

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

THESE n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 8 Novembre 2016 à Poitiers

par Sophie MEURISSE

Efficacité clinique et sécurité des anti-diabétiques oraux chez les patients pré-
diabétiques :
méta-analyse d'essais cliniques randomisés contre placebo

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur José GOMES DA CUNHA

Membres : Professeur Theodora BEJAN-ANGOULVANT

Docteur Michaela REHMAN

Directeur de thèse : Docteur Rémy BOUSSAGEON



Le Doyen,

Année universitaire 2016 - 2017

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (**surnombre jusqu'en 08/2019**)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie



Le Doyen,

Année universitaire 2016 - 2017

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOJJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (**surnombre jusqu'en 08/2019**)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur José Gomes,
qui me fait l'honneur de présider mon jury.

A monsieur le Docteur Rémy Boussageon,
d'avoir accepté de diriger ce travail, de m'avoir soutenue dans les méandres de la thèse !
Je te remercie d'avoir partagé ce travail avec moi et de m'avoir aidée tout au long de ce parcours,
dans les recherches, les statistiques, la rédaction.

A madame la Professeure Theodora Bejan-Angoulvant et madame la Docteure Michaela Rehman,
vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères
remerciements et de mon profond respect.

Merci à Mathieu de m'avoir soutenue et supportée ! Merci d'être là.

Merci à toute ma famille.

Merci papa de m'avoir fait partager ta passion pour la médecine, merci de m'avoir soutenue toutes
ces années !

Merci maman de ton soutien de tous les jours dans mon long parcours médical !

Merci ma grande soeur de tout ce que tu as pu faire et de ton aide précieuse dans tes relectures
notamment. Ton avis compte toujours beaucoup !

Merci grand frère d'être toujours présent et d'avoir été toujours présent à mes côtés toutes ces
années !

Merci Anaïs pour ta relecture depuis l'autre côté du globe ! Merci Clémentine pour ta bonne
humeur et ton soutien pour que je réalise cette thèse ! Merci Lauriane, Agathe, Lucile et Guillaume
d'avoir toujours été près de moi pendant l'internat. Merci à tous mes amis qui me rendent tous les
jours la vie belle par leur présence de près ou de loin !

A Baptiste ! ... notre petite merveille depuis peu !

PLAN

Introduction	p. 6
Matériel et méthode	p. 8
1- Critères d'éligibilité	
2- Stratégie de recherche - sélection des études	
3- Extraction et analyse des données	
4- Risque de biais	
Résultats	p. 13
1- Etudes sélectionnées	
2- Caractéristiques et résultats des études	
3- Risque de biais	
4- Méta-analyse, résultats de chaque étude	
4-1 Apparition d'un diabète	
4-2 Mortalité totale	
4-3 Evénements cardiovasculaires	
4-4 Effets indésirables	
5- Synthèse des résultats	
Discussion	p. 28
Bibliographie	p. 33
Résumé - Mots clés	p. 36
Liste des abréviations	p. 37
Serment	p. 38

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie chronique métabolique définie par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (1). Il se distingue du diabète de type 1 et des autres diabètes (cortico-induits ou suite à des pathologies pancréatiques) par une non insulino-résistance (1).

Sa prévalence mondiale est en forte augmentation depuis des décennies, passant de 8% en 2011 à 10% en 2030 (2). Il représente à lui seul 90% des diabètes (3).

En 2013, au niveau mondial, les patients diabétiques de type 2 représentaient 382 millions de personnes et on estimait que le diabète était responsable de 5,1 millions de décès (4). L'OMS prévoit un nombre de plus de 500 millions de personnes diabétiques de type 2 d'ici à 2030 ; ce même diabète serait la 7^{ième} cause de mortalité mondiale (5).

En France, on estime qu'il y a environ 3 millions de patients diabétiques, avec une prévalence estimée à 4,6% (6). Cette prévalence n'a cessé d'augmenter entre 2001 et 2011 : le nombre de personnes traitées pour diabète s'est accru en moyenne de 5,4 % par an (6). Cette évolution serait liée à l'augmentation du surpoids et de l'obésité, au vieillissement de la population, à l'amélioration de l'espérance de vie des personnes traitées pour diabète et à l'intensification du dépistage (7).

Le diabète de type 2 est un problème majeur de santé publique tant par sa fréquence et sa gravité que par son coût (8).

Les complications cardiovasculaires sont les principales causes de la morbi-mortalité du diabète et de son coût (9).

Aux Etats-Unis, l'Association Américaine du Diabète (ADA) estimait le coût du traitement du DT2 et de ses complications à 174 milliards de dollars en 2007 (10). En France, l'ONDAM (Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie) estimait le coût de la prise en charge du diabète à 7,5 milliards d'euros en 2011 soit environ vingt mille euros par patient par an (les pathologies cardiovasculaires ou les pathologies cancéreuses représentaient chacune environ 14 milliards d'euros) (11).

L'impact sanitaire et économique du DT2 justifie un renforcement de sa prévention, de son dépistage et de sa prise en charge.

Dans ces conditions, déterminer les facteurs de risque de DT2 et les moyens de les contrôler apparaissent comme indispensables afin non seulement d'éviter ou de retarder l'apparition du diabète mais aussi afin d'éviter ses complications.

Le DT2 est principalement le résultat d'un surpoids et d'une sédentarité (1). Malgré tout, certains préconisent la prescription d'un traitement médicamenteux chez les patients ayant un pré-diabète afin d'éviter l'apparition d'un diabète. Le pré-diabète est effectivement considéré comme un facteur de risque de développer un diabète de type 2 (12).

Ainsi, les patients en état de pré-diabète sont la cible de nombreuses études. Le traitement de ce pré-diabète a pour objectif thérapeutique d'éviter l'apparition d'un diabète et de prévenir ses complications cardiovasculaires.

Selon l'OMS 2006, l'état de pré-diabète regroupe deux catégories : l'intolérance au glucose et l'hyperglycémie modérée à jeun (13).

Le diagnostic d'intolérance au glucose est posé lorsqu'une glycémie veineuse à 2 heures d'ingestion d'une dose de charge de glucose (test d'hyperglycémie provoquée par voie orale, HGPO) est comprise entre 7,8 et 11,1 mmol/L (1,4-1,99 g/L).

L'hyperglycémie modérée à jeun est, selon l'OMS, définie comme une glycémie à jeun comprise entre 6,1 et 6,9 mmol/L (1,1-1,25 g/L).

L'objectif de notre étude est donc de déterminer si un traitement médicamenteux par anti-diabétique oral réduit l'apparition du diabète et réduit l'incidence des événements cardiovasculaires chez les sujets intolérants au glucose ou en état d'hyperglycémie modérée à jeun, à haut risque de développer un diabète de type 2.

MATERIEL ET METHODE

Une revue systématique de la littérature en parapluie avec méta-analyse (Umbrella systematic review) a été réalisée. Cette méthode a permis de sélectionner les essais cliniques randomisés inclus dans les méta-analyses publiées concernant l'impact des anti-diabétiques oraux dans la population étudiée. Ensuite, les études présentes au sein des méta-analyses ont été répertoriées et sélectionnées selon les critères d'inclusion de notre étude. Enfin, nous avons réalisé une méta-analyse des données retrouvées dans les études finalement incluses.

L'objectif est de pouvoir établir, sur des critères de jugement clinique, des recommandations quant à la prescription d'anti-diabétiques oraux chez les patients pré-diabétiques.

Le protocole de recherche est enregistré sur PROSPERO : n° CRD42016037886.

Pour écrire cette méta analyse, nous avons utilisé la méthode PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).

1- Critères d'éligibilité

1-1 Types d'études

Seuls les essais contrôlés randomisés en double aveugle qui étudient un anti-diabétique oral versus placebo ont été sélectionnés. Les études portant sur des comparaisons d'anti-diabétiques oraux ont été exclues.

