

Faut-il continuer la prescription des sulfamides en 2020 au Maroc ?

Should we continue to prescribe sulfonamides in 2020 in Morocco?

H. Iraqi*, MH. Gharbi

Service d'Endocrinologie du CHU Ibn Sina, Rabat. Maroc

*hinde_iraqi@hotmail.com

Résumé

Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 offre de plus en plus de choix. Les sulfamides continuent d'être prescrits et leur place est discutée dans les recommandations internationales notamment à cause du risque d'hypoglycémies, de la prise de poids ainsi que de la sécurité cardiovasculaire. Le faible coût des sulfamides hypoglycémisants, comme de la metformine, en font un duo "de choc" pour une maladie dont la démographie et le poids économique sont alarmants. Le candidat privilégié est un diabétique de type 2, jeune, en prévention primaire, et à faible risque hypoglycémique.

Mots clés : Sulfamide ; diabète de type 2 ; sécurité cardiovasculaire

Abstract

The pharmacological treatment of type 2 diabetes offers more and more choices. Sulfonylurea are still prescribed and their place is discussed in international recommendations because of the risk of hypoglycaemia, weight gain as well as cardiovascular safety. The low cost of sulphonylureas and metformin, make them an interesting choice for a disease whose demography and economic weight are alarming. The preferred candidate is a young type 2 diabetic patient, in primary prevention, and at low hypoglycemic risk.

Keywords : Sulfonylurea; type 2 diabetes; cardiovascular safety

Introduction

L'épidémie du diabète de type 2 touche particulièrement le Maghreb. Au Maroc, la prévalence du diabète serait de 10,6 %, selon l'étude Stepwise publiée en 2019. Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 offre de plus en plus de choix avec l'apparition successive de nouvelles classes thérapeutiques depuis une vingtaine d'années. En plus de la metformine et des sulfonylurées, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les thiazolidine-diones (glitazones), les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), les inhibiteurs de la DPP-4 et les inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sont venus enrichir la pharmacopée antidiabétique et tous sont disponibles excepté les glitazones qui ont été retirées en 2011.

Après échec d'une monothérapie par metformine, plusieurs choix médicamenteux peuvent donc être envisagés. La mise en avant dans les recommandations des nouvelles molécules pour leurs avantages (pas d'hypoglycémie et neutralité ou supériorité en matière de sécurité cardiovasculaire), malgré un coût direct élevé, pose question, surtout dans les pays en voie de développement.

Les sulfonylurées sont des médicaments réputés avoir un risque accru d'hypoglycémie et de prise de poids. Leur impact sur la mortalité et les incidents cardiovasculaires fait également polémique. De ce fait, certains pays tendent à les proposer en dernier recours, avant l'insuline, ou à les éviter au maximum. Sous nos cieux, comme dans d'autres pays où le prix des médicaments pèse lourd, ces hypoglycémiantes conservent une part de marché toujours importante et il est légitime de se demander s'il ne faut pas songer à en faire le sacrifice en 2020 ?

Pour répondre à cette question, nous reviendrons sur les 2 points précités : hypoglycémies et prise de poids et sécurité cardiovasculaire.

Hypoglycémies et prise de poids

Le mode d'action des sulfamides hypoglycémiantes est

responsable de ces deux effets secondaires négatifs voire dangereux. Ils agissent en stimulant l'insulino-sécrétion, indépendamment de la concentration de glucose ambiant, en se liant à un récepteur spécifique présent sur la membrane de la cellule β pancréatique. Le risque hypoglycémique s'observe dans toute la famille sans exception. Toutefois il est plus important avec les sulfamides de première génération à durée d'action particulièrement longue et qui sont depuis longtemps retirés du marché. La prescription d'une auto-surveillance glycémique est très souhaitable afin de dépister d'éventuelles hypoglycémies, notamment en fin d'après-midi. Le risque de décès par hypoglycémie est exceptionnel et la relation de cause à effet entre hypoglycémie et mortalité n'a pas été établie dans les grands essais ACCORD, VADT, ADVANCE, ainsi que dans l'UKPDS. La prise de poids est, quant à elle, secondaire à la stimulation de l'insulino-sécrétion. Elle est en général modeste, de 2 à 3 kg et ne devrait pas beaucoup peser dans le choix des médicaments.

La sécurité cardiovasculaire

Les sulfamides hypoglycémiantes sont supposés être dangereux au plan cardiovasculaire depuis la publication des résultats de l'essai UGDP, où la mortalité cardiovasculaire sous tolbutamide a été plus importante que sous traitement de référence (mesures hygiéno-diététiques seules). Il faut néanmoins souligner que cette molécule a été retirée du marché depuis, et ne peut donc être retenue comme représentante de cette classe.

