

Utilisation de la metformine chez le patient diabétique cardiaque : balance bénéfices-risques

La metformine est considérée comme le premier choix médicamenteux dans le traitement du diabète de type 2. Cependant, de nombreux patients présentent une contre-indication officielle à son utilisation en raison d'un risque théorique d'acidose lactique. Des observations récentes suggèrent que les patients avec un diabète de type 2, considérés comme étant « à risque », en particulier ceux avec une pathologie cardiaque, tirent un bénéfice d'un traitement par metformine, avec mise en évidence d'une réduction de la morbidité et de la mortalité en comparaison avec d'autres agents antihyperglycémiants. Cette revue analyse la balance bénéfices-risques d'un traitement par metformine chez les patients diabétiques avec une insuffisance coronarienne stable, un syndrome coronarien aigu ou un infarctus du myocarde ou encore une insuffisance cardiaque.

INTRODUCTION

La metformine est considérée comme le premier choix pharmacologique dans le traitement du diabète de type 2 (DT2).¹ Connue et utilisée depuis plus de 50 ans, elle a surtout été mise en avant après la publication de l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), en 1998. Cette dernière a démontré que la metformine était capable de réduire significativement l'incidence des infarctus du myocarde (IM), des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des complications liées

au diabète et de la mortalité globale alors que, dans la même étude, un traitement intensif par sulfamide ou par insuline n'atteignaient pas semblables objectifs, en particulier en termes de réduction des complications macrovasculaires.² Au vu de ces résultats, il a été considéré que la metformine exercerait des propriétés favorables aux niveaux vasculaire et cardiaque chez le patient DT2, indépendamment de l'amélioration du contrôle glycémique.^{3,4}

Cependant, la metformine peut être associée à une complication métabolique, certes rare, mais grave, l'acidose lactique, car le biguanide, à haute concentration, bloque la gluconéogenèse hépatique.⁵ Cette manifestation indésirable survient généralement dans des situations critiques où coexistent une insuffisance rénale sévère (conduisant à une moindre élimination de la metformine et du lactate), une hypoperfusion hépatique (réduisant l'efficacité de la gluconéogenèse) et une hypoxie tissulaire (stimulant la glycolyse anaérobie et la production de lactate) (figure 1).⁶ En raison de ce risque, même s'il est rare au vu d'une analyse fouillée d'une revue Cochrane⁷ et si la responsabilité même de ce biguanide dans la survenue de certains cas d'acidose lactique rapportés a été controversée,⁵ la metformine a été contre-indiquée dans toute une série de situations où il était considéré, a priori, que la balance bénéfices-risques pouvait être défavorable.⁸ C'était le cas dans l'insuffisance rénale (clairance de créatinine < 60 ml/min) et en présence de maladies cardiovasculaires (CV) pouvant exposer le patient DT2 à un risque accru d'hypoxie cellulaire, comme après un accident coronaire aigu ou en présence d'une insuffisance cardiaque (IC) plus ou moins sévère. Récemment, il a été pro-

Rev Med Suisse 2013; 9: 1527-33

A. J. Scheen
N. Paquot

Prs André J. Scheen et Nicolas Paquot
 Université de Liège
 Service de diabétologie,
 nutrition et maladies métaboliques
 et Unité de pharmacologie clinique
 Département de médecine
 CHU Sart Tilman
 4000 Liège, Belgique

Use of metformin in diabetic patients with cardiac disease: benefit-risk balance

Metformin is unanimously considered as the first-line glucose-lowering agent in type 2 diabetes. Theoretically, however, it cannot be prescribed in a large proportion of patients because of the presence of numerous contraindications corresponding to situations that may increase the risk of lactic acidosis. Recent data suggest that type 2 diabetes patients who are considered as being «at risk» because of the presence of cardiac disease still take benefit from metformin therapy, with a reduction of morbidity and mortality compared with other glucose-lowering agents. The present review analyzes the benefit-risk balance of metformin therapy in special populations, namely patients with stable coronary artery disease, acute coronary syndrome or myocardial infarction, or congestive heart failure.

