

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse 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 Marie BENETEAU

**Efficacité clinique et sécurité des traitements antidiabétiques oraux :**  
méta-analyse d'essais cliniques randomisés contre placebo

#### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Professeur José GOMES DA CUNHA

**Membres** : Professeur Théodora 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, 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

**Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

**Maître de conférences des universités de médecine générale**

- BOUSSAGEON Rémy

**Professeur associé des disciplines médicales**

- ROULLET Bernard, radiothérapie

**Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

**Maitres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

**Professeurs émérites**

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

**Professeurs et Maitres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

## REMERCIEMENTS :

### Aux membres du jury

*Monsieur le Professeur José Gomes Da Cunha*, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et de l'attention que vous porterez à mon travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

*Madame la Professeure Théodora Bejan-Angoulvant, Madame la Docteure Michaela Rehman*, vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et de juger mon travail. Soyez assurées de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

### A mon directeur de thèse

*Monsieur le Docteur Rémy Bousageon*, merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour tes conseils et ta disponibilité. Je te remercie sincèrement pour ton aide précieuse tout au long de ce travail.

### A ma famille

A *Julien et Camille*, les deux hommes de ma vie. Julien, pour ton aide précieuse, pour tes relectures, pour ta présence à mes côtés et pour m'avoir soutenue tout au long de ce travail. Camille, pour ta présence, tout simplement, et pour avoir fait de 2016 une année spéciale.

A *mes parents*, pour avoir toujours été là quand j'en ai eu besoin et bien plus, pour m'avoir aidée et soutenue depuis toujours... Et pour m'avoir donné le goût des voyages ! A mon tour de le transmettre maintenant... Je crois que je suis bien partie...

A mon frère, *David*, à *Elodie et Louise*, à *Sabine et Mamie Nénette, Mamie Monique* pour leur « alors, ta thèse, tu en es où » ? Cette fois j'ai fini !

A *Mamie Jacqueline*, qui aurait été fière de me voir finir ces études de médecine.

### A mes amis

A *Violayne*, à nos moments passés ensemble, entre les études à Poitiers, les premiers pas d'internes avec Laure à Châtellerauld, la suite à La Rochelle, à notre appartement partagé, à nos chats, merci pour tout et malgré la distance, que nos chemins ne se séparent jamais !

A *Charline* et sa petite famille Jules et Julien, pour tous les moments partagés pour les après midi piscine aux Roches dans notre jeunesse (et oui, ça remonte !), pour les vacances à Saint Jean... Pour les bons diners chez vous !

A *Laure, Laurence, Caro, Adeline*... Pour les moments ensemble, à l'internat et après ! Pour tous les restaurants testés ! Que l'on continue ainsi !

A *Maëlle*, mon amie de toujours, sa famille Thibault et Hanae, à *Greg, Aurore* et leur petit Côme !

## LISTE DES ABREVIATIONS :

ADVANCE : Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation

ACCORD : the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

DPP : Diabetes Prevention Program Research Group

DREAM : Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication

DT2 : Diabète de Type 2

ELIXA : Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome

EMPAREG OUTCOME : Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

EXAMINE : EXamination of cArdiovascular outcoMes with alogliptIN versus standard of carE

FDA : Food and Drug Administration

FdR CV : Facteur de Risque Cardio-Vasculaire

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1

HbA1c : Hémoglobine A1c

I-PP4 : Inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase 4

IC : Intervalle de Confiance

IDM : Infarctus du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

ITG : InTolérance au Glucose

LEADER : Liraglutide Effect and Action in Diabetes : Evaluation of Cardiovascular Results

NAVIGATOR : Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

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

PROactive : PROspective PioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events

RR : Risque Relatif

SAVOR-TIMI : Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus-Thrombolysis In Myocardial Infarction

SGLT2 transporteur sodium-glucose de type 2

STOP-NIDDM : Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus.

TECOS : Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin

UGDP : University Group Diabetes Program

UKPDS : UK Prospective Diabetes Study

VADT : Veterans Affairs Diabetes Trial

## Table des matières

<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>2. MATERIEL ET METHODE</b>	<b>3</b>
<b>2.1 CRITERES D'ELIGIBILITE :</b>	<b>3</b>
2.1.1 CRITERES D'INCLUSION DES ETUDES	3
2.1.2 TYPES D'EVENEMENTS ETUDIES – CRITERES DE JUGEMENTS	5
<b>2.2. STRATEGIE DE RECHERCHE :</b>	<b>5</b>
<b>2.3 PROCESSUS D'ETUDE :</b>	<b>6</b>
<b>2.4 RISQUE DE BIAIS INHERENT A CHACUNE DES ETUDES :</b>	<b>6</b>
<b>2.5 EXTRACTION DES DONNEES :</b>	<b>7</b>
<b>2.6 ANALYSE DES DONNEES :</b>	<b>7</b>
2.6.1 STRATEGIE GENERALE	7
2.6.2 RISQUE DE BIAIS TRANSVERSAL AUX ETUDES	7
2.6.3 ANALYSES DE SENSIBILITE	8
<b>3. RESULTATS</b>	<b>9</b>
<b>3.1. SELECTION DES ETUDES :</b>	<b>9</b>
<b>3.2. CARACTERISTIQUES DES ETUDES SELECTIONNEES :</b>	<b>11</b>
<b>3.3. RISQUES DE BIAIS RELATIF AUX ETUDES :</b>	<b>13</b>
<b>3.4. RESULTATS DE CHAQUE ETUDE :</b>	<b>14</b>
<b>3.5. SYNTHESE DES RESULTATS (FOREST PLOT EN ANNEXE 3) :</b>	<b>14</b>
3.5.1. MORTALITE TOUTES CAUSES	15
3.5.2. MORTALITE CARDIOVASculaire	15
3.5.3. EVENEMENTS CARDIAQUES (IDM, ANGOR, INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGÜE)	15
3.5.4. ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL (AVC)	16
3.5.5. AOMI ET EVENEMENTS VASCULAIRES PERIPHERIQUES	16
3.5.6. AMPUTATION	16
3.5.7. ÉVENEMENTS MICROVASCULAIRES	16
3.5.8. ÉVENEMENTS INDESIRABLES TOTAUX	17
3.5.9. ÉVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES	17
3.5.10. ÉVENEMENTS INDESIRABLES AYANT MENES A L'ARRET PREMATURE DE L'ETUDE	17
3.5.11. HYPOGLYCEMIE SEVERE OU NON	18
3.5.12. HYPOGLYCEMIES SEVERES OU NECESSITANT UNE HOSPITALISATION	18
3.5.13. PANCREATITE AIGÜE	18
3.5.14. TUMEURS BENIGNES OU MALIGNES	18
3.5.15. CANCERS	18
3.5.16. CANCERS DU PANCREAS	18
<b>3.6. ANALYSES DE SENSIBILITE</b>	<b>19</b>
3.6.1. RESULTATS SELON LES CLASSES THERAPEUTIQUES	19
3.6.2. RESULTATS SELON LE TYPE DE POPULATION : INTOLERANTE AU GLUCOSE OU DIABETIQUE DE TYPE 2	21
3.6.3. RESULTATS SELON LE TYPE D'ETUDE : DE SUPERIORITE OU DE NON INFERIORITE	21

<b>4. DISCUSSION</b>	<b>23</b>
<b>4.1. CERTAINES CLASSES THERAPEUTIQUES SE DEMARQUENT :</b>	<b>23</b>
4.1.1 CRITERES DE MORBI-MORTALITE CARDIOVASCULAIRE :	23
4.1.2. CONCERNANT LES COMPLICATIONS MICROVASCULAIRES :	24
4.1.3. CONCERNANT LES EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS :	24
<b>4.2. LA MAJORITE DES RESULTATS NE SONT PAS SIGNIFICATIFS : QUELQUES EXPLICATIONS POSSIBLES.</b>	<b>25</b>
4.2.1 LA PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2 :	26
4.2.2 LES TRAITEMENTS ANTIDIABETIQUES ORAUX :	26
4.2.3 POPULATIONS ETUDIEES :	26
4.2.4 PROTOCOLE D'ETUDE :	26
<b>4.3. BIAIS DE L'ETUDE :</b>	<b>27</b>
<b>4.4. CONCLUSION</b>	<b>30</b>
<b>6 BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>31</b>
<b>7 ANNEXES</b>	<b>37</b>
<b>ANNEXE 1 : PROTOCOLE PROSPERO</b>	<b>37</b>
<b>ANNEXE 2 : GUIDE PRISMA</b>	<b>42</b>
<b>ANNEXE 3 : FOREST PLOT :</b>	<b>43</b>
<b>ANNEXE 4 : FUNNEL PLOT :</b>	<b>74</b>
<b>ANNEXE 5 : RESULTATS DES ETUDES : DONNEES BRUTES</b>	<b>82</b>
<b>8 RÉSUMÉ</b>	<b>89</b>
<b>9 SERMENT D'HIPPOCRATE</b>	<b>90</b>

## 1. INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique multifactorielle définie par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l (7 mmol/l).<sup>\*</sup> Sa prévalence mondiale est en forte augmentation depuis des décennies.

Selon la définition de 2006 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le diagnostic d'intolérance au glucose (ITG) 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 et 2g/l).

La prévalence mondiale du diabète de type 2 en 2015 est estimée à 415 millions. A cela, s'ajoutent 318 millions d'adultes présentant une intolérance au glucose qui les expose à un risque élevé de développer la maladie. D'ici la fin de cette année, le diabète aura causé 5 millions de morts et aura coûté entre 673 milliards et 1 197 milliards de dollars (USD) en dépenses de soins de santé. Si cette progression n'est pas arrêtée, 642 millions de personnes seront atteintes de cette maladie d'ici 2040<sup>1</sup>.

En France, en 2015, la prévalence du diabète est estimée à 3,3 millions soit 7,4% de la population<sup>1</sup>.

Des études épidémiologiques montrent que le diabète de type 2 est un risque indépendant de maladies cardiovasculaires et de complications microvasculaires telles que la rétinopathie. Le taux de maladie cardiovasculaire est environ deux fois plus élevé chez les patients diabétiques comparé aux patients non diabétiques<sup>2</sup>. La prévention des complications du diabète est donc un axe primordial du traitement, tant sur le plan médical que sur le plan économique.

Le traitement des patients atteints de diabète de type 2 (DT2) repose sur un principe simple en apparence : si l'hyperglycémie chronique est un facteur de risque de sur-mortalité, d'événements cardiovasculaires et de complications microvasculaires, il semble logique que tout traitement diminuant cette hyperglycémie sera bénéfique pour les patients. Il en découle que tout médicament dont l'efficacité sur ce critère intermédiaire (HbA1c) est démontrée, est de fait, considéré comme efficace sur la prévention des complications cliniques du DT2. C'est ainsi que de nombreux nouveaux antidiabétiques apparaissent sur le marché. Cependant, une question semble être ignorée : celle de l'efficacité clinique, et non biologique, des

---

\* Le diagnostic de diabète est confirmé lorsqu'une seule glycémie est  $\geq 2$  g/l (11,1 mmol/l), qu'il y ait ou non des symptômes de diabète associés. Lorsque la glycémie est  $\geq 1,26$  g/l (7 mmol/l) et  $< 2$  g/l (11,1 mmol/l), la confirmation diagnostique du diabète de type 2 sera faite par un second test de glycémie veineuse à jeun. Le diagnostic est confirmé en cas de glycémie à nouveau  $\geq 1,26$  g/l (7 mmol/l).

antidiabétiques oraux<sup>3</sup>.

Plusieurs études randomisées à haut niveau de preuve ont démontré que les bénéfices d'un traitement intensif du diabète étaient pour le moins controversés<sup>4-7</sup>.

L'exemple le plus criant est la surmortalité totale et cardiovasculaire (qui a conduit à l'arrêt prématuré de l'étude) observée dans le groupe des patients traités intensivement dans l'étude ACCORD<sup>4</sup> alors qu'ils avaient en moyenne une HbA1c plus basse de 1,1 %. De même, malgré une différence de 1,5 % d'HbA1c entre les deux groupes tout au long du suivi (6,9 % *versus* 8,4 %), l'étude VADT<sup>6</sup> n'a montré aucune différence sur la mortalité totale (RR = 1,08 ; IC95 = 0,83-1,41), la mortalité cardiovasculaire (RR = 1,22 ; IC95 = 0,78-1,92), ou les infarctus du myocarde (IDM) non fatals (RR = 0,78 ; IC95 = 0,55-1,11). Enfin, le Benfluorex, la Rosiglitazone et la Pioglitazone ont été retirés du marché français alors qu'ils diminuaient bien l'HbA1c. Le problème est qu'ils n'avaient pas démontré de façon convaincante leur efficacité sur des critères de morbi-mortalité<sup>8</sup>.

Lorsque des effets indésirables graves ont été rapportés, leurs rapports bénéfice / risque sont devenus défavorables<sup>3</sup>.

Ces exemples invitent à questionner l'efficacité clinique, et la sécurité des antidiabétiques oraux.

Depuis les années 2000, plusieurs grands essais cliniques randomisés contre placebo ont été réalisés chez les patients diabétiques de type 2, ayant pour critère principal un critère composite associant mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral.

Chez les patients intolérants au glucose plusieurs essais ont également été réalisés ; pour la plupart, le critère de jugement principal était l'apparition d'un diabète et le critère secondaire était notamment la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes confondues.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'efficacité des antidiabétiques oraux sur la mortalité totale chez les patients intolérants au glucose et diabétiques de type 2.

Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de l'efficacité des antidiabétiques oraux sur la survenue de complications macrovasculaires et microvasculaires dans cette même population, ainsi que la sécurité des traitements.

Nous avons réalisé une méta-analyse regroupant les grands essais cliniques randomisés contre placebo, ayant évalué l'efficacité clinique et la sécurité des traitements antidiabétiques oraux chez les patients intolérants au glucose ou diabétiques de type 2.

## 2. MATERIEL et METHODE

En raison du grand nombre de possibilités de prises en charges du DT2, médicamenteuses ou non ; et la multitude de méta-analyses étudiant l'efficacité de ces traitements, nous avons réalisé une méta-analyse en parapluie pour identifier les essais randomisés contre placebo éligibles<sup>9</sup>.

Une analyse en parapluie consiste à collecter et évaluer systématiquement les études incluses dans les revues systématiques et les méta-analyses sur tous les évènements cliniques étudiés<sup>10</sup>.

Nous avons donc effectué une revue systématique des méta-analyses qui regroupaient des études interventionnelles étudiant l'efficacité clinique des antidiabétiques oraux chez la population intolérante au glucose et diabétique de type 2. Nous avons extrait les essais cliniques randomisés et analysé leurs informations et résultats pour obtenir une méta-analyse en réseau. Cette dernière est un outil statistique permettant de combiner l'information de plusieurs essais d'une même aire thérapeutique dans le but d'agréger de l'information pour gagner en précision sur les estimateurs mais aussi de classer les effets des traitements.

Cette revue a été enregistrée sur PROSPERO : n° CRD42016037886 (Annexe 1).

Le plan de l'article a été réalisé en suivant le guide PRISMA (Annexe 2).

### 2.1 Critères d'éligibilité :

#### 2.1.1 Critères d'inclusion des études

Pour pouvoir être incluses dans notre méta-analyse, les études devaient satisfaire plusieurs critères :

- Etude interventionnelle randomisée en double insu,
- Comparant des traitements antidiabétiques oraux contre placebo,
- Etude ayant minimum 1000 patients/année par groupe d'étude (soit 1000 patients par groupe suivis sur un an, ou 500 patients par groupe suivis sur 2 ans etc.). Cela permet de minimiser le risque d'effets des petites études<sup>11</sup>.

- Incluant uniquement des patients de plus de 18 ans, intolérants au glucose ou diabétiques de type 2,
- Ayant pour objectif l'évaluation de la survenue des complications macrovasculaires et microvasculaires.

Nous avons gardé uniquement les articles écrits en anglais ou en français.

Les études portant sur des patients enfants ou adolescents, ou des patients présentant des comorbidités autres que cardiovasculaires ont également été exclues (syndrome des ovaires polykystiques, VIH, diabète gestationnel...)

Si la méta-analyse comportait moins de 2000 patients, elle était exclue avant même de vérifier les études incluses puisque nous ne retenions que les études de plus de 1000 patients/année par groupe.

Nous avons décidé de n'inclure que des essais ayant plus de 1000 patients/années par bras d'étude afin de ne garder que les études les plus puissantes. En effet, une forte puissance statistique est nécessaire pour mettre en évidence un effet statistiquement significatif et cliniquement pertinent<sup>12</sup>.

Les études incluses ont toutes un suivi supérieur à 52 semaines, puisqu'on sait que les évènements macrovasculaires surviennent après une longue exposition au diabète de type 2<sup>13</sup>.

Tout article étudiant le rôle d'une intervention non médicamenteuse (règles hygiéno-diététiques par exemple), ou le rôle d'une intervention médicamenteuse autre que par antidiabétiques oraux (traitement anti-hypertenseur, hypocholestérolémiant), a été exclu. Les études comparant deux traitements antidiabétiques oraux ont été également exclues.

La comparaison versus placebo a permis de considérer uniquement les effets spécifiques des antidiabétiques oraux.

Pour les essais incluant plusieurs bras qui différaient uniquement par la posologie du traitement antidiabétique, ceux-ci ont été sommés entre eux pour ne réaliser que 2 bras parallèles : antidiabétique oral versus placebo.

Les traitements habituels étaient poursuivis dans chaque étude qui a étudié la population de patients diabétiques de type 2. Quant à la population d'intolérants au glucose, aucun traitement antidiabétique ne devait être pris avant l'étude.

### 2.1.2 Types d'évènements étudiés – critères de jugements

Le critère de jugement principal est la mortalité totale.

Les critères secondaires sont la mortalité cardiovasculaire, les évènements cardiaques (infarctus du myocarde non fatal et/ou fatal, angor instable, insuffisance cardiaque aigüe), AVC fatal et/ou non fatal, amputations, AOMI, évènements microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, insuffisance rénale).

Concernant la sécurité des traitements antidiabétiques oraux : évènements indésirables totaux, graves, et ceux ayant menés à l'arrêt prématuré de l'étude, hypoglycémie sévère ou non, pancréatite aigue et cancers.

Un évènement indésirable grave est défini comme un événement qui entraîne le décès, ou met la vie en danger, ou nécessite une hospitalisation ou la prolongation de celle-ci, ou comme une incapacité/invalidité significative.

Les données extraites représentent le nombre de patients affectés par au moins un évènement. Si un même évènement survenait plusieurs fois chez un patient, celui-ci n'était comptabilisé qu'une seule fois.

### **2.2. Stratégie de recherche :**

Une revue systématique de la littérature a été menée dans l'une des principales bases de données bibliographiques médicales en accès libre : Pubmed. L'objectif était de chercher les études entrant dans nos critères d'inclusion parmi les études utilisées dans des méta-analyses. Nous avons réalisé une méta-analyse « en parapluie »<sup>10-14-15</sup>.

Notre recherche s'est étendue sur tous les articles publiés jusqu'au 1er juillet 2016. La bibliographie a été réalisée entre le 1<sup>er</sup> juillet 2015 et le 1<sup>er</sup> juillet 2016.

Les mots clés utilisés ont été : « type 2 diabetes » et synonymes MeSH (« diabetes mellitus »), « glucose intolerance OR prediabetic status », en mots MeSH, tous les noms des traitements antidiabétiques oraux existants, commercialisés ou non, associés à « meta-analysis ».

Les équations de recherche ont donc été : "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] AND [(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 (linagliptin) OR (alogliptin) OR (vildagliptin) OR (saxagliptin) OR (sitagliptin) OR (teneligliptin) OR (septagliptin) OR (pioglitazone) OR (rosiglitazone) OR (lobeglitazone) OR (troglitazone) OR (liraglutide) OR (exenatide) OR (lixisenatide) OR (taspoglutide) OR (insulin) OR (phenformin) OR (tolbutamide) OR (acetohexamide) OR (tolazamide) OR (chlorpropamide) OR (gliquidone) OR (glycopyramide) OR (aleglitazar) OR (dapagliflozin) OR (empagliflozin) OR (canagliflozin) OR (ipragliflozin) OR (tofogliflozin) OR (sergliflozin etabonate) OR (remogliflozin) OR (ertugliflozin)] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("0001/01/01"[PDAT] : "2016/07/01"[PDAT])) pour la revue systématique de la population diabétique.

Nous avons fait la même équation en remplaçant "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] par « glucose intolerance OR prediabetic status » [Mesh] pour la population intolérante au glucose.

### **2.3 Processus d'étude :**

Deux examinateurs indépendants, MB et SM, ont mené la revue systématique de la littérature, collecté les données, et évalué le risque de biais. Les désaccords étaient résolus par la discussion, et si besoin, avec l'aide d'un troisième examinateur, RB.

### **2.4 Risque de biais inhérent à chacune des études :**

La qualité méthodologique et le risque de biais ont été évalués pour chaque étude éligible en utilisant une méthode standardisée<sup>16</sup> : « the Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias ». (Figure 2)

Cette méthode permet d'analyser différents types de biais : biais de sélection (biais de répartition et biais de randomisation), biais d'évaluation (double aveugle), biais de déclaration (résultats incomplets), et toute autre source de biais. Le risque est classé en trois niveaux : risque faible, incertain ou élevé.

## **2.5 Extraction des données :**

Les informations extraites pour chaque étude ont été (Tableau I) :

- Les caractéristiques de l'étude : nom des auteurs ou de l'étude, année de publication, nombre de participants randomisés, durée, critères de jugements, Hazard Ratio du critère de jugement principal.
- Les caractéristiques des populations : âge moyen, ancienneté du diabète de type 2, indice de masse corporelle, antécédents cardiovasculaires présents ou non.
- Les résultats (chiffres bruts) des événements étudiés pour chaque étude, ainsi que l'HbA1c initiale et finale (Annexe 3).

Les résultats des études incluses dans la méta-analyse ont été extraits des articles originaux publiés pour chaque étude.

Lorsque les données brutes n'étaient pas disponibles, nous avons contacté les auteurs afin de les obtenir.

Si l'étude a notifié des résultats pour différentes durées de suivi, nous avons pris ceux de la plus longue durée.

## **2.6 Analyse des données :**

### 2.6.1 Stratégie générale

Nous avons calculé les risques relatifs avec un intervalle de confiance de 95% en utilisant la méthode statistique Mantel-Haenszel, avec analyse randomisée pour minimiser le risque de biais de publication. Nous avons utilisé le logiciel de statistique Review Manager 5.3 (RevMan 5), conseillé par Cochrane Collaboration, pour étudier le risque d'apparition des événements étudiés.

Pour le calcul des risques relatifs, toutes les données ont été comptabilisées en intention de traiter par rapport à l'ensemble des patients randomisés dans le bras concerné. Ceci permet d'inclure tous les patients y compris les sortis d'étude afin de minimiser les biais.

### 2.6.2 Risque de biais transversal aux études

Un test d'hétérogénéité (test du Chi<sup>2</sup>) a également été calculé pour chaque événement ; celui-ci permet d'évaluer si les résultats de tous les essais peuvent être considérés comme similaires. C'est l'hypothèse d'homogénéité. Si le test d'hétérogénéité est non significatif ( $p \geq$

0,05), cela nous oriente pour dire que les études sont homogènes entre elles. Le regroupement de ces essais est alors licite.

Les valeurs de  $I^2$  égales à 25%, 50%, et 75% représentent respectivement une hétérogénéité faible, modérée et forte<sup>17</sup>.

### 2.6.3 Analyses de sensibilité

Nous avons effectué des analyses de sensibilité afin d'explorer l'hétérogénéité si elle était présente. Nous avons réalisé quatre types de comparaisons : comparaison selon les études, selon les classes médicamenteuses, selon si la population étudiée était intolérante au glucose ou diabétique de type 2, et selon si les études ont été faites pour démontrer une supériorité ou une non infériorité au placebo.

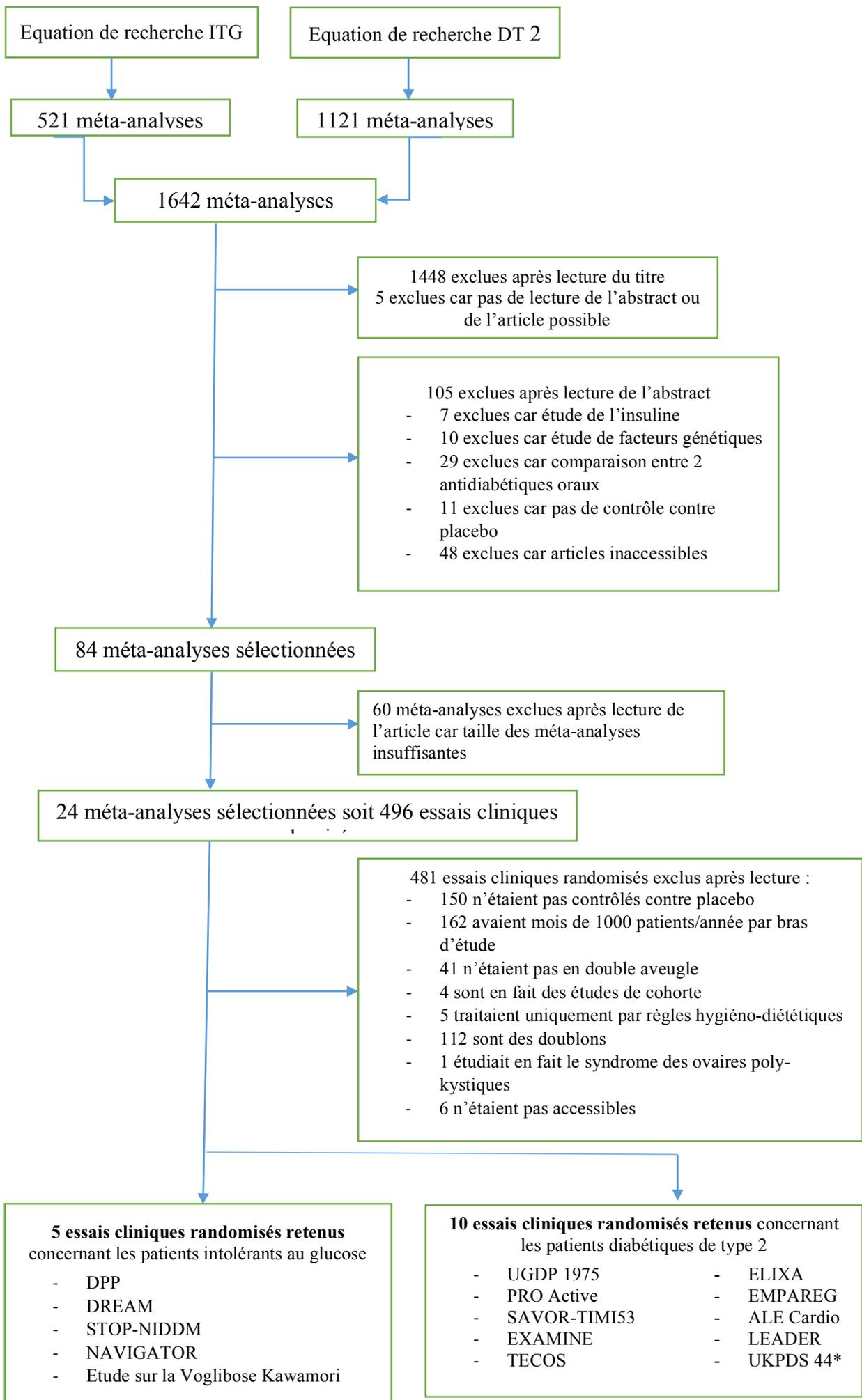
### 3. RESULTATS

#### 3.1. Sélection des études :

Le diagramme de flux de la sélection des études<sup>18-43</sup> est représenté en figure 1. Quatorze études randomisées, contrôlées versus placebo en double insu, sont incluses dans notre méta-analyse, parmi les 496 études des 24 méta-analyses retenues.

Les 14 études sélectionnées permettent l'analyse de 47 478 patient dans le groupe « ADO » (ou « expérimental ») et 44 860 dans le groupe placebo (ou « contrôle »).

Figure 1 (page suivante)



\* Pour l'étude UKPDS44, les données brutes n'étaient pas disponibles dans les articles publiés, nous avons donc contacté l'auteur principal ; malheureusement, ces données ne sont pas disponibles. L'étude a donc été exclue de la méta-analyse.

### **3.2. Caractéristiques des études sélectionnées :**

Le tableau I détaille les principales caractéristiques des études retenues.

Tableau I

ETUDES	CARACTERISTIQUES DES ETUDES											Hazard Ratio
	Nombre de patients		Durée du suivi	Age moyen, en années	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Ancienneté du DT2, années	HbA1c de départ (%)	Différentiel d'HbA1c final (%) *	Antécédents CV ou FDR CV (%)	Risque de base de mortalité cardio vasculaire	Critère de jugement primaire	
DPP 2002 (Metformine)	ADO	Placebo										2,8 ans
	1073	1082										
STOP NIDDM 2002 (Acarbose)	1638		3,3 ans	54,45	31	/	NR	/	NR	0,09% /an	Apparition d'un diabète	HR = 0,68 (0,54-0,85) p = 0,001
	682	686										
DREAM 2006 (Rosiglitazone)	5269		3 ans	54,7	30,9	/	NR	/	Aucun	0,13% /an	Apparition d'un diabète ou d'un décès	HR = 0,40 (0,35-0,46) p < 0,0001
	2635	2634										
NAVIGATOR 2010 (Nateglinide)	9306		6,5 ans	63,7	30,5	/	5,8	NR	Au moins un facteur de risque cardio-vasculaire	0,39% /an	Apparition d'un diabète ET critère composite (1)	HR = 1,07 (1,1-1,15) p = 0,05 HR = 0,93 (0,83-1,03) p = 0,16
	4645	4661										
KAWAMORI 2009 (Voglibose)	1778		3 ans	55,7	25,82	/	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										
UGDP 1975 (Tolbutamide / Phenformine)	613		10 ans	52	NR	< 1	glycémie : 1,43g/l	NR	Divers	0,49% /an	Efficacité des traitements anti diabétiques sur le développement des complications vasculaires	NR
	408	205										
PROactive 2005 (Pioglitazone)	5238		2,9 ans	61,75	31	8	7,85	0,6	Antécédents CV (IDM ou AVC dans les 6 mois précédents ou athérosclérose / ACOM)	1,78% /an	Critère composite *	HR = 0,90 (0,80 - 1,02) p = 0,095
	2605	2633										
SAVOR-TIMI-53 2013 (Saxagliptine)	16492		2,1 ans	65,05	31,15	10,3	8	0,2	Antécédents CV ou facteurs de risque CV multiples	1,51% /an	Critère composite \$	HR = 1,03 (0,91 - 1,17) p = 0,60
	8280	8212										
EXAMINE 2013 (Alogliptine)	5380		1,5 an	60,85	29,47	7,2	8,03	0,36	Post IDM ou post angor instable récent (15 jours à 3 mois)	2,76% /an	Critère composite £	HR = 0,96 (≤ 1,16) p < 0,001
	2701	2679										
TECOS 2015 (Sitagliptine)	14671		3 ans	65,45	30,2	11,6	7,2	0,29	Maladie cardio vasculaire établie	1,32% /an	Critère composite #	HR = 0,98 (0,88 - 1,09) p < 0,001
	7332	7339										
ELIXA 2015 (Lixisenatide)	6068		25 mois	60,25	30,15	9,3	7,65	0,27	Syndrome coronaire aigu récent (< 6 mois)	2,50% /an	Critère composite *	HR = 1,02 (0,89 - 1,17) p = 0,81
	3034	3034										
EMPA-REG OUTCOME 2015 (Empagliflozine)	7020		3,1 ans	63,15	30,65	NR	8,07	0,3 ◊	Maladie cardio vasculaire établie	1,90% /an	Critère composite €	HR = 0,86 (0,74 - 0,99) p < 0,001
	4687	2333										
ALE Cardio 2013 (Aleglitazar)	7228		2 ans	61	28,65	8,6	7,8	0,6 ⇐	Patients hospitalisés pour syndrome coronarien aigu	1,36% /an	Critère composite %	HR = 0,96 (0,83 - 1,11) p = 0,57
	3616	3610										
LEADER 2016 (Liraglutide)	9340		3,8 ans	64,3	32,5	12,85	8,7	0,4	Patients à haut risque cardio vasculaire	1,56% /an	Critère composite °	HR = 0,87 (0,78 - 0,97) p < 0,001
	4668	4672										

NR Non reporté

◊ Différence entre le bras "traitement anti diabétique oral" et le bras "placebo"

\* Toute cause de mortalité, infarctus du myocarde non fatal, AVC, syndrome coronaire aigu, intervention chirurgicale ou endovasculaire sur les coronaires, ou les artères des membres inférieurs, amputation au dessus de la cheville

\$ Mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC ischémique non fatal

# Mortalité cardio vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal

\* Mortalité cardio vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, angor instable nécessitant une hospitalisation

€ Mortalité cardio vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC ou hospitalisation pour angor instable

% Mortalité cardio vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal

° Mortalité cardio vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal

◊ Différentiel de 0,24% dans le groupe "10mg d'Empagliflozine" et 0,36% dans le groupe "25mg d'Empagliflozine".

⇐ à 36 mois

### 3.3. Risques de biais relatif aux études :

Pour évaluer le risque de biais de chaque étude, nous avons utilisé une méthode standardisée : « the Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias ».

Figure 2

	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
AleCardio	+	+	+	+	+	+	+
DPP	+	+	+	+	+	+	+
DREAM	+	+	+	+	+	+	+
ELIXA	+	+	+	+	+	+	+
EMPA-REG OUTCOME	+	+	+	+	+	+	+
EXAMINE	+	+	+	+	+	+	+
KAWAMORI et AL	+	+	+	+	+	+	+
LEADER	+	+	+	+	+	+	+
NAVIGATOR	+	+	+	+	+	+	+
PROactive	+	+	+	+	+	+	+
SAVOR-TIMI-53	+	+	+	+	+	+	+
STOP NIDDM	+	+	-	-	-	-	-
TECOS	+	+	+	+	+	+	+
UGDP 1975	+	+	+	+	-	-	+

### 3.4. Résultats de chaque étude :

Les caractéristiques des patients inclus dans les essais retenus pour la méta-analyse sont présentées dans le tableau I.

### 3.5. Synthèse des résultats (Forest plot en Annexe 3) :

Tableau II

Mortalité totale et événements macrovasculaires	Risque Relatif [IC 95%]	Nombres d'essais étudiant le critère	Nombres de patients inclus pour le critère : ADO / Placebo
Mortalité totale	RR = 0,96 [0,87 - 1,06]	12	45508 / 42895
Mortalité cardiovasculaire	RR = 0,96 [0,83 - 1,10]	13	46366 / 43780
Infarctus Du Myocarde	RR = 0,94 [0,88 - 1,02]	12	45293 / 42698
Angor	RR = 0,95 [0,87 - 1,04]	10	42280 / 39860
Insuffisance Cardiaque	RR = 1,08 [0,92 - 1,28]	12	45283 / 42698
Accident Vasculaire Cérébral	RR = 0,97 [0,89 - 1,06]	11	44885 / 42493
AOMI et revascularisation périphérique	RR = 1,09 [0,91 - 1,31]	6	18266 / 18126
Amputation	RR = 0,92 [0,69 - 1,23]	3	10329 / 10166

Tableau III

Evènements microvasculaires	Risque Relatif [IC 95%]	Nombres d'études étudiant le critère	Nombres de patients inclus pour le critère : ADO / Placebo
Rétinopathie	RR = 1,06 [0,77 - 1,45]	3	12291 / 12167
Micro-Albuminurie et Néphropathie	RR = 0,91 [0,83 - 1,01]	5	22882 / 22634
Insuffisance Rénale	RR = 0,93 [0,80 - 1,07]	5	23374 / 20744

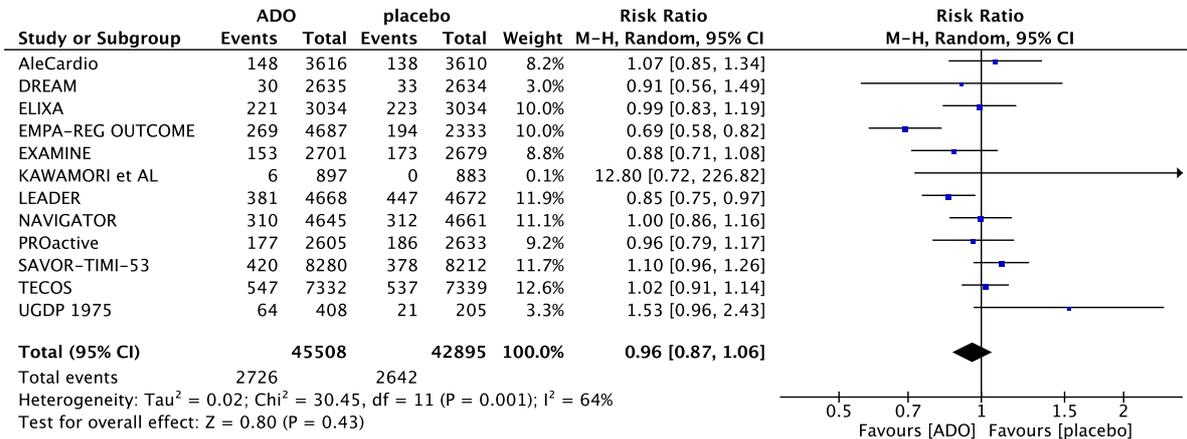
Tableau IV

Effets indésirables - Sécurité	Risque Relatif [IC 95%]	Nombres d'études étudiant le critère	Nombres de patients inclus pour le critère : ADO / Placebo
Effets indésirables totaux	RR = 1,15 [1,07 - 1,24]	6	14740 / 12364
Effets indésirables graves	RR = 0,96 [0,92 - 1,01]	8	29540 / 27183
Effets indésirables ayant menés à l'arrêt prématuré de l'étude	RR = 1,37 [1,11 - 1,70]	8	24962 / 22587
hypoglycémies sévères ou non	RR = 1,15 [0,99 - 1,34]	8	37952 / 35563
Hypoglycémies sévères et hospitalisations	RR = 1,00 [0,80 - 1,25]	7	33307 / 30902
Pancréatite aiguë	RR = 1,25 [0,80 - 1,95]	5	26015 / 25936
Tumeurs (bénignes ou malignes)	RR = 0,97 [0,89 - 1,06]	6	28620 / 28569
Cancers (tous)	RR = 0,98 [0,89 - 1,08]	4	18254 / 18196
Cancers du pancréas	RR = 0,71 [0,30 - 1,71]	4	23314 / 23257

### 3.5.1. Mortalité toutes causes

Douze des 14 études sélectionnées font apparaître la mortalité toutes causes dans leurs résultats. Le risque relatif est de 0,96 (IC95% 0,87-1,06). Le test d'hétérogénéité est significatif (p = 0,001).