Chaque groupe doit inclure un minimum de 1000 patients/année. Ce critère permet de n'inclure uniquement les études les plus puissantes. Cette puissance est nécessaire afin de mettre en évidence un effet statistiquement significatif et cliniquement pertinent.

Il n'y a pas de restriction de langage ; mais toutes les études sélectionnées sont écrites ou traduites en anglais.

1-2 Types d'intervention

Seules les études portant sur l'efficacité d'une intervention pharmacologique par ADO versus placebo chez une population intolérante au glucose ou en état d'hyperglycémie modérée à jeun ont été incluses.

Tout autre article étudiant le rôle d'une intervention non médicamenteuse (règles hygiéno-diététiques par exemple), ou le rôle d'une intervention médicamenteuse autre que par anti-diabétiques oraux (traitement anti-hypertenseur, anti-cholestérolémiant), a été exclu.

Les études comparant deux traitements ADO ont été également exclues.

1-3 Types de participants

Ont été inclus les adultes masculins et féminins définis comme intolérants au glucose selon la définition OMS (13) : une glycémie, 2h après une charge orale de 75g de glucose, entre 1,4 et 1,99 g/l ; ou bien une glycémie à jeun comprise entre 1,1 et 1,25g/L.

Les études portant sur des patients ayant une régulation normale du glucose ou sur des patients diabétiques ont été exclues.

De plus, les études portant sur des patients adolescents ou présentant des comorbidités autres que cardiovasculaires ont aussi été exclues (syndrome des ovaires polykystiques, patients VIH, diabète gestationnel par exemple)

1-4 Types de critères de jugement

Seules les méta-analyses qui étudient l'efficacité des ADO soit sur la diminution de l'apparition d'un diabète, soit sur la morbi-mortalité ont été sélectionnées. Ensuite, ont été sélectionnées les études contenues dans ces méta-analyses qui avaient comme critère de jugement principal :

- l'apparition d'un diabète
- l'apparition d'événements cardiovasculaires (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, angor de novo, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, revascularisation)

- la mortalité totale.

Tous les critères de jugement non cliniques, tels que la cholestérolémie, la pression artérielle, l'épaisseur de l'intima carotidienne ont été exclus.

Le critère principal de notre méta-analyse est l'apparition d'un DT2.

Les critères secondaires de notre étude sont l'apparition d'événements cardiovasculaires (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, angor de novo, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, revascularisation), la mortalité totale.

Nous avons également recueilli les données concernant la sécurité des traitements anti diabétiques oraux : les effets indésirables totaux, les effets indésirables graves, et ceux ayant conduits à l'arrêt de l'étude. Ils constituent d'autres critères secondaires de notre étude.

2- Stratégie de recherche - sélection des études

Les recherches ont été effectuées jusqu'au 5 février 2016 et incluent les méta-analyses jusqu'au 31 décembre 2015. Les méta-analyses éligibles ont été recherchées depuis la base de données PUBMED selon une équation de recherche définie avec les mots clés comme suit :

« glucose intolerance OR prediabetic status OR impaired fasting glucose », en mots MeSH et les mots MeSH correspondants à chaque anti-diabétique oral répertorié :

« metformin OR buformin OR gliclazide OR glimepiride OR glyburide OR glibenclamide OR glipizide OR repaglinide OR nateglinide OR mitiglinide OR acarbose OR miglitol OR voglibose OR sitagliptin OR teneligliptin OR sepagliptine OR linagliptin OR alogliptin OR vildagliptin OR saxagliptin OR thiazolidine OR pioglitazone OR rosiglitazone OR lobeglitazone OR troglitazone OR liraglutide OR exenatide OR lixisenatide OR taspoglutide OR insulins OR phenformin OR tolbutamide OR acetohexamide OR tolazamide OR chlorpropamide OR gliquidone OR glucopyramide OR aleglitazar OR dapagliflozin OR empagliflozin OR canagliflozin OR ipragliflozin OR tofogliflozin OR sergliflozin OR remogliflozin OR ertugliflozin ».

3-Extraction et analyse des données

3-1 Stratégie générale

Tout d'abord nous avons extrait les caractéristiques de chaque étude : le nombre de participants, la durée de suivi et le critère de jugement primaire.

Ensuite, nous avons extrait les caractéristiques des populations : l'âge moyen, l'indice de masse corporelle moyen, les antécédents cardiovasculaires.

Enfin, nous avons extrait les résultats concernant le critère de jugement primaire sous forme de hazard ratio.

Les effectifs et résultats utilisés dans notre méta-analyse ont été directement tirés des publications originales des études sélectionnées.

La synthèse et l'analyse des données ont fait intervenir le logiciel Review Manager (RevMan 5.3), conseillé par la collaboration Cochrane. Les risques relatifs ont été calculés avec un intervalle de confiance à 95% en utilisant la méthode statistique Mantel-Haenszel du logiciel. Ces statistiques ont permis d'évaluer le risque d'apparition de chaque événement étudié (apparition d'un diabète de type 2, mortalité totale, mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, angor de novo, insuffisance cardiaque, revascularisation périphérique, effets indésirables).

3-2 Risque de biais transversal aux études.

Pour chaque événement, un test du I² a été effectué pour évaluer l'hétérogénéité entre les études. Ce test permet de savoir si les résultats de chaque essai peuvent être considérés comme similaires. C'est l'hypothèse d'homogénéité. Les valeurs de I² égales à 25%, 50% ou 75% représentent une hétérogénéité respective faible, modérée, forte.

Une valeur de p supérieure à 0,05 définit une hétérogénéité non significative et nous oriente pour dire que les études sont homogènes entre elles. Le regroupement de ces essais est alors licite.

4-Risque de biais

Le risque de biais a été évalué pour chaque étude en utilisant une méthode standardisée, The Cochrane Collaboration Tool for assessing the risk of Bias. Nous l'avons réalisé sur le logiciel Revman.

Toutes ces étapes de recherches, d'extractions des études et des données ainsi que d'évaluation des biais ont été réalisées en collaboration avec Marie Beneteau.

RESULTATS

1- Etudes sélectionnées

La sélection des études est décrite dans le diagramme de flux (figure 1).

Au total, 523 méta-analyses ont été trouvées. Après application des critères d'inclusion, 7 méta-analyses parmi les 523 recherchées ont été sélectionnées. Elles représentaient 129 essais cliniques randomisés. Parmi ces essais, 5 ont été inclus dans notre étude car les autres ne remplissaient pas les critères de sélection (concernait une population diabétique de type 2, population inférieure à 1000 patients/année, doublons) :

-l'étude DPP (Diabetes Prevention Program) (14)

-l'étude STOP NIDDM (15)