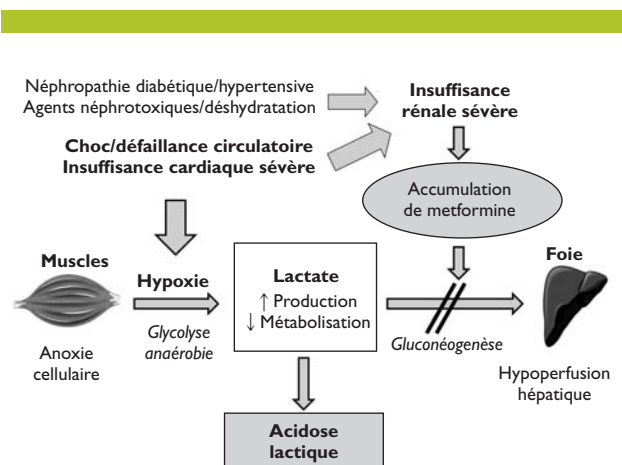


Figure 1. Schéma expliquant l'accroissement potentiel du risque d'acidose lactique sous metformine chez les patients avec une pathologie cardiaque

posé d'admettre la prescription de metformine chez les patients DT2 avec une insuffisance rénale modérée à condition de réduire la dose de moitié si la clairance de créatinine tombe en dessous de 45 ml/min et d'interrompre le traitement en dessous de 30 ml/min.^{1,8-10}

Cet article fait le point sur la balance bénéfices-risques de l'utilisation de la metformine chez des patients DT2 présentant une pathologie cardiaque susceptible de limiter la prescription du biguanide pour des raisons de sécurité. Après avoir discuté les bénéfices CV observés avec la metformine dans la population DT2 en général, nous nous intéresserons plus particulièrement aux trois populations spéciales suivantes: 1) les patients avec une insuffisance coronaire stable; 2) les patients avec un syndrome coronaire aigu (y compris un IM) et 3) les patients avec une IC. Les autres populations à risque (insuffisance rénale, hépatique, respiratoire, âge avancé) ont été envisagées dans un autre article récent et ne seront pas considérées ici.⁸

RÉSULTATS

Metformine et événements CV dans une population DT2 générale

Dans l'étude UKPDS, réalisée chez des patients DT2 nouvellement diagnostiqués, une réduction significative de l'incidence des IM (-39%) et de la mortalité globale (-36%) a été observée dans le groupe «metformine» par rapport au groupe «conventionnel» (régime seul) (tableau 1).² Cet effet protecteur, observé dès la fin de l'essai, persistait lors d'un suivi de dix années après la fin de l'étude (risque relatif (RR)=0,67; intervalle de confiance à 95% (IC 95%): 0,51-0,89) et RR=0,73 (0,59-0,89) pour l'incidence d'IM et la mortalité toutes causes, respectivement.¹¹ Au contraire, à l'issue de l'étude, un traitement par sulfamide n'améliorait pas significativement le pronostic CV. Cependant, aucune comparaison directe entre les deux traitements ne peut être faite dans cet essai prospectif en raison de différences dans le recrutement des patients (le sous-groupe metformine étant composé uniquement de sujets DT2 obèses). Dans une méta-analyse récente des essais cliniques prospectifs comparant un sulfamide avec la metformine, seulement deux travaux ont pu être inclus et la résultante ne montrait pas de différence significative concernant la survenue d'événements CV majeurs avec le sulfamide par rapport à la metformine (tableau 1).¹² Une autre méta-analyse récente des essais cliniques contrôlés disponibles a insisté sur les incertitudes qui persistent quant à l'efficacité de la metformine, en particulier en ce qui concerne sa capacité à réduire significativement les événements CV.¹³ Au total, treize essais contrôlés ont été inclus, avec 9560 patients traités par metformine et 3550 patients non traités (placebo ou autre traitement conventionnel). La metformine n'a pas affecté significativement les deux critères d'évaluation primaire, à savoir la mortalité de toutes causes (RR=0,99 (0,75-1,31)) et la mortalité CV (RR=1,05 (0,67-1,64)). De même, les critères d'évaluation secondaire n'ont pas été influencés significativement par le traitement par metformine, que ce soit les IM (RR=0,9 (0,74-1,09)), les AVC (RR=0,76 (0,51-1,14)) ou les épisodes d'IC (RR=1,03 (0,67-1,59)) (tableau 1).

Tableau 1. Comparaison du pronostic cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 traités par metformine ou par un comparateur (variable selon les travaux analysés)

RR: risque relatif; IC 95%: intervalle de confiance à 95%; CV: cardiovasculaire; ND: non disponible; SU: sulfamide.