Figure 3



EMPAREG et LEADER sont les seules études qui ont montré une diminution significative de la mortalité totale : RR = 0,69 (IC95% 0,58-0,82) pour EMPAREG et RR = 0,85 (IC95% 0,75-0,97) pour LEADER. Les résultats des autres études ne sont pas significatifs.

### 3.5.2. Mortalité cardiovasculaire

Sur les 14 études sélectionnées, 13 notifient les chiffres de mortalité cardiovasculaire. Le RR (Risque Relatif) est égal à 0,96 (IC95% 0,83-1,10) avec un test d'hétérogénéité significatif (p = 0,0002).

Seules, les études EMPAREG-OUTCOME (Empagliflozine) et LEADER (Liraglutide) montrent un bénéfice significatif concernant la mortalité cardiovasculaire avec des risques relatifs respectifs de 0,62 (IC95% 0,50-0,78) et 0,79 (IC95% 0,66-0,94).

### 3.5.3. Evènements cardiaques

#### 3.5.3.1. Infarctus du myocarde (IDM)

Douze des 14 études retenues notifient les infarctus du myocarde. Le risque relatif est de 0,94 (IC95% 0,88-1,02), avec un test d'hétérogénéité non significatif (p = 0,17).

Seule l'étude STOP NIDDM (Acarbose) montre un bénéfice significatif concernant les infarctus du myocarde : RR = 0,08 (IC95% 0,01-0,64).

### 3.5.3.2. Angor

Sur les 14 études retenues, 10 notifient l'apparition d'un angor. Le risque relatif est de 0,95 (IC95% 0,87-1,04), avec un test d'hétérogénéité non significatif ( $p = 0,29$ ).

Seule l'étude ALECARDIO (Aleglitazar) montre un bénéfice significatif sur cet événement : RR = 0,76 (IC95% 0,60-0,96). Ce résultat est à pondérer puisque pour cet essai, seuls les angors nécessitant une hospitalisation ont été comptabilisés.

### 3.5.3.3. Insuffisance cardiaque aiguë

L'apparition d'une insuffisance cardiaque aiguë est notifiée dans 12 des 14 études retenues. Le risque relatif est de 1,08 (IC95% 0,92-1,28), avec un test d'hétérogénéité significatif ( $p < 0,00001$ ). On constate que seule l'Empagliflozine (essai EMPA-REG OUTCOME) a un rôle protecteur : RR = 0,66 (IC95% 0,51-0,86). Les autres essais ont montré : soit une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque aiguë (pour PROActive, SAVOR-TIMI-53, UGDP, DREAM), soit les résultats n'étaient pas significatifs.

### 3.5.4. Accident vasculaire cérébral (AVC)

Le risque d'AVC non fatal est noté dans 11 des 14 études retenues. Le risque relatif est de 0,97 (IC95% 0,89-1,06), avec un test d'hétérogénéité non significatif ( $p = 0,61$ ).

### 3.5.5. AOMI et événements vasculaires périphériques

Six des 14 études sélectionnées notifient l'apparition d'événements vasculaires périphériques ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Le risque relatif est de 1,09 (IC95% 0,91-1,31). Le test d'hétérogénéité est non significatif ( $p = 0,07$ ).

UGDP (qui étudiait la Tolbutamide et la Phenformine) a montré une augmentation significative du risque d'événements vasculaires périphériques : RR = 1,83 (IC95% 1,08-3,09).

### 3.5.6. Amputation

Trois des 14 essais sélectionnés ont étudié le risque d'amputation. Le risque relatif est de 0,92 (IC95% 0,69-1,23), avec un test d'hétérogénéité non significatif ( $p = 0,53$ ).

### 3.5.7. Événements microvasculaires

#### 3.5.7.1. Rétinopathie

Trois essais ont étudié l'apparition d'une rétinopathie UGDP, TECOS et LEDER. Le risque relatif est 1,06 (IC95% 0,77-1,45). Le test d'hétérogénéité est significatif ( $p = 0,005$ ). La

Sitagliptine (TECOS) aggrave le risque de rétinopathie : RR = 1,30 (IC95% 1,06-1,59). Les RR d'UGDP et de LEADER ne sont pas significatifs.

#### 3.5.7.2. Néphropathie – insuffisance rénale

Les essais ont séparé le risque de développer une néphropathie ou l'apparition d'une micro-albuminurie d'une part, et l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance rénale.

Cinq essais sur les 14 retenus ont notifié le risque d'apparition d'une d'une micro-albuminurie voire d'une néphropathie. Le risque relatif est de 0,91 (IC95% 0,83-1,01). Le test d'hétérogénéité est significatif ( $p = 0,03$ ). L'essai LEADER (Liraglutide) a montré une diminution significative du risque d'apparition d'une néphropathie : RR = 0,80 (IC95% 0,68-0,93).

Cinq essais ont étudié le risque d'apparition d'une insuffisance rénale. Le risque relatif est de 0,93 (IC95% 0,80-1,07), avec un test d'hétérogénéité non significatif ( $p = 0,27$ )

Seule l'étude EMPAREG-OUTCOME a montré un bénéfice significatif avec un risque relatif de développer une insuffisance rénale aiguë de 0,79 (IC95% 0,65-0,96).

#### 3.5.8. Événements indésirables totaux

Six essais sur les 14 au total donnent des résultats pour les événements indésirables totaux. Le risque relatif est de 1,15 (IC95% 1,07-1,24) avec un test d'hétérogénéité significatif ( $p < 0,00001$ ).

#### 3.5.9. Événements indésirables graves

Sur les 13 essais étudiés, 8 rapportent les événements indésirables graves. Le risque relatif est de 0,96 (IC95% 0,92-1,01). Le test d'hétérogénéité est non significatif ( $p = 0,05$ )

L'étude EMPAREG-OUTCOME est la seule à avoir un résultat significatif : RR = 0,90 (IC95% 0,85-0,96).

#### 3.5.10. Événements indésirables ayant menés à l'arrêt prématuré de l'étude

Huit des 14 essais retenus notifient les événements indésirables ayant mené à l'arrêt prématuré de l'étude. Le risque relatif est de 1,37 (IC95% 1,11-1,70). Le test d'hétérogénéité est significatif ( $p < 0,00001$ ).

Si nous détaillons ce résultat, nous observons que seule l'étude EMPAREG-OUTCOME a un risque relatif inférieur à 1 : RR = 0,89 (IC95% 0,81-0,99).

Cinq études ont des résultats qui montrent une augmentation significative des cas d'arrêts prématurés de l'étude en raison d'effets indésirables : ALECARDIO, ELIXA, KAWAMORI et AI, LEADER, STOP NIDDM.

#### 3.5.11. Hypoglycémie sévère ou non

Huit études sur les 14 retenues notifient l'apparition d'une hypoglycémie, sévère ou non. Le risque relatif est de 1,15 (IC95% 0,99-1,34), avec un test d'hétérogénéité significatif ( $p < 0,00001$ ).

Seules 2 études ont des résultats significatifs : NAVIGATOR et SAVOR-TIMI, avec des risques relatifs respectifs de 1,73 (IC95% 1,57-1,92) et 1,14 (IC95% 1,05-1,22).

#### 3.5.12. Hypoglycémies sévères ou nécessitant une hospitalisation

Sept des 14 essais sélectionnés rapportent le risque d'hypoglycémies sévères. Le risque relatif est de 1,00 (IC95% 0,80-1,25), avec un test d'hétérogénéité significatif ( $p = 0,010$ ).

Deux études ont des résultats significatifs : LEADER montre une diminution du risque d'hypoglycémie grave sous Liraglutide : RR = 0,75 (IC95% 0,59-0,95) ; à l'inverse, SAVOR-TIMI montre une augmentation du risque sous Saxagliptine : RR = 1,25 (IC95% 1,03-1,51).

#### 3.5.13. Pancréatite aiguë

Sur les 14 essais sélectionnés, 5 évaluent le risque de pancréatite aiguë. Le risque relatif est de 1,25 (IC95% 0,80-1,95), avec un test d'hétérogénéité non significatif ( $p = 0,18$ ).

#### 3.5.14. Tumeurs bénignes ou malignes

Six des 14 essais retenus étudient le risque d'apparition de tumeurs bénignes ou malignes. Le risque relatif est de 0,97 (IC95% 0,89-1,06). Le test d'hétérogénéité est non significatif ( $p = 0,29$ ).

#### 3.5.15. Cancers

Quatre essais sur les 14 retenues ont étudié le risque d'apparition d'un cancer : le risque relatif est de 0,98 (IC95% 0,89-1,08). Le test d'hétérogénéité est non significatif ( $p = 0,45$ ).

#### 3.5.16. Cancers du pancréas

Quatre essais sur les 14 retenues ont étudié le risque d'apparition d'un cancer du pancréas : le risque relatif est de 0,71 (IC95% 0,30-1,71). Le test d'hétérogénéité est significatif ( $p = 0,04$ ).

### **3.6. Analyses de sensibilité**

Les analyses complémentaires : comparaisons selon la classe thérapeutique, selon le type de population (intolérant au glucose ou diabétique de type 2), et selon s'il s'agit d'une étude de supériorité ou de non infériorité sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

Les cases en orange montrent un résultat significativement en défaveur du traitement testé. A l'inverse, les cases en vert montrent un résultat significativement en faveur du traitement testé.

#### **3.6.1. Résultats selon les classes thérapeutiques**

Mortalité totale et événements macro vasculaires	Risque Relatif [IC 95%]							Glimide
	Biguanide et Sulfamide hypoglycémisants	Glitazone	Glitazar	Inhibiteur de la DPP4	Analogues du GLP1	Inhibiteur du Transporteur SGLT2	Inhibiteur de l'alpha glucosidase	
Mortalité Cardiovasculaire	RR = 2,49 [1,33 - 4,65]	RR = 0,96 [0,77 - 1,21]	RR = 1,14 [0,87 - 1,49]	RR = 0,99 [0,86 - 1,14]	RR = 0,87 [0,70 - 1,09]	RR = 0,62 [0,50 - 0,78]	RR = 0,50 [0,05 - 5,53]	RR = 1,07 [0,84 - 1,37]
Infarctus Du Myocarde	RR = 1,30 [0,82 - 2,07]	RR = 1,05 [0,56 - 1,98]	RR = 0,89 [0,74 - 1,06]	RR = 0,98 [0,89 - 1,08]	RR = 0,94 [0,79 - 1,13]	RR = 0,88 [0,71 - 1,09]	RR = 0,08 [0,01 - 0,64]	RR = 0,95 [0,75 - 1,19]
Angor	NR	RR = 1,20 [0,66 - 2,17]	RR = 0,76 [0,60 - 0,96]	RR = 1,01 [0,92 - 1,10]	RR = 0,99 [0,78 - 1,26]	RR = 1,00 [0,75 - 1,34]	RR = 0,42 [0,15 - 1,18]	RR = 0,88 [0,74 - 1,05]
Insuffisance Cardiaque	RR = 2,02 [1,13 - 3,63]	RR = 2,66 [0,58 - 12,15]	RR = 1,22 [0,94 - 1,58]	RR = 1,14 [0,97 - 1,32]	RR = 0,91 [0,79 - 1,05]	RR = 0,66 [0,51 - 0,86]	RR = 0,20 [0,01 - 4,18]	RR = 0,85 [0,64 - 1,14]
AVC	NR	RR = 0,84 [0,64 - 1,10]	RR = 0,98 [0,66 - 1,45]	RR = 1,02 [0,88 - 1,18]	RR = 0,95 [0,75 - 1,19]	RR = 1,18 [0,90 - 1,56]	RR = 0,50 [0,09 - 2,74]	RR = 0,88 [0,69 - 1,14]
Mortalité totale	RR = 1,53 [0,96 - 2,43]	RR = 0,95 [0,79 - 1,15]	RR = 1,07 [0,85 - 1,34]	RR = 1,02 [0,91 - 1,13]	RR = 0,91 [0,79 - 1,05]	RR = 0,69 [0,58 - 0,82]	RR = 12,80 [0,72 - 226,82]	RR = 1,00 [0,86 - 1,16]
AOMI et revascularisation périphérique	RR = 1,83 [1,08 - 3,09]	RR = 1,26 [0,96 - 1,65]	NR	RR = 0,94 [0,78 - 1,14]	NR	NR	RR = 0,55 [0,27 - 1,15]	RR = 1,06 [0,91 - 1,23]
Amputation	RR = 0,25 [0,02 - 2,71]	RR = 1,01 [0,59 - 1,74]	NR	RR = 0,91 [0,64 - 1,29]	NR	NR	NR	NR

Tableau V

Événements micro vasculaires	Risque Relatif [IC 95%]							Glimide
	Biguanide et Sulfamide hypoglycémisants	Glitazone	Glitazar	Inhibiteur de la DPP4	Analogues du GLP1	Inhibiteur du Transporteur SGLT2	Inhibiteur de l'alpha glucosidase	
Rétinopathie	RR = 0,78 [0,62 - 1,00]	NR	NR	RR = 1,30 [1,06 - 1,59]	RR = 1,15 [0,87 - 1,52]	NR	NR	NR
Micro-Albuminurie et Néphropathie	RR = 1,18 [0,56 - 2,52]	RR = 0,99 [0,89 - 1,09]	NR	RR = 0,92 [0,79 - 1,07]	RR = 0,80 [0,68 - 0,93]	NR	NR	NR
Insuffisance Rénale	RR = 0,93 [0,59 - 1,46]	NR	NR	RR = 1,02 [0,87 - 1,19]	NR	RR = 0,79 [0,65 - 0,96]	NR	NR

Tableau VI

Effets indésirables - Sécurité	Risque Relatif [IC 95%]							Glimide
	Biguanide et Sulfamide hypoglycémisants	Glitazone	Glitazar	Inhibiteur de la DPP4	Analogues du GLP1	Inhibiteur du Transporteur SGLT2	Inhibiteur de l'alpha glucosidase	
Effets indésirables totaux	RR = 1,84 [1,59 - 2,14]	NR	NR	RR = 1,01 [0,99 - 1,04]	RR = 1,03 [0,99 - 1,06]	RR = 0,98 [0,97 - 1,00]	RR = 1,30 [0,51 - 3,30]	NR
Effets indésirables graves	NR	RR = 0,95 [0,90 - 1,01]	RR = 1,24 [0,99 - 1,54]	RR = 0,98 [0,90 - 1,07]	RR = 0,97 [0,92 - 1,02]	RR = 0,90 [0,85 - 0,96]	RR = 2,46 [0,48 - 12,65]	NR
Effets indésirables ayant menés à l'arrêt prématuré de l'étude	NR	NR	RR = 1,31 [1,12 - 1,54]	RR = 0,97 [0,83 - 1,14]	RR = 1,44 [1,19 - 1,75]	RR = 0,89 [0,81 - 0,99]	RR = 2,69 [1,40 - 5,18]	RR = 1,08 [0,96 - 1,21]
hypoglycémies sévères ou non	NR	RR = 1,75 [0,83 - 3,66]	NR	RR = 1,12 [1,05 - 1,20]	RR = 1,01 [0,89 - 1,15]	RR = 1,00 [0,92 - 1,08]	NR	RR = 1,73 [1,57 - 1,92]
Hypoglycémies sévères et hospitalisations	NR	RR = 1,75 [0,83 - 3,66]	NR	RR = 1,19 [1,03 - 1,37]	RR = 0,72 [0,58 - 0,91]	RR = 0,87 [0,58 - 1,31]	NR	NR
Pancréatite aiguë	NR	NR	NR	RR = 1,78 [1,13 - 2,81]	RR = 0,74 [0,43 - 1,27]	NR	NR	NR
Tumeurs (bénignes ou malignes)	NR	RR = 1,00 [0,78 - 1,29]	NR	RR = 0,92 [0,83 - 1,01]	RR = 1,01 [0,80 - 1,28]	NR	NR	NR
Cancers (tous)	NR	RR = 0,99 [0,75 - 1,30]	NR	RR = 0,92 [0,80 - 1,05]	RR = 1,06 [0,91 - 1,24]	NR	NR	NR
Cancers du pancréas	NR	NR	NR	RR = 0,54 [0,28 - 1,04]	RR = 0,97 [0,13 - 7,26]	NR	NR	NR

Tableau VII

### 3.6.2. Résultats selon le type de population : intolérante au glucose ou diabétique de type 2

Tableau VII

Mortalité totale et événements macrovasculaires	Risque Relatif [IC 95%]	
	Patients intolérants au glucose	Patients diabétiques de type 2
Mortalité totale	RR = 0,99 [0,86 - 1,14]	RR = 0,96 [0,86 - 1,07]
Mortalité Cardiovasculaire	RR = 1,06 [0,83 - 1,34]	RR = 0,95 [0,81 - 1,11]
Infarctus Du Myocarde	RR = 0,81 [0,32 - 2,05]	RR = 0,94 [0,88 - 1,00]
Angor	RR = 0,88 [0,62 - 1,24]	RR = 0,97 [0,89 - 1,06]
Insuffisance Cardiaque	RR = 1,35 [0,25 - 7,31]	RR = 1,09 [0,92 - 1,29]
AVC	RR = 0,89 [0,70 - 1,14]	RR = 0,98 [0,89 - 1,08]
AOMI et revascularisation périphérique	RR = 1,01 [0,73 - 1,40]	RR = 1,21 [0,86 - 1,69]

Tableau IX

Effets indésirables - Sécurité	Risque Relatif [IC 95%]	
	Patients intolérants au glucose	Patients diabétiques de type 2
Effets indésirables totaux	RR = 1,46 [0,59 - 3,65]	RR = 1,01 [0,97 - 1,04]
Effets indésirables graves	RR = 2,46 [0,48 - 12,65]	RR = 0,96 [0,92 - 1,01]
Effets indésirables ayant menés à l'arrêt prématuré de l'étude	RR = 1,94 [0,83 - 4,49]	RR = 1,19 [0,95 - 1,48]
Hypoglycémies sévères ou non	RR = 1,73 [1,57 - 1,92]	RR = 1,05 [0,97 - 1,13]

Les événements microvasculaires n'ont pas été étudiés dans la population intolérante au glucose.

### 3.6.3. Résultats selon le type d'étude : de supériorité ou de non infériorité

Tableau X

Mortalité totale et événements macrovasculaires	Risque Relatif [IC 95%]	
	Etudes de supériorité	Etudes de non infériorité
Mortalité totale	RR = 1,04 [0,86 - 1,25]	RR = 0,93 [0,83 - 1,05]
Mortalité Cardiovasculaire	RR = 1,15 [0,83 - 1,59]	RR = 0,90 [0,78 - 1,05]
Infarctus Du Myocarde	RR = 0,98 [0,72 - 1,33]	RR = 0,94 [0,88 - 1,01]
Angor	RR = 0,88 [0,62 - 1,24]	RR = 0,97 [0,89 - 1,06]
Insuffisance Cardiaque	RR = 1,43 [0,89 - 2,29]	RR = 1,00 [0,86 - 1,17]
AVC	RR = 0,86 [0,72 - 1,04]	RR = 1,00 [0,91 - 1,11]
AOMI et revascularisation périphérique	RR = 1,21 [0,99 - 1,48]	RR = 0,81 [0,51 - 1,30]
Amputation	RR = 0,83 [0,32 - 2,17]	RR = 0,91 [0,64 - 1,29]

Tableau XI

Evènements microvasculaires	Risque Relatif [IC 95%]	
	Etudes de supériorité	Etudes de non infériorité
Rétinopathie	RR = 0,78 [0,62 - 1,00]	RR = 1,25 [1,06 - 1,47]
Micro-Albuminurie et Néphropathie	RR = 0,99 [0,90 - 1,10]	RR = 0,88 [0,78 - 1,00]
Insuffisance Rénale	RR = 0,93 [0,59 - 1,46]	RR = 0,93 [0,78 - 1,10]

Tableau XII

Effets indésirables - Sécurité	Risque Relatif [IC 95%]	
	Etudes de supériorité	Etudes de non infériorité
Effets indésirables totaux	RR = 1,46 [0,59 - 3,65]	RR = 1,01 [0,97 - 1,04]
Effets indésirables graves	RR = 0,95 [0,90 - 1,01]	RR = 0,97 [0,92 - 1,02]
Effets indésirables ayant menés à l'arrêt prématuré de l'étude	RR = 1,08 [0,96 - 1,21]	RR = 1,44 [1,11 - 1,86]
Hypoglycémies sévères ou non	RR = 1,73 [1,57 - 1,91]	RR = 1,04 [0,97 - 1,12]
Hypoglycémies sévères et hospitalisations	RR = 1,75 [0,83 - 3,66]	RR = 0,96 [0,76 - 1,20]
Tumeurs (bénignes ou malignes)	RR = 1,00 [0,78 - 1,29]	RR = 0,97 [0,87 - 1,07]
Cancers (tous)	RR = 0,99 [0,75 - 1,30]	RR = 0,98 [0,89 - 1,08]

## 4. DISCUSSION

En 2016, la méta-analyse de 14 grands essais cliniques randomisés contre placebo, portant sur 92338 patients au total, n'a pas montré de bénéfice significatif des traitements antidiabétiques oraux sur la mortalité totale, ni sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, ni sur l'apparition de complications microvasculaires. En ce qui concerne la sécurité des traitements : les arrêts prématurés en cours d'études ont été plus nombreux parmi les patients dans le groupe testant les antidiabétiques oraux. Les autres critères de sécurité étudiés n'ont pas montré de différences significatives entre les deux groupes.

### 4.1. Certaines classes thérapeutiques se démarquent :

#### 4.1.1 Critères de morbi-mortalité cardiovasculaire :

Nous avons comparé les différentes classes thérapeutiques : 3 classes montrent un bénéfice pour au moins un des critères de morbi-mortalité cardiovasculaire :

- La classe des glitazars, avec l'étude AleCardio qui étudiait l'Aleglitazar, a montré un bénéfice significatif sur le risque d'angor : RR = 0,76 (IC95 : 0,60 – 0,96) p = 0,02. Il s'agissait cependant d'un critère secondaire de l'étude. De plus, pour cette étude, seuls les angors nécessitant une hospitalisation ont été comptabilisés.
- L'inhibiteur de l'alpha glucosidase avec l'étude STOP-NIDDM qui étudiait l'Acarbose, a montré un bénéfice significatif sur le risque d'apparition des infarctus du myocarde : RR = 0,08 (IC95 : 0,01 – 0,64) p = 0,02. Ceci est à relativiser puisque cet essai avait une population uniquement intolérante au glucose et la durée de suivi était de 3,3 ans, ce qui n'est sans doute pas suffisant pour voir apparaître les complications macrovasculaires chez des patients non diabétiques initialement. De plus, cet essai présente d'importants risques de biais. (Figure 2)
- L'inhibiteur du Transporteur SGLT2 avec l'étude EMPAREG OUTCOME qui étudiait l'Empagliflozine, a montré un bénéfice significatif sur plusieurs critères :
  - o La mortalité totale : RR = 0,69 (IC95 : 0,58 – 0,82), p < 0,0001
  - o La mortalité cardiovasculaire : RR = 0,62 (IC95 : 0,50 – 0,78), p < 0,0001
  - o L'insuffisance cardiaque : RR = 0,66 (IC95 : 0,51 – 0,86), p = 0,002

- Le Liraglutide (essai LEADER) a montré une efficacité significative sur 2 critères de mortalité :
  - o La mortalité toutes causes confondues : RR = 0,85 (IC95 : 0,75 – 0,97), p = 0,02
  - o La mortalité cardiovasculaire : RR = 0,79 (IC95 : 0,66 – 0,94), p = 0,007

Néanmoins, la classe des analogues du GLP1, à laquelle appartient le Liraglutide, n'a pas prouvé son efficacité sur ces critères : si on regroupe les résultats de LEADER et d'ELIXA (Lixisenatide), les résultats deviennent non significatifs.

A l'inverse, les biguanides et sulfamides hypoglycémiant inclus (dans l'essai DPP qui étudiait la metformine chez les intolérants au glucose et UGDP qui étudiait la phenformine et le Tolbutamide chez les diabétiques de type 2) ont montré une augmentation significative de la mortalité cardiovasculaire avec un RR = 2,49 (IC95 : 1,33 – 4,65), p = 0,004. Si on regarde dans le détail, DPP a finalement des résultats non significatif, seule UGDP est en faveur d'une augmentation du risque.

UGDP a également montré une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque : RR = 2,02 (IC95 : 1,13 – 3,63), p = 0,02 et d'évènements vasculaires périphériques : RR = 1,83 (IC95 : 1,08 – 3,09), p = 0,02. DPP n'a pas étudié ces deux derniers critères.

#### 4.1.2. Concernant les complications microvasculaires :

L'Empagliflozine a également montré son efficacité concernant l'apparition d'une insuffisance rénale : RR = 0,79 (IC95 : 0,65 – 0,96), p = 0,02.

La classe des analogues du GLP1 avec l'étude LEADER (Liraglutide) a démontré son efficacité sur l'apparition d'une néphropathie : RR = 0,80 (IC95 : 0,68 – 0,93), p = 0,004, mais les auteurs n'ont pas étudié l'apparition d'une insuffisance rénale.

Le Lixisenatide, qui appartient à la même classe et qui a été étudié dans l'essai ELIXA n'a pas donné de chiffres concernant ces critères, la méta-analyse n'a donc pas pu être réalisée.

L'essai TECOS (Sitagliptine), qui appartient aux inhibiteurs de la DPP4, a montré une aggravation des rétinopathies : RR = 1,30 (IC95 : 1,06 – 1,59), p = 0,01. Les autres médicaments de cette classe n'ont pas testé ce critère.

#### 4.1.3. Concernant les effets indésirables des traitements :

A nouveau l'inhibiteur du transporteur SGLT2 montre des bénéfices significatifs sur 2 critères : les effets indésirables graves qui sont moins présents dans le groupe Empagliflozine :

RR = 0,90 (IC95 : 0,85 – 0,96), p = 0,0007 et les effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement : RR = 0,89 (IC95 : 0,81 – 0,99), p = 0,03.

Le groupe des analogues des GLP1 (ELIXA et LEADER) a montré une diminution des hypoglycémies sévères par rapport au groupe placebo : RR = 0,72 (IC95 : 0,58 – 0,91), p = 0,005. Ceci peut être expliqué par le fait que les traitements habituels étaient poursuivis dans les deux bras d'étude, et les objectifs glycémiques devaient être atteints pour chaque patient. Les doses des autres traitements antidiabétiques ont donc probablement été augmenté dans le groupe placebo. Nous y reviendrons lors que nous développerons les biais possibles de cette méta-analyse.

Les inhibiteurs de la DPP4 (EXAMINE – Alogliptine, SAVOR-TIMI-53 – Saxagliptine et TECOS – Sitagliptine) ont montré une aggravation du risque d'hypoglycémies sévères : RR = 1,19 (IC95 1,03 – 1,37), p = 0,02 et de pancréatites aiguës : RR = 1,78 (IC95 1,13 – 2,81), p = 0,01.

Trois classes ont montré une augmentation du nombre de patients ayant arrêté prématurément les essais en raison d'effets indésirables.

- Les glitazars (AleCardio – Aleglitazar) : RR = 1,31 (IC95 : 1,12 – 1,54), p = 0,0009
- Les analogues du GLP1 (ELIXA - Lixisenatide et LEADER – Liraglutide) : RR = 1,44 (IC95 : 1,19 – 1,75), p = 0,0002
- Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase (KAWAMORI – Voglibose et STOP-NIDDM - Acarbose) : RR = 2,69 (IC95 : 1,40 – 5,18), p = 0,003

#### **4.2. La majorité des résultats ne sont pas significatifs : quelques explications possibles.**

Les essais randomisés contrôlés contre placebo qui évaluent l'efficacité clinique des traitements antidiabétiques oraux n'ont donc pas réussi à démontrer les effets bénéfiques concernant la morbidité et la mortalité cardiovasculaire, ainsi que la mortalité totale (sauf LEADER et EMPAREG- OUTCOME pour ces deux derniers critères).

Les complications vasculaires sont les principales complications de l'évolution naturelle du diabète de type 2. Leur prévention est donc un important challenge pour la médecine. Il existe plusieurs explications possibles de la difficulté à montrer un bénéfice cardiovasculaire des traitements antidiabétiques oraux chez les patients atteints de diabète de type 2 ou intolérants au glucose<sup>44</sup>.

#### 4.2.1 La physiopathologie du diabète de type 2 :

Les complications cardiovasculaires surviennent après une longue évolution de la maladie. L'hyperglycémie a finalement un rôle mineur dans la complexe physiopathologie des maladies cardiovasculaires. C'est un *marqueur* de risque et non un *facteur* de risque cardiovasculaire.

#### 4.2.2 Les traitements antidiabétiques oraux :

- Ils agissent sur les marqueurs de risque (glycémie) et non sur le risque lui même.
- Dans les études qui ont comparé le traitement standard versus le traitement intensif, nous avons vu que les éventuels effets positifs des antidiabétiques oraux sur la baisse de la glycémie sont contre-balancés par les effets indésirables de ces traitements : avec (selon les traitements) une augmentation du risque cardiovasculaire.
  - Etude ADVANCE<sup>5</sup> : l'hypoglycémie sévère augmente le risque d'effets indésirables cliniques (événements cardiovasculaires et microvasculaires, mortalité globale)
  - Etude ACCORD<sup>4</sup> : l'hypoglycémie sévère augmente le risque de décès toute causes confondues.

#### 4.2.3 Populations étudiées :

Les patients diabétiques de type 2 ont déjà une poly-médication en prévention cardiovasculaire (statine, antiagrégants plaquettaires, inhibiteur de l'enzyme de conversion). Ceci réduit le potentiel de démonstration d'un effet positif de l'addition des nouveaux antidiabétiques oraux.

#### 4.2.4 Protocole d'étude :

- Le suivi moyen des patients diabétiques de type 2 de notre méta-analyse est de 6,4 ans. Hors, les complications du diabète surviennent en moyenne après 10 à 20 ans d'évolution<sup>45</sup>.  
Cependant, à la durée du suivi, s'ajoute l'ancienneté du diabète ; dont la moyenne des études qui la mentionnent est de 8,85 ans. Au total, les essais qui

étudient la population diabétique pourraient donc voir apparaître les complications du diabète. Malgré cela, les résultats demeurent non significatifs. Pour les essais qui étudient la population intolérante au glucose, la durée moyenne du suivi est de 3,7 ans. Les patients inclus ne sont, par définition, pas diabétiques à l'inclusion de l'étude. On peut donc penser que la durée est trop courte pour voir apparaître des complications macro et microvasculaires.

- Parmi les études retenues, certaines étaient des études de non infériorité : l'objectif de ces études est donc de démontrer la sécurité des traitements, et si possible, dans un second temps, leur supériorité. Nous avons réalisé une analyse de sensibilité comparant les études de supériorité versus non infériorité. Nous constatons que les études de supériorité n'ont pas montré de résultats significatifs pour les critères de morbi-mortalité cardiovasculaire. Quant aux études de non-infériorité, elles ont montré un nombre significativement plus élevé d'arrêt prématuré de l'étude en raison d'effets indésirables : RR = 1,44 (IC95 1,11 – 1,86), p = 0,006. Les résultats sont cependant hétérogènes ( $I^2 = 94\%$ ) : une exception parmi les études : l'essai EMPAREG OUTCOME (Empagliflozine) montre que ces arrêts sont significativement plus élevés dans le groupe placebo : RR = 0,89 (IC95 0,81, 0,99), p = 0,003.

#### **4.3. Biais de l'étude :**

Par principe, une méta-analyse doit regrouper tous les essais qui ont été réalisés dans le domaine. Cependant, cette exhaustivité est difficile à atteindre puisqu'il existe des essais non publiés.

Les études de notre méta-analyse sont extraites d'articles originaux. Il s'agit donc uniquement d'études publiées, il pourrait donc exister un biais de publication. Nous avons réalisé des funnels plots pour chaque critère (Annexe 4) afin de préciser ce risque. Il existe un biais de publication pour certains événements, dont la plupart ne sont étudiés que par peu d'essais : l'apparition d'une rétinopathie, les effets indésirables totaux, les hypoglycémies, l'apparition d'une pancréatite aiguë, de cancers et plus précisément de cancer du pancréas. Pour atténuer ce risque de biais, nous avons calculé les risques relatifs avec une analyse randomisée.

Le critère étudié dans chaque étude concernant notre objectif primaire (mortalité totale), était similaire. Cependant, certains critères des objectifs secondaires (effets cardiovasculaires

des traitements antidiabétiques oraux, complications microvasculaires et sécurité des traitements) n'ont été que peu décrits.

Par exemple, les AOMI et revascularisations périphériques n'ont été décrites que dans 6 essais : DREAM, NAVIGATOR, PROactive, STOP NIDDM, TECOS et UGDP 1975 ; les amputations dans 3 essais uniquement : PROactive, TECOS et UGDP. Concernant les complications micro-vasculaires, seulement 5 essais ont décrit les effets rénaux et 3 les rétinopathies. Mais ceci peut être expliqué par le fait que les essais sélectionnés pour la méta-analyse avaient pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité des traitements sur les complications macrovasculaires. Les hypoglycémies sévères n'ont été décrites que dans 7 études sur les 14 retenues : ELIXA, EMPAREG, EXAMINE, LEADER, PROactive, SAVOR-TIMI-53 et TECOS. Les pancréatites aiguës, n'ont été recherchées que dans 5 études : ELIXA, EXAMINE, LEADER, SAVOR-TIMI-53 et TECOS. Enfin, l'apparition de cancers et plus particulièrement de cancer du pancréas n'a été décrite que dans 4 études : EXAMINE, LEADER, PROactive et SAVOR-TIMI pour l'apparition de cancers en général et 4 études pour l'apparition du cancer du pancréas : ELIXA, LEADER, SAVOR-TIMI-53 et TECOS.

En dehors de PROactive, les études qui notifient ces effets secondaires graves sont des études de non infériorité ; elles ont donc pour but premier de démontrer la sécurité des traitements versus placebo. Néanmoins, toutes les études de non infériorité retenues n'ont pas décrit tous ces effets indésirables graves.

Les résultats de notre méta-analyse ne sont pas significatifs pour ces critères. Mais ces données manquantes pourraient être en défaveur et des traitements.

L'essai UKPDS44 (qui étudiait l'Acarbose), initialement retenu pour notre méta-analyse, a du finalement être retiré faute de chiffres bruts dans l'article original. Pour faire face à ce problème de données manquantes, nous avons contacté l'auteur principal de l'article, mais les chiffres bruts n'ont pas pu nous être communiqués. Ce manque de transparence dans les données de l'étude nous a contraint à ne pas l'inclure dans notre méta-analyse et pose des questions sur l'efficacité réelle de l'Acarbose suggérée dans l'étude STOP NDIMM.

L'étude STOP NIDDM a également dû faire face à des controverses<sup>46</sup>. Des membres du comité scientifique appartenaient à BAYER, qui a financé l'étude. Les auteurs<sup>47</sup> ont répondu que ces membres n'avaient pas le droit de vote et que les décisions étaient prises par les investigateurs uniquement ; ils ont ajouté que l'analyse statistique a été réalisée par un biostatisticien indépendant. On constate également que dans cette étude, un groupe modifié « en intention de traiter » a été créé<sup>46</sup> : certains patients qui ont été randomisés, ont ensuite été retirés du groupe et donc non analysés. Dans ces conditions, il ne s'agit alors plus d'une étude « en

intention de traiter ». Enfin, l'essai a été publié dans deux grandes revues : The Lancet et JAMA ; les chiffres concernant les patients exclus post randomisation en raison de données manquantes diffèrent d'un article à l'autre<sup>46</sup>. Les auteurs<sup>47</sup> ont expliqué qu'il s'agissait d'une erreur de typographie lors de la première publication dans The Lancet.

Les nouveaux cas d'hypertension rapportés sont moins fréquents dans le groupe Acarbose, mais les chiffres concernant le nombre de patients hypertendus à l'inclusion diffèrent d'un article à l'autre : 46% dans le JAMA, 51% dans le Lancet. Les résultats ne peuvent donc pas être interprétés.

Concernant l'ensemble des essais cliniques randomisés inclus dans notre méta-analyse, il faut signaler également que certains critères n'ont pas été décrits de façon égale selon les essais, notamment en ce qui concerne les IDM et les AVC : certaines études ont donné les chiffres des IDM totaux (mortels ou pas), d'autres que les non mortels, puisque les IDM mortels étaient inclus dans la mortalité cardiovasculaire. Certaines études ont également distingué les IDM silencieux, parfois inclus dans le chiffre global des IDM, parfois exclus, parfois non mentionnés. Pour les AVC, certaines études n'ont donné que les chiffres des AVC non mortels, tandis que d'autres donnaient les chiffres des AVC dans leur ensemble.

Une harmonisation des critères à rechercher dans ce type d'essais pourrait aider à la comparaison des thérapeutiques. Il existe déjà des consensus sur la façon de chercher les risques de biais par exemple (Cochrane risk of bias tool), pourquoi ne pas créer un consensus sur les critères cliniques à rechercher avant la mise sur le marché d'un traitement antidiabétique oral ?

Un autre biais possible de notre méta-analyse est le fait que les patients inclus continuaient leur traitement. Les patients intolérants au glucose ne devaient pas prendre de traitement antidiabétiques avant l'inclusion dans les différentes études, mais les patients diabétiques de type 2 pouvaient poursuivre l'intégralité de leurs traitements habituels durant les essais. Ceci est dû au fait que ces patients avaient tous des pathologies cardiovasculaires associées (tableau I) ; on ne peut donc éthiquement pas exiger l'arrêt de toutes thérapeutiques associées pour l'essai. Pour chacun des essais, un seul nouveau traitement a été introduit, il était donc possible de rechercher un nouvel effet secondaire, mais difficile d'attribuer ces effets au traitement testé ou à l'interaction médicamenteuse engendrée. La démonstration d'un bénéfice est d'autant plus difficile que les patients prenaient, avant l'étude, de nombreux autres traitements, y compris antidiabétiques.

