

Mots clés :

Diabète  
Metformine  
Insuffisance  
cardiaque

## Metformine : antidiabétique oral de référence

Malgré la mise sur le marché de nombreux médicaments oraux du diabète de type 2, il n'en existe actuellement que deux dont l'efficacité clinique (et non les seuls résultats sur le critère intermédiaire qu'est l'hémoglobine glyquée) a été démontrée : la metformine réduit la morbidité et la mortalité liée au diabète chez les diabétiques en surpoids, le glibenclamide la seule morbidité, selon les données de l'UKPDS<sup>1</sup>. Si la metformine reste donc bien le traitement oral de référence du diabète de type 2, quels en sont les risques réels ? Plusieurs synthèses et méta-analyses font le point sur ces questions<sup>2-4</sup>.

### Metformine très loin en tête de classement...

Le CERT (*Center for education and therapeutic*) a réalisé à la demande de l'agence américaine AHRQ une revue des données de 216 études et 2 revues systématiques en langue anglaise concernant les différents traitements antidiabétiques oraux<sup>2</sup>. Quand l'homogénéité des études le permettait, une méta-analyse a été faite. Les autres données ont été confrontées à ces résultats. Les données sont insuffisantes pour conclure sur des critères cliniques majeurs tels que la mortalité cardiovasculaire. Metformine, sulfamides hypoglycémiant, glinides et glitazones améliorent tous de environ 1% les chiffres d'hémoglobine glyquée. Le nateglinide et les inhibiteurs de l'αglucosidase sont un peu moins efficaces, selon des comparaisons indirectes issues d'essais contre placebo. Les glitazones sont les seuls à augmenter le taux de HDL, mais aussi de LDL. La metformine seule diminue le taux de LDL. Tous sauf la metformine favorisent une prise de poids de 1 à 5 kg. Les sulfamides et glinides sont associés à un plus grand risque d'hypoglycémie, les glitazones à un plus grand risque de défaillance cardiaque et la metformine à celui de problèmes gastro-intestinaux, mais pas plus à l'acidose lactique, sauf co-morbidités particulières, que les autres médicaments hypoglycémiant. Selon les auteurs, les « anciens », comparés aux « nouveaux », plus chers, ont des effets au moins équivalents et souvent

supérieurs sur les critères intermédiaires, et notamment l'hémoglobine glyquée...

### Moins de mortalité chez l'insuffisant cardiaque

Autre méta-analyse, canadienne<sup>3</sup>, de 8 études randomisées chez les diabétiques insuffisants cardiaques, concernant l'insuline, la metformine, les glitazones et les sulfamides. Seule la metformine n'était pas associée à des effets délétères, et associée à une réduction de la mortalité toutes causes dans 2 des 3 études qui l'utilisaient : HR 0,86 (0,78-0,97) comparée aux autres antidiabétiques, insuline comprise ; HR 0,70 (0,54-0,91) vs sulfamides (mais les données les concernant étaient de qualité médiocre).

### Metformine et acidose lactique

Selon cette 3<sup>ème</sup> revue systématique<sup>4</sup>, les contre-indications classiques de la metformine, insuffisance cardiaque, rénale ou hépatocellulaire, sont de moins en moins respectées. Pourtant, il n'a pas été constaté d'augmentation d'incidence de l'acidose. L'immense majorité des cas survient s'il existe au moins une autre pathologie associée au diabète pouvant être en soi à l'origine d'une acidose lactique, notamment une insuffisance rénale aiguë ou l'aggravation brutale d'une insuffisance rénale préexistante. Chez les insuffisants cardiaques, la metformine pourrait même diminuer la mortalité et la morbidité sans augmenter le taux des hospitalisations ou le risque d'acidose lactique.

### Que conclure pour notre pratique ?

**La metformine est associée à un effet protecteur cardiovasculaire** plus important que ce qui était attendu de ses effets hypoglycémiant. La survenue d'une autre défaillance d'organe que celle du cœur, notamment celle du rein, serait cause possible d'acidose lactique, ce qui nécessite des études spécifiques. La surveillance habituelle de la créatinine reste évidemment indispensable.

**Seuls metformine et glibenclamide, sont vraiment des « antidiabétiques oraux »,** tous les « autres » ne sont actuellement que des « hypoglycémiant oraux » jusqu'à ce que de nouvelles études attestent du contraire, puisque leur efficacité n'a été jugée que sur des critères très intermédiaires<sup>5</sup>.

**Les recommandations du CERT qui résultent de ces données sont claires :** metformine en 1<sup>ère</sup> intention, sulfamides ensuite, glitazones seulement en cas de contrôle insuffisant par les deux premiers, peut être pas chez les patients à risque cardiovasculaire, en tout cas avec un extrême prudence sur le long cours... Rappelons que avant de modifier un traitement « insuffisant », il est toujours nécessaire de reprendre l'éducation thérapeutique avec le patient et re-évaluer son observance médicamenteuse et non médicamenteuse (nutrition et activité physique).

#### Références

- 1- Afssaps-HAS. Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Novembre 2006.
- 2- Bolen C et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 386-99.
- 3- Eurich DT et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ.* 2007; 335: 497-501.
- 4- Tahrani AA et al. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ.* 2007; 335: 508-12.
- 5- Montastruc JL. Du nouveau concernant les médicaments hypoglycémiant. *BIP.* 2007; 14: 17.