| Références | Types d'étude | Comparateurs | RR (IC 95%) | | |
|---|--------------------------|-------------------------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|
| | | | Mortalité globale | Critère composite CV | Infarctus du myocarde |
| UKPDS 1998 ² | Essai contrôlé | Régime seul | 0,64 (0,45-0,91) | ND | 0,61 (0,41-0,89) |
| Monami et coll., 2013 ¹² | Méta-analyse (2 essais) | Sulfamide | ND | 1,05 (0,37-2,94) | ND |
| Boussageon et coll., 2012 ¹³ | Méta-analyse (13 essais) | Autre traitement (placebo ou actif) | 0,99 (0,75-1,31) | ND | 0,9 (0,74-1,09) |
| Tzoulaki et coll., 2009 ¹⁴ | Etude de cohorte | SU première génération | 0,62 (0,57-0,67) | ND | 0,73 (0,62-0,87) |
| | | SU deuxième génération | 0,65 (0,62-0,68) | ND | 0,76 (0,7-0,83) |
| Roumie et coll., 2012 ¹⁵ | Etude de cohorte | SU (tous) | ND | 0,83 (0,77-0,88) | ND |
| | | Glibenclamide | ND | 0,79 (0,59-0,86) | ND |
| | | Glipizide | ND | 0,87 (0,79-0,94) | ND |



Deux grandes études observationnelles sont intéressantes à cet égard, l'une réalisée en Grande-Bretagne, l'autre aux Etats-Unis. La première est une étude rétrospective analysant le risque d'IM, d'IC et de décès toutes causes dans la UK General Practice Research Database comportant 91 521 patients DT2 traités par antidiabétiques oraux. Par comparaison aux patients sous metformine seule, les patients traités en monothérapie par un sulfamide, de première ou de seconde génération, ont un risque accru d'IM et de mortalité globale (tableau 1).¹⁴ La seconde étude de cohorte, utilisant la base de données de la National Veterans Health Administration, aux Etats-Unis, a comparé l'incidence de complications CV chez des patients DT2 traités initialement par metformine (n=155 025) ou par sulfamide (n=98 665). Le critère d'évaluation primaire était un critère composite, comprenant soit une hospitalisation pour un IM ou un AVC, soit un décès. Après ajustement pour une série de facteurs confondants, l'incidence a été plus élevée dans le groupe sulfamide que dans le groupe metformine, avec des résultats assez comparables avec le glibenclamide (glyburide) ou le glipizide (tableau 1).¹⁵

Metformine chez des patients DT2 avec une insuffisance coronaire stable

Dans une première étude, réalisée en Israël chez 2395 patients DT2 avec une coronaropathie stable, ceux sous metformine, seule ou en combinaison avec un sulfamide, ont présenté une mortalité augmentée de façon significative par rapport aux patients DT2 ne recevant pas d'antidiabétiques oraux.¹⁶ Par contre, l'augmentation n'était pas significative en comparant les patients sous sulfamide par rapport à ceux sans traitement (tableau 2). Ces résultats, a priori défavorables pour la metformine, n'ont cependant pas été

confirmés dans d'autres études réalisées dans des pays très variés.

Dans une étude danoise, chez 9607 patients DT2 avec des antécédents d'infarctus du myocarde, une monothérapie par insulinosécrétagogue de la classe des sulfamides était associée à une augmentation de la mortalité et des complications CV par rapport à un traitement par metformine seule. En analyse multivariée, et par rapport à la metformine, les différences en termes de mortalité toutes causes étaient significatives pour les trois sulfamides les plus prescrits: glimépiride (le plus utilisé dans cette cohorte), glibenclamide et glipizide. Les résultats concernant le gliclazide et le répaglinide n'étaient pas significativement différents de ceux observés sous metformine (tableau 2).¹⁷

Dans une autre étude similaire, réalisée aux Etats-Unis chez 2721 patients DT2 avec une maladie coronaire documentée, une augmentation significative de la mortalité globale a été enregistrée avec le glipizide et le glibenclamide, mais pas avec le glimépiride, par comparaison à la metformine (tableau 2).¹⁸

Les effets à long terme (suivi médian de cinq années) du glipizide et de la metformine sur les événements CV majeurs ont été comparés chez 304 patients DT2 avec une histoire de maladie coronaire. Le traitement par metformine a réduit de presque 50% la survenue d'un critère CV composite (comprenant un décès de cause CV, un décès de toutes causes, un infarctus non mortel, un AVC non mortel ou une procédure de revascularisation artérielle) en comparaison au glipizide (HR=0,54 (0,3-0,9)). Cette étude n'avait pas la puissance statistique requise pour démontrer une différence à propos de la mortalité totale.¹⁹

Enfin, dans un échantillon de 19 691 patients DT2 avec une pathologie établie d'athérombose inclus dans le registre REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), la mortalité à deux ans, après ajustement pour les facteurs confondants, était significativement réduite de 24% chez les sujets traités par metformine par rapport à ceux non traités (tableau 2). Cette enquête comportait une population avec des stigmates d'athérombose, mais sans doute assez hétérogène et dans laquelle la proportion des patients avec une coronaropathie stable n'est pas précisée dans la publication correspondante. De façon intéressante, la protection a été observée quels que soient les facteurs de risque associés (âge, insuffisance rénale modérée...)²⁰