De plus, on peut penser que les groupes contrôles recevaient de plus fortes doses de leur traitement habituel antidiabétique car ils devaient également atteindre les cibles d'HbA1c

recommandées dans chaque pays. Le médecin traitant était libre de modifier les traitements habituels du patient. C'est par exemple ce qui explique que dans LEADER, on retrouve plus d'hypoglycémies dans le groupe placebo. De fait, ces essais cliniques randomisés n'ont pas testé à proprement parler l'efficacité du contrôle glycémique à cause de ce problème ; ce sont plutôt les essais cliniques de poursuite de cible qui l'ont étudié (avec notamment les essais ACCORD et ADVANCE).

#### **4.4. Conclusion**

Les traitements étudiés n'ont pas prouvé leur efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire (en dehors des exceptions cités au-dessus). Il est néanmoins indispensable de traiter le diabète et l'hyperglycémie qu'il induit ; d'abord pour éviter les complications métaboliques telles que le coma hyper-osmolaire, et aussi pour le confort du patient. Cependant, il est nécessaire de chercher à démontrer également l'efficacité clinique des thérapeutiques actuellement sur le marché ou qui vont l'être à l'avenir.

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> Cavan D, Da Rocha Fernandes J, Makaroff L, Ogurtsova K, Webber S. Atlas diabète 7<sup>ème</sup> édition 2015
- <sup>2</sup> Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375: 2215–22
- <sup>3</sup> Boussageon R. Efficacité clinique des antidiabétiques chez les patients diabétiques de type 2. Où est l'« Evidence Based Medicine » ?. *Médecine*. 2013;9(7):298-303.
- <sup>4</sup> Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. (ADVANCE Collaborative group). Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560–72.
- <sup>5</sup> Gotto A.M, Bailey K, Gohdes D, Haffner S, Hiss R, Jamerson K et al (ACCORD study group). Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545–59.
- <sup>6</sup> Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Jan 8;360(2):129–39.
- <sup>7</sup> Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288–98.
- <sup>8</sup> Boussageon R, Lebeau JP. Evaluation de l'efficacité clinique des antidiabétiques chez les sujets diabétiques de type 2. *Exercer, La Revue Française de Médecine Générale* 2013;110:262-7.
- <sup>9</sup> Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011, 2013

- <sup>10</sup> Ioannidis JP. Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. *CMAJ* 2009;181:488-93`
- <sup>11</sup> Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med*, 135 (2001), pp. 982–989
- <sup>12</sup> Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. février 2015;313(6):603 - 15.
- <sup>13</sup> Scheen AJ, Charbonnel B. Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes: A critical reappraisal. *Diabetes & Metabolism*. juin 2014;40(3):176-85.
- <sup>14</sup> Briggs J. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2014 edition / Supplement. [cited 2016 sep 02]. Disponible sur: [http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual-Methodology-JBI\\_Umbrella%20Reviews-2014.pdf](http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual-Methodology-JBI_Umbrella%20Reviews-2014.pdf)
- <sup>15</sup> Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *International Journal of Evidence-Based Healthcare* [Internet]. 2015;13(3).
- <sup>16</sup> Higgins JP, Green S (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, John Wiley & Sons, Chichester (2008), pp. 1-21
- <sup>17</sup> Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons; 2011. 659 p.
- <sup>18</sup> Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006 Sep;368(9541):1096–105.
- <sup>19</sup> Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *The Lancet*. 2002 Jun 15;359(9323):2072–7.

- <sup>20</sup> White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2013 Oct 3;369(14):1327–35.
- <sup>21</sup> Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Dia Care*. 1999 Jun 1;22(6):960–4.
- <sup>22</sup> Lincoff AM, Tardif J-C, Schwartz GG, Nicholls SJ, Rydén L, Neal B, et al. Effect of alogliptin on cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: the AleCardio randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Apr 16;311(15):1515–25.
- <sup>23</sup> Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 26;343:d4169.
- <sup>24</sup> Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA et al. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*. 2010 avril;362(16):1463–76.
- <sup>25</sup> Goldberg RB, Temprosa M, Haffner S, Orchard TJ, Ratner RE, Fowler SE, et al. Effect of Progression From Impaired Glucose Tolerance to Diabetes on Cardiovascular Risk Factors and Its Amelioration by Lifestyle and Metformin Intervention. *Diabetes Care*. 2009 Apr;32(4):726–32.
- <sup>26</sup> Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006 Sep 23;368(9541):1096–105.
- <sup>27</sup> Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015 juillet;373(3):232–42.

- <sup>28</sup> Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov 26;373(22):2117–28.
- <sup>29</sup> Lincoff AM, Tardif J-C, Neal B, Nicholls SJ, Rydén L, Schwartz GG, et al. Evaluation of the dual peroxisome proliferator–activated receptor  $\alpha/\gamma$  agonist aleglitazar to reduce cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus: Rationale and design of the AleCardio trial. *American Heart Journal*. 2013 Sep;166(3):429–434.e1.
- <sup>30</sup> White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck P, et al. EXamination of Cardiovascular Outcomes with AlogliptIN versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE): A cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *American Heart Journal*. 2011 Oct;162(4):620–626.e1.
- <sup>31</sup> Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016 juillet;375(4):311–22.
- <sup>32</sup> Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015 décembre;373(23):2247–57.
- <sup>33</sup> Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, et al. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *American Heart Journal*. 2015 mai;169(5):631–638.e7.
- <sup>34</sup> Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13:102.
- <sup>35</sup> Green JB, Bethel MA, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR, et al. Rationale, design,

and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *American Heart Journal*. 2013 décembre;166(6):983–989.e7.

<sup>36</sup> Knowler W, Barrett-Connor E, Fowler S, Hamman R, Lachin J, Walker E, et al. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *New England Journal of Medicine*. 2002 février;346(6):393–403.

<sup>37</sup> Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2013 Oct 3;369(14):1317–26.

<sup>38</sup> Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1279–89.

<sup>39</sup> Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. STOP-NIDDM Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *The Lancet*. 2002 juin;359(9323):2072–7.

<sup>40</sup> Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A. The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive) Can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5,238 patients. *Dia Care*. 2004 Jul 1;27(7):1647–53.

<sup>41</sup> Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 26;343(jul26 1):d4169–d4169.

<sup>42</sup> Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Shimamoto K, Kaku K et al. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *The Lancet*. 2009 May 9;373(9675):1607–14.

<sup>43</sup> Chiasson J, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The stop-niddm trial. *JAMA*. 2003 Jul 23;290(4):486–94.

<sup>44</sup> Scheen AJ, Charbonnel B. Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes: A critical reappraisal. *Diabetes & Metabolism*. juin 2014;40(3):176-85.

<sup>45</sup> Boitard C. Diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID). Paris:Inserm;2014 [Internet]. [cited 2016 Aug 27]. Disponible:

<http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-2-dnid>

<sup>46</sup> Kaiser T, Sawicki PT. Acarbose for prevention of diabetes, hypertension and cardiovascular events? A critical analysis of the STOP-NIDDM data. *Diabetologia*. 2004 Jan 16;47(3):575–80.

<sup>47</sup> Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for the prevention of Type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: facts and interpretations concerning the critical analysis of the STOP-NIDDM Trial data. *Diabetologia*. 2004 May 26;47(6):969–75.

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : Protocole PROSPERO

#### PROSPERO International prospective register of systematic reviews

##### Review title and timescale

- 1 Review title  
Give the working title of the review. This must be in English. Ideally it should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problem being addressed in the review.  
**Efficacy and safety of antidiabetic drug on patient relevant outcomes in glucose intolerance OR type 2 diabetes : meta-analysis of randomized clinical trial versus placebo.**
- 2 Original language title  
For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.  
**efficacité et sécurité des médicaments antidiabétiques sur des critères pertinents pour les patients intolérants au glucose ou diabétiques de type 2 : méta-analyse des essais cliniques randomisés versus placebo**
- 3 Anticipated or actual start date  
Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.  
**01/07/2015**
- 4 Anticipated completion date  
Give the date by which the review is expected to be completed.  
**01/07/2016**
- 5 Stage of review at time of this submission  
Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant boxes. Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. This field should be updated when any amendments are made to a published record.

The review has not yet started

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	Yes
Piloting of the study selection process	No	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	Yes
Data extraction	Yes	No
Risk of bias (quality) assessment	Yes	No
Data analysis	Yes	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

##### Review team details

- 6 Named contact  
The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.  
**Marie BENETEAU et Sophie MEURISSE**
- 7 Named contact email  
Enter the electronic mail address of the named contact.  
**mariebeneteau@hotmail.com et meurisse\_sophie@yahoo.fr**
- 8 Named contact address  
Enter the full postal address for the named contact.  
**14bis rue du pavillon - 86300 Chauvigny FRANCE et 21, avenue Georges Clemenceau, appt 619 - 33150 CENON FRANCE**
- 9 Named contact phone number  
Enter the telephone number for the named contact, including international dialing code.  
**0678078192 et 0689889119**

- 10 Organisational affiliation of the review  
Full title of the organisational affiliations for this review, and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

none

Website address:

- 11 Review team members and their organisational affiliations  
Give the title, first name and last name of all members of the team working directly on the review. Give the organisational affiliations of each member of the review team.

Title	First name	Last name	Affiliation
Dr	Remy	BOUSSAGEON	Department of general medicine, University of Poitiers
Dr	Michaela	REHMAN	Department of general medicine, University of Poitiers
Dr	Benoit	TUDREJ	Department of general medicine, University of Poitiers
Dr	Sophie	MEURISSE	Department of general medicine, University of Poitiers
Dr	Marie	BENETEAU	Department of general medicine, University of Poitiers
Dr	Hélène	VAILLANT ROUSSEL	Department of general medicine, University of Clermont
Dr	Florian	NAUDET	Stanford University Palo Alto, USA
Dr	François	GUEYFFIER	INSERM UMR5558
Dr	Catherine	CORNU	INSERM UMR5558

- 12 Funding sources/sponsors  
Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed should be included.

DMG de poitiers, University of Poitiers, France

- 13 Conflicts of interest  
List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

Are there any actual or potential conflicts of interest?

None known

- 14 Collaborators  
Give the name, affiliation and role of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Title	First name	Last name	Organisation details
-------	------------	-----------	----------------------

## Review methods

- 15 Review question(s)  
State the question(s) to be addressed / review objectives. Please complete a separate box for each question.  
Are antidiabetic drugs reduce macro or microvascular complications in patients with glucose intolerance or type 2 diabetes?

Are antidiabetic drugs safe (serious adverse events, hypoglycaemia, congestive heart failure, acute pancreatitis, cancer) in patients with glucose intolerance or type 2 diabetes?

- 16 Searches  
Give details of the sources to be searched, and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.

Anti diabetic drugs' names and and pre diabetes state synonym (glucose intolerance) and type 2 diabetes synonym (diabetes mellitus) and "meta analysis" until 31-12-2015 are used as keywords to search titles or abstract for eligible meta analysis, and further eligible randomized controlled trials. Data search : pubmed

- 17 URL to search strategy  
If you have one, give the link to your search strategy here. Alternatively you can e-mail this to PROSPERO and we will store and link to it.
- I give permission for this file to be made publicly available  
Yes
- 18 Condition or domain being studied  
Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.  
Prediabetes (glucose intolerance) and type 2 diabetes.
- 19 Participants/population  
Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.  
Inclusion : people over 18 years old, with prediabetic status OR glucose intolerance OR with type 2 diabetes Exclusion : people under 18, people or with type 1 diabetes or with gestational diabetes ; people treated for other illness such as AIDS, polycystic ovary disorder.
- 20 Intervention(s), exposure(s)  
Give full and clear descriptions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed  
Inclusion : randomised controlled trial that evaluate the specific efficacy (control = placebo) of any antidiabetic drugs. Exclusion : any randomized controlled trial that evaluates the efficacy of other treatment such as anti hypertensive treatment or lifestyle intervention. And exclusion if control = active drug
- 21 Comparator(s)/control  
Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group).  
Inclusion : any randomised controlled trial that compares an antidiabetic drug versus placebo. Exclusion : any randomised controlled trial that compares 2 antidiabetic drugs or compares an antidiabetic drug versus lifestyle intervention.
- 22 Types of study to be included initially  
Give details of the study designs to be included in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, this should be stated.  
Inclusion : randomised, controlled trials vs placebo, double blind, minimum of 1000 patients per year in each group.  
Exclusion : observational cohort, case control studies, experimental studies or RCT with control = active drug
- 23 Context  
Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.
- 24 Primary outcome(s)  
Give the most important outcomes.  
Major cardiovascular events
- Give information on timing and effect measures, as appropriate.
- 25 Secondary outcomes  
List any additional outcomes that will be addressed. If there are no secondary outcomes enter None.  
All cause mortality, cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, heart failure, microvascular events (retinopathy, nephropathy, renal failure), peripheral vascular events, amputation, serious adverse events, hypoglycemia (severe or not), hospitalisations, acute pancreatitis, cancer if reported
- Give information on timing and effect measures, as appropriate.

- 26 Data extraction, (selection and coding)  
Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.
- 27 Risk of bias (quality) assessment  
State whether and how risk of bias will be assessed, how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.  
**The quality of eligible studies will be evaluated according to the Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool for assessing risk of bias**
- 28 Strategy for data synthesis  
Give the planned general approach to be used, for example whether the data to be used will be aggregate or at the level of individual participants, and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. Where appropriate a brief outline of analytic approach should be given.  
**meta-analysis of aggregate data**
- 29 Analysis of subgroups or subsets  
Give any planned exploration of subgroups or subsets within the review. 'None planned' is a valid response if no subgroup analyses are planned.  
**none planned**

### Review general information

- 30 Type of review  
Select the type of review from the drop down list.  
**Intervention**
- 31 Language  
Select the language(s) in which the review is being written and will be made available, from the drop down list. Use the control key to select more than one language.  
**French**
- Will a summary/abstract be made available in English?  
**Yes**
- 32 Country  
Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved. Use the control key to select more than one country.
- 33 Other registration details  
Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered together with any unique identification number assigned. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here.
- 34 Reference and/or URL for published protocol  
Give the citation for the published protocol, if there is one.  
Give the link to the published protocol, if there is one. This may be to an external site or to a protocol deposited with CRD in pdf format.
- I give permission for this file to be made publicly available  
**Yes**
- 35 Dissemination plans  
Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences. Do you intend to publish the review on completion?  
**Yes**
- 36 Keywords  
Give words or phrases that best describe the review. (One word per box, create a new box for each term)

Meta-analysis

Antidiabetic drugs

Efficacy

Safety

Cardiovascular event

Type 2 diabetes

prediabetic status

- 37 Details of any existing review of the same topic by the same authors  
Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.
- 38 Current review status  
Review status should be updated when the review is completed and when it is published.  
Ongoing
- 39 Any additional information  
Provide any further information the review team consider relevant to the registration of the review.
- 40 Details of final report/publication(s)  
This field should be left empty until details of the completed review are available.  
Give the full citation for the final report or publication of the systematic review.  
Give the URL where available.

## ANNEXE 2 : Guide PRISMA



### PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	

Page 1 of 2



### PRISMA 2009 Checklist

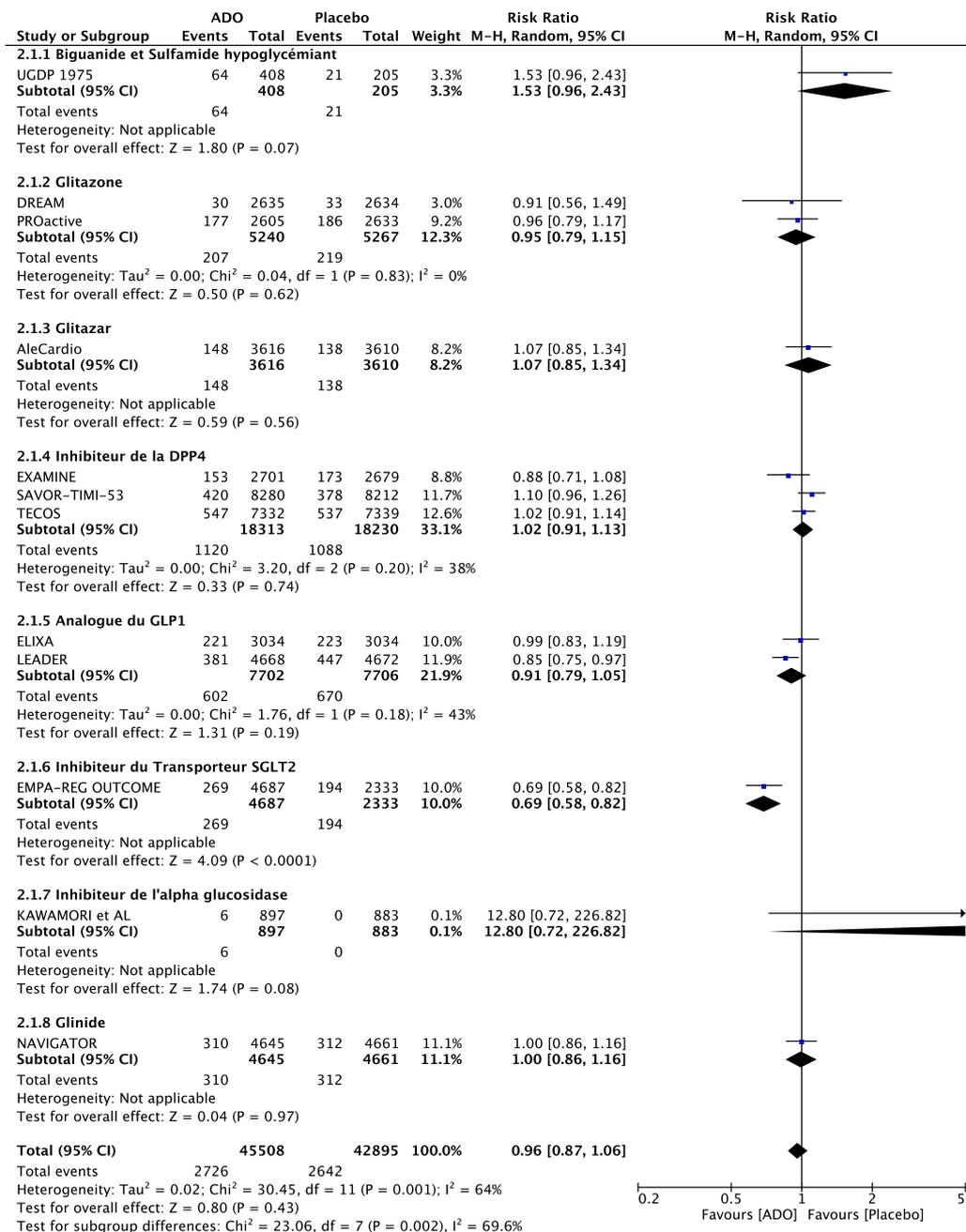
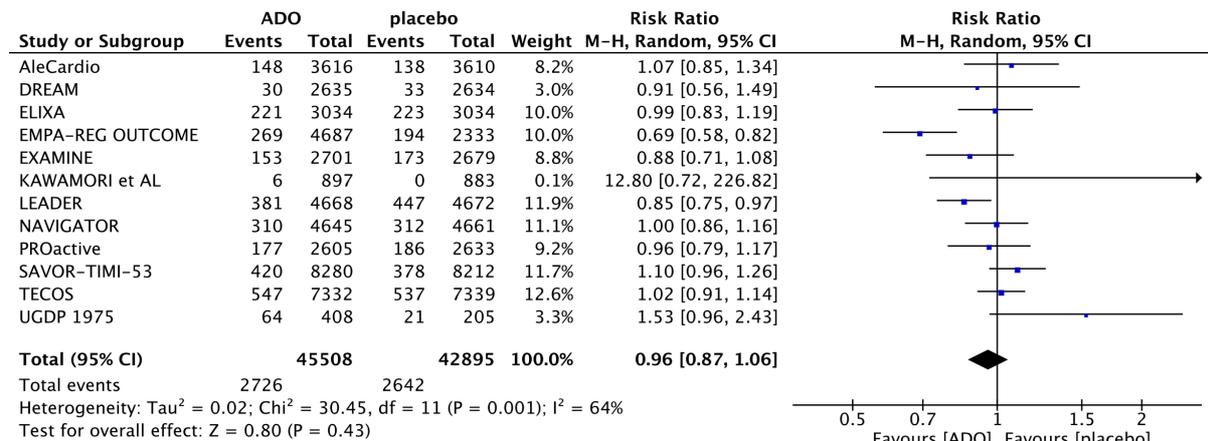
Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

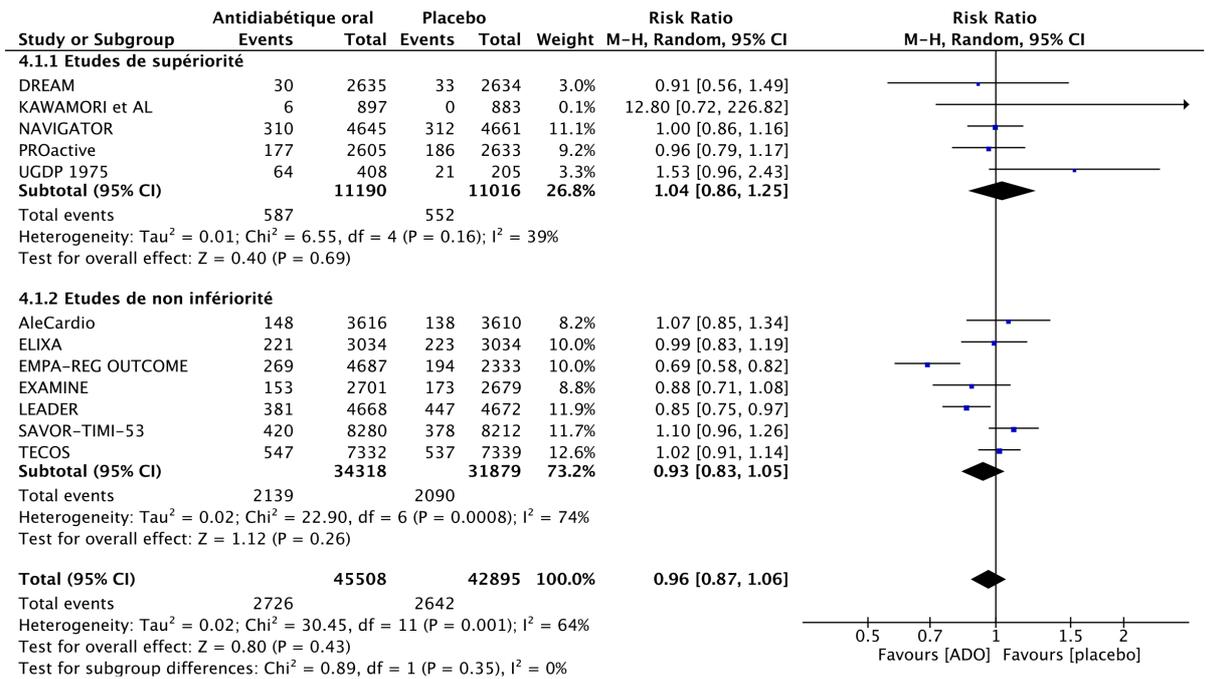
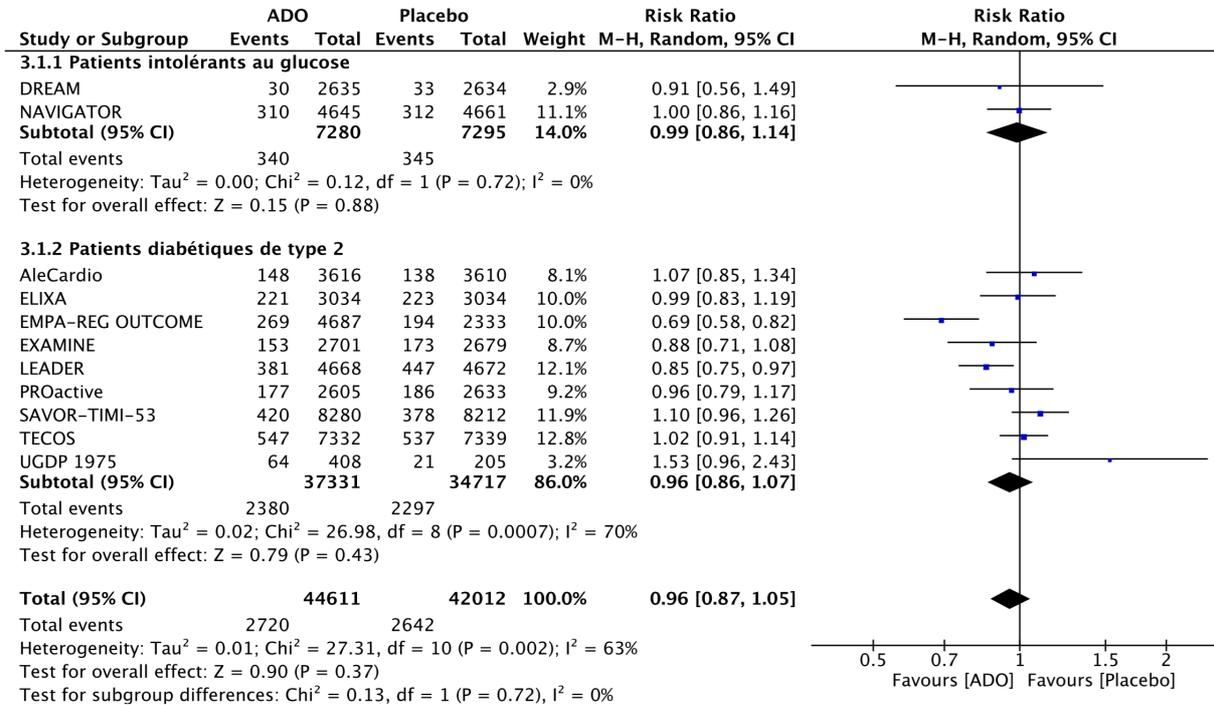
From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

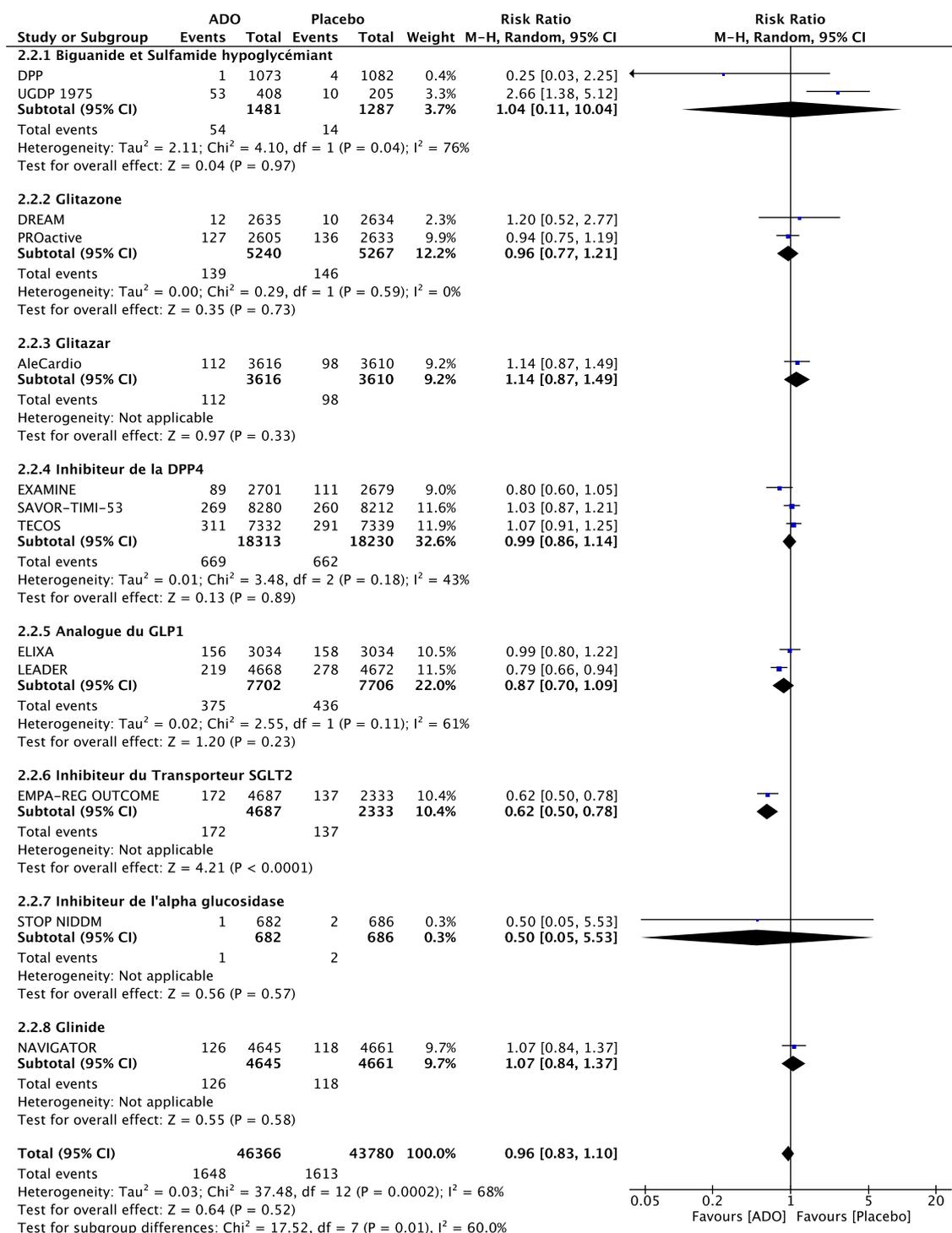
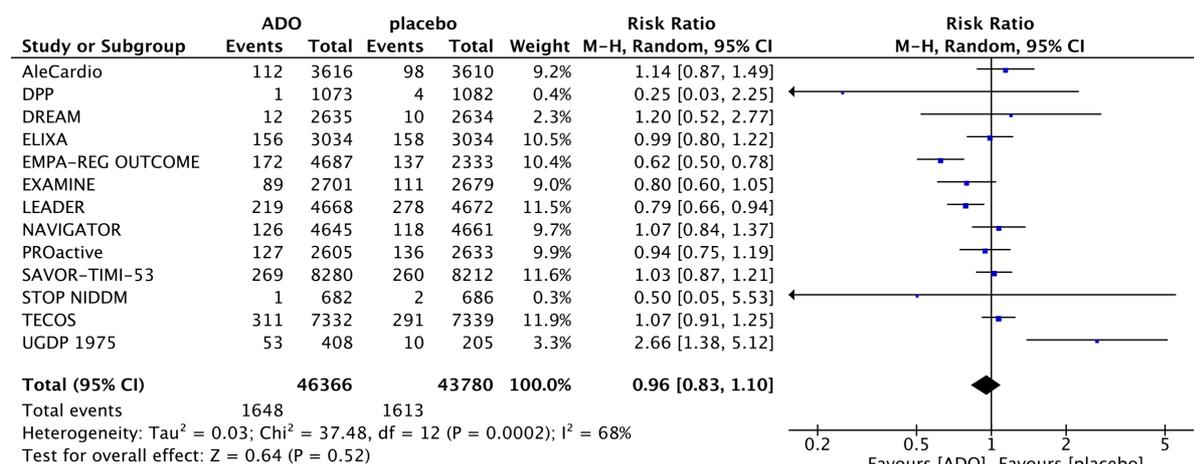
Page 2 of 2

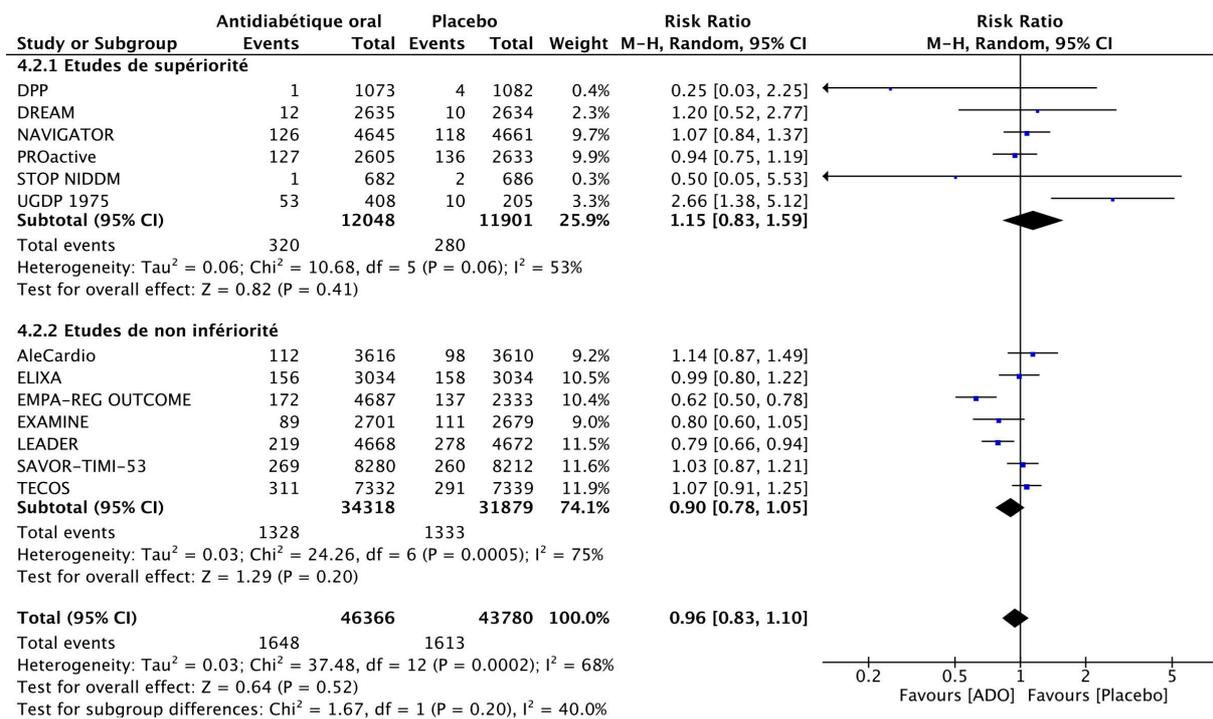
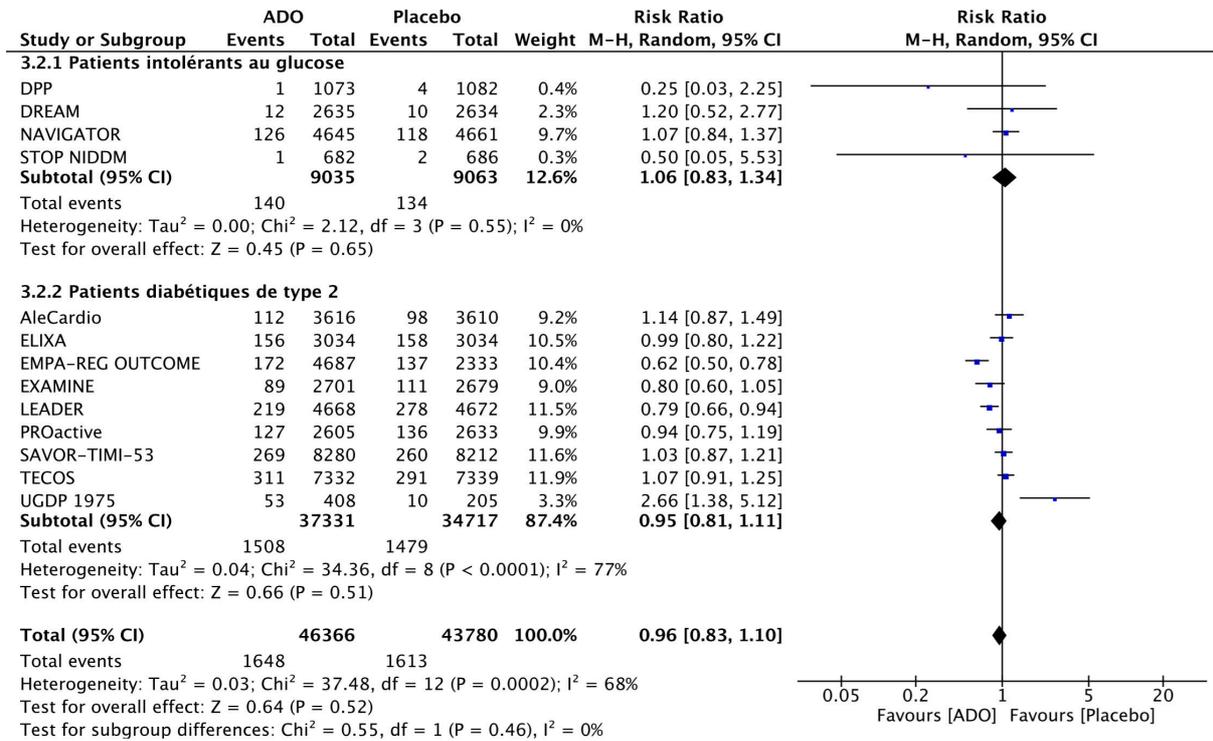
ANNEXE 3 : Forest plot :  
Forest Plot 1 : Mortalité totale :