L'essai UKPDS, qui est maintenant la référence pour la prise en charge des diabétiques de type 2, tout comme l'essai ADVANCE, ont démontré les bénéfices des sulfamides hypoglycémiantes de par la baisse de la glycémie et la prévention des complications microvasculaires. Il faut souligner ici que ces deux études ne sont pas en faveur d'une neutralité cardiovasculaire et que le critère primaire était : est-ce qu'un bon contrôle glycémique permet de prévenir les complications ?

Les premières études d'événements, comme TECOS pour la sitagliptine, ou CARMELINA pour la linagliptine, ont démontré la sécurité cardiovasculaire de ces 2 iDPP-4, avec un niveau de preuve de grade A en leur faveur (*versus* placebo). CAROLINA publiée en 2019, est la première étude randomisée et contrôlée versus comparateur actif. Elle a évalué un inhibiteur de la DPP-4 (linagliptine) à un sulfamide (glimépiride) en termes de sécurité cardiovasculaire. Cette étude montre donc que la linagliptine est non inférieure au glimépiride sur le critère MACE en 3 points. Plus d'un tiers des patients traités par glimépiride ont présenté des hypoglycémies, nettement moins fréquentes dans le bras linagliptine malgré une réduction comparable de l'HbA1c.

La vraie question qui se pose à nous maintenant est : que faire en pratique au Maroc ?

Les consensus pour la prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 sont nombreux de par le monde. Néanmoins, il ne faut les adopter qu'après les avoir adaptés aux contextes épidémiologique, socio-culturel et économique de chaque pays. Le faible coût des sulfamides hypoglycémisants, comme de la metformine, en font un duo "de choc" pour une maladie dont la démographie et le poids économique sont alarmants. Tous les consensus s'accordent sur un point : individualisation des objectifs glycémiques et du choix de ces médicaments en fonction du patient.

Les arguments en faveur de l'une ou l'autre classe pharmacologique se basent sur des critères d'efficacité, de tolérance, de sécurité, de facilité d'emploi, de possibilité d'utilisation dans des populations à risque et du coût du traitement.

Deux consensus se rejoignent du fait de leur état des lieux : une forte prévalence de diabète et des ressources limitées. Il s'agit des consensus Indien et de l'Afrique subsaharienne qui préconisent les sulfamides en seconde intention après la metformine car ils sont efficaces et durables. Le candidat privilégié est un diabétique de type 2, jeune, en prévention primaire,

et à faible risque hypoglycémique (avec une fonction rénale normale et une alimentation régulière). S'il est symptomatique (syndrome polyuropolydipsique), les sulfamides seront alors de plus d'une grande utilité pour l'équilibre et la qualité de vie du patient.

Conclusion

En pratique, retenons qu'il n'y a pas d'approche standard en diabétologie : il faut individualiser le traitement selon le profil du patient. Les recommandations sont faites pour être appliquées dans leur pays ou région d'origine ! On peut prescrire les sulfamides autrement :

- ▶ Sélection des patients (et parfois c'est le coût du traitement qui impose le sulfamide)
- ▶ Individualisation des objectifs glycémiques : ne pas trop aller en dessous d'une HbA1c < 7 % pour diminuer le risque d'hypoglycémies
- ▶ Education thérapeutique du patient (autosurveillance glycémique, hypoglycémies)

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S1-2.
- Diop SN et al. Consensus pour la prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 en Afrique subsaharienne. Rédigé par un groupe d'experts africains du diabète *Médecine des maladies métaboliques*. 2019;13(2):210-6.
- Diop SN et al. La bithérapie antidiabétique orale en pratique médicale courante en Afrique subsaharienne : résultats d'une étude observationnelle multicentrique sur six mois. *Médecine des maladies métaboliques*. 2018;12(3):306-12.
- Kalra S et al. Consensus recommendations on sulfonylurea and sulfonylurea combinations in the management of Type 2 diabetes mellitus - International Task Force. *Indian journal of endocrinology and metabolism Year*. 2018;22(1):132-57.
- Le Pen C et al. Consommation des antidiabétiques oraux. Une étude comparative dans les cinq principaux pays européens. *Médecine des maladies métaboliques*. 2017;11(s2):II6-5.
- Mayowa O et al. Gaps in guidelines for the management of diabetes in low- and middle-income versus high-income countries-a systematic review. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1097-105.
- Ministère de la santé du Maroc. Enquête nationale sur les facteurs de risque communs des maladies non transmissibles 2017-2018. Disponible sur : <file:///E:/UTILISATEUR/Bureau/Rapport%20de%20l%20enqu%C3%AAt%20Stepwise.pdf>.