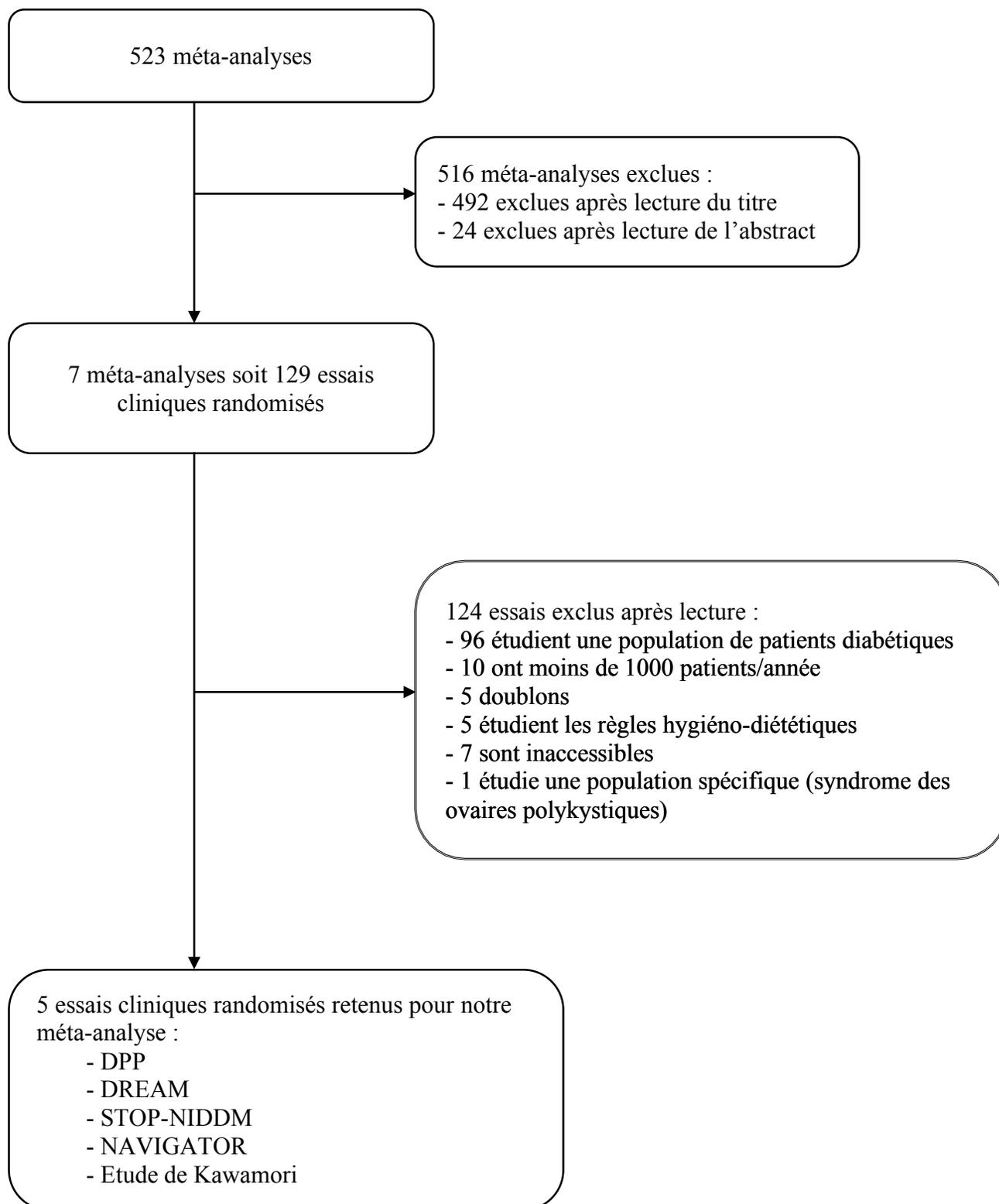
-l'étude DREAM (16)

-l'étude NAVIGATOR (17)

-l'étude de Kawamori (18)

Notre méta-analyse permet l'étude de 19 876 patients, dont 9932 dans les groupes ADO et 9944 dans les groupes placebo.

Figure 1 : diagramme de flux de la sélection des études



2- Caractéristiques et résultats des études

Les caractéristiques des études sont détaillées dans le tableau 1 et les résultats dans le tableau 2.

Tableau 1 : caractéristiques des études

ETUDES	CARACTERISTIQUES DES ETUDES								
	Nombre de patients		Durée du suivi	Age moyen, en années	IMC (kg/m ²)	HbA1c de départ (%)	Antécédents CV ou FDR CV (%)	Critère de jugement primaire	Hazard Ratio
	ADO	Placebo							
DPP 2002 (Metformine)	3234		2,8 ans	51	34	6	NR	Apparition d'un diabète	Réduction d'incidence de 31%
	1073	1082							
STOP NIDDM 2002 (Acarbose)	1638		3,3 ans	54	31	NR	NR	Apparition d'un diabète	HR = 0,75 IC95% (0,63 - 0,90) p=0,0015
	682	686							
DREAM 2006 (Rosiglitazone)	5269		3 ans	55	31	NR	Aucun	Apparition d'un diabète ou d'un décès	HR = 0,40 (0,35 - 0,46) p < 0,000 1
	2635	2634							
NAVIGATOR 2010 (Nateglinide)	9306		6,5 ans	64	31	6	Au moins un facteur de risque cardiovasculaire	Apparition d'un diabète ET d'un critère composite (1)	HR = 1,07 (1 - 1,15) p=0,05 HR = 0,93 (0,83 - 1,03) p=0,16
	4645	4661							
KAWAMORI 2010 (Voglibose)	1778		3 ans	56	26	NR	Au moins un facteur de risque de diabète de type 2 (2)	Apparition d'un diabète	HR = 0,595 (0,433 - 0,818) p=0,0014
	897	881							

NR Non reporté

- 1 décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, revascularisation, hospitalisation pour angor instable
- 2 Obésité, dyslipidémie, hypertension artérielle, antécédent familial de diabète de type 2 (premier ou second degré)

Tableau 2 : Résultats des études

ETUDE	Evénements liés aux ADO	Evénements liés au placebo	Risque de base
DPP (2002)	Metformine n=1073	Placebo n=1082	Suivi de 2,8 ans
Apparition d'un diabète	234	333	11% / an
Mortalité CV	1	4	0,1% / an
Evénements CV non fatal	16	18	0,6% / an
Effets indésirables	364	199	6,6% / an
STOP NIDDM (2002)	Acarbose n=682	Placebo n=686	Suivi de 3,3 ans
Apparition d'un diabète	221	285	12,6% / an
Mortalité CV	1	2	0,1% / an
IDM	1	12	0,5% / an
AVC	2	4	0,2% / an
Angor de novo	5	12	0,5% / an
Insuffisance cardiaque	0	2	0,1% / an
Revascularisation périphérique	11	20	0,9% / an
Critère composite CV	15	32	1,4% / an
Effets indésirables	698 (sur 714)	675 (sur 715)	28,6% / an
Effets indésirables ayant menés à l'arrêt de l'étude	136 (sur 714)	37 (sur 715)	1,6% / an
DREAM (2006)	Rosiglitazone n=2635	Placebo n=2634	Suivi de 3 ans
Apparition d'un diabète	280	658	8,3% / an
Mortalité CV	12	10	0,1% / an
IDM	15	9	0,1% / an
AVC	7	5	0,1% / an
Angor de novo	24	20	0,3% / an
Insuffisance cardiaque	14	2	0% / an
Revascularisation	35	27	0,3% / an
Mortalité toute cause	30	33	0,4% / an
Critère composite CV	75	55	0,7% / an
NAVIGATOR (2010)	Nateglinide n=4645	Placebo n=4661	Suivi de 6,5 ans
Apparition d'un diabète	1674	1580	5,2% / an
Mortalité CV	126	118	0,4% / an
IDM	135	143	0,5% / an
AVC	111	126	0,4% / an
Hospitalisation pour angor	222	254	0,8% / an

Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	85	100	0,3% / an
Revascularisation périphérique	332	315	1% / an
Hospitalisation pour cause CV	883	882	2,9% / an
Mortalité toute cause	310	312	1% / an
Critère composite CV A	658	707	2,3% / an
Critère composite CV B	365	387	1,2% / an
Effets indésirables ayant menés à l'arrêt de l'étude	520	485	1,6% / an
Hypoglycémie sévère ou non	911	527	1,7% / an
KAWAMORI (2009)	Voglibose n=897	Placebo n=883	Suivi de 3 ans
Apparition d'un diabète	50	106	4% / an
Mortalité toute cause	6	0	0% / an
Effets indésirables	428	257	9,7% / an
Effets indésirables graves	5	2	0,1% / an
Effets indésirables ayant menés à l'arrêt de l'étude	46	24	0,9% / an

3- Risque de biais

Nous avons calculé le risque de biais inhérent à chaque étude d'après le Cochrane Collaboration's risk of bias tool (méthode standardisée). Nous l'avons réalisé sur le logiciel Revman 5.3, au même titre que la méta analyse. Le tableau 3 résume ce risque de biais. Nous constatons que le risque est faible pour les études DPP, DREAM, NAVIGATOR et l'étude de Kawamori. Le risque de biais est important pour l'étude STOP-NIDDM. Nous ne pouvons donc pas nous servir de ses résultats comme étant fiables.

