, mais également selon les antécédents cardiovasculaires. La plupart des résultats significatifs en termes d'impact sur la mortalité et la morbidité sont basés sur des données probantes de qualité au moins modérée issus de la comparaison indirecte des agonistes GLP-1 et des inhibiteurs SGLT-2 chez les patients diabétiques de type 2 avec antécédent cardiovasculaire qui utilisaient la metformine.

L'analyse des résultats n'a pas démontré la supériorité des nouveaux hypoglycémiant en monothérapie initiale en comparaison à la metformine pour réduire l'HbA1c ou les risques de mortalité et les maladies cardiovasculaires (qualité des preuves faible). La majorité des essais cliniques randomisés sélectionnés des agonistes GLP-1 et inhibiteurs SGLT-2 étaient menés chez des patients diabétiques de type 2 présentant des antécédents cardiovasculaires.

Financement de l'étude

La fondation européenne pour l'étude du diabète, soutenue par une subvention éducative sans restriction d'AstraZeneca, a financé cette étude, mais n'a joué aucun rôle dans la conception, la méthodologie, la collecte de données, la conduite, l'analyse, la présentation ou la publication des résultats.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

Une revue systématique avec méta-analyse de 2018 incluant 236 essais cliniques randomisés a rapporté que les agonistes GLP-1 et les inhibiteurs SGLT-2 étaient associés à une réduction de la mortalité toute cause et de la mortalité cardiovasculaire sans égard à la prise ou non de la metformine et les antécédents cardiovasculaires (4) : diminution du risque de la mortalité cardiovasculaire avec les agonistes GLP-1 (DR de -0.5%; HR 0.85, IC 95% : 0.77, 0.94) et les inhibiteurs SGLT-2 (DR de -0.8%; HR 0.79, IC 95% : 0.69, 0.91).

Une revue systématique avec méta-analyse en réseau de 2019 incluant 14 essais cliniques randomisés chez une population de patients diabétiques de type 2 présentant des antécédents cardiovasculaires a rapporté que les agonistes GLP-1 et les inhibiteurs SGLT-2 étaient associés à une réduction de la mortalité toute cause et de la mortalité cardiovasculaire, une diminution des accidents cérébraux vasculaires avec les agonistes GLP-1 (RC 0.88, IC 95% : 0.77, 0.99), une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec les inhibiteurs SGLT-2 (RC 0.79, IC 95% : 0.69, 0.90) et une diminution de la progression de la néphropathie diabétique avec les inhibiteurs SGLT-2 (RC 0.69, IC 95% : 0.59, 0.80).

Il est à noter que les récentes études des inhibiteurs SGLT-2 ont démontré une diminution de la progression de la néphropathie chez les patients diabétiques de type 2 ayant une macroalbuminurie, mais ces dernières ne sont pas incluses dans cette méta-analyse.

Références

1. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med.* 2015;162:777-84. [PMID: 26030634] doi:10.7326/M14-2385
2. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, et al. CINeMA: an approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med.* 2020;17:e1003082. [PMID: 32243458] doi:10.1371/journal.pmed.1003082
3. CINeMA: Confidence In Network Meta-Analysis. Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern; 2017. Accessed at cinema.ispm.unibe.ch on 20 April 2020.
4. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;319:1580-1591. [PMID: 29677303] doi: 10.1001/jama.2018.3024
5. Fei Y, Tsoi MF, Cheung BMY. Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:112. [PMID: 31462224] doi:10.1186/s12933-019-0916-z

Avertissement:

Tous les éléments du contenu sont présentés à titre informatif et éducatif seulement et ne remplacent en rien les conseils d'un médecin. AMC Impact inc. se dégage de toute responsabilité civile ou légale découlant de toute erreur ou omission, ou de l'utilisation de tout renseignement contenu aux présentes.