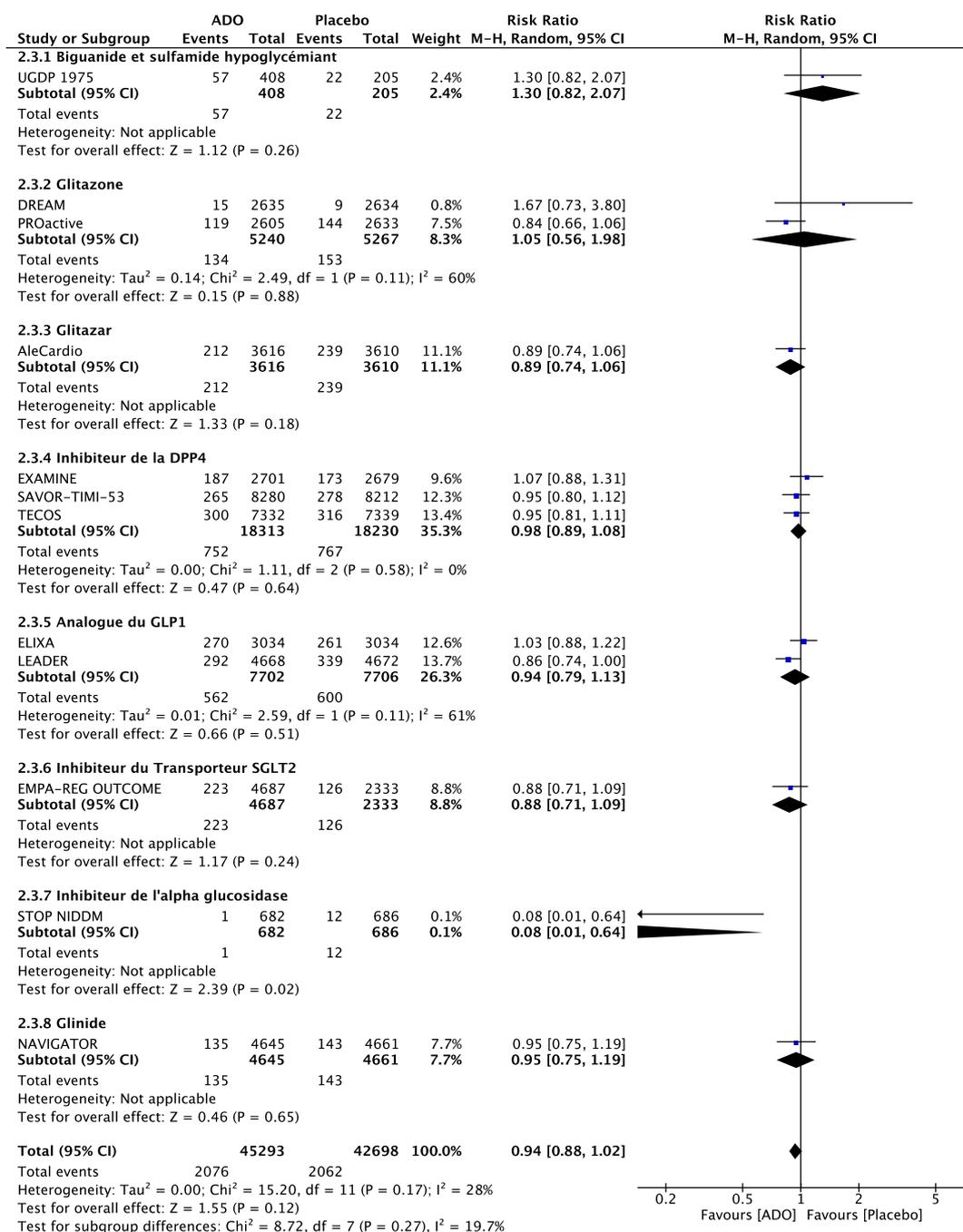
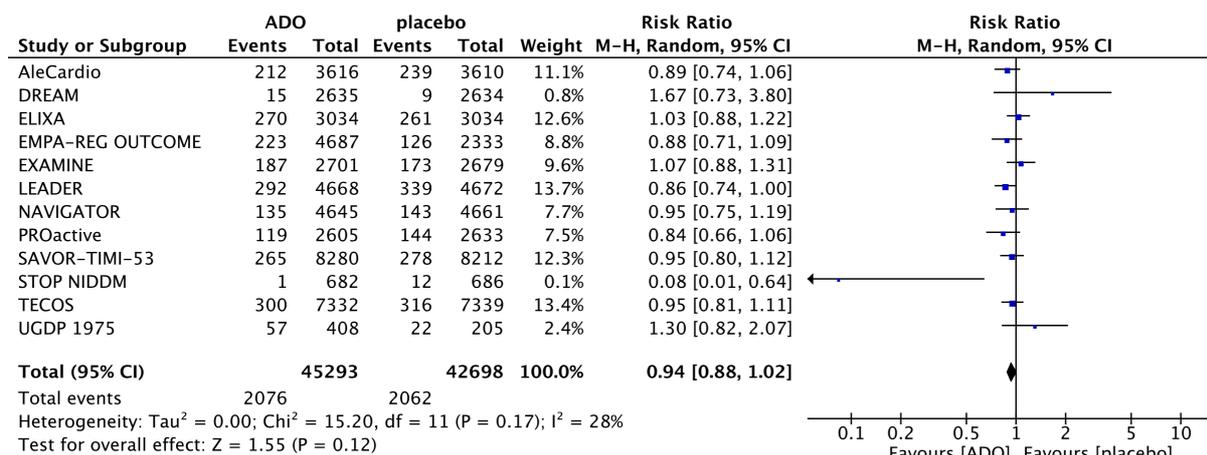


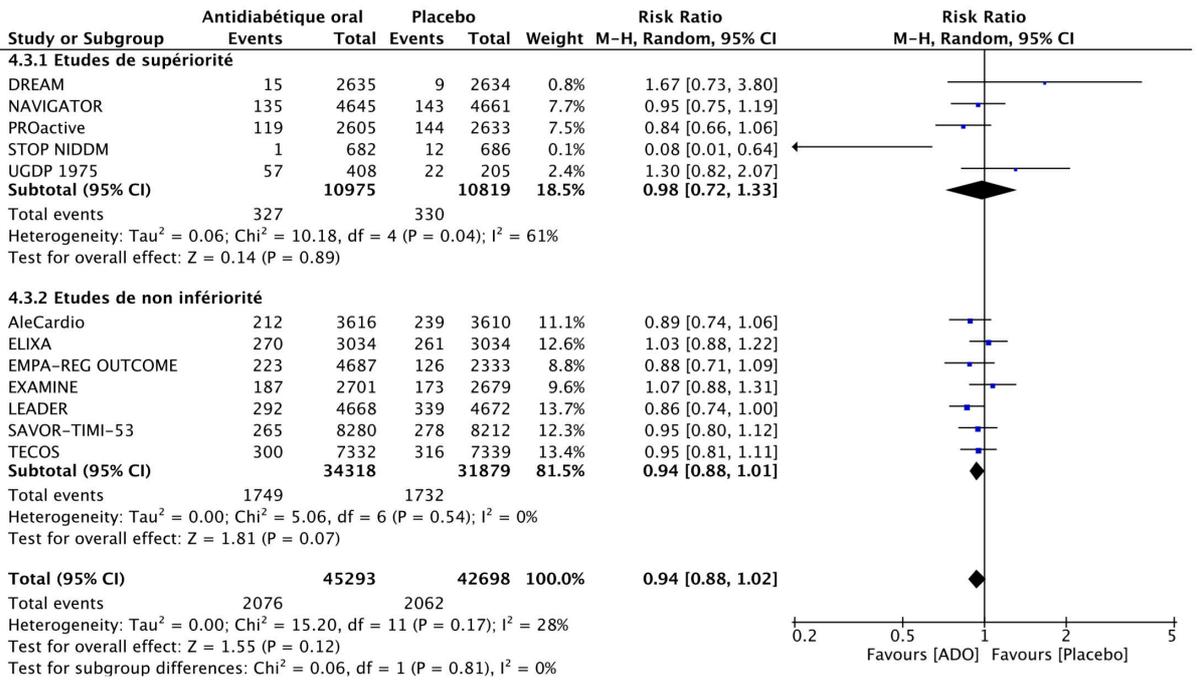
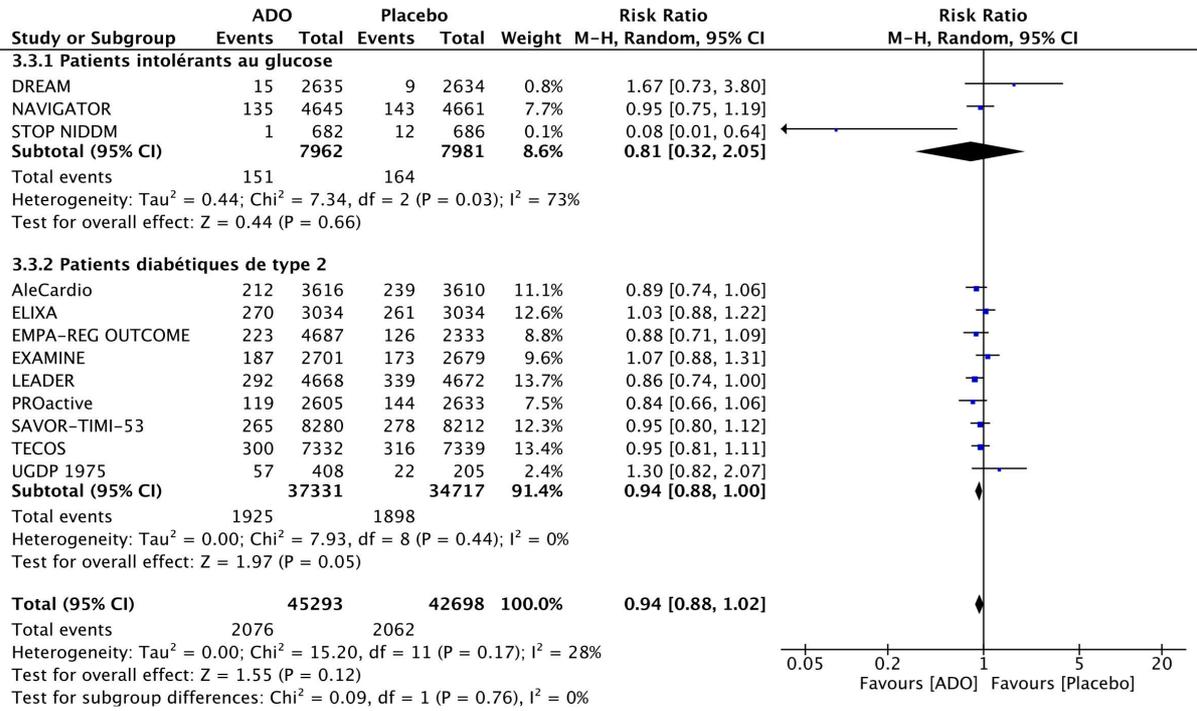
## Forest plot 2 : Mortalité Cardio-Vasculaire :



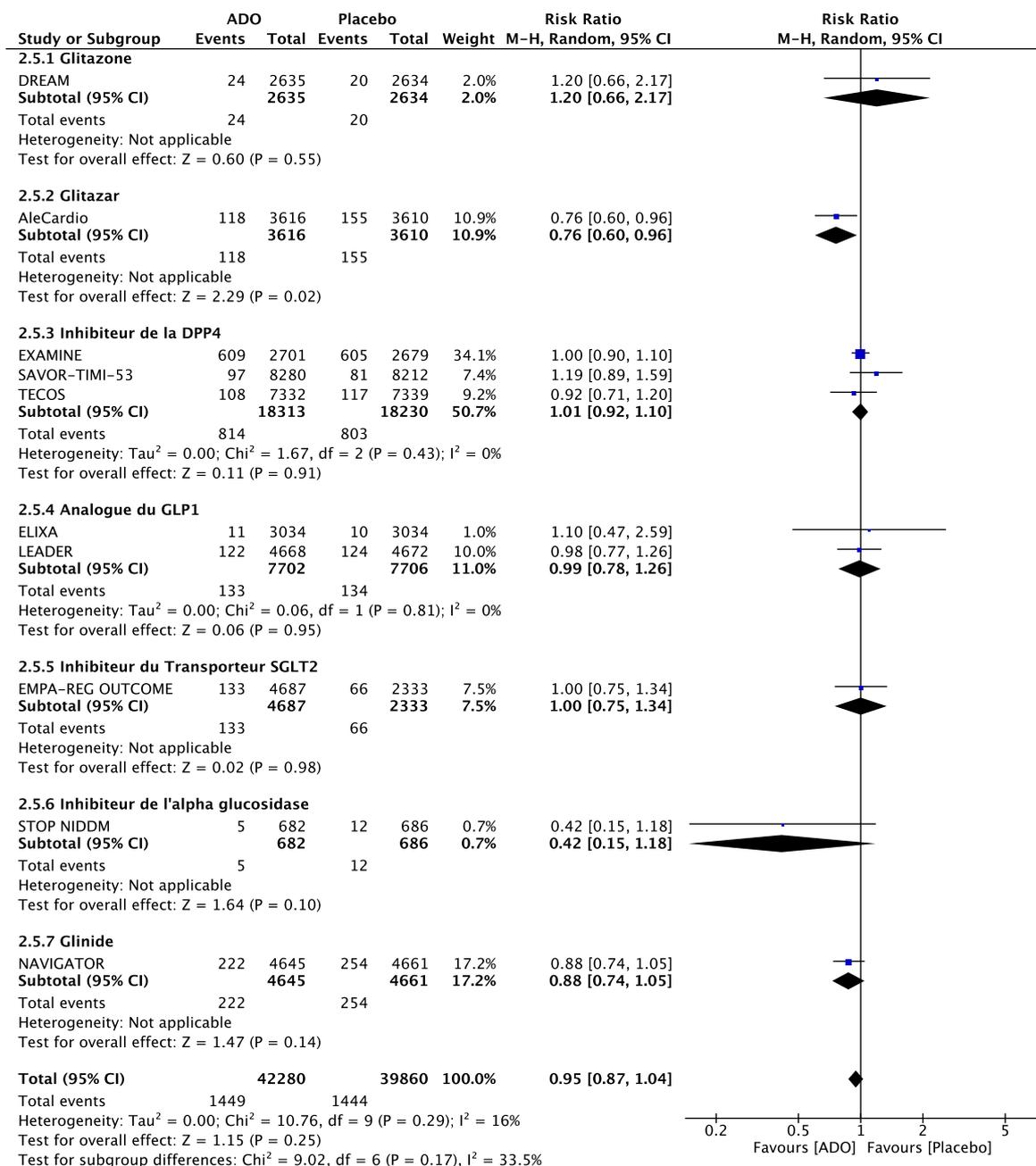
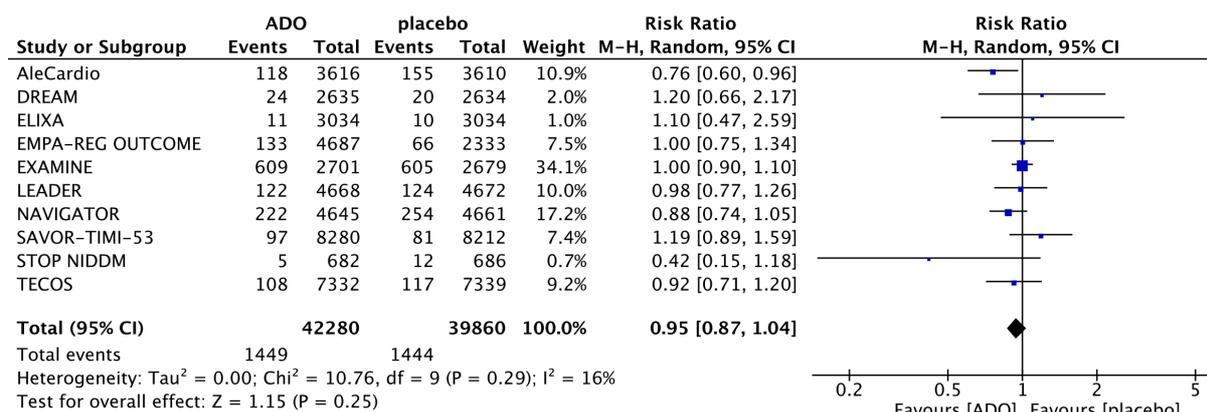


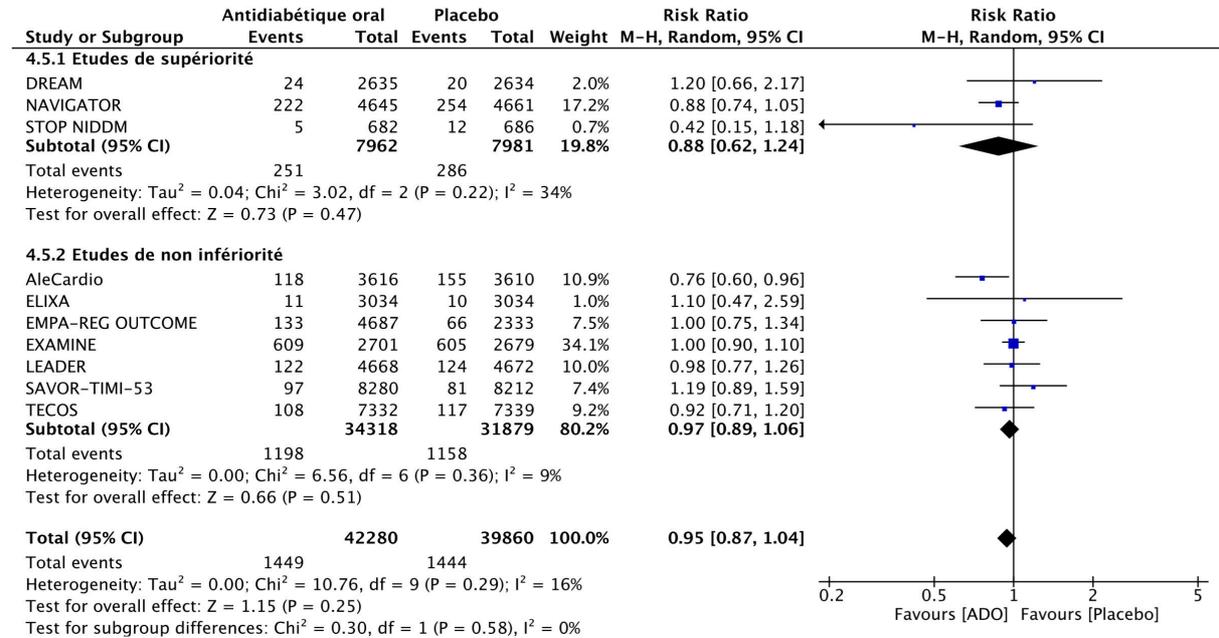
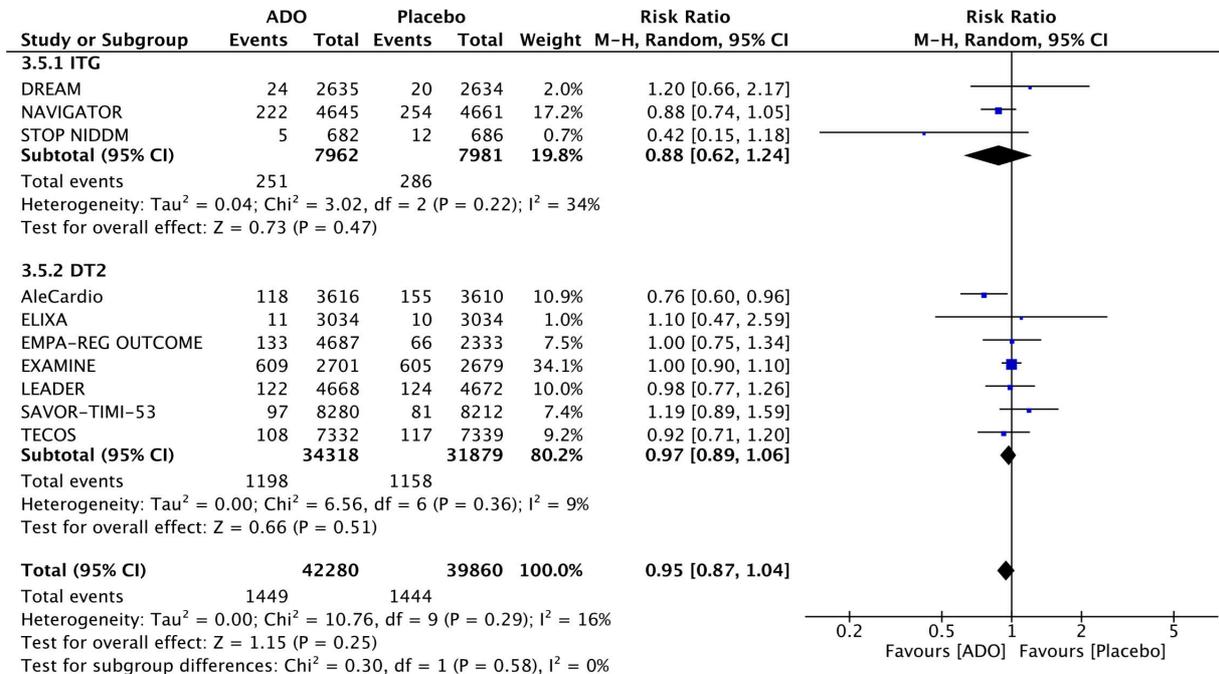
### Forest plot 3 : Infarctus Du Myocarde :



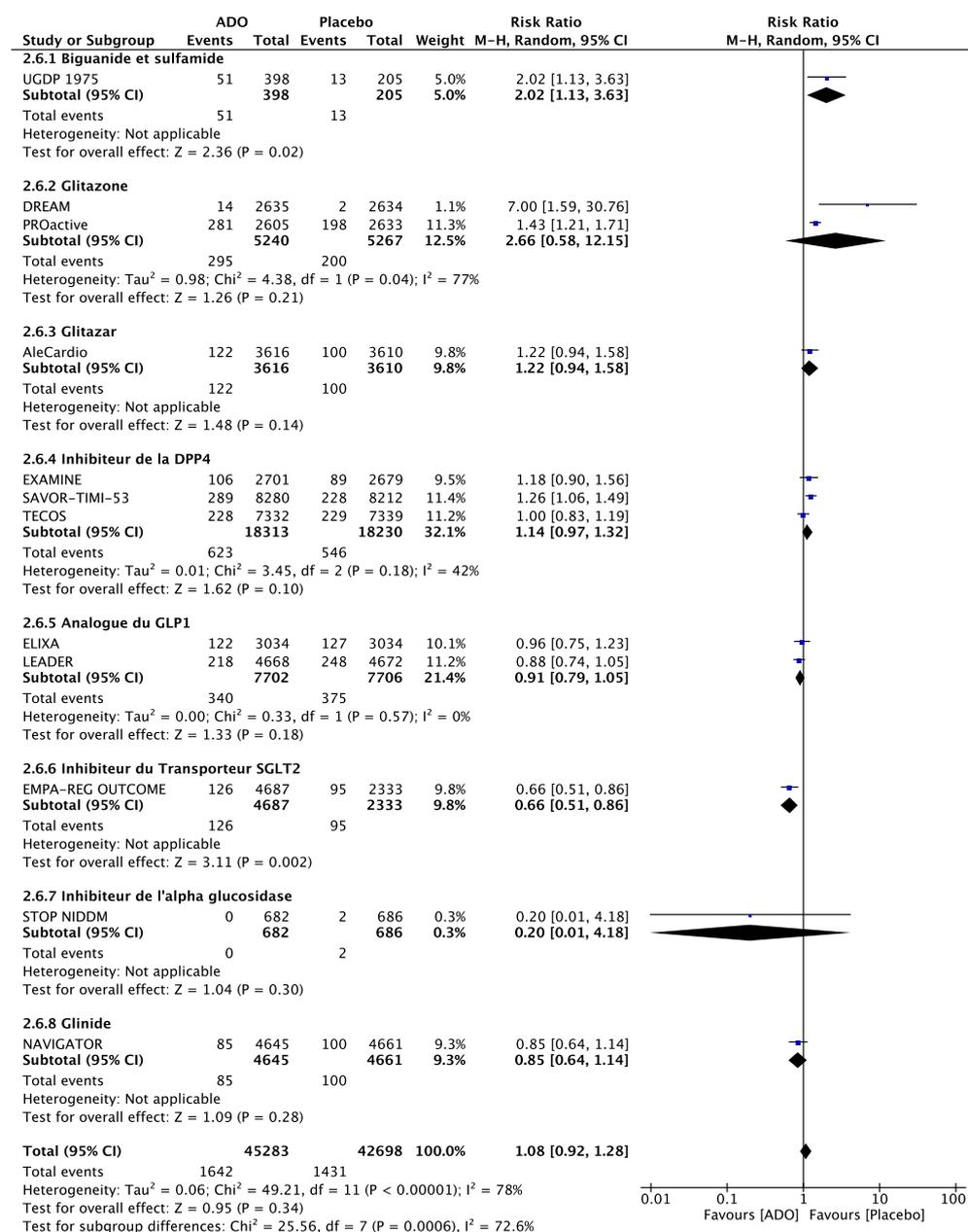
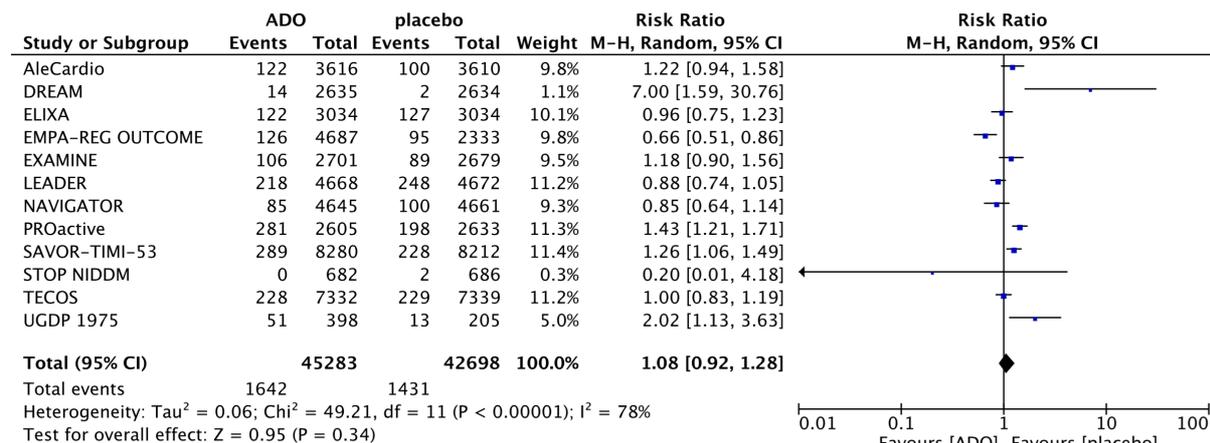


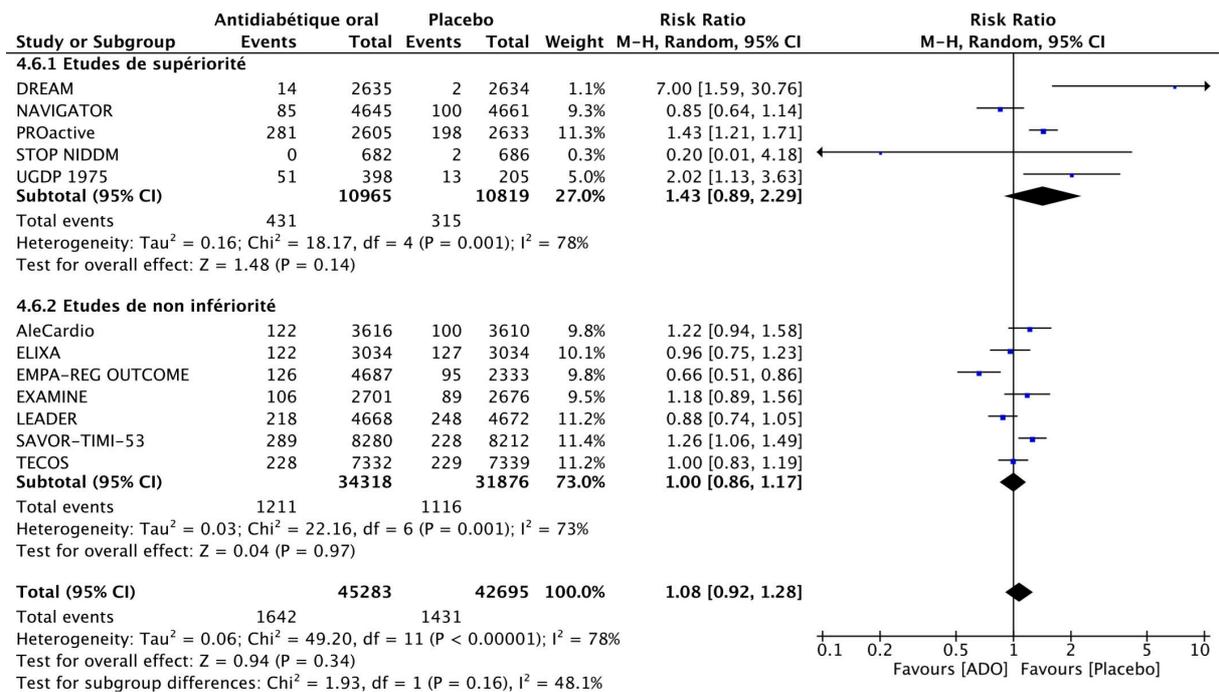
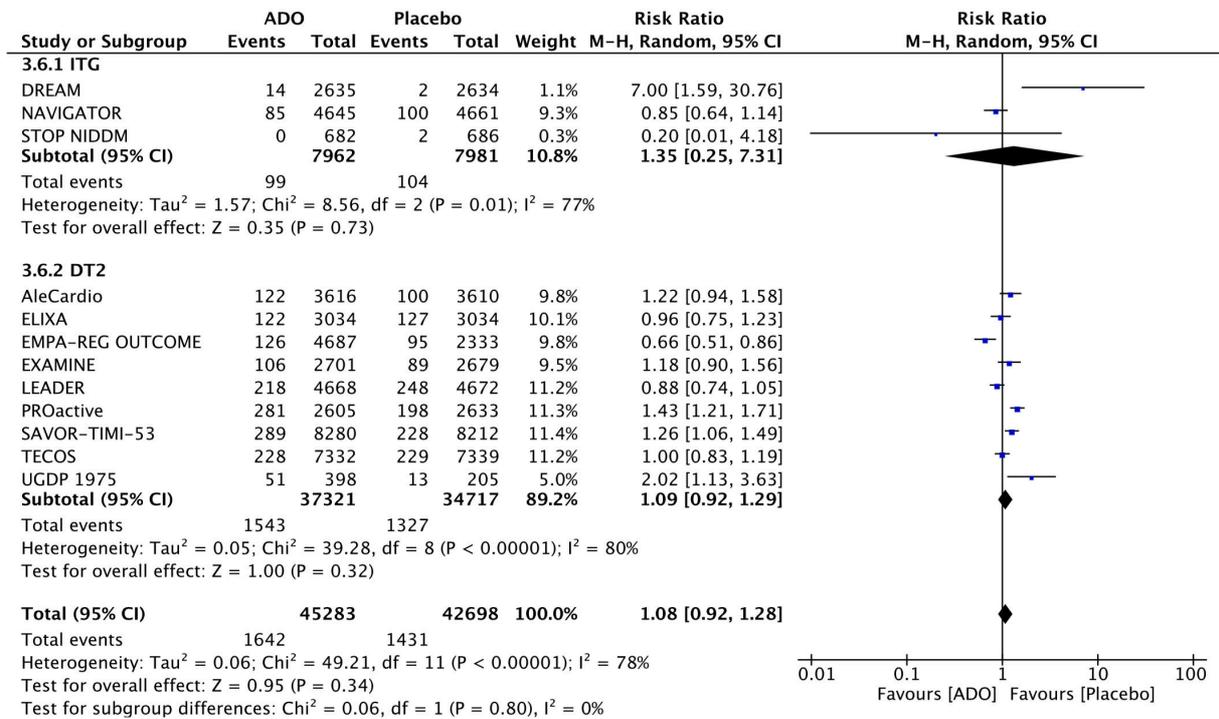
### Forest Plot 4 : Angor :



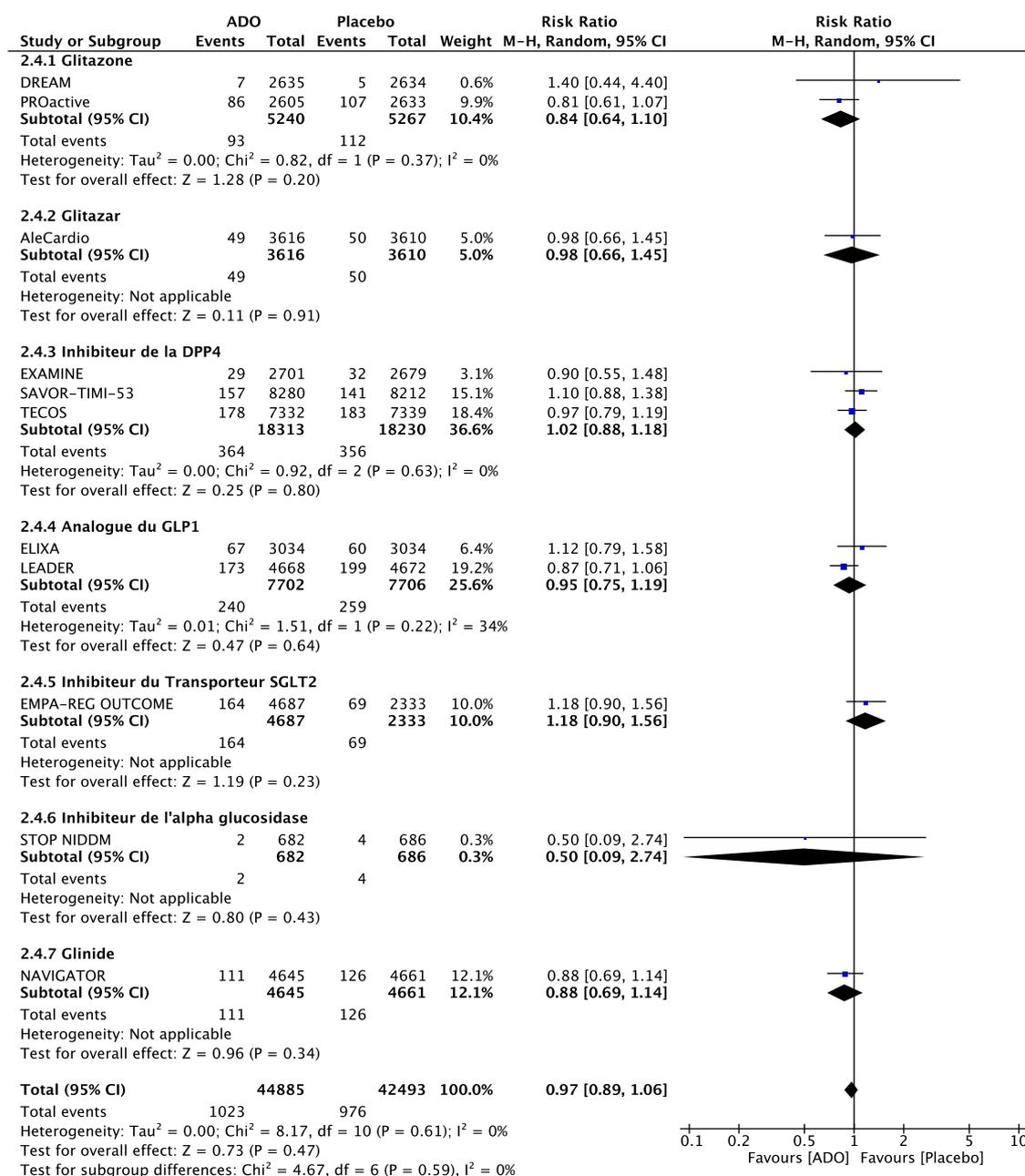
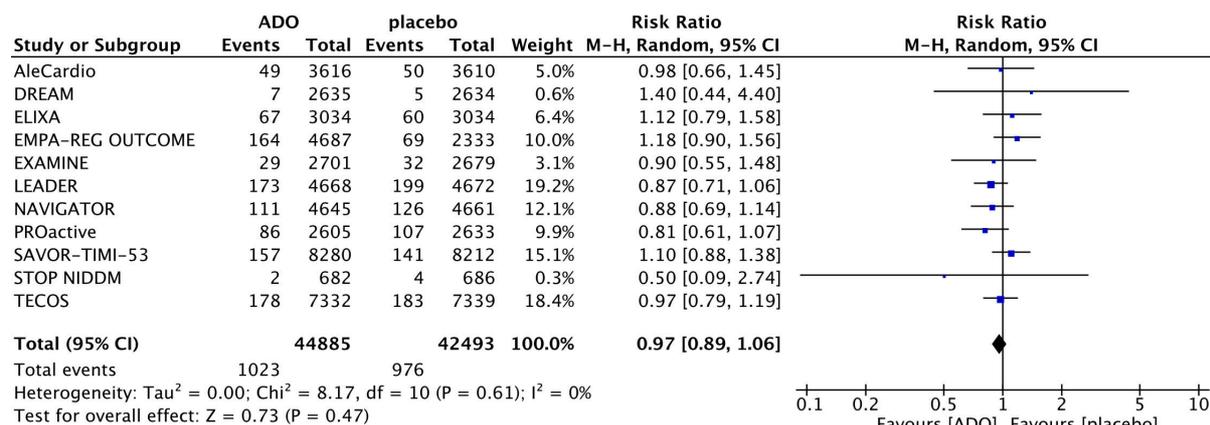


