

Compte-rendu

L'efficacité de SGLT2i au-delà de ses effets hypoglycémiants et ses bienfaits cardiovasculaires

Mots-clés

Diabète - Inhibiteurs SGLT-2 - Goutte - Urate - Prévention

Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors vs Sulfonylureas for Gout Prevention Among Patients With Type 2 Diabetes Receiving Metformin

Natalie McCormick et al., JAMA Internal Medicine, 15.04.2024

[DOI : 10.1001/jamainternmed.2024.0376](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.0376)

Introduction

La goutte est l'arthrite inflammatoire la plus répandue dans le monde et est également associée à de nombreuses comorbidités cardiovasculaires et métaboliques, notamment le diabète de type 2 (DT2), les maladies rénales chroniques et les maladies cardiovasculaires. En outre, la goutte est indépendamment associée à une mortalité prématuée toutes causes confondues. Depuis leur approbation initiale pour le DT2, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2i) ont démontré des bénéfices cardiovasculaires et rénaux qui dépassent leurs effets hypoglycémiants. Par ailleurs, plusieurs analyses comparatives d'efficacité suggèrent que les SGLT2i sont associés à un risque de goutte plus faible que les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4i) ou les agonistes des récepteurs glucagon-like peptide-1 (GLP1-RA), cependant, il manque des études comparant les SGLT2i aux sulfonylurées, la deuxième classe d'antidiabétiques oraux la plus utilisée après la metformine.

Méthode

Etude de cohorte appariée 1:1 (Canada) **Inclusion:** patient·e·s ≥ 18 ans atteints de DT2 sous metformine, première administration de SGLT2i ou de sulfonylurées entre janvier 2014 et juin 2022, > 1 an de suivi, absence d'autre traitement hypoglycémiant. **Exclusion:** diagnostic de goutte ou sous traitement pour une goutte (allopurinol, fébuxostat, probénécide ou colchicine), sauf pour analyse des poussées récurrentes. **Issue primaire:** incidence de goutte, définie par consultation aux urgences ou hospitalisation avec un diagnostic de goutte primaire à la sortie ou selon CIM-9/10 enregistrée lors d'une consultation ambulatoire avec des corticostéroïdes intra-articulaires ou oraux, de la colchicine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens délivrés dans les 7 jours. **Issue secondaire:** crises de goutte récurrentes, événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Résultats

34 604 patients sont appariés 1 : 1 (60 % d'hommes, âge moyen 60 ans, suivi moyen 1,38 ans). L'étude retrouve 105 cas

d'incidence de goutte dans le groupe de SGLT2i contre 159 cas dans le groupe de sulfonylurées avec HR de 0,62 (IC à 95 %, 0,48-0,80) et RD de -2,6 (IC à 95 %, de -4,0 à -1,3) pour 1000 années-personnes. 456 patients ont présenté un MACE dans le groupe de SGLT2i contre 503 patients dans le groupe de sulfonylurées avec HR ajusté de 0,87 (IC à 95 %, 0,77-0,98) et RD de -3,6 (IC à 95 % IC, -6,2 à -0,96) pour 1000 années-personnes. 5388 patients atteints de goutte sont également appariés. Les taux de poussée étaient de 45 pour 1000 années-personnes dans le groupe de SGLT2i et 66 pour 1000 personnes-années dans le groupe de sulfonylurées avec RR ajusté de 0,67 (IC à 95 %, 0,55-0,82) et RD de -20,9 (IC à 95 % -31,9 à -10,0) pour 1000 années-personnes. L'utilisation des SGLT2i était

également associée à un risque plus faible d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport à l'utilisation des sulfonylurées, avec HR et RD ajustés de 0,53 (IC à 95 %, 0,38-0,76), et -1,81 (IC à 95 %, -2,78 à -0,85) pour 1000 années personnes.

Discussion

Dans cette étude de cohorte, l'utilisation des SGLT2i était associée à une réduction de 38 % risque d'incidence de goutte chez les patients atteints de DT2 recevant de la metformine en monothérapie, par rapport à l'utilisation des sulfonylurées. En outre, il réduit également de 66 % l'incidence de goutte entraînant une consultation aux urgences ou une hospitalisation et de 13 % le risque de MACE. Chez les patients diabétiques atteints de goutte, l'utilisation des SGLT2i était associée avec un taux de poussées récurrentes de goutte inférieur de 33 % comparée aux sulfonylurées. Plusieurs méta-analyses d'essais cliniques randomisés ont découvert que les SGLT2i étaient associés à une réduction de l'urate sérique. Le mécanisme central est une augmentation de glycosurie qui à son tour entre en compétition avec l'urate soluble pour la réabsorption médiée par GLUT9 dans le tubule proximal, permettant une augmentation de l'excrétion urinaire d'urate. De plus, en améliorant la voie de signalisation SIRT-1, les SGLT2i peuvent réduire les stress oxydatifs et la xanthine oxydase, abaissant ainsi urate sérique par voie extrarénales. Les SGLT2i peuvent également avoir des effets anti-inflammatoires tels que l'inhibition de l'interleukine (IL)-1 β , un médiateur clé de la cascade inflammatoire associée aux crises de goutte et la diminution de l'IL-6, le TNF- α et le MCP-1 comme protéine C-réactive. Bien que la prescription de sulfonylurées en deuxième ligne ait diminuée au profit des SGLT2i et des GLP1-RA, ils restent la classe de médicaments hypoglycémiant la plus couramment utilisée après la metformine. Pour ces effets, cette étude fournit des données directement applicables aux lacunes en matière de preuves pertinentes, comme l'ont également ciblé de récents essais marquants comme l'essai GRADE.

Conclusion

Les bénéfices pour la goutte et le système cardiovasculaire associés aux SGLT2i dans ces simulations d'essais cliniques peuvent guider la sélection de traitement hypoglycémiant chez les patients atteints de DT2, à risque ou déjà atteints de goutte.

Date de publication	Auteurs
04.07.2024	