Tableau 3 : Evaluation des risques de biais de chaque essai clinique randomisé selon le Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool

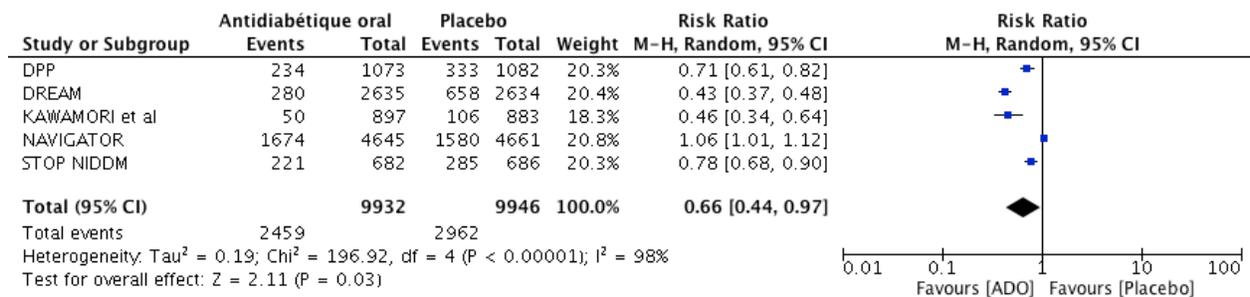
	STOP NIDDM	NAVIGATOR	KAWAMORI et al	DREAM	DPP	
	+	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
	+	+	+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
	-	+	+	+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	-	+	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	-	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
	-	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
	-	+	+	+	+	Other bias

4- Méta-analyse, résultats de chaque étude

4-1 Apparition d'un diabète

Excepté l'essai NAVIGATOR (17), chaque étude montre une efficacité significative de l'ADO versus placebo en ce qui concerne l'apparition d'un diabète. Notre méta-analyse retrouve également une efficacité significative des ADO versus placebo : RR = 0,66 ; IC 95% [0,44 - 0,97]. Sur notre méta analyse, le test d'hétérogénéité est très significatif, $p < 0,00001$, $I^2 = 98\%$ (forest plot 1).

Forest plot 1 : Méta-analyse, apparition d'un diabète

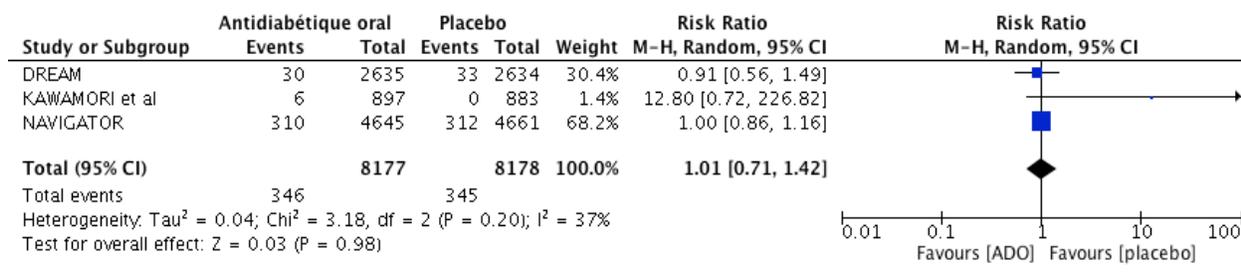


4-2 Mortalité totale

Sur les cinq études, seules trois rapportent la mortalité totale. Aucun ADO n'a fait la preuve de sa supériorité vis à vis d'un placebo sur la diminution de la mortalité totale : RR = 1,01 IC 95% [0,71 - 1,42]. Dans l'essai de Kawamori sur le voglibose il y a eu 6 décès dans le groupe voglibose versus 0 dans le groupe placebo mais la différence n'est pas significative : RR = 12,8 ; IC 95% [0,72 - 226,82].

Le test d'hétérogénéité est non significatif ($p=0,20$) et $I^2 = 37\%$. (forest plot 2)

Forest plot 2 : Méta-analyse, mortalité totale



4-3 Evénements cardiovasculaires

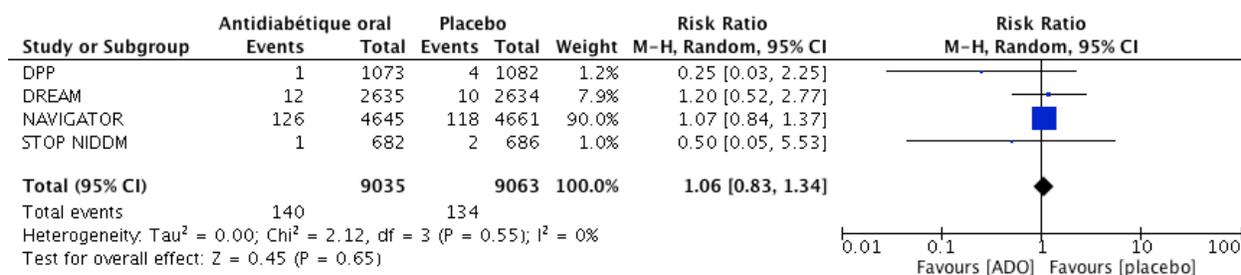
Mortalité cardiovasculaire

Sur les cinq études, seules quatre rapportent la mortalité cardiovasculaire. Aucun ADO n'a fait preuve de sa supériorité vis-à-vis du placebo sur la diminution de la mortalité cardiovasculaire : RR = 1,06 ; IC 95% [0,83 - 1,34].

Aucune étude ne montre la supériorité de l'ADO sur le placebo concernant la mortalité cardiovasculaire, alors qu'il s'agit d'une complication majeure du diabète à long terme.

Le test d'hétérogénéité est non significatif p = 0,55, I² = 0%. (forest plot 3)

Forest plot 3 : Méta-analyse, mortalité cardiovasculaire



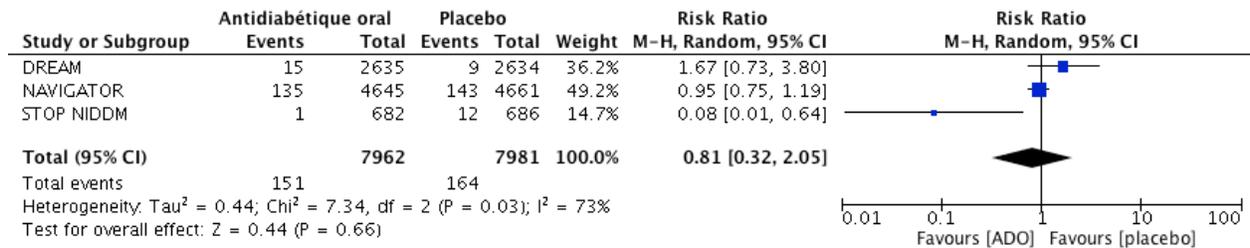
Infarctus du myocarde

Trois études rapportent le nombre d'infarctus du myocarde. Seule l'étude STOP NIDDM montre une diminution significative d'incidence d'infarctus du myocarde chez les patients prenant le traitement par acarbose : RR = 0,08 ; IC 95% [0,01 - 0,64].

Néanmoins, nous ne mettons pas en évidence de diminution significative d'incidence d'infarctus du myocarde chez les patients prenant le traitement ADO par rapport à ceux prenant le placebo : RR = 0,81 ; IC 95% [0,32 - 2,05].

Le test d'hétérogénéité est non significatif $p = 0,03$, $I^2 = 73\%$ (forest plot 4).