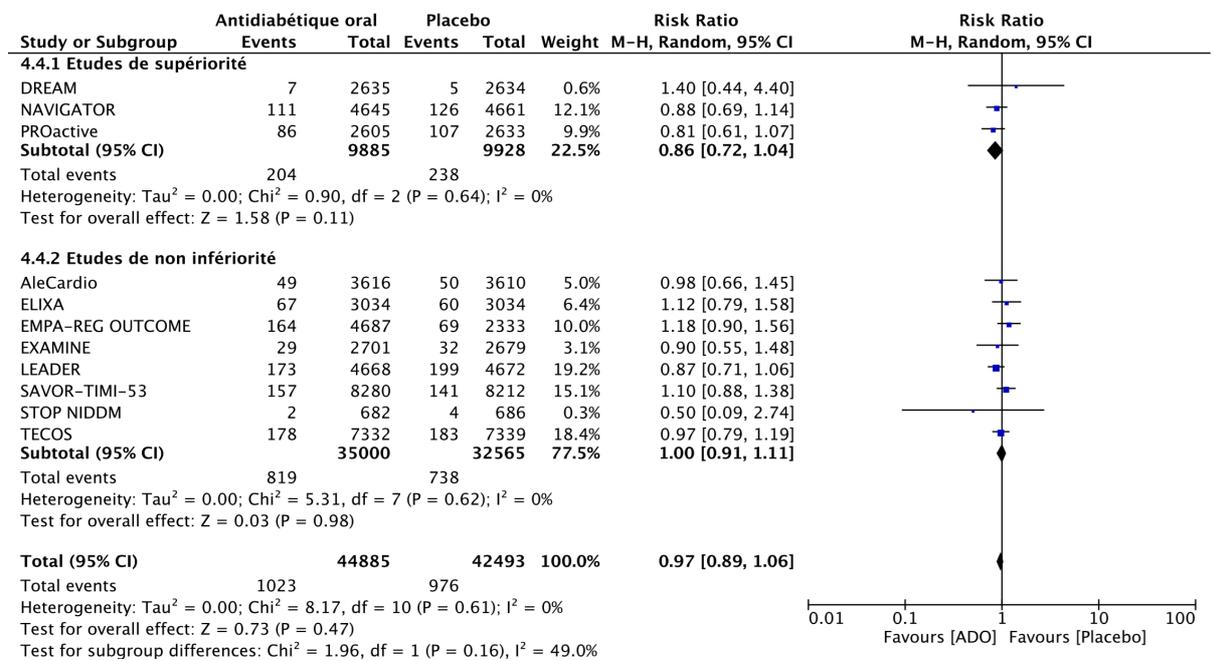
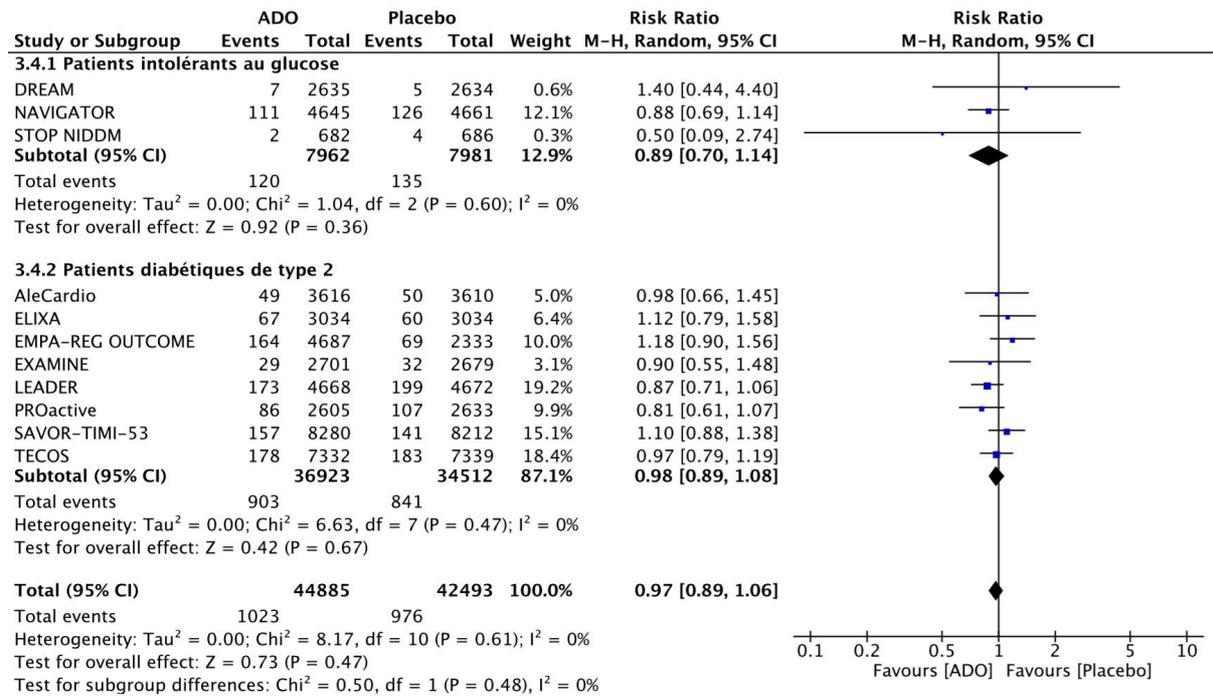
## Forest plot 5 : Insuffisance cardiaque :



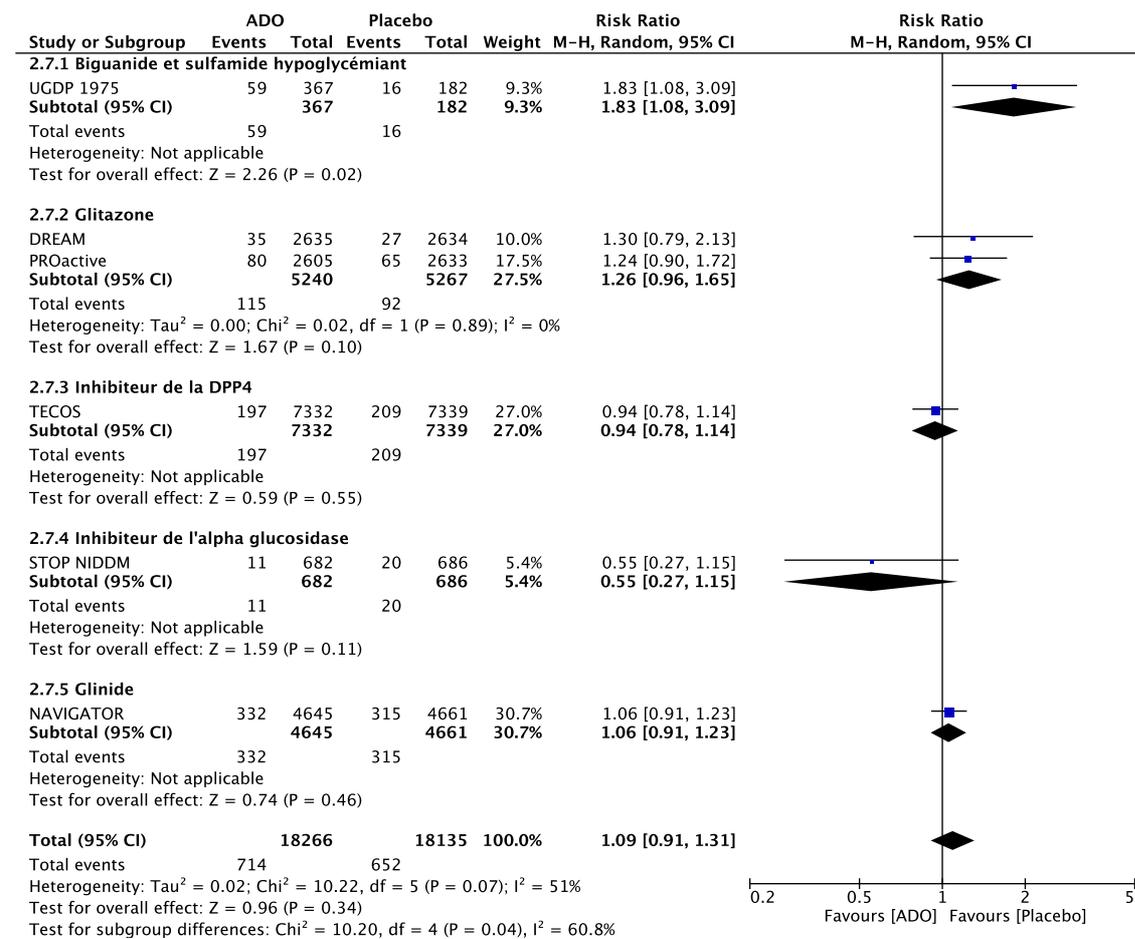
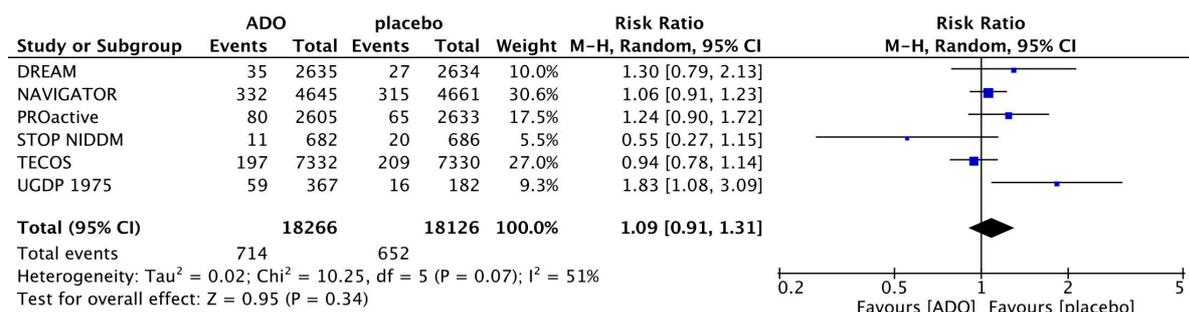


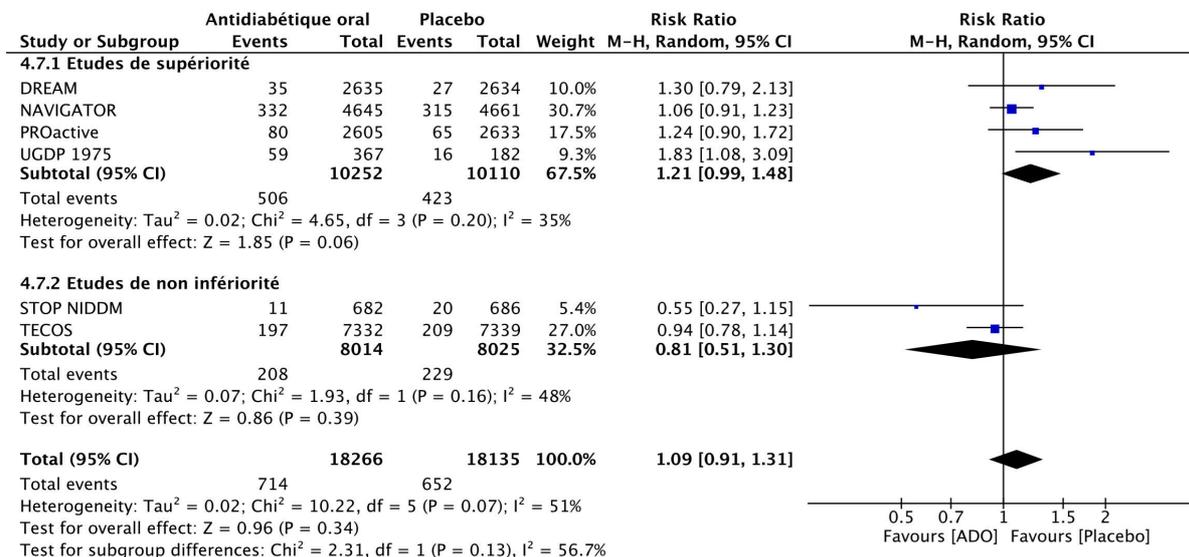
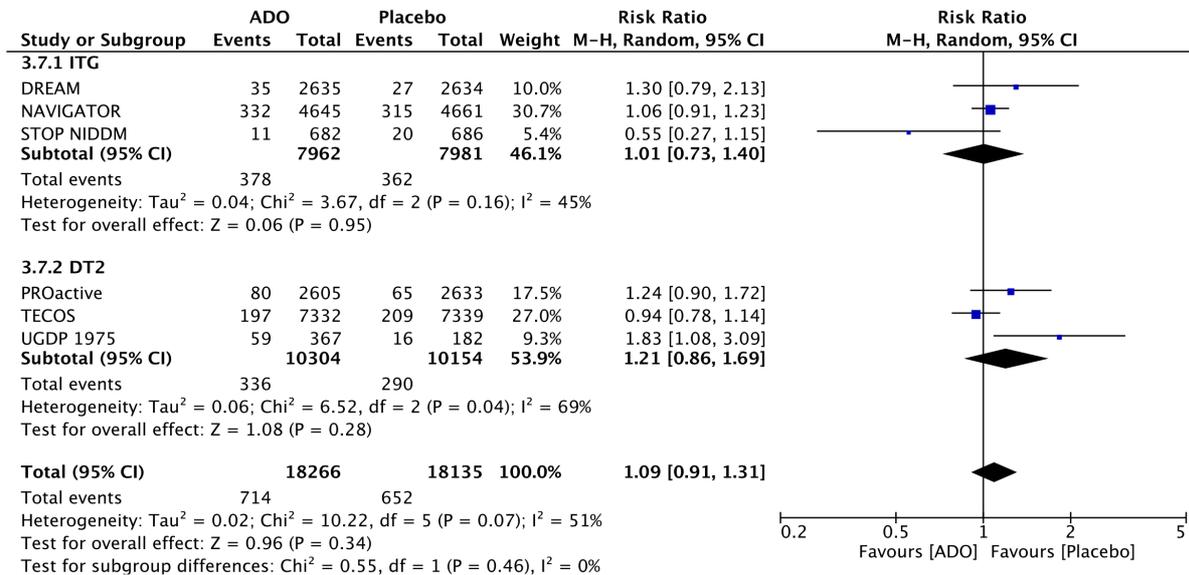
### Forest plot 6 : AVC :



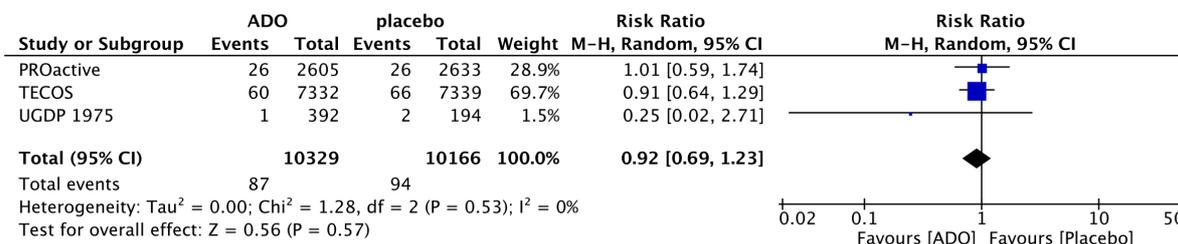


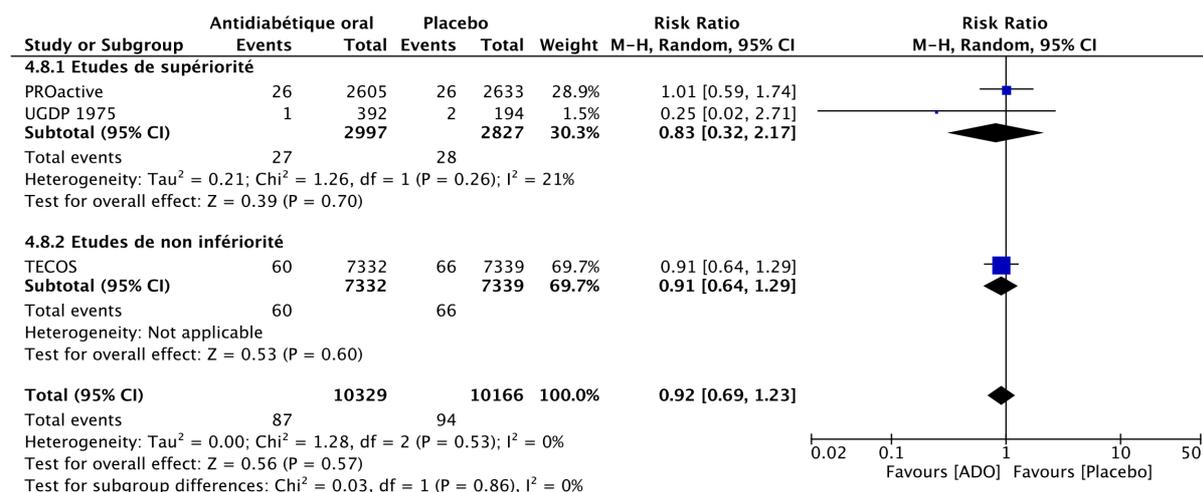
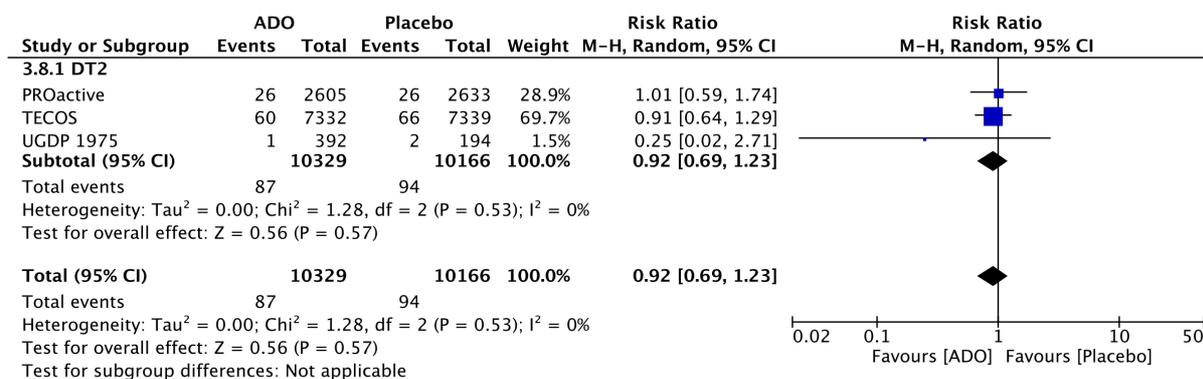
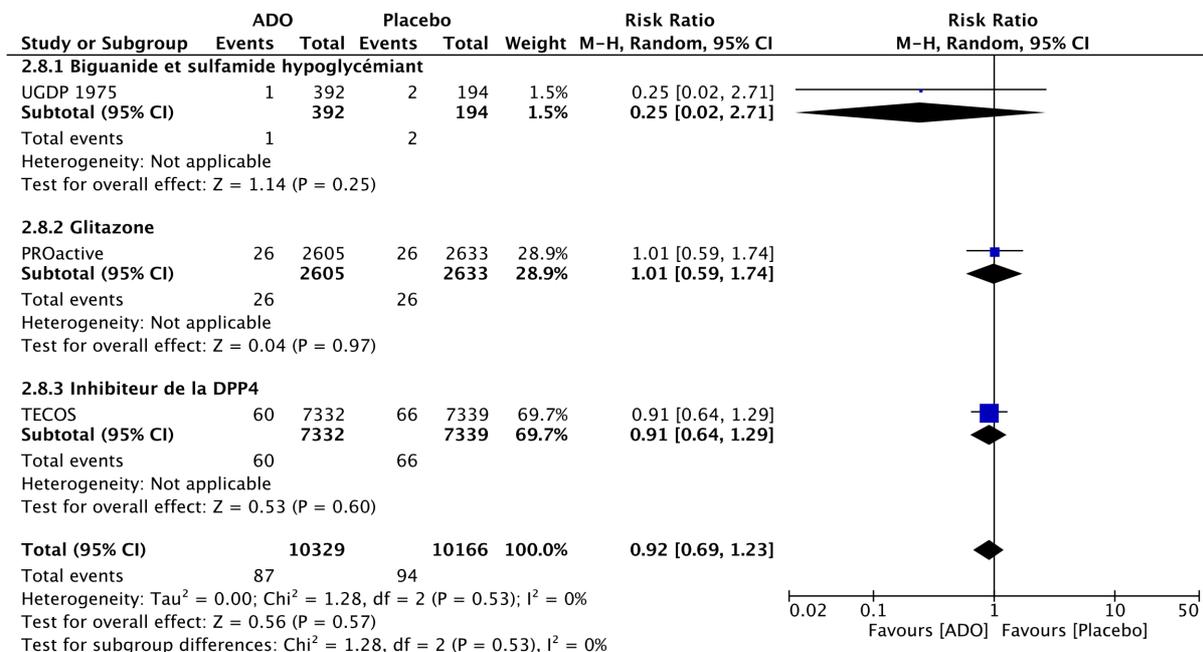
## Forest plot 7 : AOMI / Revascularisation périphérique :



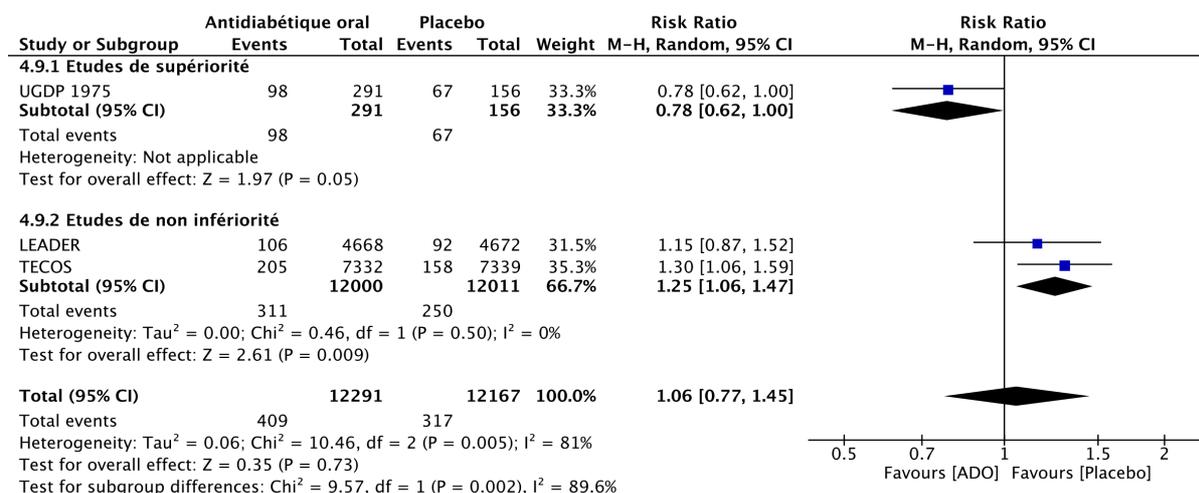
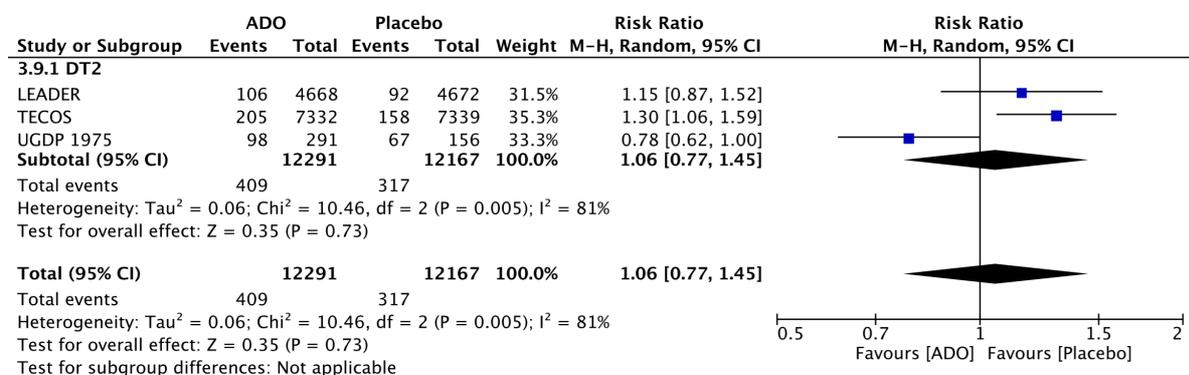
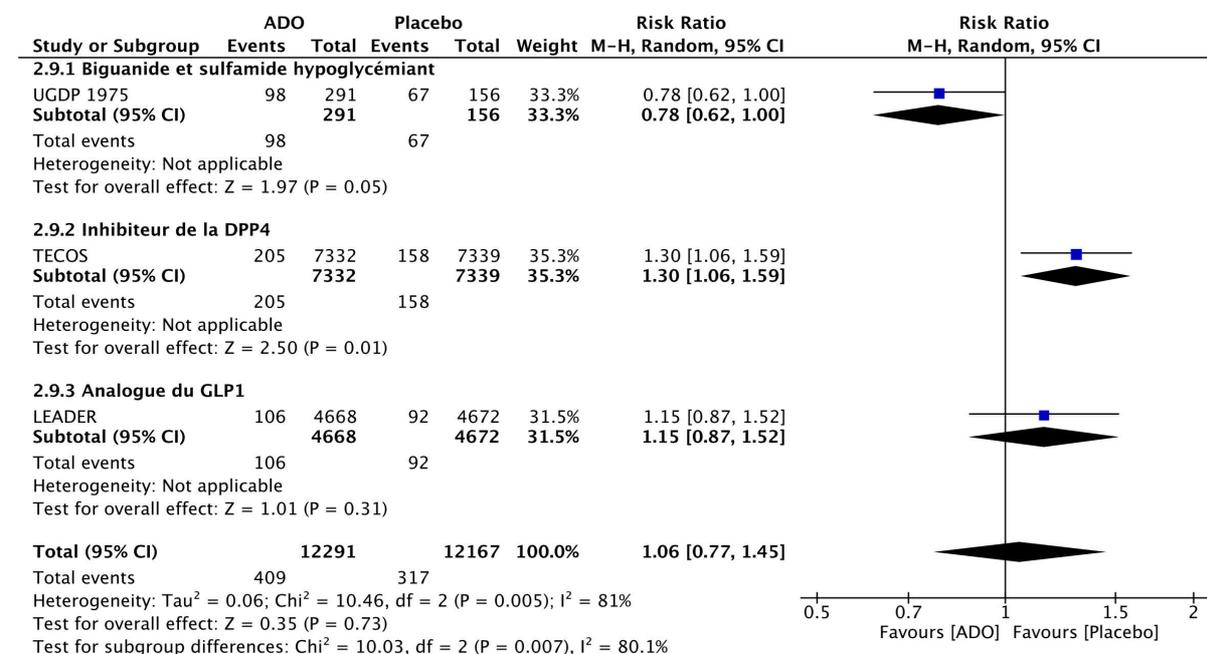
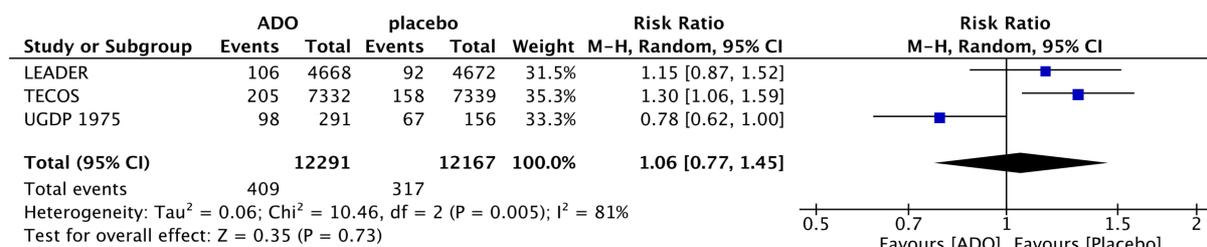


## 8. Amputation :

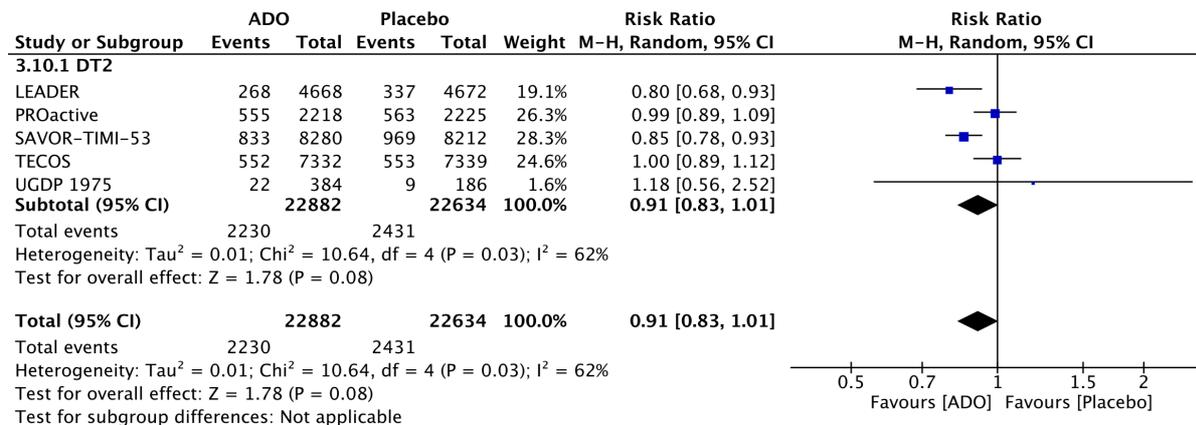
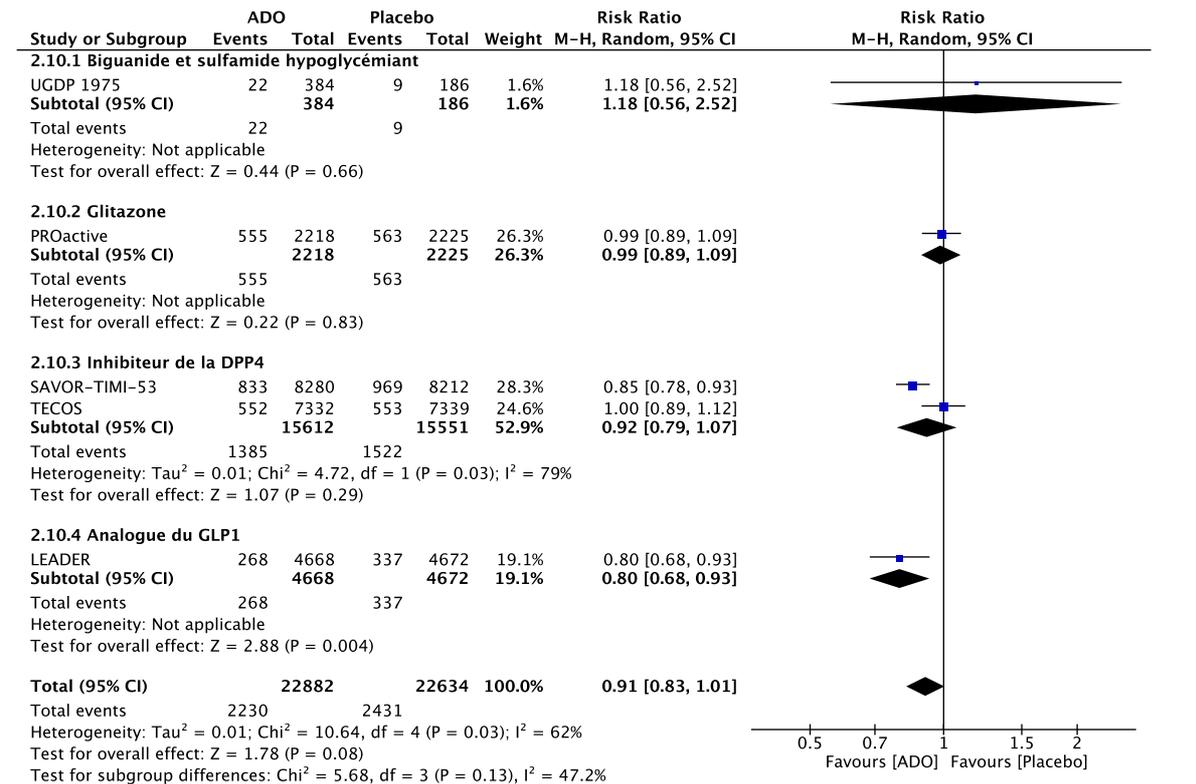
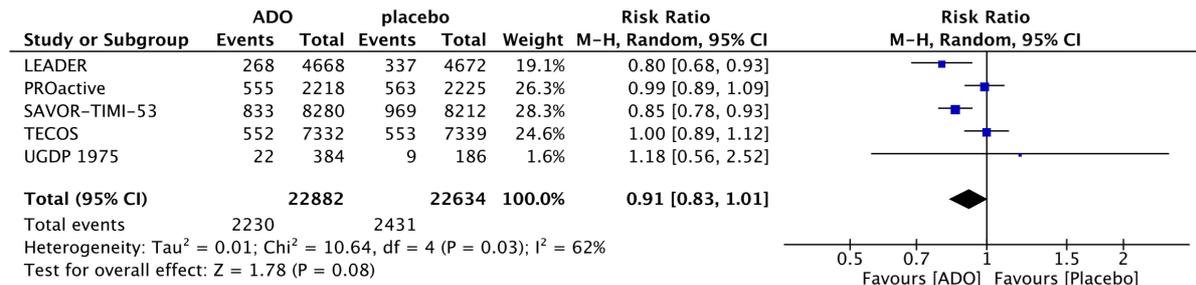


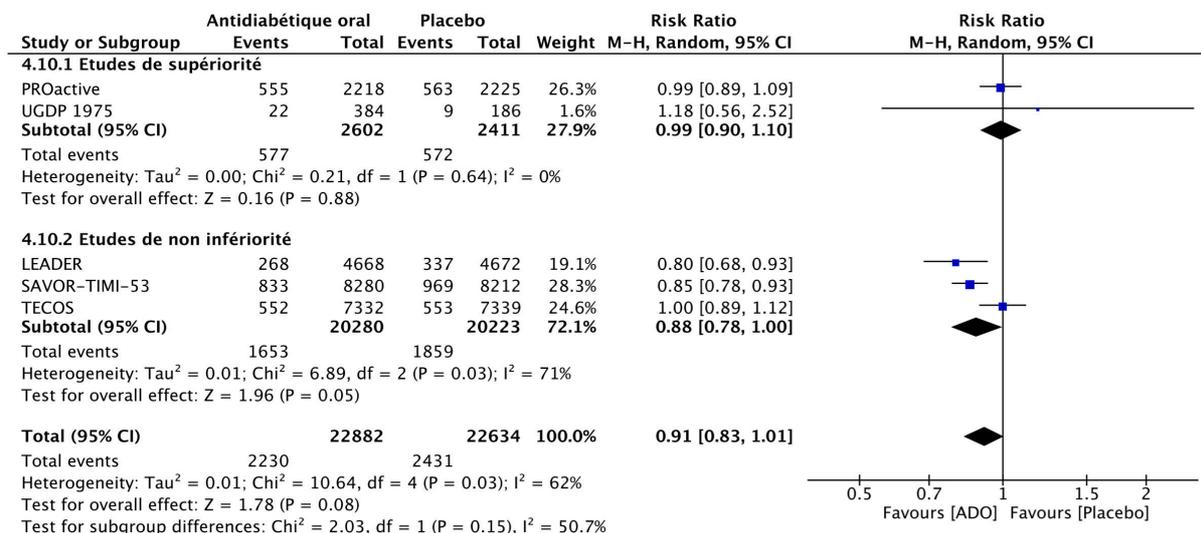


## 9. Rétinopathie :

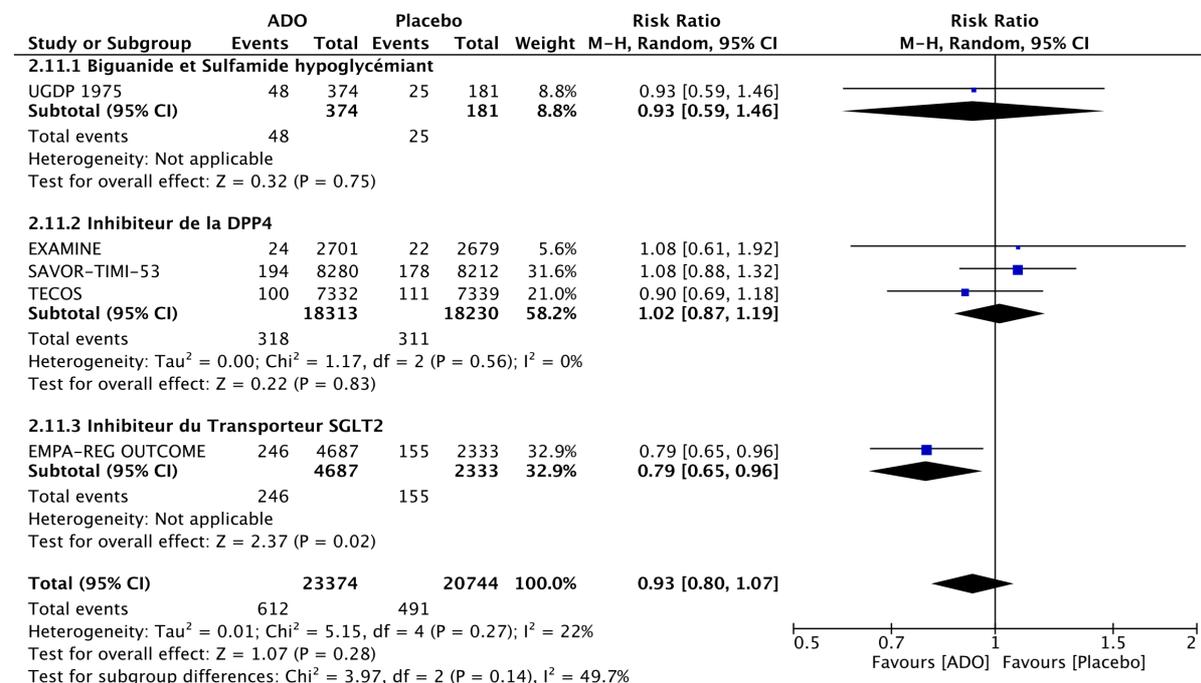
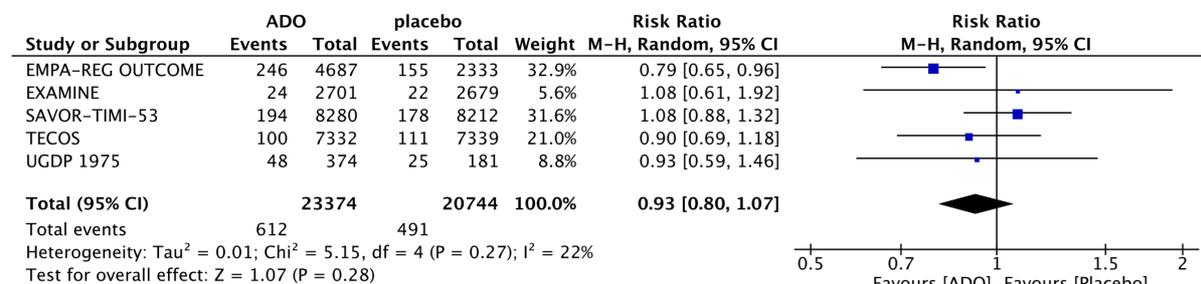