Metformine chez des patients DT2 avec syndrome coronaire aigu

Dans une étude de cohorte rétrospective américaine, comportant 24 953 bénéficiaires de Medicare avec un DT2 et ayant été hospitalisés récemment pour un IM, une analyse multivariée n'a montré qu'une tendance à une moindre mortalité à un an chez les sujets traités par metformine par rapport à ceux recevant un traitement antihyperglycémiant ne comprenant pas cet agent insulinosensibilisateur (tableau 3).²¹

Dans une étude nationale réalisée au Danemark, chez tous les patients hospitalisés pour un premier IM entre 1996 et 2004, les mortalités cumulées à 30 jours et à un an étaient plus basses chez les patients traités par metformine en

Tableau 2. Mortalité de toutes causes chez des patients diabétiques de type 2 avec insuffisance coronaire stable (avec ou sans antécédents d'infarctus du myocarde) traités par metformine par comparaison à un traitement sans metformine

| Références | Comparateurs | HR | IC 95% |
|--|-----------------------------------|------|-----------|
| Fisman et coll., 1999 ¹⁶ | Pas d'agent antidiabétique (*) | 1,42 | 1,1-1,85 |
| Schramm et coll., 2011 ¹⁷ | Glibenclamide | 0,75 | 0,57-0,97 |
| | Glipizide | 0,63 | 0,48-0,84 |
| | Glimépiride | 0,77 | 0,64-0,93 |
| | Gliclazide | 1,17 | 0,85-1,64 |
| Pantalone et coll., 2012 ¹⁸ | Glibenclamide | 0,72 | 0,54-0,96 |
| | Glipizide | 0,71 | 0,53-0,93 |
| | Glimépiride | I | 0,69-1,44 |
| | Gliclazide | ND | ND |
| Roussel et coll., 2010 ²⁰ | Autre traitement (registre REACH) | 0,76 | 0,65-0,89 |

(*) A titre de comparaison, sulfamide versus pas d'agent antidiabétique: HR = 1,11 (IC 95%: 0,9-1,36).
HR: hasard ratio; IC 95%: intervalle de confiance à 95%; ND: non disponible.



comparaison avec les patients recevant un sulfamide, mais cette différence s'estompeait après des ajustements multiples (tableau 3).²²

Chez des patients DT2 admis pour un IM et n'ayant pas bénéficié d'une angioplastie coronaire percutanée en urgence, une monothérapie par sulfamide était associée à une augmentation significative de la mortalité CV (HR=1,28 (1,14-1,44)), d'un critère composite combinant les décès CV et les IM non mortels (HR=1,2 (1,08-1,33)) et de la mortalité de toutes causes (HR=1,25 (1,13-1,4)), en comparaison avec une monothérapie par metformine.²³ Par la suite, le même groupe a confirmé une augmentation d'un facteur 2 à 3 des trois mêmes critères d'évaluation avec le sulfamide glibenclamide par rapport à la metformine.²⁴

Dans une analyse *post hoc* de l'ensemble de la cohorte DIGAMI 2 (Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction), la mortalité et la morbidité ont été analysées en fonction du type de traitement anti-hyperglycémiant lors d'une période de suivi étendue (médiane de 4,1 ans et maximale de 8,1 ans) chez 1145 patients DT2 avec un IM. Contrairement au sulfamide et à l'insuline, la metformine était associée à un plus faible taux (-35%) de mortalité globale (tableau 3); la réduction était surtout liée à une diminution de la mortalité liée au cancer (HR=0,25 (0,08-0,83)), avec une tendance à la réduction de la mortalité CV (HR=0,72 (0,49-1,06)).²⁵

Dans une autre étude dédiée à cet effet, un traitement chronique par metformine s'est révélé être associé à une réduction du phénomène de «non reperfusion» chez 154 patients DT2 après une angioplastie coronaire pour un premier IM avec élévation du segment ST (4,2% versus 14,6%, $P < 0,05$).²⁶ Dans une analyse rétrospective de la Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes Trial, l'utilisation d'un traitement insulinosensibilisateur (la metformine avec ou sans autre agent antihyperglycémiant) chez des patients DT2 ayant bénéficié d'une intervention coronaire apparaît diminuer les manifestations cliniques indésirables, en particulier les décès (odds ratio (OR)=0,39 (0,19-0,77)) et les IM (OR=0,31 (0,15-0,66)), en comparaison

avec les patients diabétiques ne recevant pas un traitement insulinosensibilisateur (insuline et/ou sulfamide).²⁷