Forest plot 4 : Méta-analyse, infarctus du myocarde

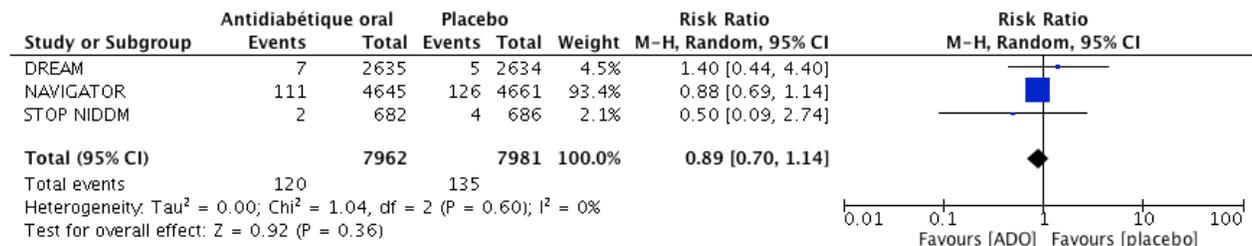


Accident vasculaire cérébral (AVC)

Seuls trois essais rapportent le nombre d'accidents vasculaires cérébraux. Aucun ADO n'a fait la preuve de son efficacité par rapport au placebo : RR = 0,89 ; IC 95% [0,70 - 2,74].

Le test d'hétérogénéité est non significatif avec $p = 0,60$, $I^2 = 0\%$ (forest plot 5).

Forest plot 5 : Méta-analyse, AVC

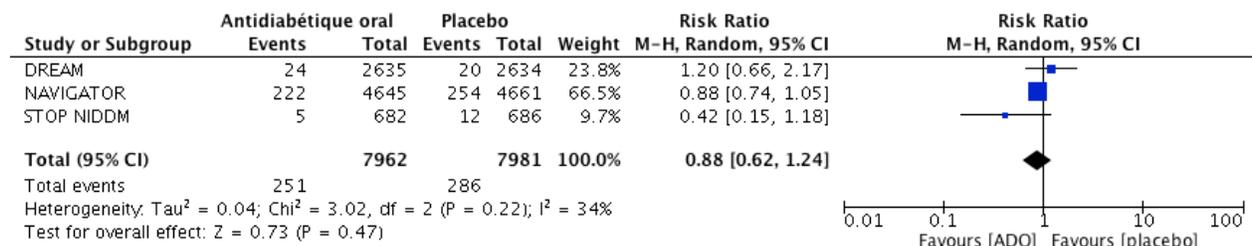


Angor

Trois essais rapportent le nombre d'événements d'angor. Aucune étude ni aucune classe thérapeutique n'a montré d'efficacité concernant la diminution d'incidence de l'angor chez le patient intolérant au glucose sous ADO versus placebo RR = 0,88 ; IC 95% [0,62 - 1,24].

Le test d'hétérogénéité est non significatif p = 0,22, I² = 34% (forest plot 6).

Forest plot 6 : Méta-analyse, angor



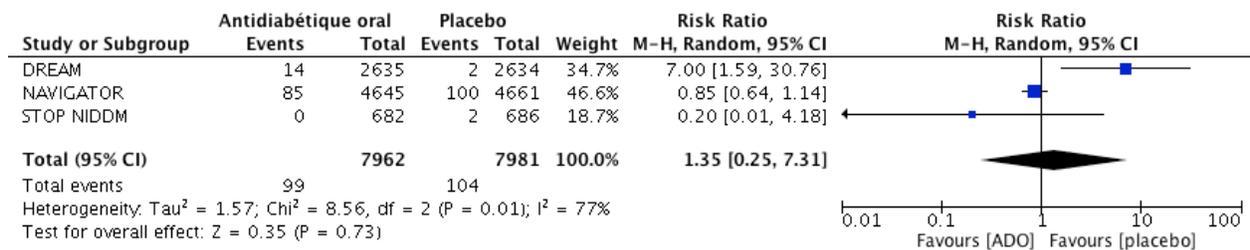
Insuffisance cardiaque

Trois essais rapportent le nombre d'événements d'insuffisance cardiaque. Aucune classe thérapeutique ni aucune étude ne montre l'efficacité de l'ADO par rapport au placebo dans la diminution d'incidence de l'insuffisance cardiaque chez le patient intolérant au glucose RR = 1,35 ; IC 95% [0,25 - 7,31].

L'étude DREAM, étudiant la rosiglitazone, montre même la supériorité du placebo par rapport au traitement anti diabétique oral : RR = 7 ; IC 95% [1,59 - 30,76]. Ce traitement a été retiré du marché en 2007.

Le test d'hétérogénéité est significatif $p = 0,01$, $I^2 = 77\%$ (forest plot 7).

Forest plot 7 : Méta-analyse, insuffisance cardiaque



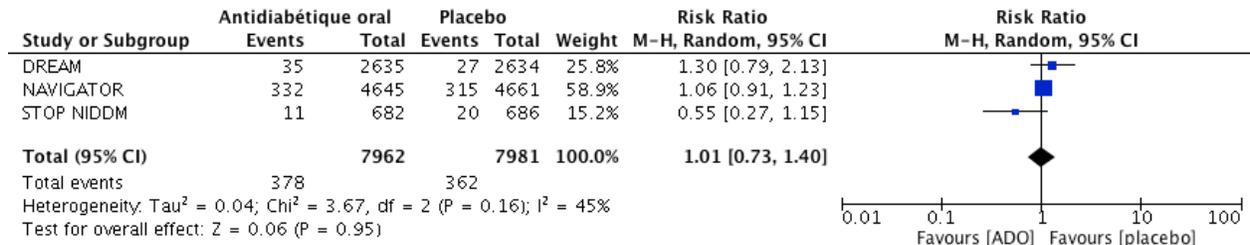
Revascularisation périphérique

Seules trois études rapportent le nombre de revascularisation périphérique. Aucune n'a montré de diminution de revascularisation chez les patients sous ADO.

Au total, on ne montre pas de supériorité des ADO vis-à-vis du placebo concernant la diminution du nombre de revascularisation périphérique : RR = 1,01 ; IC 95% [0,73 - 1,40].

Le test d'hétérogénéité est non significatif $p = 0,16$, $I^2 = 45\%$ (forest plot 8).

Forest plot 8 : Méta-analyse, revascularisation périphérique



4-4 Effets indésirables

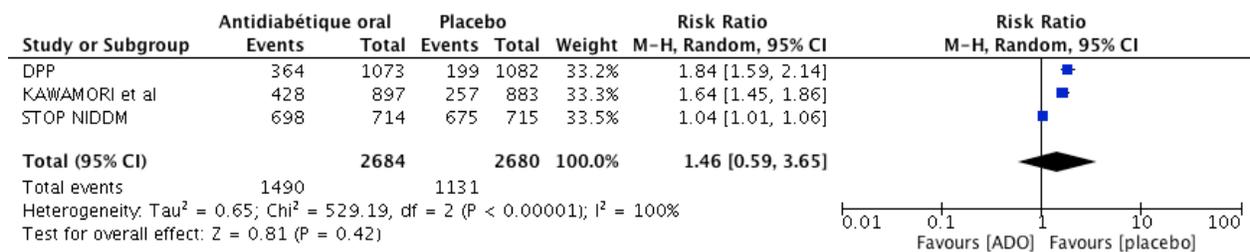
Effets indésirables totaux

Trois études rapportent les effets indésirables totaux. Les trois, DPP, l'étude de Kawamori et STOP-NIDDM rapportent une diminution significative des effets indésirables dans le groupe placebo versus le groupe ADO, respectivement RR = 1,84 ; IC 95% [1,59 - 2,14], RR = 1,64 ; IC 95% [1,45 - 1,86] et RR = 1,04 ; IC 95% [1,01 - 1,06].

Mais notre méta-analyse ne montre pas de diminution significative d'effets indésirables entre le placebo et les ADO, RR = 1,46 ; IC 95% [0,59 - 3,65].

Le test d'hétérogénéité est très significatif $p < 0,00001$, $I^2 = 100\%$ (forest plot 9).