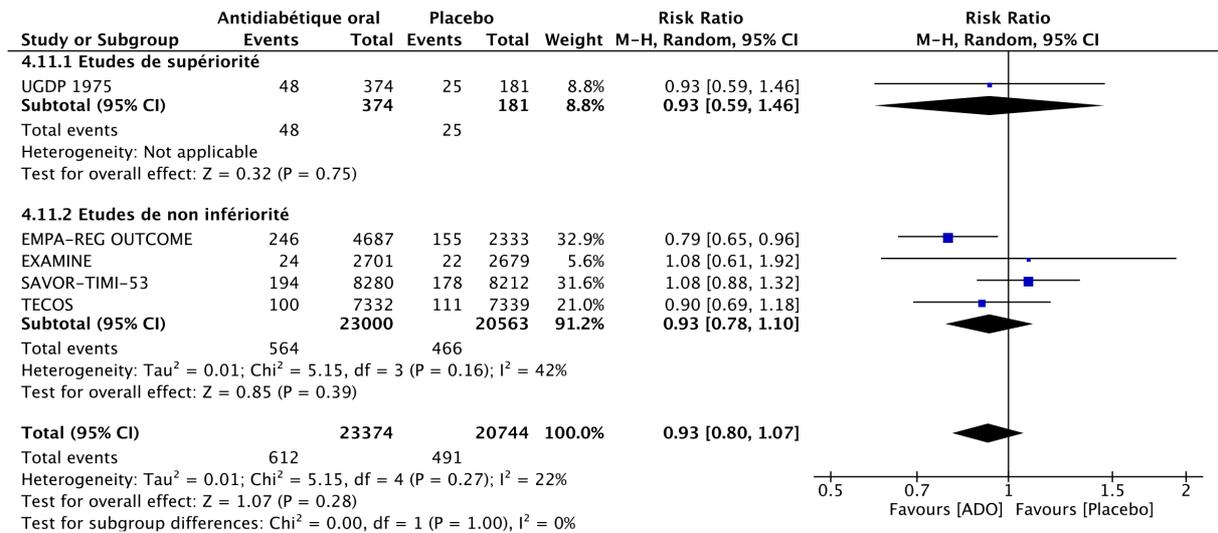
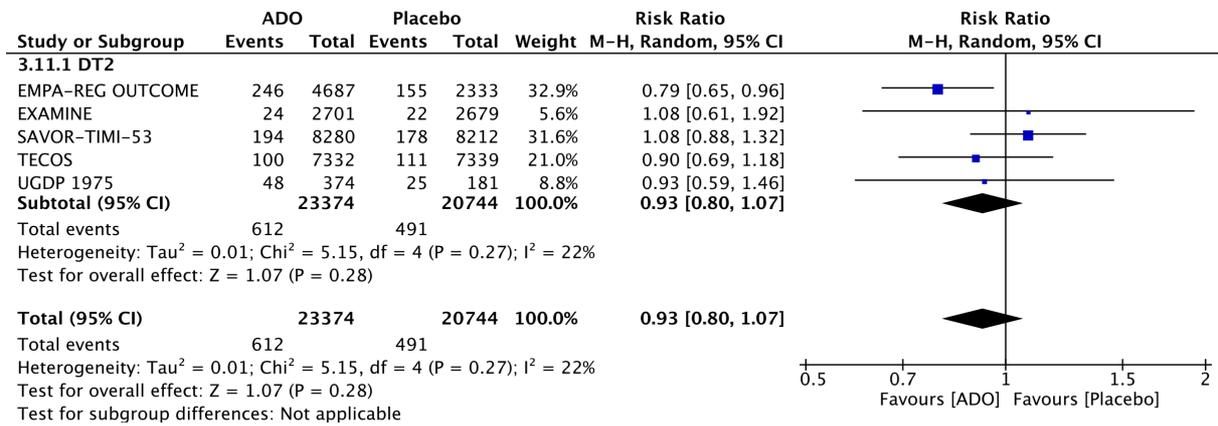
# 10 Micro-albuminurie et Néphropathies :



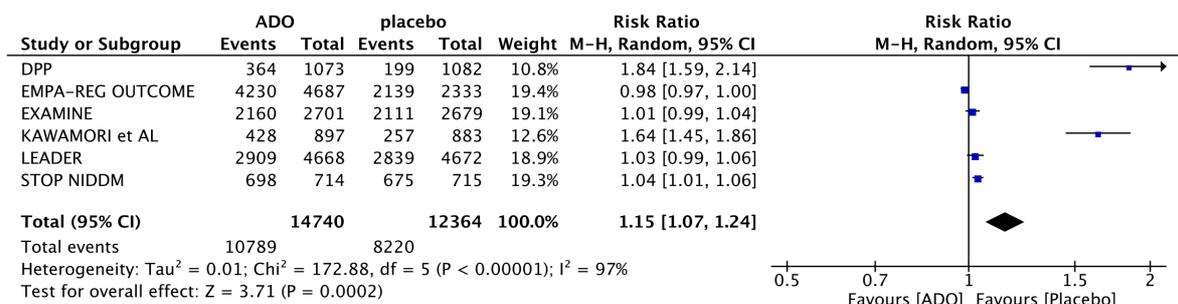


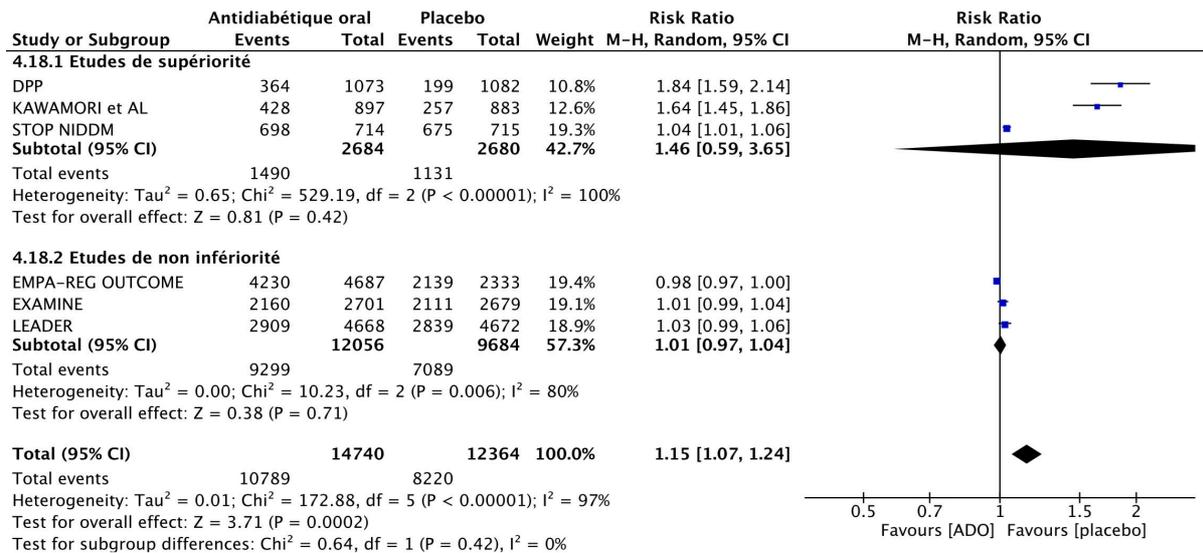
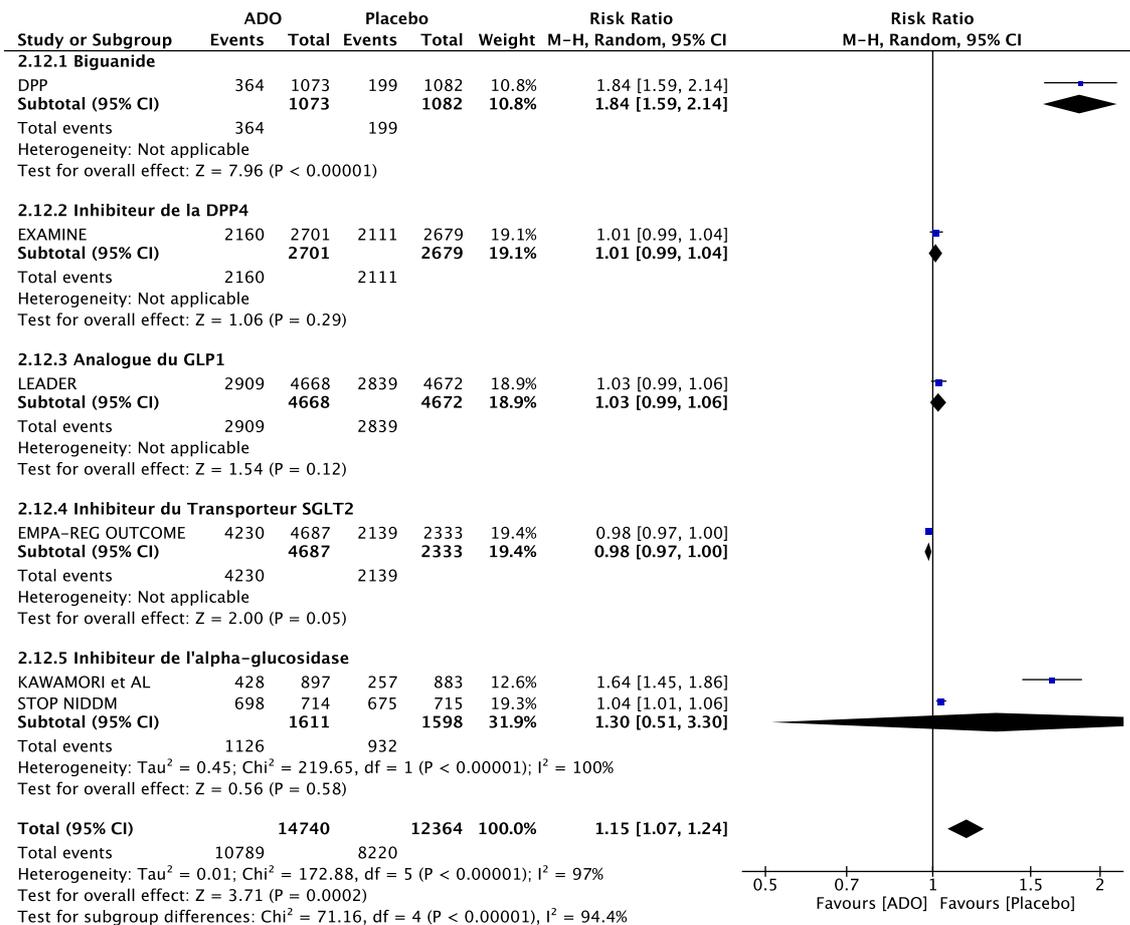
## 11. Insuffisance rénale :

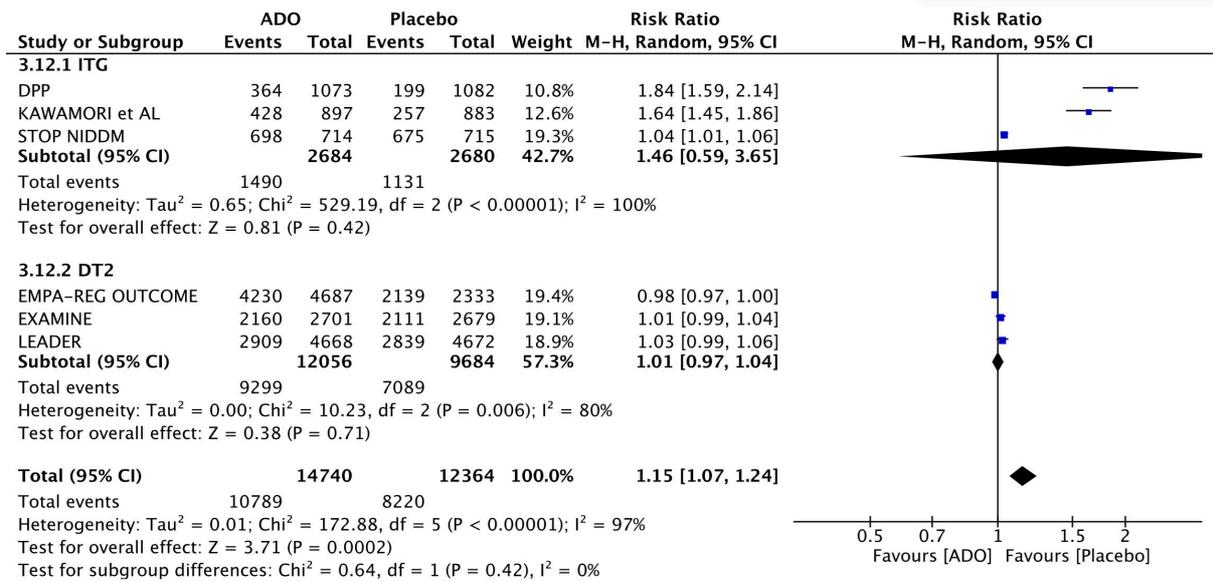




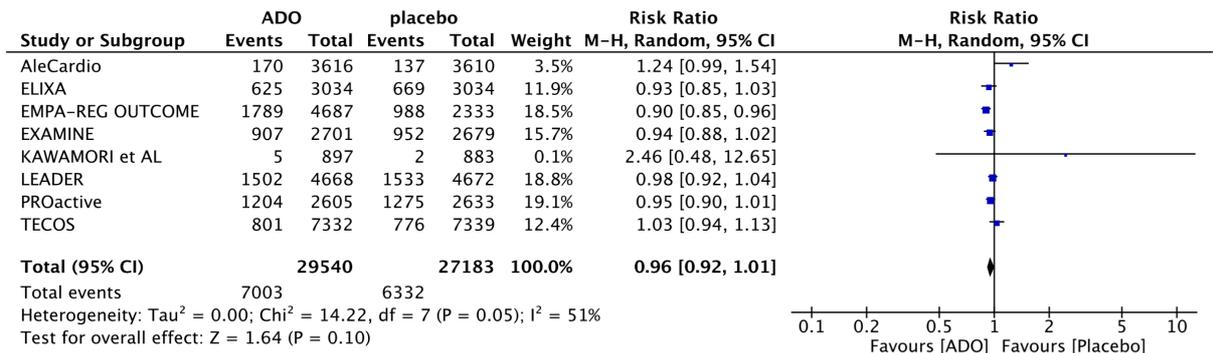
## 12. Effets indésirables totaux :

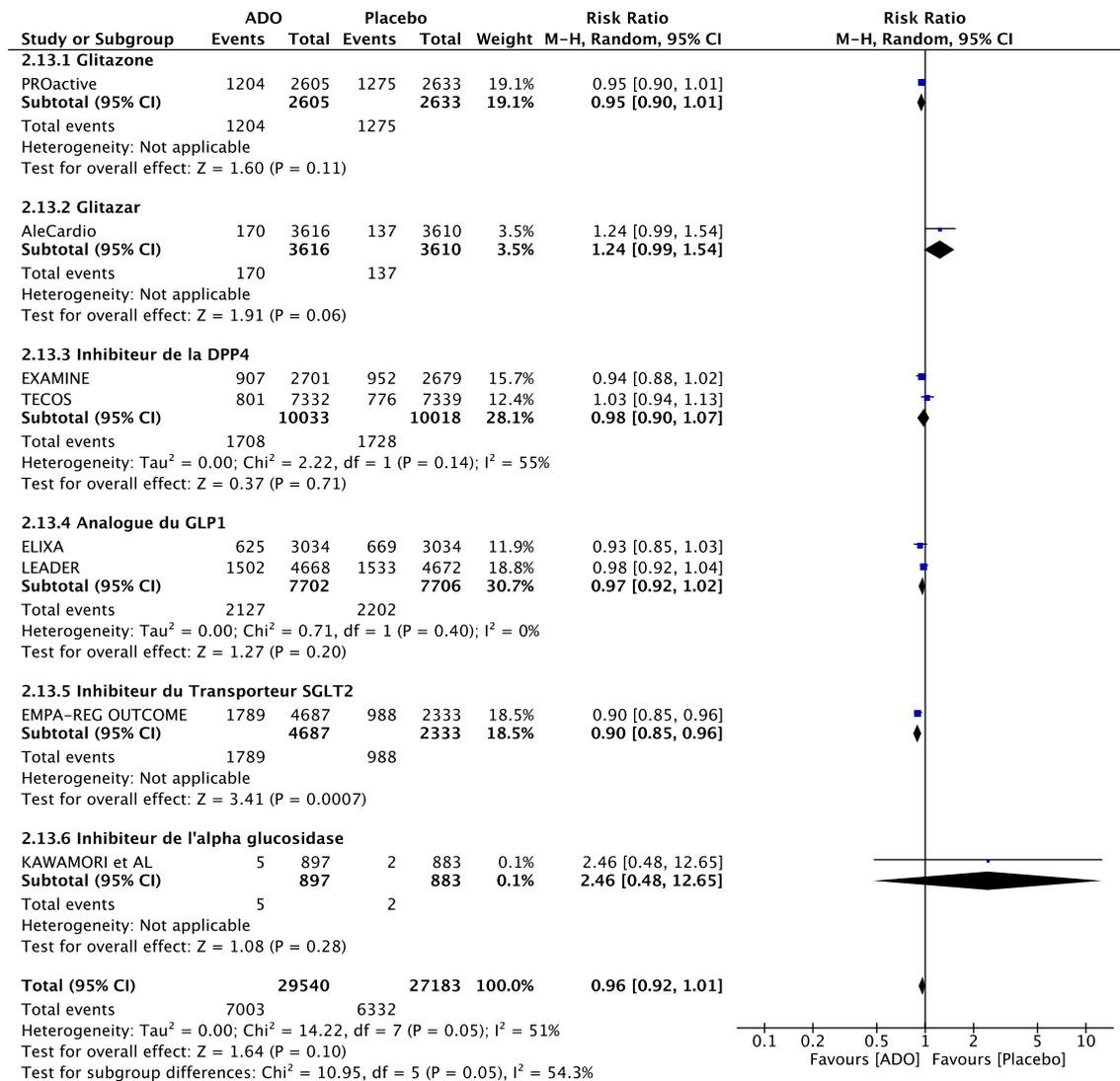


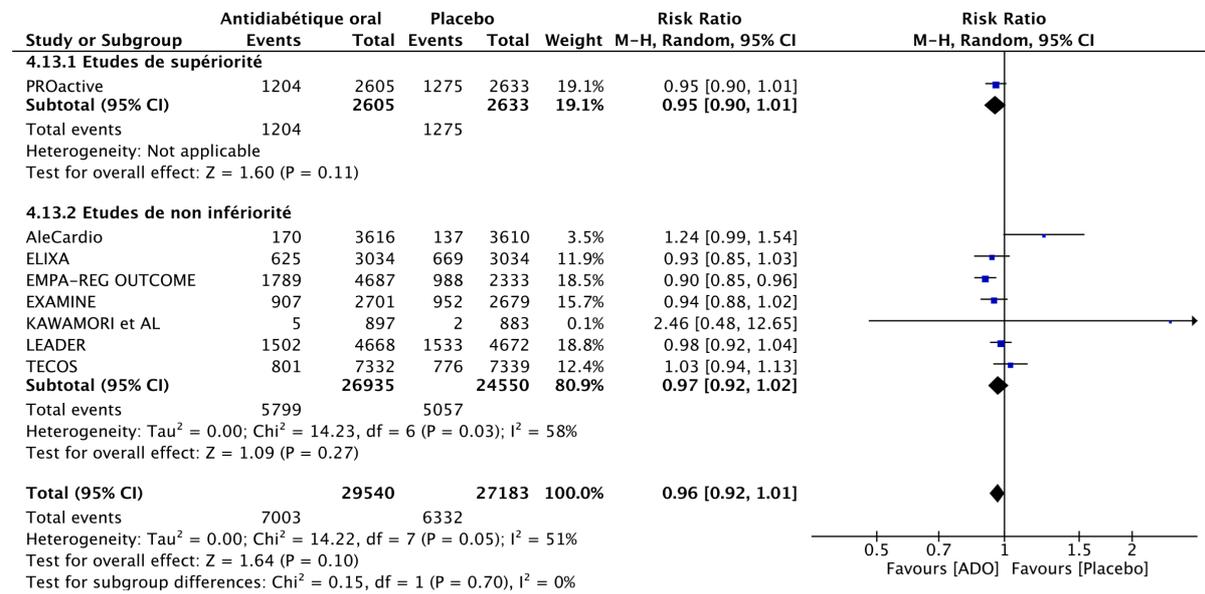
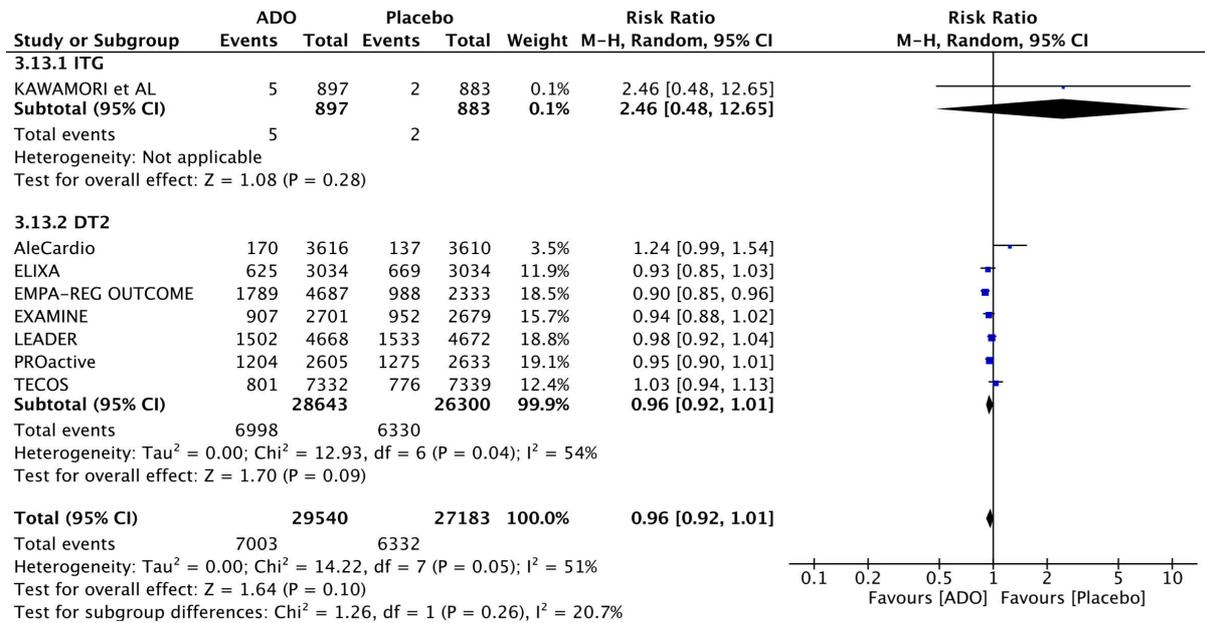




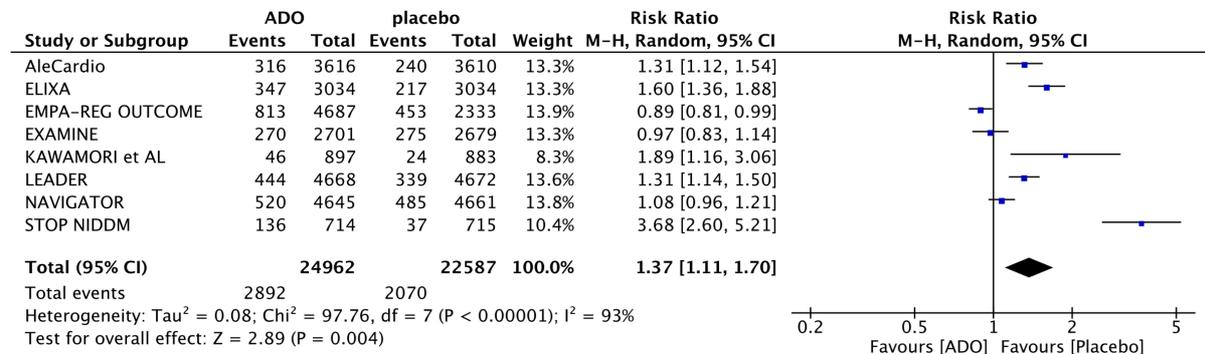
### 13. Effets indésirables graves :

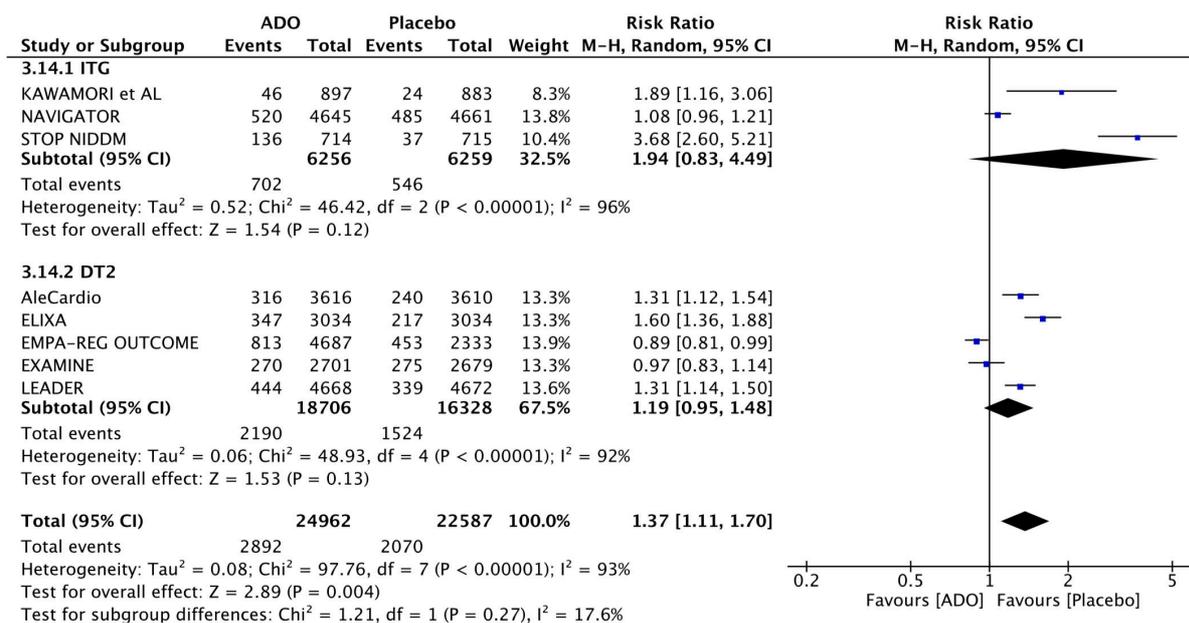
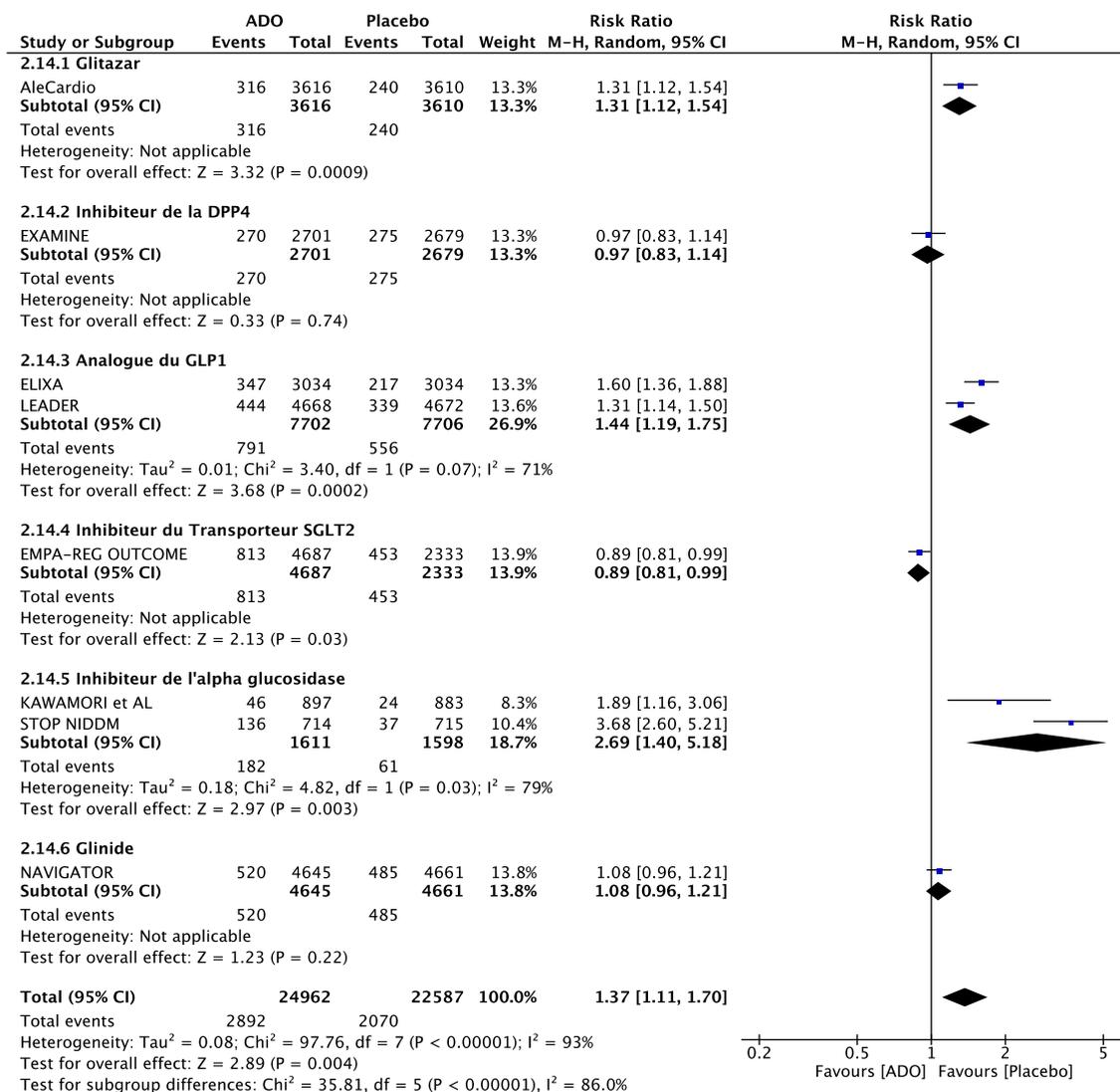


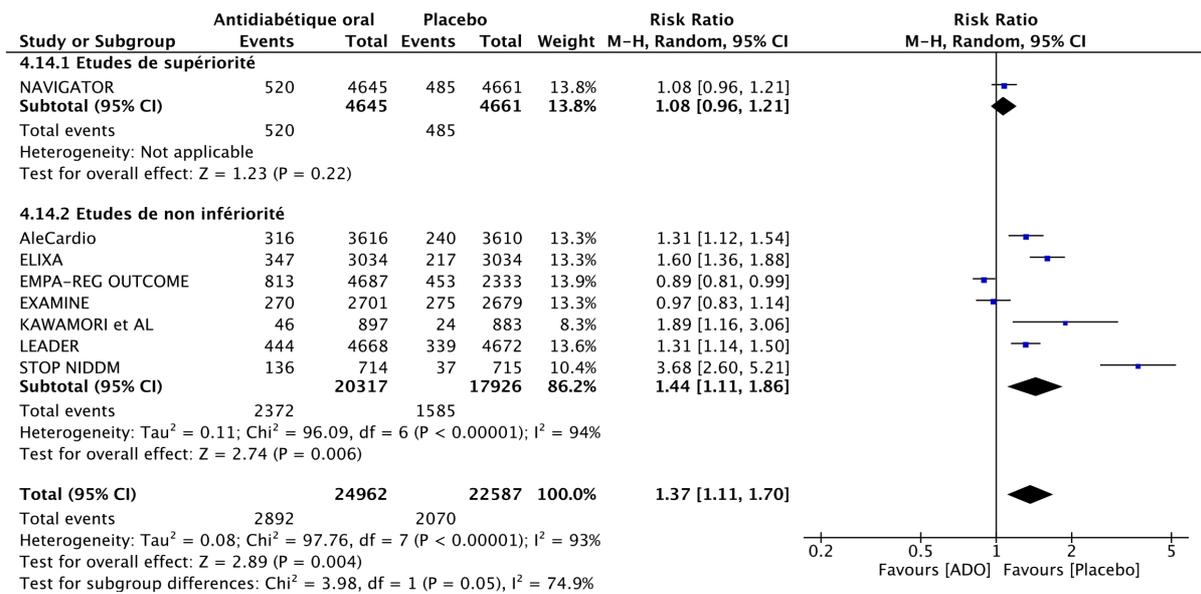




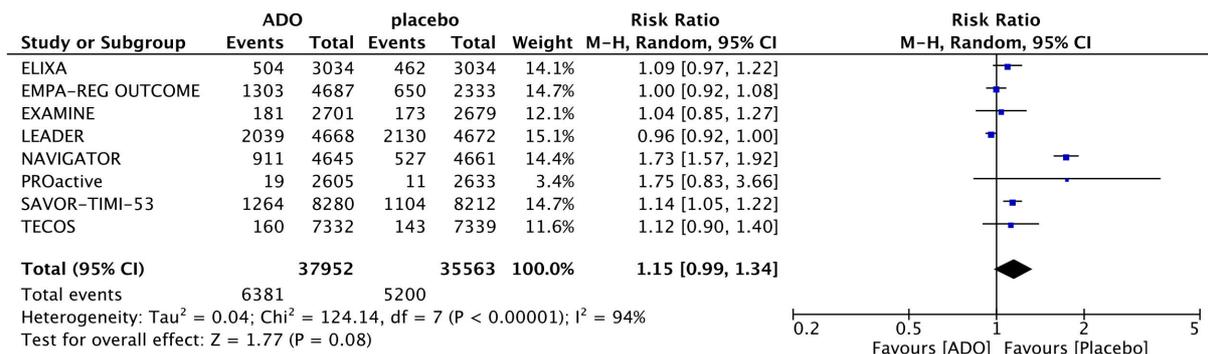
14. Effet indésirable ayant mené à l'arrêt prématuré de l'étude :

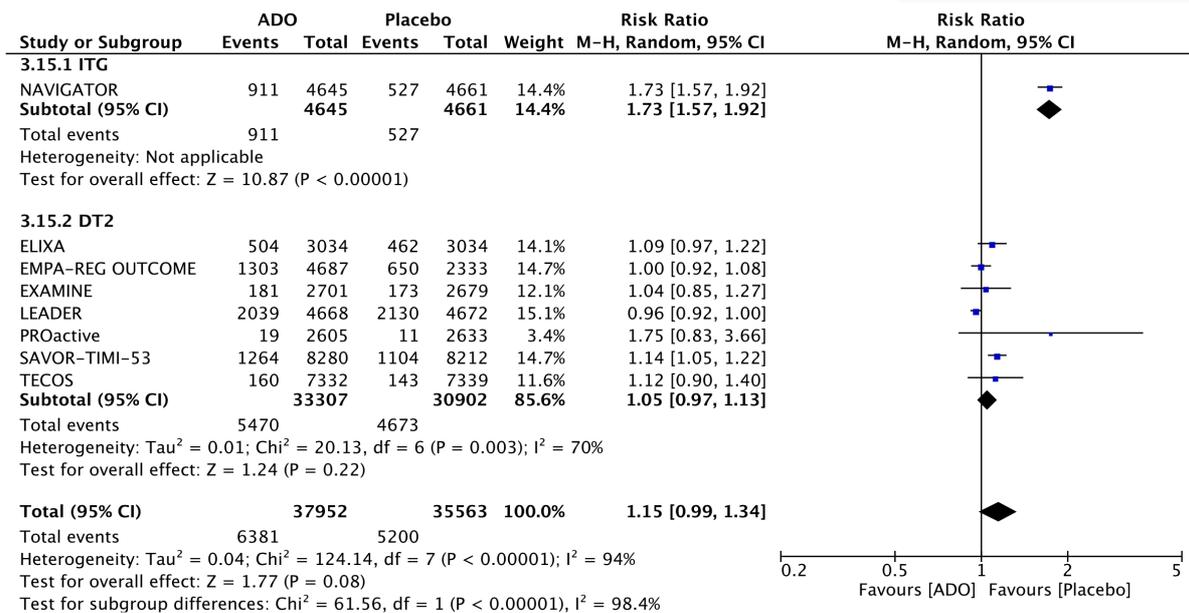
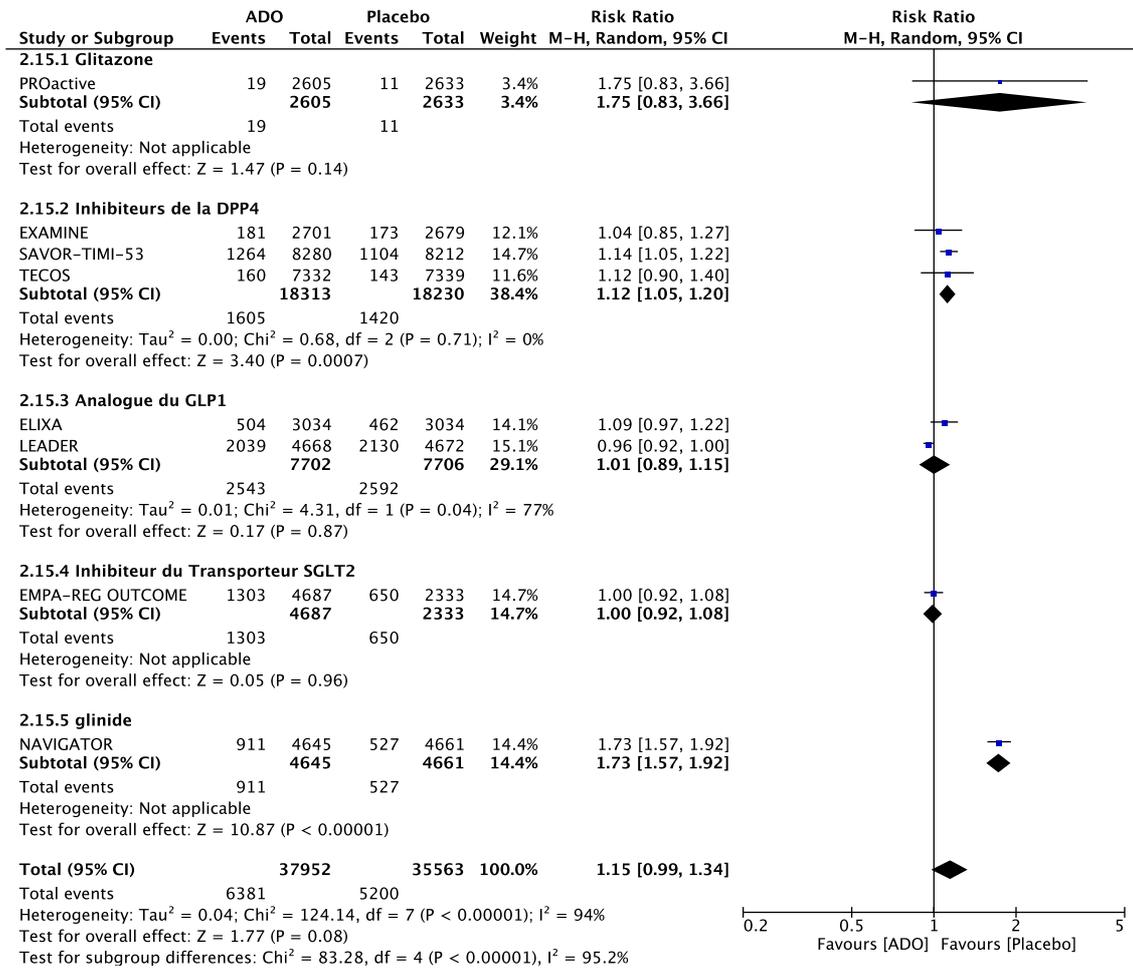