Il a été suggéré que la metformine pourrait avoir des propriétés cardioprotectrices, même en l'absence de diabète.²⁸ L'essai GIPS-III (Glycometabolic Intervention as adjunct to Primary percutaneous intervention in ST elevation myocardial infarction) vise à tester l'efficacité de la metformine pour préserver la fraction d'éjection du ventricule gauche chez des patients non diabétiques présentant un IM avec élévation du segment ST (STEMI).²⁹

Metformine chez des patients DT2 avec une insuffisance cardiaque

Aux Etats-Unis, l'utilisation de la metformine est commune et augmente rapidement parmi les bénéficiaires du système Medicare chez les patients DT2 avec une IC, malgré les mises en garde de la Food and Drug Administration vis-à-vis de cette pratique.³⁰ Alors que, traditionnellement, l'IC était considérée comme une contre-indication à la metformine, des données plus récentes ont montré que cette règle n'était plus nécessairement applicable.^{31,32} Il est cependant important de noter que toutes les études disponibles dans la littérature ne concernent que des patients avec une IC stable.

Dans une étude observationnelle de cohorte rétrospective de 16417 patients DT2 bénéficiaires du système Medicare ayant été hospitalisés récemment avec un diagnostic principal d'IC, en analyse univariée, la mortalité à un an s'est avérée plus basse chez les 1861 patients traités par metformine (24,7%) que chez les 12069 patients ne recevant pas de médicaments insulinosensibilisateurs (metformine ou thiazolidinedione: 36%, $P < 0,0001$). En analyse de modélisation multivariée, la metformine était associée à un risque significativement moindre de décès (-13%), mais pas le sulfamide ou l'insuline (tableau 4). Par ailleurs, il y avait une diminution du taux de réadmission pour IC dans

Tableau 3. Mortalité de toutes causes chez des patients diabétiques de type 2 avec syndrome coronarien aigu traités par metformine par comparaison à un traitement sans metformine

| Références | Comparateurs | HR | IC 95% |
|--|---|----------|-----------|
| Inzucchi et coll., 2005 ²¹ | Tout traitement sauf un agent insulinosensibilisateur | 0,92 | 0,81-1,06 |
| Horsdal et coll., 2008 ²² | Tout sulfamide | 0,58 (*) | 0,47-0,72 |
| Jorgensen et coll., 2010 ²³ | Tout sulfamide | 0,8 | 0,71-0,88 |
| Jorgensen et coll., 2011 ²⁴ | Glibenclamide (glyburide) | 0,4 | 0,18-0,9 |
| Mellbin et coll., 2011 ²⁵ | Tout traitement sauf la metformine | 0,65 | 0,47-0,9 |

(*) Mortalité à 30 jours; mortalité à un an après ajustements multiples: HR=0,96 (0,71-1,31).

HR: hasard ratio; IC 95%: intervalle de confiance à 95%.

Tableau 4. Mortalité de toutes causes chez des patients diabétiques de type 2 avec insuffisance cardiaque stable traités par metformine par comparaison à un traitement sans metformine

| Références | Comparateurs | HR | IC 95% |
|--|--|------|-----------|
| Masoudi et coll., 2005 ³³ | Tout traitement sauf insulinosensibilisateur | 0,87 | 0,78-0,97 |
| Eurich et coll., 2005 ³⁴ | Tout sulfamide | 0,7 | 0,54-0,91 |
| Andersson et coll., 2010 ³⁵ | Tout sulfamide | 0,85 | 0,75-0,98 |
| McDonald et coll., 2010 ³⁶ | Pas d'antidiabétique * | 0,65 | 0,48-0,87 |
| Aguilar et coll., 2011 ³⁷ | Tout traitement sauf metformine | 0,76 | 0,63-0,92 |
| Roussel et coll., 2010 ²⁰ | Tout traitement sauf metformine ** | 0,69 | 0,54-0,9 |
| Eurich et coll., 2013 ³⁸ | Tout traitement (surtout sulfamide) *** | 0,8 | 0,74-0,87 |

HR: hasard ratio; IC 95%: intervalle de confiance à 95%.

* Comparé au sulfamide versus sans traitement: HR=0,84 (0,67-1,06).