Forest plot 9 : Méta-analyse, effets indésirables totaux

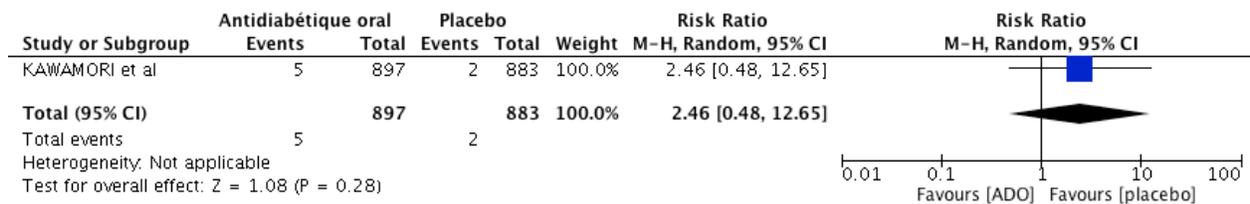


Effets indésirables graves

Seule l'étude de Kawamori étudiant le voglibose versus placebo rapporte le nombre d'effets indésirables graves. Cette étude ne montre pas de différence significative entre les deux groupes, RR = 2,46 ; IC 95% [0,48 - 12,65].

Le test d'hétérogénéité n'est pas applicable (forest plot 10).

Forest plot 10 : Méta-analyse, effets indésirables graves



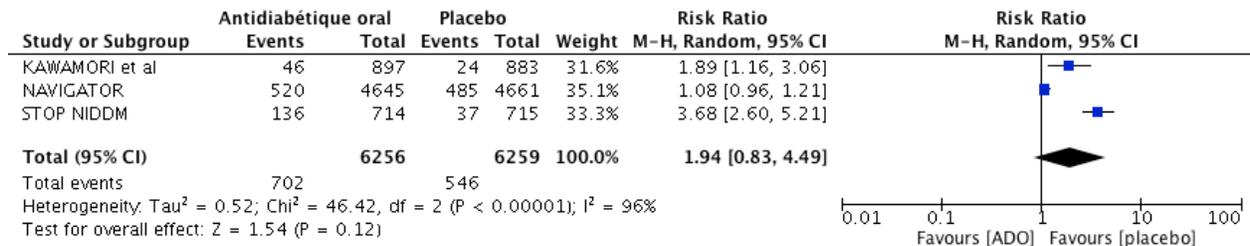
Effets indésirables ayant menés à l'arrêt de l'étude

Trois essais rapportent le nombre de patients dont les effets indésirables ont mené à l'arrêt de l'étude. Deux essais sur trois montrent que le groupe placebo a significativement moins d'effets indésirables ayant menés à l'arrêt de l'étude que le groupe prenant le traitement anti-diabétique ; l'essai de Kawamori RR = 1,89 ; IC 95% [1,16 - 3,06] et l'essai STOP-NIDDM RR = 3,68 ; IC 95% [2,60 - 5,21].

Néanmoins, notre méta-analyse ne montre pas de différence significative entre les ADO et le placebo : RR = 1,94 ; IC 95% [0,83 - 4,49].

Le test d'hétérogénéité est très significatif $p < 0,0001$, $I^2 = 96\%$ (forest plot 11).

Forest plot 11 : Méta-analyse, effets indésirables ayant menés à l'arrêt de l'étude

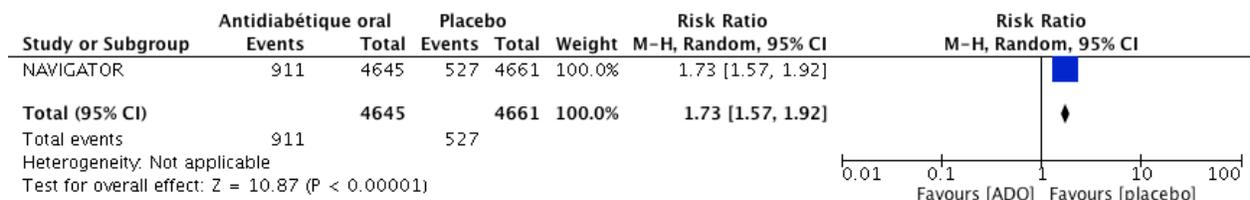


Hypoglycémies sévères ou non

Seule l'étude NAVIGATOR rapporte cette donnée. Elle retrouve une augmentation significative des hypoglycémies chez les patients traités par ADO, ici le nateglinide RR = 1,73 ; IC 95% [1,57 - 1,92].

Le test d'hétérogénéité n'est pas réalisable (forest plot 12).

Forest plot 12 : Méta-analyse, hypoglycémies sévères ou non



5. Synthèse des résultats

Evénements	Risque relatif IC 95%	Hétérogénéité	Nombre d'études rapportant l'événement
1.1 Apparition d'un diabète	0,66 [0,44 - 0,97]	p < 0,000 01	5
1.2 Mortalité totale	1,01 [0,71 - 1,42]	p = 0,20	3
1.3 Mortalité cardiovasculaire	1,06 [0,83 - 1,34]	p = 0,55	4
1.4 Infarctus du myocarde	0,81 [0,32 - 2,05]	p = 0,03	3
1.5 AVC	0,89 [0,70 - 1,14]	p = 0,60	3
1.6 Angor	0,88 [0,62 - 1,24]	p = 0,22	3
1.7 Insuffisance cardiaque	1,35 [0,25 - 7,31]	p = 0,01	3
1.8 Revascularisation périphérique	1,01 [0,73 - 1,40]	p = 0,16	3
1.9 Effets indésirables totaux	1,46 [0,59 - 3,65]	p < 0,000 01	3
1.10 Effets indésirables graves	2,46 [0,48 - 12,65]	-	1
1.11 Effets indésirables ayant mené à l'arrêt de l'étude	1,94 [0,83 - 4,49]	p < 0,000 01	3
1.12 Hypoglycémie sévère ou non	1,73 [1,57 - 1,92]	-	1

DISCUSSION

Traiter les patients intolérants au glucose par des ADO a pour but d'éviter l'apparition d'un diabète et surtout d'éviter ou retarder les complications cliniques du diabète (complications micro et macrovasculaires, mais aussi métaboliques ou infectieuses).

Au vu des résultats de notre méta-analyse, les ADO diminuent bien l'incidence du diabète chez les patients intolérants au glucose $RR = 0,66$; IC 95% [0,44 - 0,97]. Le traitement joue alors bien son rôle de diminution de la glycémie. Le test d'hétérogénéité est très significatif, $p < 0,000\ 01$. Mais nous avons appliqué un modèle aléatoire, ce qui permet de traiter comme similaire tous les essais. En revanche, il n'existe aucune preuve que les ADO diminuent les complications micro et macrovasculaires chez ces patients. En effet, il n'y a aucun résultat significatif.

De même, il n'y a aucune preuve que les ADO de notre méta-analyse diminuent la morbi-mortalité des patients pré-diabétiques. Le risque relatif de l'événement mortalité totale est $RR = 1,01$; IC 95% [0,71 - 1,42]. Le risque relatif de l'événement mortalité cardiovasculaire est $RR = 1,06$; IC 95% [0,83 - 1,34]. Aucune donnée concernant les complications métaboliques ou infectieuses n'a été retrouvée.

Enfin, concernant les effets indésirables, le risque d'hypoglycémie est significativement augmenté dans le groupe ADO, $RR = 1,73$; IC 95% [1,57 - 1,92].

En conséquence, la balance bénéfice-risque des ADO chez les patients intolérants au glucose est incertaine, voire défavorable.

En effet, comment mettre en balance un bénéfice sur un critère biologique (la glycémie) et un risque d'hypoglycémie en l'absence de preuve de diminution des complications cliniques du diabète de type 2 ?

On note que notre méta-analyse a inclus une étude évaluant la rosiglitazone (étude DREAM-(16)), retirée du marché français, confirmant le fait que la diminution de la glycémie n'est pas l'unique objectif thérapeutique de ces patients.