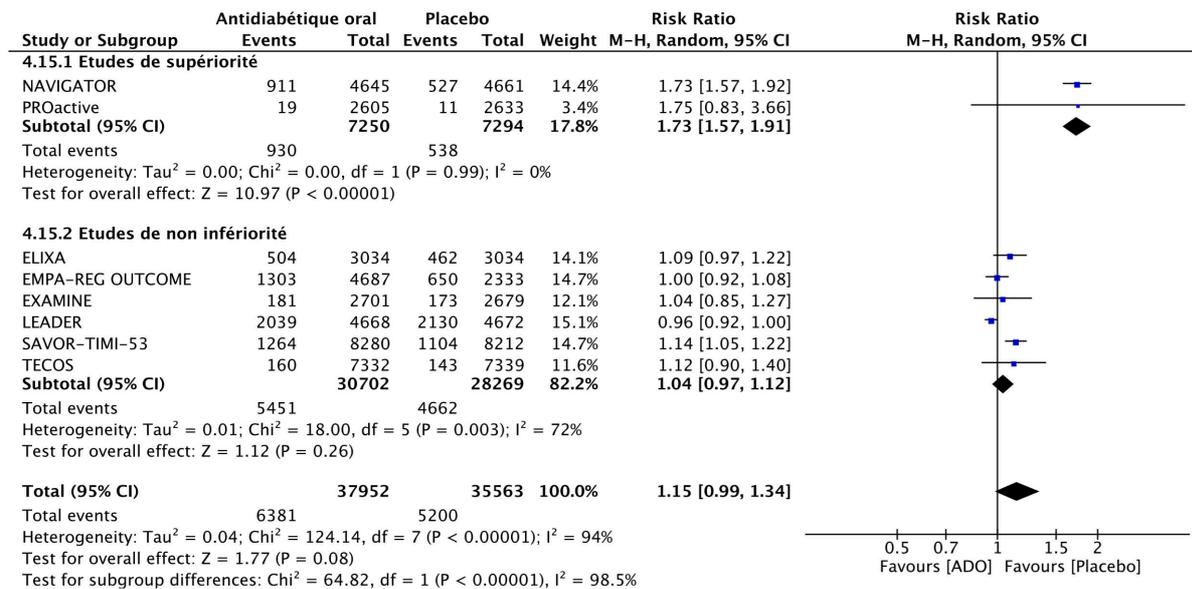




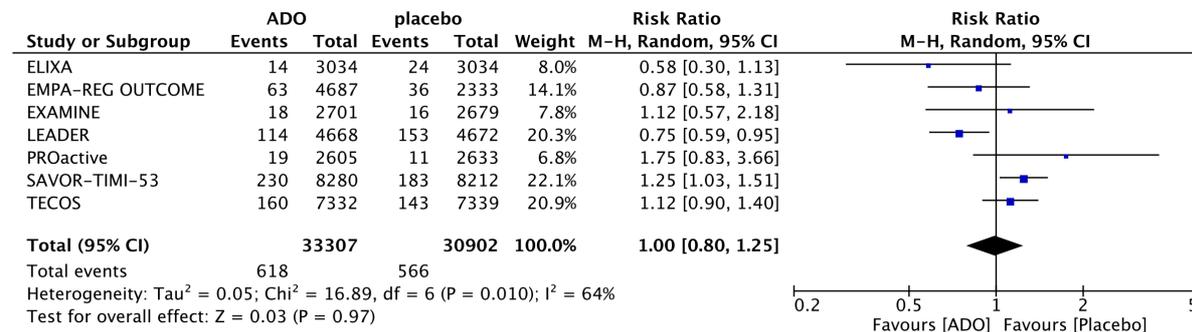
## 15. Hypoglycémies totales

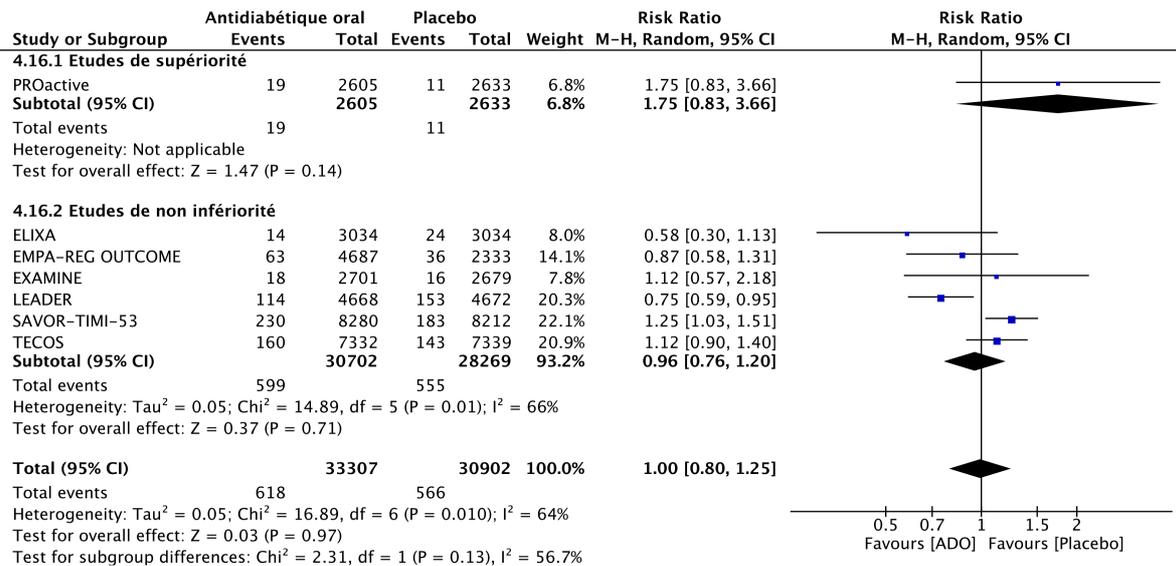
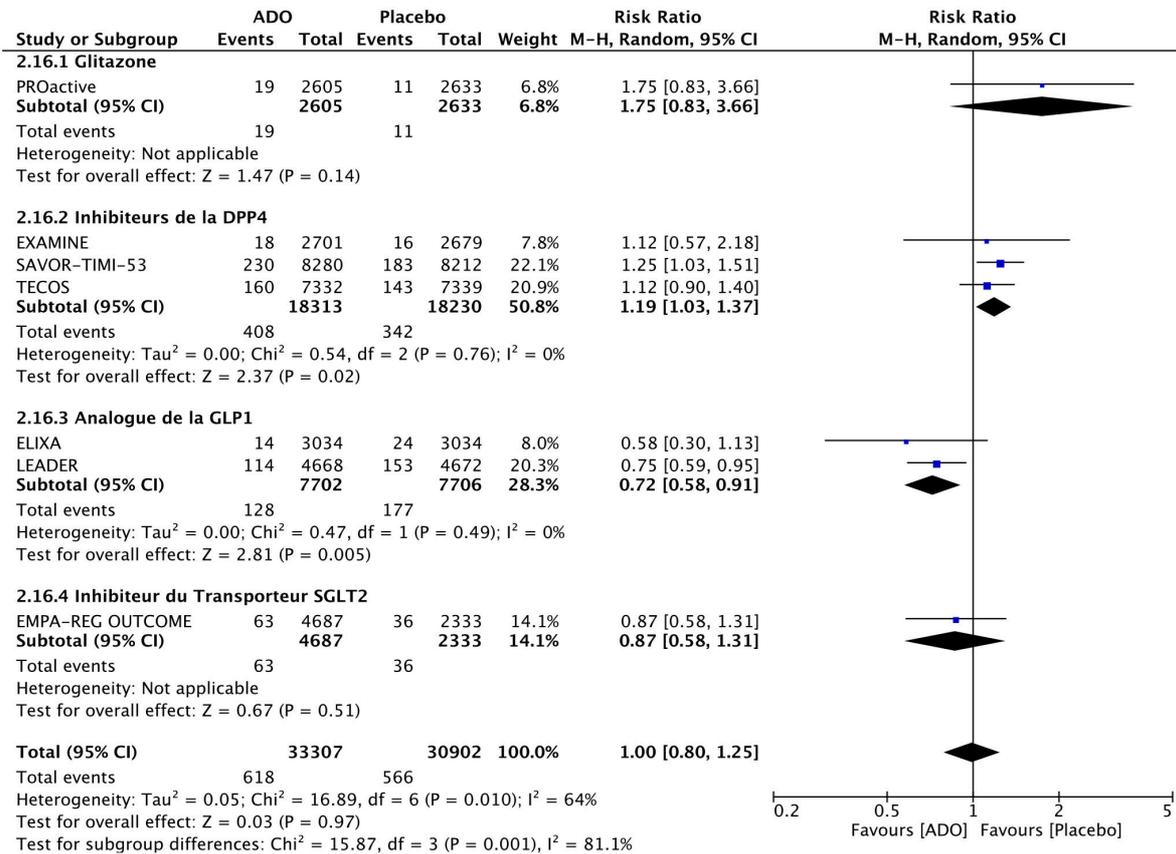




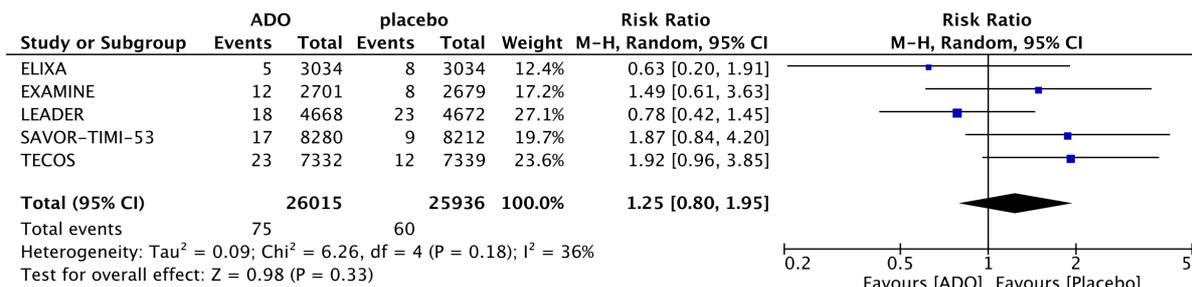


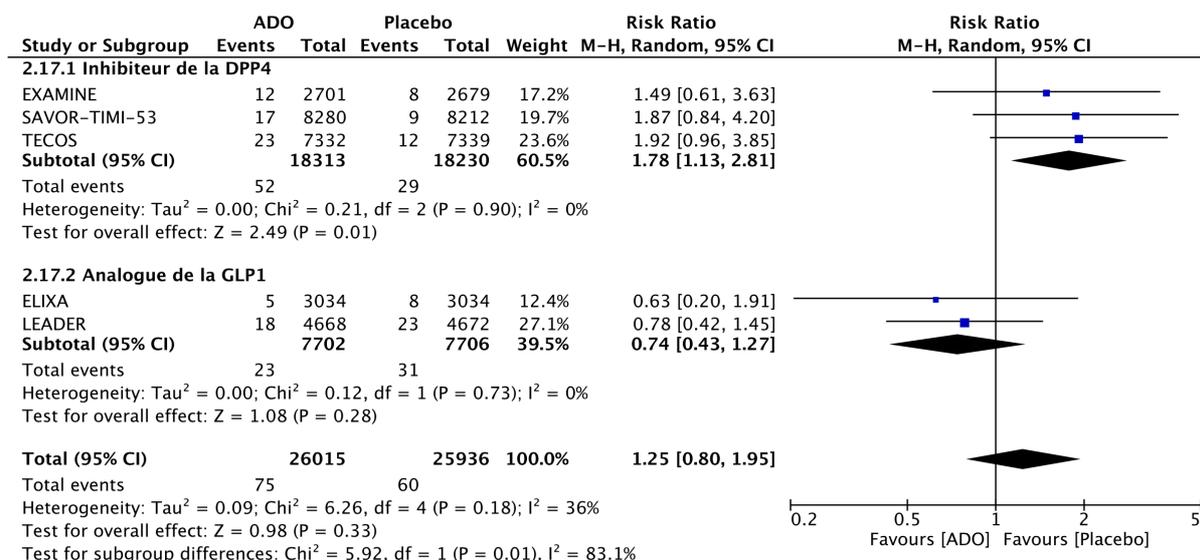
## 16. Hypoglycémies sévères ou nécessitant une hospitalisation



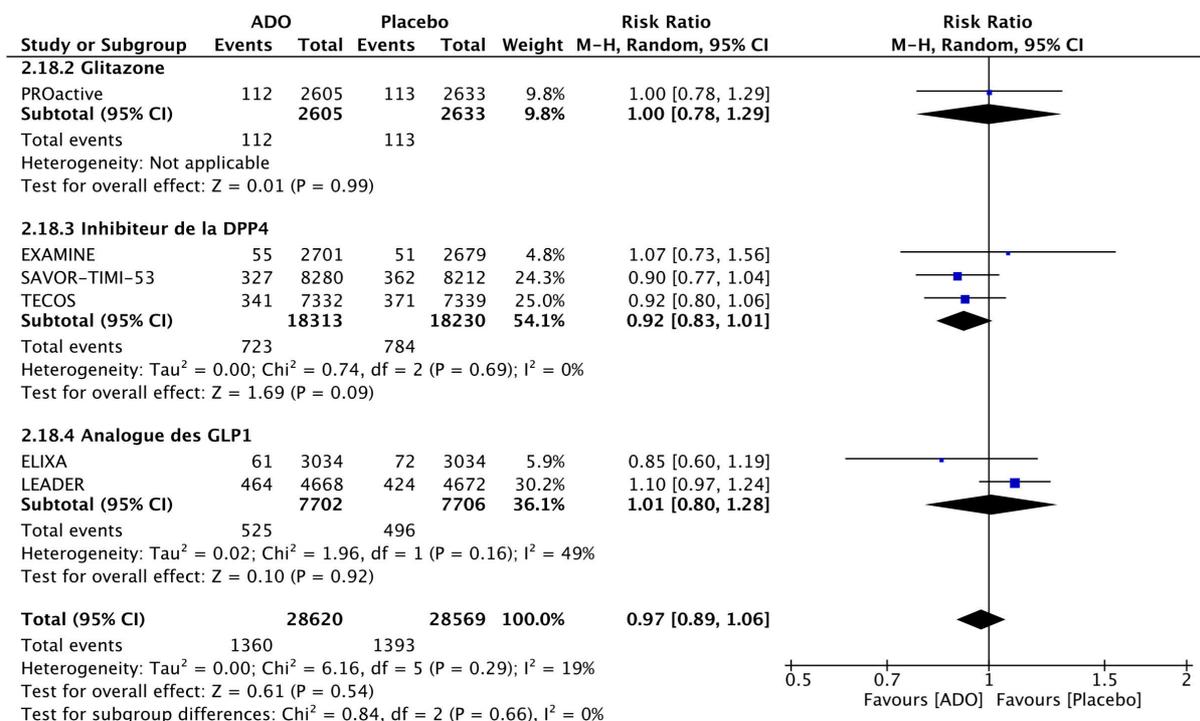
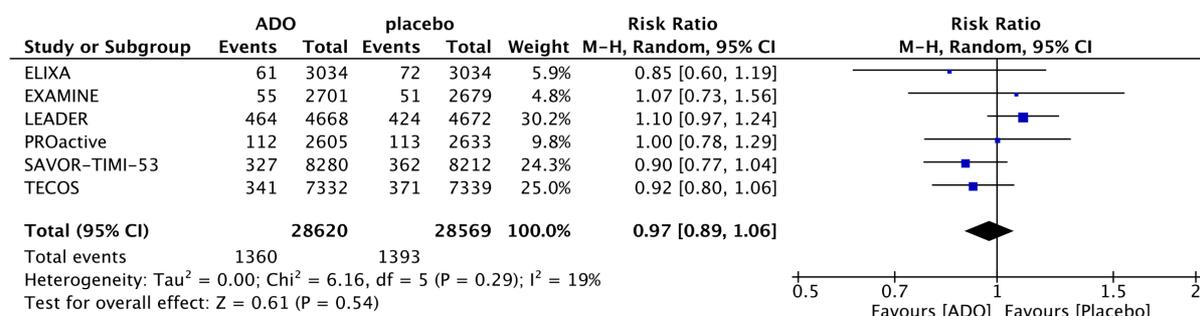


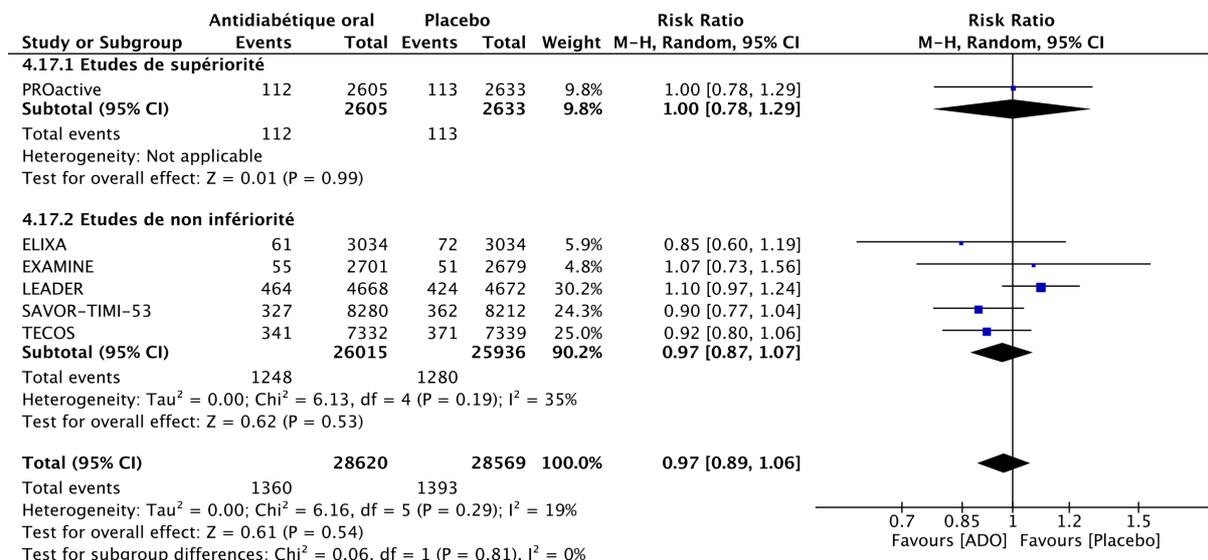
## 17. Pancréatite aigüe :



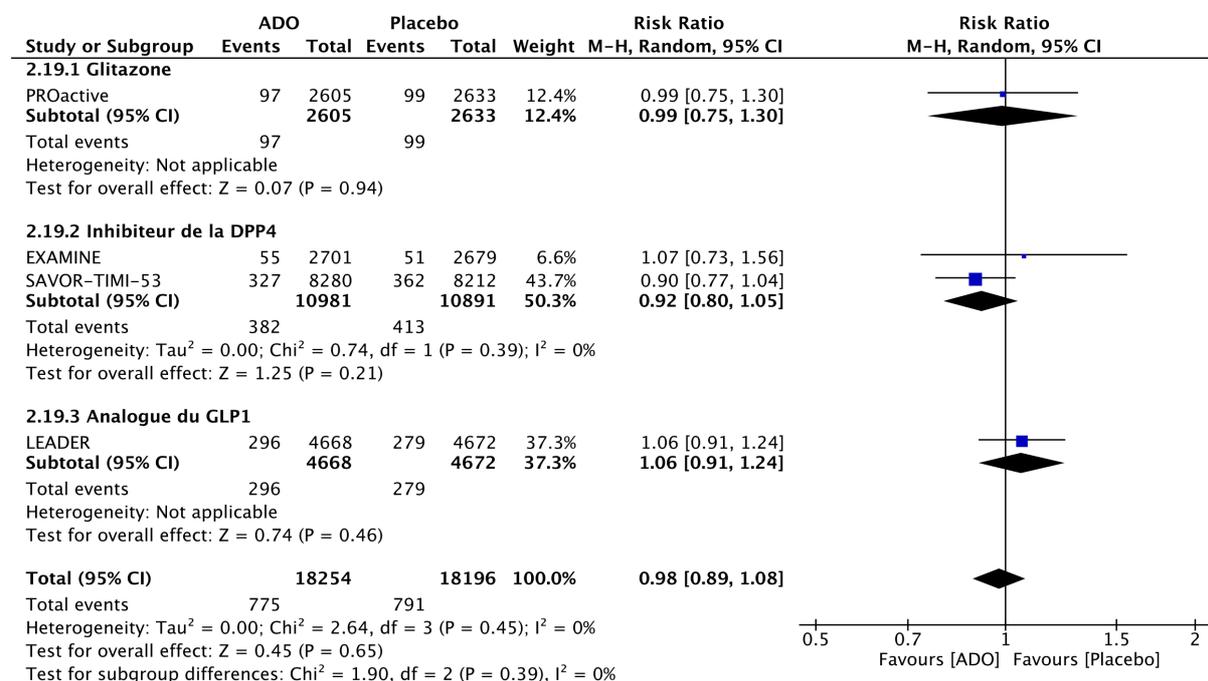
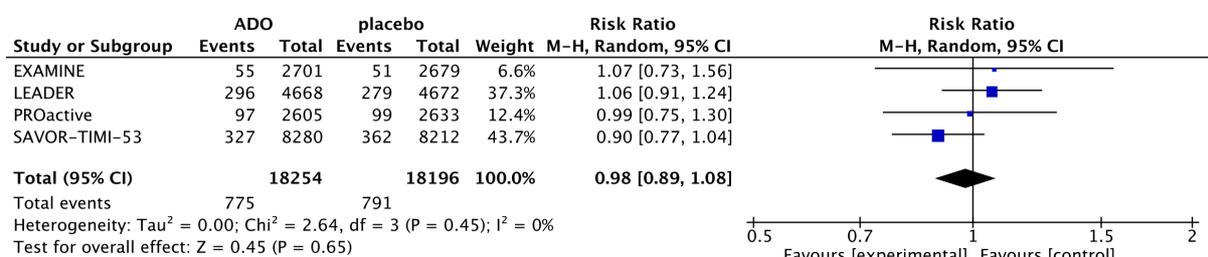


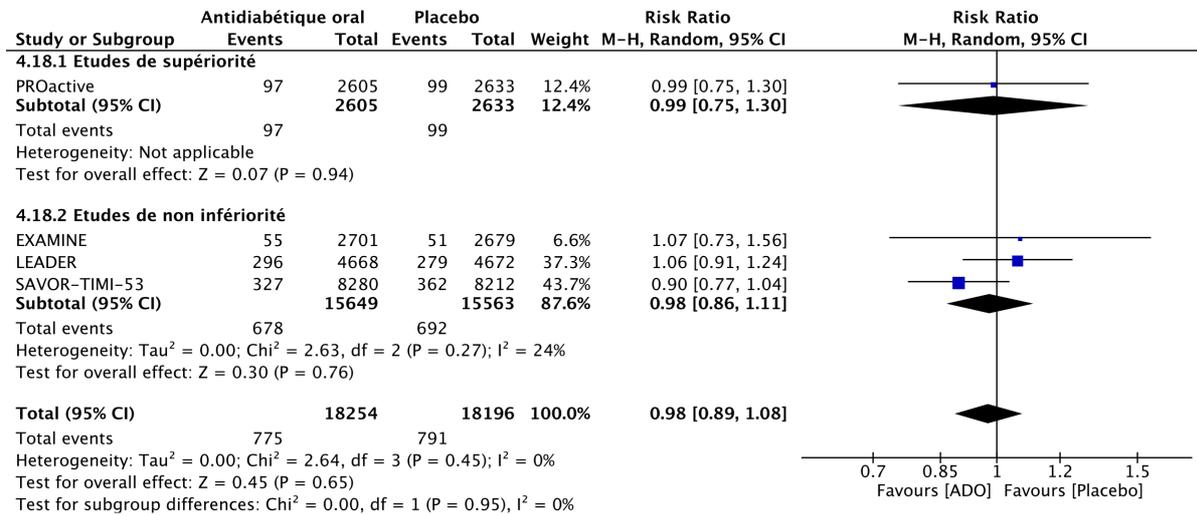
## 18. Tumeurs bénignes ou malignes :



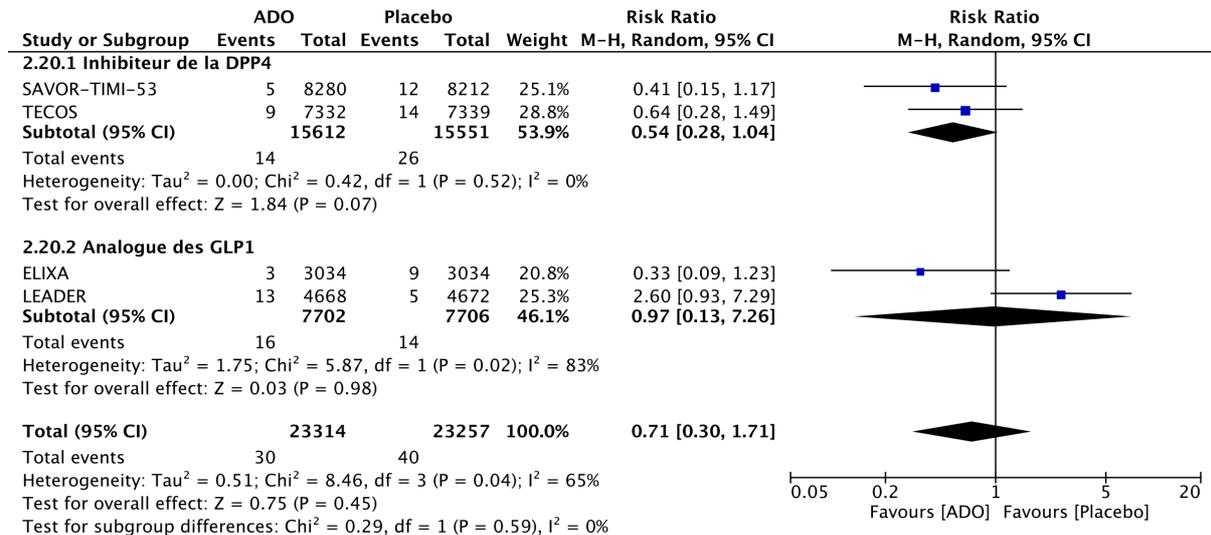
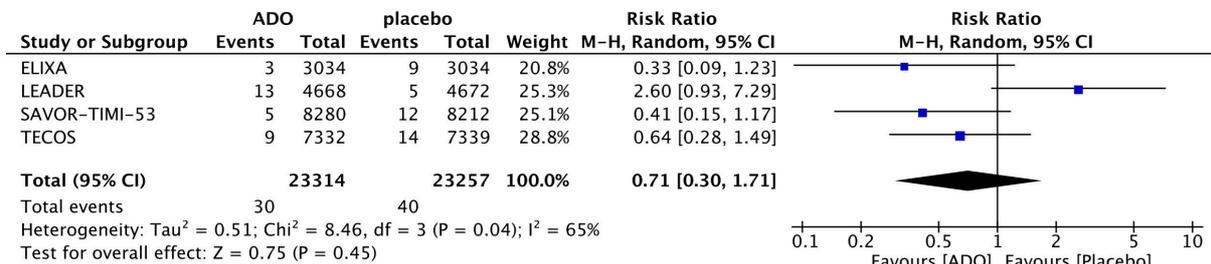


## 19. Cancers (tous) :



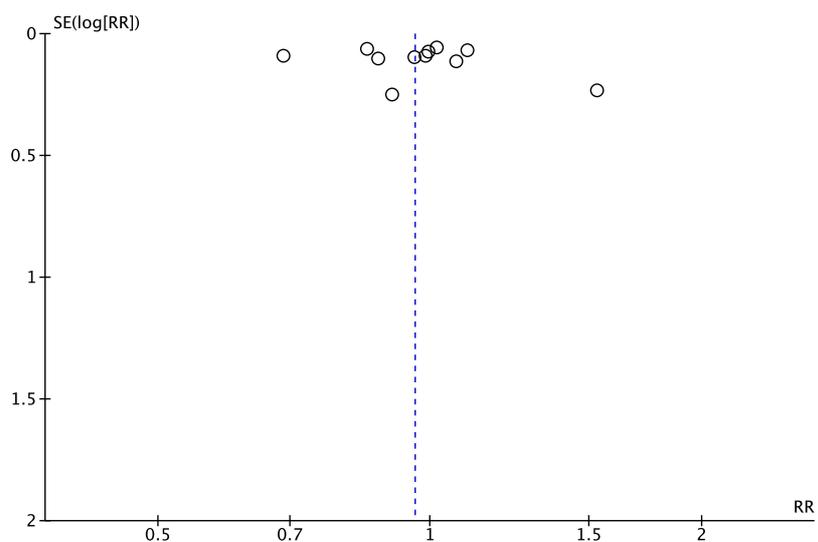


## 20. Cancers du pancréas :

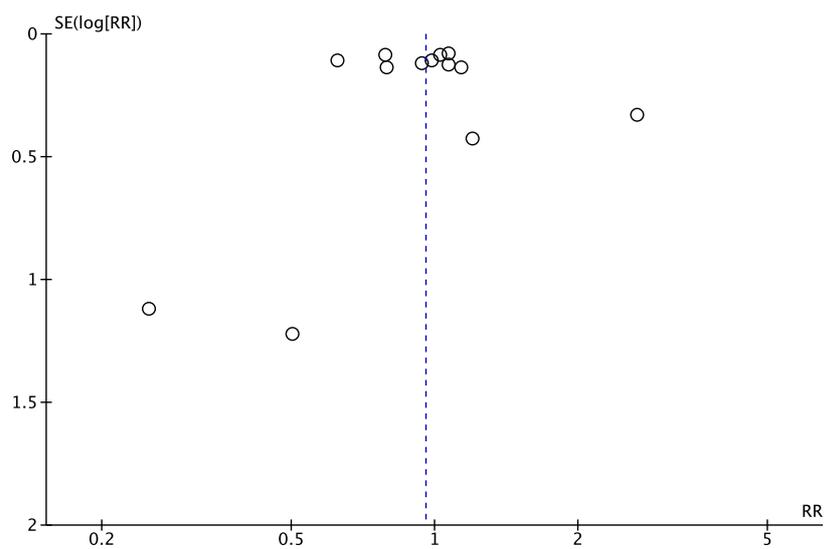


## ANNEXE 4 : Funnel Plot :

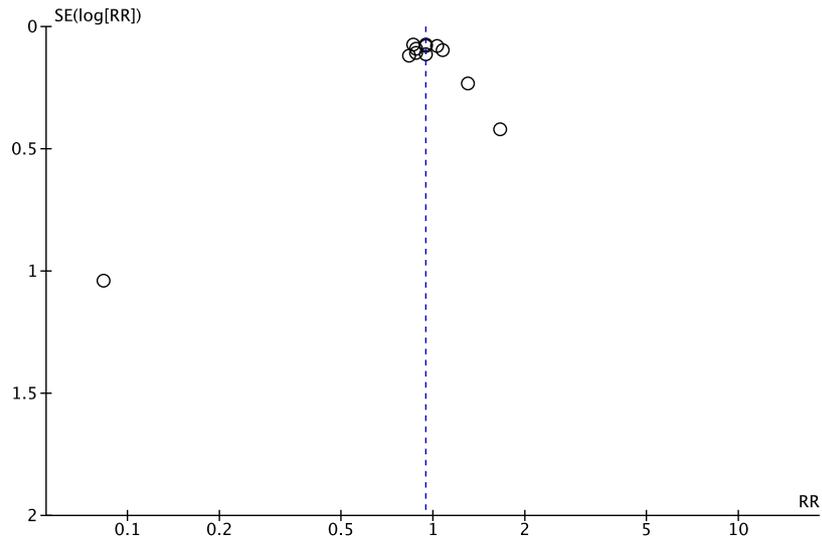
### 1. Mortalité totale :



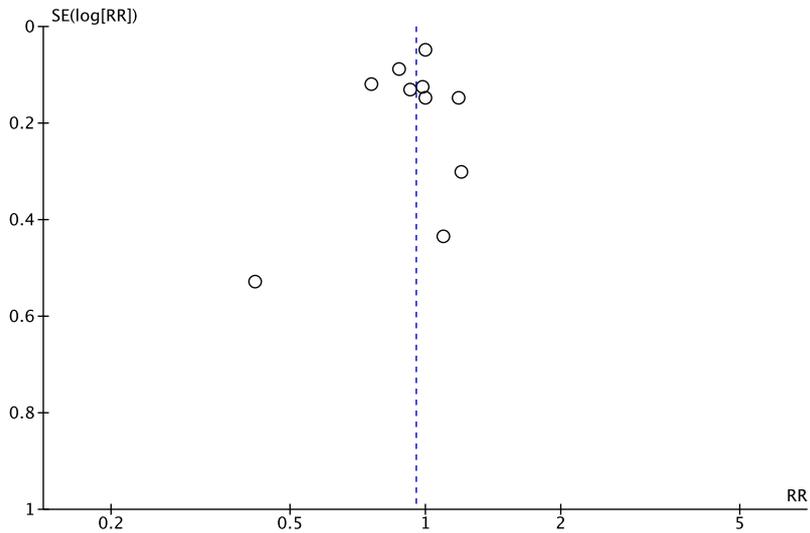
### 2. Mortalité cardio-vasculaire :



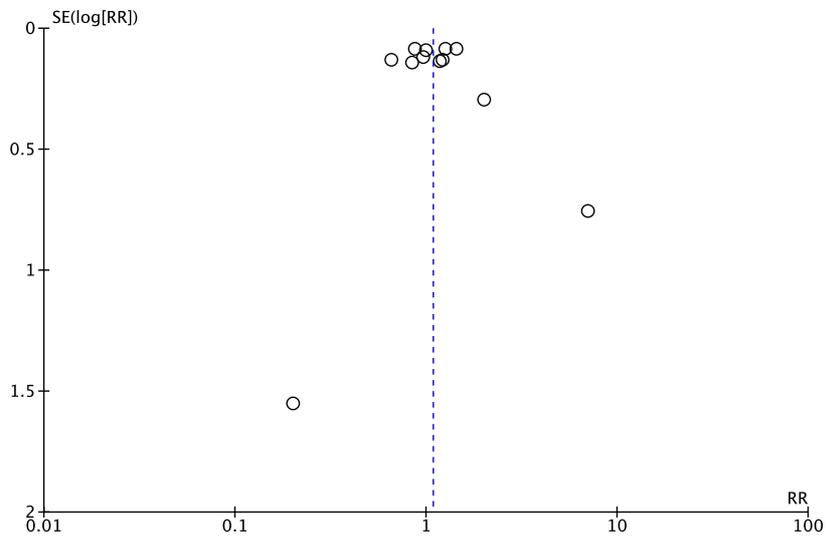
### 3. Infarctus du myocarde :



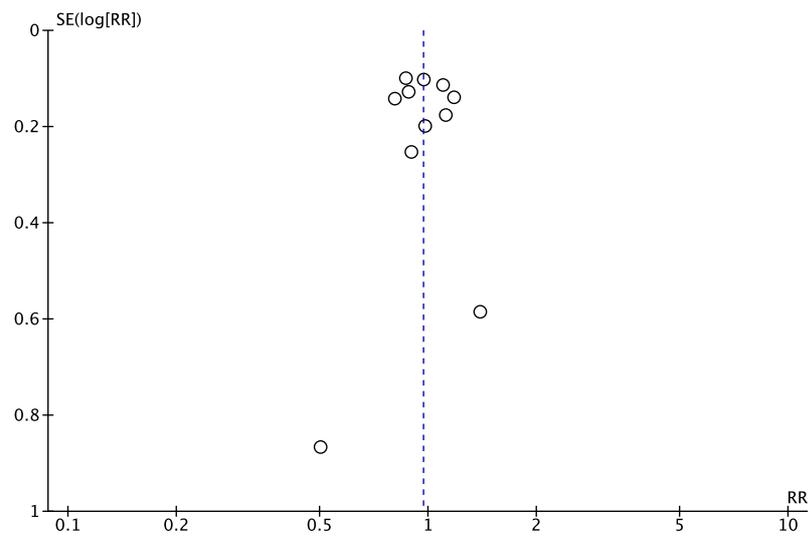
### 4. Angor :



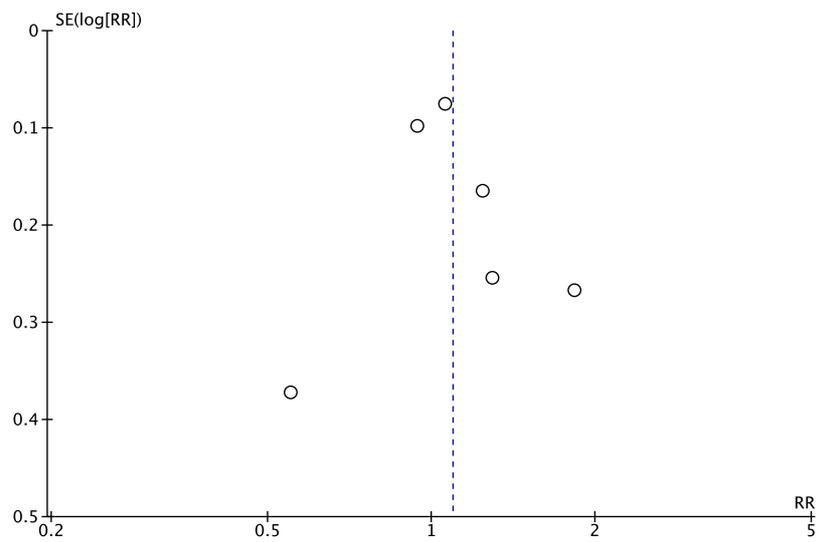
### 5. Insuffisance cardiaque :