** Registre REACH.

*** Revue systématique de neuf études de cohorte.



le groupe metformine (HR=0,92 (0,86-0,99)), contrastant avec un risque accru sous thiazolidinedione.³³

En analysant la banque de données de la Saskatchewan Health, aux Etats-Unis, les patients DT2 avec un épisode d'IC (n=1833) ont été groupés en fonction de leur traitement antidiabétique: metformine en monothérapie (n=208), sulfonylurée en monothérapie (n=773), ou thérapie combinée (n=852).³⁴ Après un suivi moyen de 2,5 années et comparé au groupe traité par sulfamide, il y a eu significativement moins de décès parmi les patients traités par metformine: HR=0,7 (0,54-0,91) pour la monothérapie et HR=0,61 (0,52-0,72) pour la thérapie combinée (tableau 4). Une réduction du nombre de décès ou d'hospitalisations a également été observée avec le biguanide: HR=0,83 (0,7-0,99) pour la metformine en monothérapie et HR=0,86 (0,77-0,96) pour la metformine en combinaison.³⁴

Dans le registre REACH déjà cité, une réduction significative de 31% de la mortalité à deux ans a été observée dans le groupe de patients DT2 avec histoire d'athérombose et d'IC traités par metformine par rapport à ceux non exposés au biguanide (tableau 4).²⁰ Une étude de cohorte rétrospective, réalisée dans la population danoise, a montré que le risque de mortalité de toutes causes était significativement plus bas dans le groupe de patients DT2 avec IC traités par metformine que dans le groupe traité par sulfamide (-15%) (tableau 4).³⁵

Une étude cas-témoin, réalisée à partir de la cohorte de patients de la UK General Practice Research Database, a montré qu'un traitement en cours par metformine en monothérapie (OR ajusté=0,65 (0,48-0,87)), ou par metformine seule ou en combinaison avec d'autres agents hypoglycémisants (OR=0,72 (0,59-0,9)), était associé à un taux de mortalité plus faible en comparaison avec celui noté parmi les patients DT2 avec IC qui n'étaient pas exposés à un traitement antidiabétique; semblable association entre la réduction de mortalité globale et un traitement comprenant d'autres agents antihyperglycémisants que la metformine, y compris l'insuline, n'a pas été observée dans ce travail.³⁶

L'association entre la metformine et le risque de décès ou le risque d'hospitalisation a été examinée dans une cohorte américaine de patients DT2 avec IC traités en ambulatoire dans les cliniques médicales du Veteran Affairs. Lors d'un suivi à deux ans chez 2874 patients, le taux de décès a été observé significativement plus bas (-24%) chez les personnes recevant de la metformine que chez celles ne recevant pas ce médicament (tableau 4). Par contre, les taux d'hospitalisation globale ou en relation directe avec l'IC n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes de patients.³⁷

Enfin, dans une revue systématique récente reprenant neuf études de cohorte (aucun essai contrôlé randomisé), chez des patients DT2 avec IC, la metformine s'est révélée être associée à une réduction significative de 20% de la mortalité globale par rapport à un traitement sans metformine (le plus souvent, un sulfamide) (tableau 4). Le risque n'était pas accru chez les patients avec une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (HR=0,91 (0,72-1,14)), ni chez ceux avec une insuffisance rénale chronique modérée (HR=0,81 (0,64-1,02)). Par ailleurs, la metformine était associée à une réduction modeste, mais significative,

des hospitalisations de toutes causes (HR=0,93 (0,89-0,98)) et n'a pas exposé à un risque accru d'acidose lactique dans cette population qui pourrait être considérée, a priori, comme à plus haut risque.³⁸

Au vu de ces différentes données observationnelles, la metformine, jadis contre-indiquée en cas d'IC, paraît être bien tolérée et même associée à un pronostic favorable.^{39,40} Il convient cependant d'éviter la metformine en cas de dysfonction ventriculaire sévère, d'IC instable et de décompensation myocardique accompagnée d'une insuffisance fonctionnelle rénale avancée en raison d'un risque accru d'acidose lactique.^{1,6,40,41}

DISCUSSION

Les maladies CV représentent toujours la première cause de mortalité dans la population DT2 et leur prévention requiert une approche globale des facteurs de risque.⁴² L'espérance de vie des patients DT2, bien pris en charge sur le plan CV, augmente de telle sorte que ces individus sont maintenant exposés à un risque croissant de cancer. De façon intéressante, la metformine réduit l'incidence et la mortalité par cancer dans la population DT2, comme déjà discuté dans la revue⁴³ et comme confirmé dans une revue exhaustive de la littérature récemment.⁴⁴ Même si cela reste un sujet de controverse en raison du faible nombre d'essais contrôlés randomisés disponibles,¹³ un traitement par metformine est également associé à une réduction des événements CV et de la mortalité totale dans diverses études observationnelles de cohorte regroupant des patients DT2, que ce soit à un stade relativement précoce de leur maladie² ou à un stade plus tardif, lorsque le DT2 a progressé jusqu'à l'insulinorequérance.⁴⁵ Les mécanismes invoqués pour expliquer cette protection vasculaire de la metformine, au-delà de son effet antihyperglycémiant, comprennent des effets favorables variés, sur le profil lipidique, l'inflammation, l'hémostase, la fonction endothéliale et l'agrégation plaquettaire.⁴ Ces effets pourraient contribuer à réduire les dommages myocardiques causés par les accidents coronaires et améliorer le pronostic CV des patients avec pathologie cardiaque.^{3,46}