En effet, l'étude montre que la rosiglitazone présente un sur-risque significatif d'insuffisance cardiaque chez les patients pré-diabétiques, RR = 7,00 ; IC 95% [1,59 - 30,76]. Une méta-analyse de 2007 sur une population de pré-diabétiques et de diabétiques de type 2, a déjà montré que cette classe des glitazones entraîne un surcroît de risque d'insuffisance cardiaque par rapport à la prise d'un placebo (19). Cette classe a finalement été retirée du marché en 2007.

Malgré tout, l'étude DREAM montre que la rosiglitazone prise pendant 3 ans retarde bien l'apparition d'un diabète chez 14% des patients pré diabétiques. Cela signifie que 86% des patients pré-diabétiques, sains, qui n'ont pas développé de diabète ont pris un traitement pendant 3 ans, traitement à l'origine d'un surcroît d'insuffisance cardiaque.

Notre méta-analyse contient également l'essai STOP-NIDDM qui est considéré comme à haut risque de biais selon le Cochrane Collaboration's risk of bias tool. En diminuant la glycémie post-prandiale, cet essai montre que l'acarbose diminue le risque d'hypertension artérielle et le risque de maladie cardiovasculaire chez les patients pré-diabétiques. Mais une analyse de cet essai dans la revue allemande *Arznei Telegram* (20), montre que cette étude a été réalisée sous contrôle des firmes pharmaceutiques. Les biais de sélection, de recrutement et de recueil des données sont très importants. STOP-NIDDM est donc une étude dont la validité est remise en question.

On ne peut donc pas conclure quant à l'efficacité de la molécule acarbose sur la diminution des risques cardio-vasculaires chez les patients pré-diabétiques. Nous l'avons malgré tout inclus car cet essai remplit tous nos critères d'inclusion notamment en terme de nombre de patients-années inclus.

De plus, l'étude UKPDS 44 a aussi étudié l'acarbose, chez une population de patients diabétiques de type 2. Il y a eu 3 ans de suivi, mais cette étude n'a pas rapporté les événements cliniques. On ne peut donc pas vérifier ni reproduire les résultats de STOP-NIDDM.

Pour éviter l'apparition d'un diabète, il paraît donc raisonnable de ne pas traiter les patients pré-diabétiques par des médicaments mais plutôt de le prévenir par des mesures hygiéno-diététiques.

Le terme de pré-diabète implique une inévitable progression et une stigmatisation d'une situation à risque de développer un diabète. Néanmoins, une méta analyse de 2013 étudiant le risque de passage de l'état pré-diabétique en diabète, montre que plus de la moitié des patients catégorisés de pré-diabétiques ne sont pas diabétiques après dix ans (21). Cette même méta analyse montre que deux tiers des patients intolérants au glucose ne seront pas diabétiques avant dix ans.

Cette étude remet alors en question la nécessité de traiter par ADO ces patients qui, pour la plupart, ne seront pas diabétiques avant une dizaine d'années.

Trois principales études ont étudié l'effet du changement de règles hygiéno-diététiques sur la prévention de l'apparition d'un diabète : une étude chinoise de 1997 (22), une étude finlandaise de 2001 (23) et une étude américaine, US DPP de 2002 (Diabetes Prevention Program) (24).

Toutes étudient une population intolérante au glucose, dont l'âge moyen est de 50 ans.

Chacune rapporte une diminution d'environ 40 à 60% du risque d'incidence de diabète après avoir suivi des règles hygiéno-diététiques strictes. De plus, les études de suivi (25,26,27) montrent que l'intervention par ces règles hygiéno-diététiques retardent l'apparition d'un diabète de type 2 de deux à quatre ans par rapport à une absence d'intervention.

L'étude de suivi chinoise a étudié trois groupes : régime diététique, augmentation de l'activité physique ou les deux (22). Elle montre que la combinaison des deux réduit l'incidence d'une rétinopathie sévère de 16,2% à 9,2% à vingt ans d'évolution (28, 29) sachant que l'apparition d'un diabète est retardé de 3,6 ans dans cette population de patients.

L'étude finlandaise n'a quant à elle pas retrouvé de diminution du risque cardiovasculaire (30), et ceci a été confirmé dans une méta analyse réalisée en 2011 (31).

L'étude DPP a étudié également en parallèle un groupe traité par metformine. La conclusion de l'étude montre que le traitement par les modifications des règles hygiéno-diététiques est significativement plus efficace que le traitement par metformine. Il retarde l'apparition du diabète et diminue son incidence de façon significativement plus importante, RR = 0,39 ; IC 95% [0,24 -

0,51] (24). L'incidence d'un diabète à 3 ans est de 21,7% et 14,4% respectivement dans le groupe sous metformine et celui sous règles hygiéno-diététiques.

Cette étude réalisée chez plus de 3000 obèses montre donc qu'une perte de 7% du poids grâce à un régime pauvre en graisse et 150 minutes d'activité physique par semaine permet de réduire significativement le risque de survenue d'un diabète de type 2 dans les 3 ans. De surcroît, le bénéfice se maintient à long terme avec une baisse de 34% de l'incidence du diabète au terme d'un suivi cumulatif de 10 ans (26).

Les études finlandaise et chinoise n'ont pas été incluses dans notre méta-analyse car elles n'ont pas étudié d'anti-diabétiques oraux et le nombre de patients-années étaient trop faible.

Un article du British Medical Journal, publié en 2014 (32), fait l'état des lieux de cette 'épidémie' à vouloir traiter les patients pré-diabétiques, pour des raisons davantage politiques et socio économiques que médicales.

Entre 1979 et 2003, la définition par l'American Diabetes Association (ADA) d'un patient pré-diabétique s'est vue modifiée faisant passer la limite supérieure de la glycémie de 2g/dl à 1,26g/dl puis 1,1g/dl (3)(4)(5)(6). L'apparition de ces nouvelles 'catégories' implique une prévalence multipliée par deux voire trois des patients intolérants au glucose (33).

Cette nouvelle définition par l'ADA signifie également que plus de 50% d'adultes chinois (34) sont atteints de pré-diabète, à savoir environ 500 millions de personnes.

Il est simple d'en comprendre l'enjeu économique qui en découle si un traitement pharmacologique efficace est trouvé.

Mettre en place un programme de règles hygiéno-diététiques aux Etats-Unis où l'on dénombre environ 86 millions de personnes pré-diabétiques (35) ou en Chine, où il y en aurait environ 500 millions (34) semble très audacieux et l'efficacité d'un programme commun (international ou national) paraît difficilement conciliable en raison des grandes disparités de modes de vie. Ceci pose la question d'une utilité d'investissement de fonds publics dans un programme de prévention international ou national (36).

Un comité d'experts a suggéré d'abandonner la définition de pré-diabète pour s'appuyer sur une valeur seuil d'HbA1c supérieure à 6% pour débiter un programme de prévention personnalisé (37).

Plutôt que d'étiqueter des patients de pré-diabétiques et de vouloir les traiter par médicament, il paraît plus pertinent de ralentir l'épidémie d'obésité et de sédentarité qui frappe le monde actuel. Modifier le mode de vie, responsable en grande partie de cette nouvelle ère de pré-diabète, paraît le moyen le plus efficace et le plus indemne d'effets indésirables pour éviter l'apparition d'un diabète de type 2.

CONCLUSION

Ce qu'il faut concrètement discuter avec le patient

-Le diagnostic de pré-diabète ne signifie pas que l'on va développer un diabète. En effet, sur 100 personnes pré-diabétiques, moins de 50 développeront un diabète dans les dix prochaines années.

-Il y a des moyens de diminuer le risque de développer un diabète, qui impliquent un changement de régime alimentaire et une augmentation de l'activité physique.