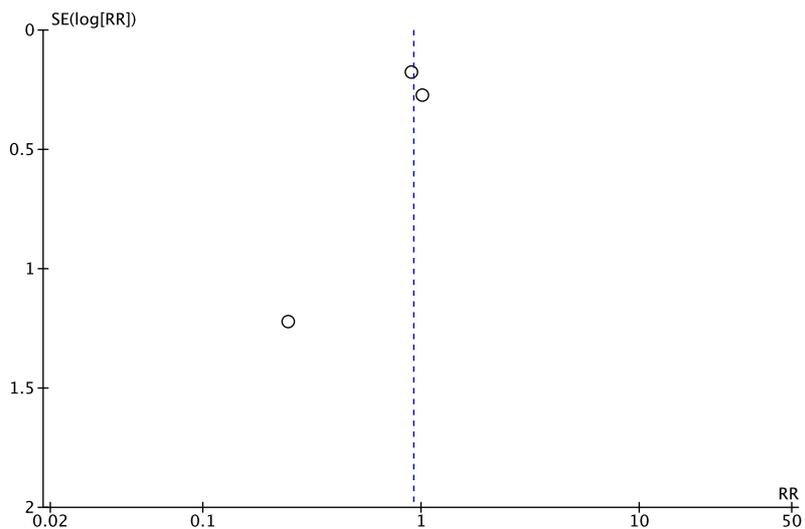
## 6. AVC :



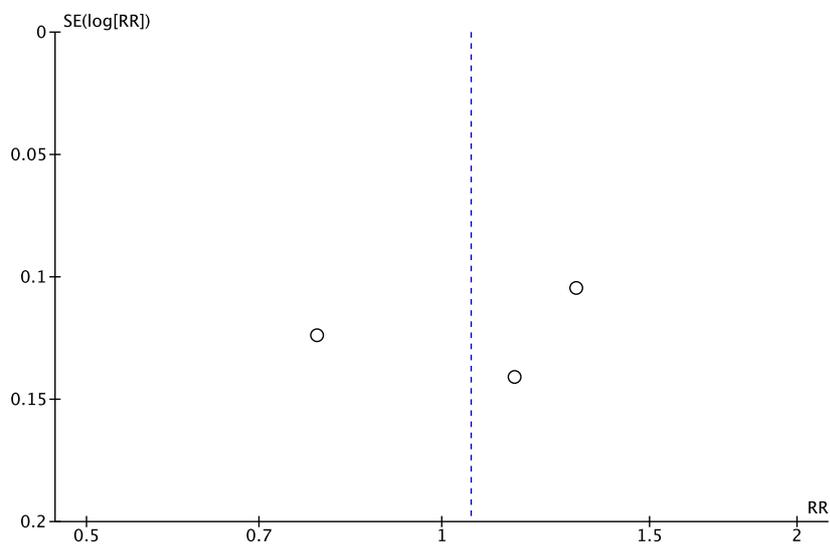
## 7. AOMI / Revascularisation périphérique :



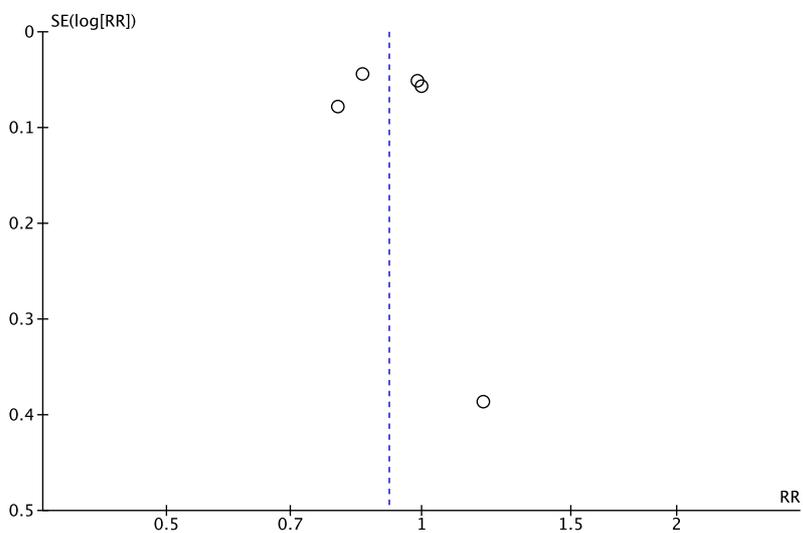
### 8. Amputation :



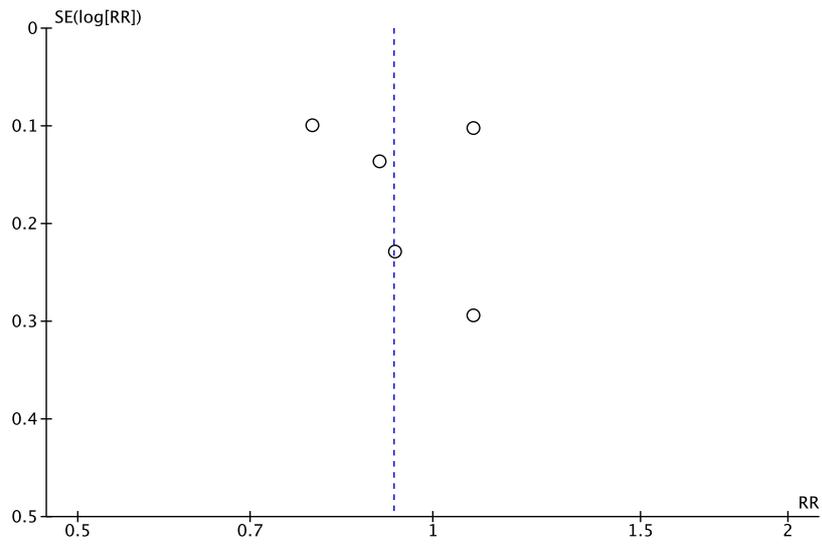
### 9. Rétinopathie :



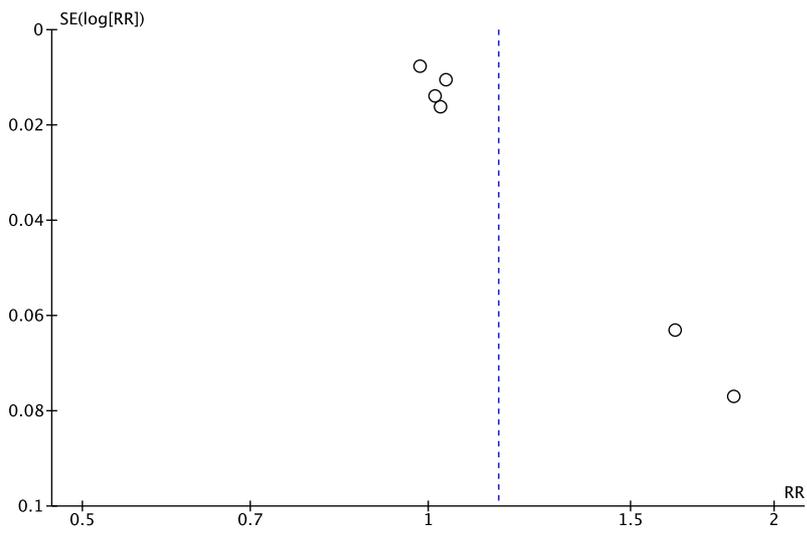
### 10. Micro-Albuminurie et néphropathies :



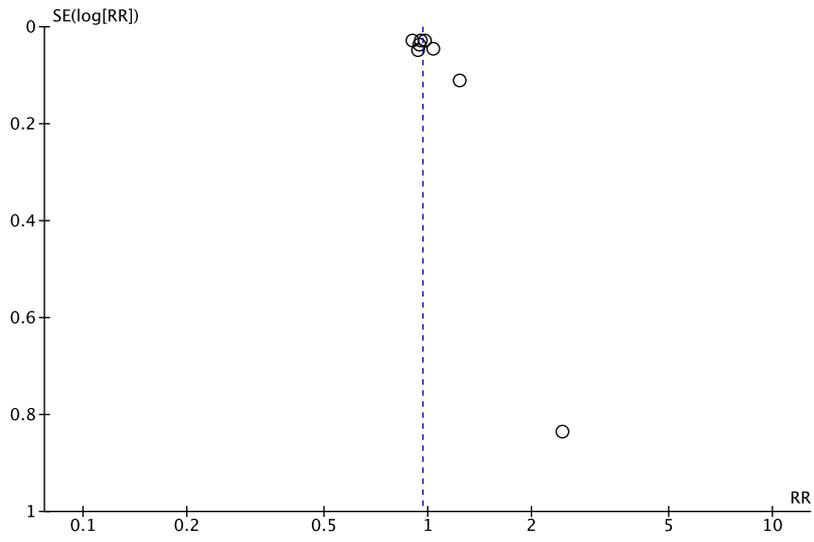
### 11. Insuffisance rénale :



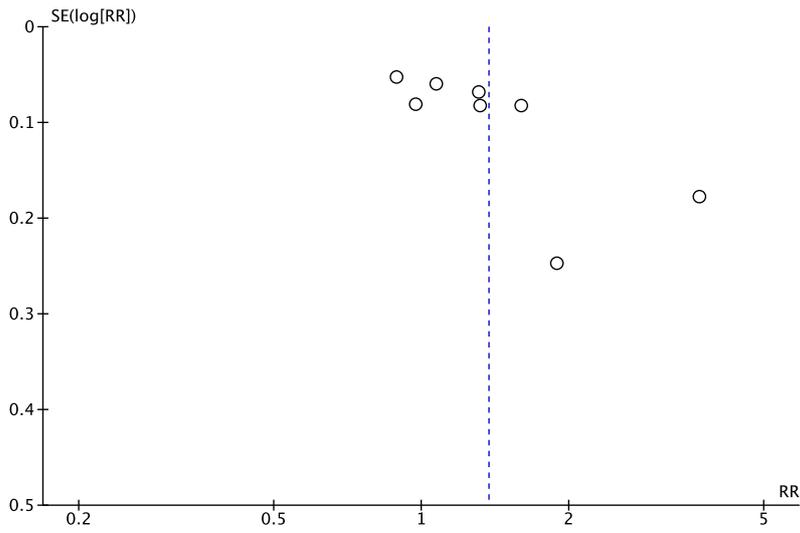
### 12. Effets indésirables :



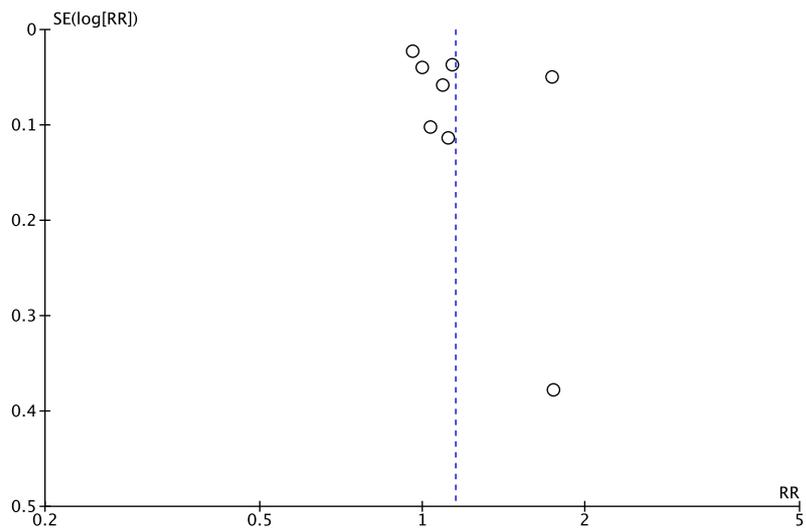
### 13. Effets indésirables graves :



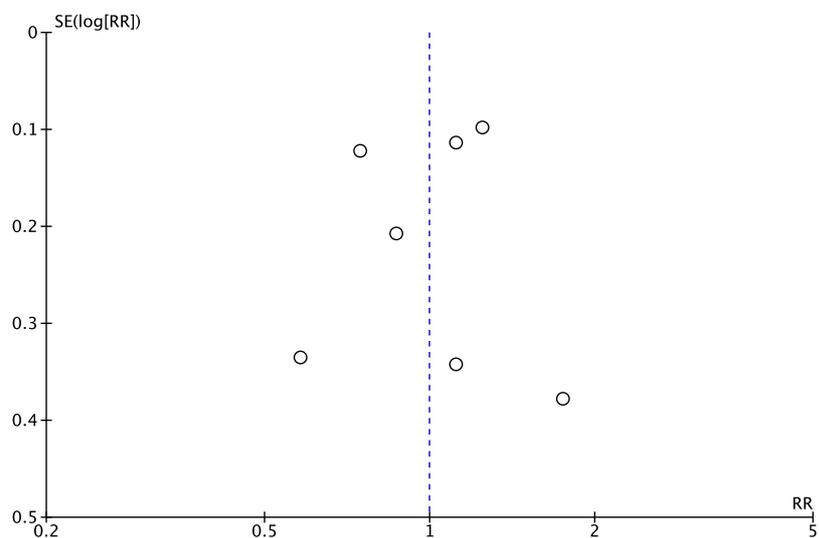
### 14. Effets indésirables menant à l'arrêt prématuré de l'essai :



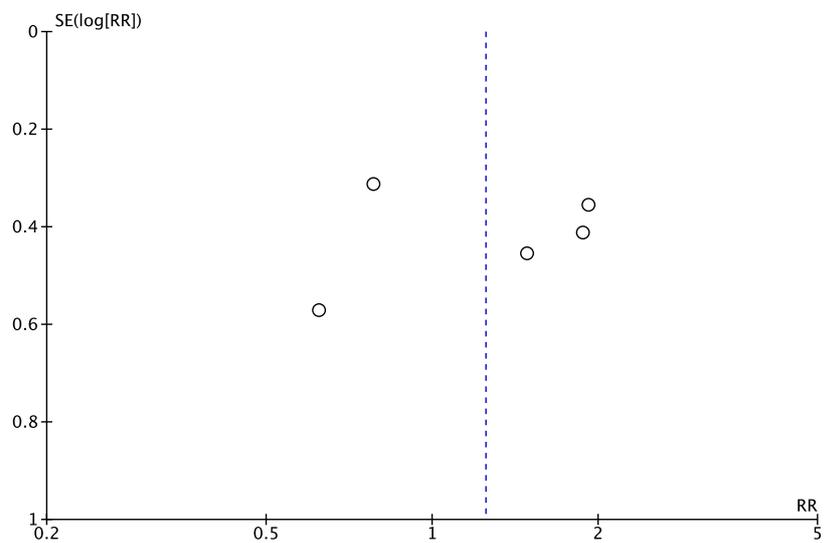
### 15. Hypoglycémies totales :



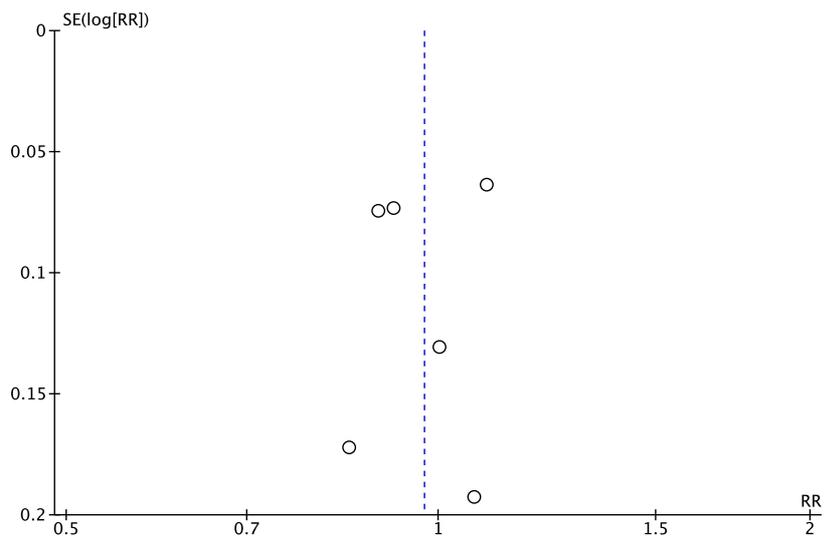
### 16. Hypoglycémies graves :



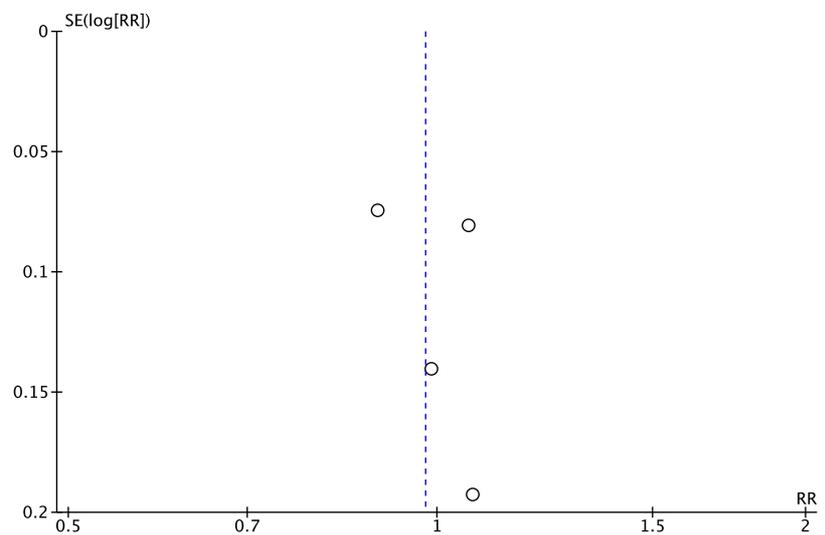
### 17. Pancréatite aigue :



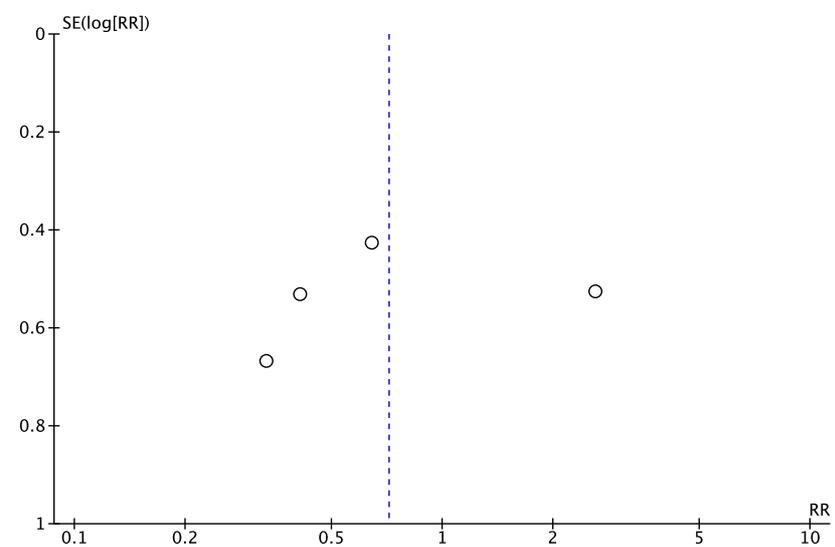
### 18. Tumeurs bénignes ou malignes :



### 19. Cancers (tous) :



### 20. Cancer du pancréas :



## ANNEXE 5 : Résultats des études : données brutes

## Résultats des études ITG

ETUDES	Évènements liés aux ADO (%)	Évènements liés au placebo (%)	Risque de base
<b>DPP (2002)</b>	Metformine n = 1073	Placebo n = 1082	Suivi de 2,8 ans
Apparition d'un diabète	234	333	11% /an
Mortalité Cardio Vasculaire	1	4	<b>0,13% /an</b>
<i>Évènement CV non fatal</i>	16	18	0,59% /an
Effets indésirables	364	199	6,57% /an
<b>STOP NIDDM (2002)</b>	Acaarbose n = 682	Placebo n = 686	Suivi de 3,3 ans
Apparition d'un diabète	221	285	12,59% /an
Mortalité Cardio Vasculaire	1	2	<b>0,09% /an</b>
IDM	1	12	0,53% /an
Angor de novo	5	12	0,53% /an
Insuffisance cardiaque	0	2	0,09% /an
AVC	2	4	0,18% /an
Revascularisation périphérique	11	20	0,88% /an
<i>Maladie vasculaire périph</i>	1	1	0,04% /an
<i>Critère composite CV</i>	15	32	1,41% /an
Effets indésirables	698 (sur 714)	675 (sur 715)	28,61% /an
Effets indésirables ayant menés à l'arrêt de l'étude	136 (sur 714)	37 (sur 715)	1,57% /an
<b>DREAM (2006)</b>	Rosiglitazone n = 2635	Placebo n = 2634	Suivi de 3 ans
Apparition d'un diabète	280	658	8,33% /an
Mortalité toute cause	30	33	0,42% /an
Mortalité Cardio Vasculaire	12	10	<b>0,13% /an</b>
IDM	15	9	0,11% /an
Angor de novo	24	20	0,25% /an
Insuffisance cardiaque	14	2	0,03% /an
Revascularisation	35	27	0,34% /an
AVC	7	5	0,06% /an
<i>Critère composite CV</i>	75	55	0,70% /an
<b>NAVIGATOR (2010)</b>	Nateglinide n = 4645	Placebo n = 4661	Suivi de 6,5 ans
Apparition d'un diabète	1674	1580	5,22% /an
Mortalité toute cause	310	312	1,03% /an
Mortalité Cardio Vasculaire	126	118	<b>0,39% /an</b>

IDM (mortel ou non)	135	143	0,47% /an
Hospitalisation pour angor	222	254	0,84% /an
Hospitalisation pour Insuffisance Cardiaque	85	100	0,33% /an
AVC (mortel ou non)	111	126	0,42% /an
Revascularisation périphérique	332	315	1,04% /an
<i>Hospitalisation pour cause CV</i>	883	882	2,91% /an
<i>Critère composite CV A</i>	658	707	2,33% /an
<i>Critère composite CV B</i>	365	387	1,23% /an
Effets indésirables ayant menés à l'arrêt de l'étude	520	485	1,60% /an
Hypoglycémie sévère ou non	911	527	1,74% /an
<b>KAWAMORI et AL (2009)</b>	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	0,08% /an
Effets indésirables ayant menés à l'arrêt de l'étude	46	24	0,9% /an

IDM = Infarctus du myocarde

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

H° = Hospitalisation

CV = Cardio Vasculaire

## Résultats des études DT2

ETUDES	Évènements liés aux ADO (%)	Évènements liés au placebo (%)	Risque de base
<b>UGDP (1975,1976)</b>	Tolbutamide / Phenformine n = 408	Placebo n = 205	Suivi de 10 ans
Mortalité toute causes	64	21	1,02% /an
Mortalité Cardio Vasculaire	53	10	<b>0,49% /an</b>
IDM total (fatal et non fatal)	57	22	1,07% /an
IDM non fatal	32	20	0,97% /an
Insuffisance cardiaque aigue (congestive heart failure)	51 (sur 398)	13	0,63% /an
Amputation	1 (sur 392)	2 (sur 194)	0,10% /an
Évènement vasculaire périphérique	59 (sur 367)	16 (sur 182)	0,88% /an
Rétinopathie	98 (sur 291)	67 (sur 156)	4,29% /an
Détérioration visuelle ou cécité	27 (sur 354)	12 (sur 179)	0,67% /an
Apparition ou aggravation d'une micro-albuminurie	22 (sur 384)	9 (sur 186)	0,48% /an
Insuffisance rénale ou doublement du taux de créatininémie	48 (sur 374)	25 (sur 181)	1,16% /an
<b>PROactive (2005)</b>	Pioglitazone n = 2605	Placebo n = 2633	Suivi de 2,9 ans
	Total Events = 803	Total Events 900	
Mortalité toutes causes	177	186	2,43% /an
Mortalité Cardio Vasculaire	127	136	<b>1,78% /an</b>
IDM non fatal (en incluant IDM silencieux)	119	144	1,88% / an
Revascularisation coronaire	169	193	2,5% /an
Syndrome Coronaire aigu	56	72	0,94% /an
Insuffisance cardiaque aigue	281 (11)	198 (8)	2,59% /an
AVC	86	107	1,40% /an
Evènement vasculaire périphérique (MI)	80	65	0,85% /an
Amputation	26	26	0,34% /an
Apparition ou aggravation d'une micro-albuminurie	555 (sur 2218)	563 (sur 2225)	8,72% /an
Evènement indésirable grave	1204	1275	16,70% /an
H° pour Hypoglycémie	19	11	0,14% /an
Hospitalisation pour déséquilibre diabétique	55 (2)	91 (3)	1,19% /an
Tumeurs (bénignes + malignes)	112	113	0,14% /an
Tumeur maligne	97 (4%)	99 (4%)	1,29% /an

<b>SAVOR-TIMI-53 (2013)</b>	Saxagliptine n = 8280	Placebo n = 8212	Suivi de 109 semaines = 2,1 ans
Objectif primaire : mortalité CV, IDM ou AVC	613 (7,3)	609 (7,2)	1,21% /an
Objectif secondaire : idem ligne sup + hospitalisation pour angor instable, insuffisance cardiaque aigue, revascularisation coronaire	1059 (12,8)	1034 (12,4)	5,99%/an
Mortalité toutes causes	420 (4,9)	378 (4,2)	2,19% /an
Mortalité Cardio Vasculaire	269 (3,2)	260 (2,9)	<b>1,51% /an</b>
Infarctus du myocarde	265 (3,2)	278 (3,4)	1,61% /an
H° pour angor instable	97 (1,2)	81 (1,0)	0,47% /an
H° pour insuffisance cardiaque aigue	289 (3,5)	228 (2,8)	1,32% /an
H° pour revascularisation coronaire	423 (5,2)	459 (5,6)	2,66% /an
AVC ischémique	157 (1,9)	141 (1,7)	0,82% /an
Aggravation de la micro-albuminurie	833 (13,3)	969 (15,9)	5,62% /an
Insuffisance rénale ou doublement du taux de créatininémie	194 (2,2)	178 (2,0)	1,03% /an
Toute hypoglycémie	1264 (15,3)	1104 (13,4)	6,40% /an
Hypoglycémie mineure	1172 (14,2)	1028 (12,5)	5,96% /an
Hypoglycémie majeure	177 (2,1)	140 (1,7)	0,81% /an
H° pour Hypoglycémie	53 (0,6)	43 (0,5)	0,25% /an
Pancréatite aigue	17 (0,2)	9 (0,1)	0,05% /an
Cancer	327 (2,9)	362 (4,4)	2,10% /an
Cancer du pancréas	5	12	0,07% /an
<b>EXAMINE (2013)</b>	Alogliptine n = 2701	Placebo n = 2679	Suivi de 1,5 an
Critère composite d'objectif primaire	305 (11,3)	316 (11,8)	7,86% /an
Critères d'objectif secondaire (idem primaire + hospitalisation pour angor instable, revascularisation coronaire)	344 (12,7)	359 (13,4)	8,93% /an
Mortalité toutes causes	153 (5,7)	173 (6,5)	4,30% /an
Mortalité cardiovasculaire	89 (3,3)	111 (4,1)	<b>2,76% /an</b>
IDM non fatal	187 (6,9)	173 (6,5)	4,30% /an
Angor instable	609 (8,7)	605 (7,8)	15,05% /an
Insuffisance cardiaque	106	89	2,21% /an
AVC non fatal	29 (1,1)	32 (1,2)	0,80% /an
Insuffisance rénale nécessitant une dialyse	24 (0,9)	22 (0,8)	0,55% /an
Evènements indésirables totaux	2160 (80)	2111 (78,8)	52,53% /an
Effets indésirables graves	907 (33,6)	952 (35,5)	23,69% /an
Arrêt prématuré en raison d'effets indésirables (excepté arrêt dû au décès)	270	275	6,84% /an
Toutes hypoglycémies	181 (6,7)	173 (6,5)	4,30% /an

H° pour hypoglycémie	18 (0,7)	16 (0,6)	0,40% /an
Pancréatite aigue	12 (0,4)	8 (0,3)	0,20% /an
Cancer	55 (2,0)	51 (1,9)	1,27% /an
<b>TECOS (2015)</b>	Sitagliptine n = 7332	Placebo n = 7339	Suivi de 3 ans
Critère composite d'objectif primaire	839 (11,4)	851 (11,6)	3,86% /an
Mortalité toutes causes	547 (7,5)	537 (7,3)	2,44% /an
Mortalité cardiovasculaire	311 (4,2)	291 (4,0)	<b>1,32% /an</b>
IDM non fatal	275 (3,8)	286 (3,9)	1,30% /an
IDM fatal et non fatal	300	316	1,44%/an
H° pour angor instable	108 (1,5)	117 (1,6)	0,53% /an
H° pour insuffisance cardiaque	228 (3,1)	229 (3,1)	1,04% /an
AVC non fatal	145 (2,0)	157 (2,1)	0,71% /an
AVC fatal et non fatal	178	183	0,83% /an
AOMI	197 (2,7)	209 (2,9)	0,95% /an
Amputation	60 (0,8)	66 (0,9)	0,30% /an
Rétinopathie	205 (2,8)	158 (2,2)	0,72% /an
Cécité	24 (0,3)	25 (0,3)	0,11% /an
Neuropathie diabétique	303 (4,1)	281 (3,8)	1,28% /an
Micro-albuminurie	552 (7,8)	553 (7,9)	2,51% /an
Insuffisance Rénale	100 (1,4)	111 (1,5)	0,50% /an
Effets indésirables graves	801	776	3,52% /an
Hypoglycémie sévère	160 (2,2)	143 (1,9)	0,65% /an
Hospitalisation pour complication diabétique	233 (3,2)	270 (3,7)	1,23% /an
Pancréatite aigue	23 (0,3)	12 (0,2)	0,05% /an
Tumeurs bénignes, malignes ou aspécifiques	341 (4,7)	371 (5,1)	1,68% /an
Cancers du pancréas	9 (0,1)	14 (0,2)	0,06% /an
<b>ELIXA (2015)</b>	Lixisenatide n = 3034	Placebo n = 3034	Suivi de 2,08 ans
Critère composite d'objectif primaire	406 (13,4)	399 (13,2)	6,32% /an
Mortalité toutes causes	221 (7,0)	223 (7,4)	3,53% /an
Mortalité cardiovasculaire	156 (5,1)	158 (5,2)	<b>2,50% /an</b>
IDM non fatal	270 (8,9)	261 (8,6)	0,04% /an
Angor instable	11 (0,4)	10 (0,3)	0,16% /an
H° pour insuffisance cardiaque	122 (4,0)	127 (4,2)	2,01% /an
AVC	67 (2,2)	60 (2,0)	0,95% /an
Événement indésirable grave	625 (20,6)	669 (22,1)	10,60% /an
EI menant à l'arrêt de l'étude	347 (11,4)	217 (7,2)	3,44% /an
Hypoglycémie	504	462	7,32% /an
Hypoglycémie sévère	14	24	0,38% /an
Pancréatite	5	8	0,13% /an
Tumeurs (bénignes ou malignes)	61 (2,0)	72 (2,4)	1,14% /an
Cancer du pancréas	3	9	0,14% /an

<b>EMPA-REG OUTCOME (2015)</b>	Empagliflozine n = 4687	Placebo n = 2333	Suivi de 3,1 ans
Critère composite d'objectif primaire	490 (10,5)	282 (12,1)	3,90% /an
Critère composite d'objectif secondaire	599 (12,8)	333 (14,3)	4,60% /an
Mortalité toutes causes	269 (5,7)	194 (8,3)	2,68% /an
Mortalité cardiovasculaire	172 (3,7)	137 (5,9)	<b>1,90% /an</b>
IDM fatal ou non fatal (sauf IDM silencieux)	223 (4,8)	126 (5,4)	1,74% /an
IDM non fatal (sauf IDM silencieux)	213 (4,5)	121 (5,2)	1,67% /an
IDM silencieux	38	15	0,21%/an
Revascularisation coronaire	329 (7,0)	186 (8,0)	2,57% /an
H° pour angor instable	133 (2,8)	66 (2,8)	0,91% /an
H° pour insuffisance cardiaque aigüe	126 (2,7)	95 (4,1)	1,31% /an
AVC fatal et non fatal	164 (3,5)	69 (3,0)	0,95% /an
AVC non fatal	150 (3,2)	60 (2,6)	0,83% /an
Insuffisance rénale aigüe	246 (5,2)	155 (6,6)	2,07% /an
Effets indésirables	4230 (90,2)	2139 (91,7)	29,57% /an
Effets Indésirables graves	1789 (38,2)	988 (42,3)	13,66% /an
EI menant à l'arrêt de l'étude	813 (17,3)	453 (19,4)	6,26% /an
Hypoglycémie	1303 (27,8)	650 (27,9)	8,99% /an
H° pour Hypoglycémie grave	63 (1,3)	36 (1,5)	0,50% /an
<b>AleCardio (2013)</b>	Aleglitazar n = 3616	Placebo n = 3610	Suivi de 2 ans (médiane)
Critère composite d'objectif primaire	344 (9,5)	360 (10,0)	4,99% /an
Critère composite d'objectif secondaire (idem + H° angor instable)	441 (12,2)	488 (13,5)	6,76% /an
Mortalité toutes causes	148 (4,1)	138 (3,8)	1,91% /an
Mortalité cardio vasculaire	112 (3,1)	98 (2,7)	<b>1,36% /an</b>
IDM non fatal	212 (5,9)	239 (6,6)	3,31% /an
H° pour angor instable	118 (3,3)	155 (4,3)	2,15% /an
Revascularisation coronaire non programmée	397 (11,0)	498 (13,8)	6,90% /an
H° pour insuffisance cardiaque aigüe	122 (3,4)	100 (2,8)	1,38% /an
AVC non fatal	49 (1,4)	50 (1,4)	0,69% /an
Effets Indésirables graves	170 (4,7)	137 (3,8)	1,90% /an
EI menant à l'arrêt de l'étude	316	240	3,32% /an
<b>LEADER (2016)</b>	Liraglutide n = 4668	Placebo n = 4672	Suivi de 3,8 ans
Critère primaire composite	608 (13,0)	694 (14,9)	3,91% /an
Critère composite secondaire	948 (20,3)	1062 (22,7)	5,98% /an
Mortalité toutes causes	381 (8,2)	447 (9,6)	2,52% /an
Mortalité cardio vasculaire	219 (4,7)	278 (6,0)	<b>1,56% /an</b>
IDM	292 (6,3)	339 (7,3)	1,91% /an
IDM non fatal	281 (6,0)	317 (6,8)	1,79% /an

Angor instable (hospitalisation)	122 (2,6)	124 (2,7)	0,70% /an
H° pour insuffisance cardiaque	218 (4,7)	248 (5,3)	1,40% /an
AVC	173 (3,7)	199 (4,3)	1,12% /an
AVC non fatal	159 (3,4)	177 (3,8)	1,00% /an
Evènements micro vasculaires totaux	355 (7,6)	416 (8,9)	2,34% /an
Rétinopathie	106 (2,3)	92 (2,0)	0,52% /an
Néphropathie	268 (5,7)	337 (7,2)	1,90% /an
Effets indésirables	2909 (62,3)	2839 (60,8)	15,99% /an
Effets indésirables « sérieux »	2320 (40,7)	2354 (50,4)	13,26% /an
Effets indésirables « sévères »	1502 (32,2)	1533 (32,8)	8,63% /an
EI ayant menés à l'arrêt prématuré de l'étude	444 (9,5)	339 (7,3)	2,25% /an
Hypoglycémies	2039 (43,7)	2130 (45,6)	12,00% /an
Hypoglycémies sévères	114	153	0,86% /an
Pancréatites aiguës	18 (0,4)	23 (0,5)	0,13% /an
Tumeurs bénignes et malignes	464	424	2,39% /an
Tumeurs bénignes	168 (3,6)	145 (3,1)	0,82% /an
Cancers	296 (6,3)	279 (6,0)	1,57% /an
Cancer du pancréas	13 (0,3)	5 (0,1)	0,03% /an

AOMI = Artériopathie Oblitérante du Membre Inférieur

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

EI = Effet Indésirable

H° = Hospitalisation

IDM = Infarctus du myocarde

MI = Membre Inférieur

Mortalité CV = Mortalité Cardio Vasculaire

AOMI = Artériopathie Oblitérante du Membre Inférieur

## RÉSUMÉ

Marie BENETEAU

### **Efficacité clinique et sécurité des traitements antidiabétiques oraux : méta-analyse d'essais cliniques randomisés contre placebo**

---

L'objectif principal de notre méta-analyse était d'évaluer l'efficacité des antidiabétiques oraux sur la mortalité totale chez les patients intolérants au glucose et diabétiques de type 2.

Nous avons réalisé une méta-analyse « en parapluie ». Le protocole de recherche a été enregistré sur PROSPERO : n° CRD42016037886. Pour être incluses, les études devaient être randomisées en double insu, comparant des traitements antidiabétiques oraux contre placebo, ayant au moins 1000 patients/année par bras d'étude, ayant pour objectif l'évaluation de la mortalité totale.

Les risques relatifs ont été calculés avec un intervalle de confiance de 95%, en utilisant la méthode statistique Mantel-Haenszel avec une analyse randomisée pour éviter le risque de biais de publication. Un test d'hétérogénéité a été réalisé pour chaque critère.

Quatorze études ont été incluses, ce qui a permis l'analyse de 47 478 patients dans le groupe « expérimental » et 44 860 patients dans le groupe placebo.

Le risque relatif (RR) de mortalité toutes causes confondues était de 0,96 (IC95% 0,87-1,06),  $p = 0,43$ . Le test d'hétérogénéité était significatif ( $p = 0,001$ ). Seules les études EMPAREG-OUTCOME et LEADER ont montré une diminution significative de la mortalité totale, avec des risques relatifs respectifs de 0,69 (IC95% 0,58-0,82) et 0,85 (IC95% 0,75-0,97).

Le risque relatif de mortalité cardio-vasculaire a été calculé à 0,96 (IC95% 0,83-1,10) avec un test d'hétérogénéité significatif ( $p = 0,0002$ ). Seules, les études EMPAREG-OUTCOME (RR = 0,62 (IC95% 0,50-0,78) et LEADER (RR = 0,79 (IC95% 0,66-0,94) ont montré un bénéfice significatif concernant la mortalité cardio-vasculaire.

Les résultats de cette méta-analyse montrent globalement des résultats non significatifs pour les critères de mortalité totale, et des complications macro et micro-vasculaires ainsi que pour les effets indésirables. Il semble nécessaire de réaliser d'autres essais thérapeutiques afin d'évaluer l'efficacité clinique des traitements actuellement sur le marché ou à venir.

---

**Discipline** : Médecine Générale

**Mots-Clés** : méta-analyse, diabète de type 2, intolérance au glucose, traitements antidiabétiques, efficacité clinique, mortalité totale.

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

**Directeur de thèse** : Docteur Rémy BOUSSAGEON

# SERMENT D'HIPPOCRATE



UNIVERSITE 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 !