La présente revue de la littérature ne plaide pas pour un risque accru d'acidose lactique sous metformine dans une population avec insuffisance coronaire ou cardiaque, à condition que l'on exclue les patients avec insuffisance rénale sévère et/ou avec un état hémodynamique précaire.^{5,7} Au contraire, comme rapporté dans les différentes études analysées dans cet article, la metformine apparaît être associée à un meilleur pronostic global dans cette population avec pathologie cardiaque, avec une réduction du critère d'évaluation le plus dur que représente la mortalité totale. Ainsi donc, rester avec l'arrière-pensée d'un risque accru d'acidose lactique sous metformine dans cette population, longtemps considérée comme à risque, et priver ces patients du meilleur traitement antidiabétique que représente la metformine sont deux attitudes qui ne peuvent plus être défendues au vu des données disponibles dans la littérature.⁸ On comprend, dès lors, mieux le titre provocant d'un article publié il y a quelques années déjà: *Contraindications can damage your health – is metformin a case in point?*⁴⁷



CONCLUSION

La metformine représente le pilier du traitement du DT2 mais, théoriquement, elle peut être contre-indiquée chez de nombreux patients en raison d'un risque accru d'acidose lactique. La revue de la littérature démontre que la metformine peut être prescrite sans danger chez des patients DT2 avec une insuffisance coronaire stable, après un syndrome coronarien aigu et chez des sujets avec une IC stable, même en présence d'une insuffisance rénale modérée. De plus, le traitement par metformine améliore le pronostic, y compris la mortalité totale, dans ces trois groupes de patients. La metformine ne doit donc pas être considérée comme contre-indiquée dans ces différentes populations avec pathologie cardiaque. Cependant, la plupart des données de la littérature ont été obtenues dans des études observationnelles et mériteraient d'être vérifiées dans des essais cliniques contrôlés. ■

Conflit d'intérêt

La préparation et la rédaction de ce manuscrit n'ont bénéficié d'aucun soutien financier. Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer concernant le contenu de cet article. A. J. Scheen a reçu des honoraires comme conférencier et/ou conseiller scientifique des firmes pharmaceutiques suivantes: Astra Zeneca/Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk, Sanofi-Aventis, Servier. N. Paquot a reçu des honoraires comme conférencier et/ou conseiller scientifique des firmes pharmaceutiques suivantes: Merck Sharp & Dohme et Novo Nordisk.

Stratégie de recherche

Pour identifier les études cliniques intéressantes dans le cadre de cette revue, une recherche systématique a été faite dans la base de données Medline, entre janvier 1990 et juin 2013, avec le mot-clé «metformin» combiné à un des mots-clés anglais suivants: «coronary artery disease», «acute coronary syndrome», «myocardial infarction» ou encore «congestive heart failure». Aucune restriction de langue n'a été imposée. Les listes de références à la fin des études originales et des articles de revue identifiés ont été également soigneusement examinées.

Implications pratiques

- > Chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) avec une insuffisance coronaire stable, la metformine est associée à un meilleur pronostic cardiovasculaire que le sulfamide. Dès lors, une insuffisance coronaire stable ne doit certainement pas être considérée comme une contre-indication à la metformine
- > Chez les patients DT2 avec un syndrome coronarien aigu, un infarctus du myocarde ou une procédure de revascularisation coronaire récente, la metformine est associée à un meilleur pronostic à court et long termes en comparaison à d'autres agents antihyperglycémiants. Dès lors, un événement coronarien aigu ne doit pas être considéré comme une contre-indication à l'utilisation de la metformine, à condition qu'il n'y ait pas de défaillance circulatoire associée
- > Chez les patients avec une insuffisance cardiaque stable, plusieurs études observationnelles ont rapporté, de façon consistante, que la metformine est associée à un meilleur pronostic que celui observé avec les autres agents antihyperglycémiants. L'insuffisance cardiaque, à condition qu'elle soit stabilisée, ne doit donc pas être considérée comme une contre-indication à l'utilisation de la metformine chez le patient DT2