-Il existe également des traitements médicamenteux oraux, les ADO, qui peuvent diminuer ce même risque de développer un diabète. Mais ces traitements sont les mêmes que ceux qui traitent le diabète et l'intérêt de les débiter avant de développer un diabète n'est pas prouvé. De plus, leur balance bénéfice / risque est incertaine, voire défavorable.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Fédération française des diabétiques. Qu'est-ce que le diabète ? <http://www.afd.asso.fr/diabete> (consulté en septembre 2016)
- (2) International Diabetes Federation (IDF) [Internet]. Country estimates table 2011. IDF diabetes atlas. 6th ed. 2012. Available from: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf (consulté en septembre 2016)
- (3) Fédération française des diabétiques. Evolution des chiffres du diabète en France : les dernières études montrent une épidémie ne forte hausse. <http://www.afd.asso.fr/diabete/chiffres-france> (consulté en septembre 2016)
- (4) Fédération française des diabétiques. Le diabète dans le monde. <http://www.afd.asso.fr/diabete/chiffres-monde> (consulté en septembre 2016)
- (5) Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 2006, 3(11):e442.
- (6) Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance Maladie pour 2014. Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au parlement sur l'évolution des charges et produits de l'assurance maladie au titre de 2014 (loi du 13 août 2004). Paris: CNAMTS; 2013. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cnamts_rapport_charges_produits_2014.pdf
- (7) Institut de veille sanitaire. Prévalence et incidence du diabète. Données épidémiologiques [Dossier] 2012. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete> (consulté en août 2016)
- (8) World Health Organisation. Il faut agir contre le diabète. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr31/fr/> (consulté en septembre 2016)
- (9) Quelles sont les complications du diabète de type 2 ? <http://eurekasante.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2.html?pb=complications> (consulté en septembre 2016)
- (10) Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S, et al. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. Diabetes Care. 2005 Avr;28(4):888-894.
- (11) Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'assurance maladie pour 2014. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/document/cnamts_rapport_charges_produits_2014.pdf (consulté en septembre 2016)
- (12) International Diabetes Federation. Facteurs de risque de diabète. <http://www.idf.org/fr/facteurs-de-risque?language=fr> (consulté en septembre 2016)
- (13) World Health Organization. About diabetes, Intermediate states of hyperglycemia. http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index2.html. (consulté en septembre 2016)
- (14) Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346: 393-403.
- (15) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A and Laakso. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. Lancet 2002; 359: 2072-2077.

- (16) DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effects of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006 ; 368 : 1096-1105.
- (17) Rury R. Holman, M.B., Ch.B., F.R.C.P., Steven M. Haffner. Effect of Nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. NAVIGATOR study. *New England Journal Med* 2010;362:1463-76.
- (18) Ryuzo Kawamori, Naoko Tajima, Yasuhiko Iwamoto. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind trial in japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 2009; 373: 1607–14
- (19) R.Lago, P.Singh, R.Nesto. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 370: 1129-1136.
- (20) STOP-NIDDM study with acarbose...slipshod work, manipulation, deception. *Arznei-telegramm* 2003; 34: 73-4
- (21) Morris DH, Khunti K, Achana F, Srinivasan B, Gray LJ, Davies MJ, et al. Progression rates from HbA_{1c} 6.0–6.4% and other pre-diabetes definitions to type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56:1489-93.
- (22) Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
- (23) Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- (24) Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- (25) Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-9.
- (26) Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009 Nov 14;374(9702):1677-1686.
- (27) Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783-9.
- (28) Gong Q, Gregg EW, Wang J, An Y, Zhang P, Yang W, et al. Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetologia* 2011;54:300-7.
- (29) Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 April 3. [Epub ahead of print].
- (30) Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study secondary analysis of the randomized trial. *PLOS One* 2009;4:e5656.

- (31) Hopper I, Billah B, Skiba M, Krum H. Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with pre-diabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:813-23.
- (32) John S Yudkin, V.Montori, The epidemic of pre-diabetes : the medicine and the politics. *BMJ* 2014; 349: 4485-4490.
- (33) Kahn R, Davidson MB. The reality of type 2 diabetes prevention. *Diabetes Care* 2014;37:943-9.
- (34) Xu Y, Wang L, He J, Bi Y, Li M, Wang T, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* 2013;310:948-58.
- (35) Centers for Disease Control and Prevention. More than 29 million Americans have diabetes; 1 in 4 doesn't know. Press release, 10 June 2014. www.cdc.gov/media/releases/2014/p0610-diabetes-report.html.
- (36) Kahn R, Davidson MB. The reality of type 2 diabetes prevention. *Diabetes Care* 2014;37:943-9.
- (37) International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A_{1c} assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.

RESUME

Sophie MEURISSE

Efficacité clinique et sécurité des anti-diabétiques oraux chez les patients pré-diabétiques : méta-analyse d'essais cliniques randomisés contre placebo.

Introduction - Le diabète de type 2 est une maladie chronique dont la prévalence mondiale est en forte augmentation depuis des décennies. Il est responsable d'environ 5,1 millions de décès par an dans le monde (septième cause de mortalité mondiale) et d'un coût très élevé pour les sociétés (7,5 milliards d'euros en 2011 dépensés en France). Détecter et prévenir l'apparition de ce diabète est un objectif majeur en terme de santé publique. Notre méta analyse étudie les patients pré-diabétiques et recherche à déterminer si un traitement par anti-diabétique oral dans cette population permet de réduire le risque d'apparition d'un diabète et de complications cardiovasculaires. Nous avons également étudié les effets indésirables des traitements.

Méthode - Nous avons réalisé une méta-analyse selon une revue systématique en parapluie. Les recherches ont été effectuées sur Pubmed jusqu'au 5 février 2016. Uniquement des essais cliniques randomisés en double aveugle étudiant l'efficacité d'un anti-diabétique oral versus placebo chez des patients pré-diabétiques ont été sélectionnées parmi les méta-analyses. Chaque groupe devait inclure un minimum de 1000 patients-année. Les critères de jugement étaient l'apparition d'un diabète, l'apparition d'événements cardiovasculaires et d'effets indésirables.

Résultats - Cinq études ont été sélectionnées et ont permis d'inclure 19 876 patients, 9932 dans le groupe anti-diabétique oral et 9944 dans le groupe placebo. L'apparition d'un diabète était significativement retardé dans le groupe anti-diabétique oral, avec un risque relatif 0.66 [0.44, 0.97]. Par contre, il n'a pas été montré de supériorité des anti-diabétiques oraux versus placebo concernant la diminution de la mortalité cardiovasculaire, risque relatif 1.06 [0.83, 1.34]. De plus, le nombre d'hypoglycémies sévères est significativement plus élevé dans le groupe anti-diabétique oral, risque relatif 1.73 [1.57, 1.92].

Conclusion - Les anti-diabétiques oraux utilisés chez les patients pré-diabétiques permettent de diminuer l'incidence du diabète de type 2, mais n'ont pas d'efficacité prouvée en terme de diminution d'événements cardiovasculaires et ont des effets indésirables non négligeables. L'obésité et la sédentarité étant deux causes majeures de l'apparition d'un diabète de type 2, peut-être faudrait-il traiter ce fléau par des règles hygiéno-diététiques simples, et non par un traitement médicamenteux.

Discipline : Médecine Générale

Mots-Clés : pré-diabète, antidiabétique oral, efficacité clinique, méta-analyse

U.F.R : Faculté de médecine de Poitiers, 6 rue de la Milétrie 86000 POITIERS

Directeur de thèse : Docteur Rémy BOUSSAGEON

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADO : anti-diabétique oral

ADA : American Diabetes Association

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CV : cardio-vasculaire

DT2 : Diabète de type 2

HBA1c : hémoglobine glyquée

HGPO : test d'HyperGlycémie Provoquée par voie Orale

HR : Hazard Ratio

IFG : Impaired Fasting Glucose ou hyperglycémie modérée à jeun

ITG : Intolérance au Glucose

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONDAM : Organisation Nationale des Dépenses d'Assurance Maladie

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

RR : Risque Relatif ou Risque Ratio

WHO : World Health Organisation



UNIVERSITÉ DE POITIERS



Faculté de Médecine et de Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