Bibliographie

- * Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- * El Messaoudi S, Rongen GA, Rixen NP. Metformin therapy in diabetes: The role of cardioprotection. *Curr Atheroscler Rep* 2013;15:314.
- Anfossi G, Russo I, Bonomo K, et al. The cardiovascular effects of metformin: Further reasons to consider an old drug as a cornerstone in the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:327-37.
- Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: Incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2010;33:727-40.
- Scheen AJ. Metformin and lactic acidosis. *Acta Clin Belg* 2011;66:329-31.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002967.
- ** Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: A critical review of the benefit/risk balance in «at risk» patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2013;39:177-90.
- Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7.
- Scheen AJ. Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9:529-50.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; epub ahead of print.
- Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.
- Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: Retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731.
- Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: A cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157:601-10.
- Fisman EZ, Tenenbaum A, Benderly M, et al. Anti-hyperglycemic treatment in diabetics with coronary disease: Increased metformin-associated mortality over a 5-year follow-up. *Cardiology* 1999;91:195-202.
- Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: A nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32:1900-8.
- Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: A retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:803-9.
- Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients



with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2013;36:1304-11.

20 * Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010;170:1892-9.

21 Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, et al. Insulin-sensitizing antihyperglycemic drugs and mortality after acute myocardial infarction: Insights from the National Heart Care Project. *Diabetes Care* 2005;28:1680-9.

22 Horsdal HT, Johnsen SP, Sondergaard F, et al. Type of preadmission glucose-lowering treatment and prognosis among patients hospitalised with myocardial infarction: A nationwide follow-up study. *Diabetologia* 2008;51:567-74.

23 Jorgensen CH, Gislason GH, Andersson C, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention – a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:54.

24 Jorgensen CH, Gislason GH, Bretler D, et al. Glyburide increases risk in patients with diabetes mellitus after emergent percutaneous intervention for myocardial infarction – a nationwide study. *Int J Cardiol* 2011;152:327-31.

25 Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, et al. Prognostic implications of glucose-lowering treatment in patients with acute myocardial infarction and diabetes: Experiences from an extended follow-up of the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) 2 Study. *Diabetologia* 2011;54:1308-17.

26 Zhao JL, Fan CM, Yang YJ, et al. Chronic pretreatment of metformin is associated with the reduction of the no-reflow phenomenon in patients with diabetes mellitus after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Cardiovasc Ther* 2013;31:60-4.

27 Kao J, Tobis J, McClelland RL, et al. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol* 2004;93:1347-50, A5.

28 El Messaoudi S, Rongen GA, de Boer RA, et al. The cardioprotective effects of metformin. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:445-53.

29 Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, et al. Metformin in non-diabetic patients presenting with ST elevation myocardial infarction: Rationale and design of the glycometabolic intervention as adjunct to primary percutaneous intervention in ST elevation myocardial infarction (GIPS)-III trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:417-26.

30 Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, et al. Metformin and thiazolidinedione use in Medicare patients with heart failure. *JAMA* 2003;290:81-5.

31 Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: Systematic review. *BMJ* 2007;335:497.

32 Papanas N, Maltezos E, Mikhailidis DP. Metformin and heart failure: Never say never again. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1-8.

33 Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: An observational study. *Circulation* 2005;111:583-90.

34 Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;28:2345-51.

35 Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: A retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010;53:2546-53.

36 MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: A nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010;33:1213-8.

37 Aguilar D, Chan WW, Bozkurt B, et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4:53-8.

38 Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Compa-

rate safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: Systematic review of observational studies involving 34'000 patients. *Circ Heart Fail* 2013;6:395-402.

39 Eurich DT, Tsuyuki RT, Majumdar SR, et al. Metformin treatment in diabetes and heart failure: When academic equipoise meets clinical reality. *Trials* 2009;10:12.

40 Boyd A, Nawarskas J. Metformin use in decompensated heart failure. *Cardiol Rev* 2008;16:269-72.

41 Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, et al. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: Is metformin absolutely contraindicated? *BMJ* 2007;335:508-12.

42 Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136.

43 Beck E, Scheen AJ. Activité anticancéreuse de la metformine: nouvelles perspectives pour une vieille molécule. *Rev Med Suisse* 2010;6:1601-7.

44 Beck E, Scheen AJ. Quels bénéfices anti-tumoraux attendre de la metformine? *Ann Endocrinol (Paris)* 2013;74:137-47.

45 Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169:616-25.

46 * Whittington HJ, Hall AR, McLaughlin CP, et al. Chronic metformin associated cardioprotection against infarction: Not just a glucose lowering phenomenon. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013;27:5-16.

47 Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health – is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005;48:2454-9.

* à lire

** à lire absolument