



Quelle est l'efficacité de quinze années d'adaptation du mode de vie ou de metformine sur le développement du diabète sucré de type 2 ou de complications microvasculaires ?

Référence

Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:866-75.

Analyse de

Johan Wens, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

L'étude initiale du programme de prévention du diabète (Diabetes Prevention Program, DPP), menée de 1996 à 2001, randomisée et contrôlée, comparait, versus placebo, l'efficacité d'adaptations intensives du mode de vie ou de la prise de metformine à raison de 850 mg 2 fois par jour chez des personnes présentant un risque accru de développer un diabète de type 2. Les adaptations du mode de vie consistaient en un régime alimentaire hypocalorique pauvre en graisses et une activité physique demandant un effort modéré, comme la marche à un bon rythme pendant au moins 150 minutes par semaine. Les critères d'inclusion de cette étude étaient : âge > 25 ans, glycémie à jeun entre 95 et 125 mg/dl, intolérance glucidique (glycémie se situant entre 140 et 199 mg/dl, 2 heures après la prise orale de 75 g de glucose) et BMI > 24 kg/m². Après trois ans, le nombre de nouveaux cas de syndrome métabolique ainsi que le nombre de cas existants avaient diminué. La metformine à raison de 850 mg deux fois par jour a eu la même efficacité, mais dans une moindre mesure, que les adaptations du mode de vie (1-3).

À la fin de l'étude, l'insu a été levé, et tous les participants ont bénéficié, en groupe, d'une intervention portant sur le mode de vie. Parmi les personnes encore en vie à la fin de l'étude initiale, 2776 (88%) ont été invitées à participer à une étude de suivi (appelée DPPOS – Diabetes Prevention Program Outcomes Study) (4) pendant une période de 12 ans (2002-2013). Une fois par trimestre, tous les participants ont bénéficié, en groupe, d'une séance d'information sur les modes d'adaptation du mode de vie. Une fois par an, les personnes du groupe « mode de vie » initial ont en outre bénéficié d'une séance de soutien individuel concernant les mesures à prendre pour adapter le mode de vie, et le groupe « metformine » a continué à recevoir de la metformine, mais cette fois en ouvert. Le critère de jugement primaire était la survenue du diabète de type 2 et la prévalence de maladies microvasculaires, critère de jugement dont les composantes étaient la néphropathie, la neuropathie et la rétinopathie. Les résultats ont été analysés en intention de traiter sur base de la randomisation initiale.

Sur l'ensemble de la période d'étude, d'une durée de 15 ans, l'incidence annuelle moyenne du diabète de type 2 était de 7% dans le groupe placebo, de 5,7% dans le groupe metformine et de 5,2% dans le groupe « mode de vie ». L'incidence cumulative du diabète de type 2 à la fin de la période de suivi était de 62% dans le groupe placebo, de 56% dans le groupe metformine, et de 55% dans le groupe « mode de vie ». Cela signifie qu'il faut conseiller, encourager et suivre régulièrement les adaptations du mode de vie de 14 patients présentant un risque élevé de diabète de type 2 pendant 15 ans pour éviter un nouveau cas de diabète ; il faut traiter 16 patients avec de la metformine pour arriver au même résultat. Versus groupe placebo, l'incidence du diabète de type 2 était plus faible de 27% (HR de 0,73 avec IC à 95% de 0,65 à 0,83 ; $p < 0,0001$) dans le groupe « mode de vie » et plus faible de 18% (HR de 0,82 avec IC à 95% de 0,72 à 0,93 ; $p < 0,001$) dans le groupe metformine. Les différences entre les groupes ont toutefois diminué au fil du temps (à titre de comparaison, à la fin de l'étude DPP, après 3 ans, une diminution de 58% dans le groupe « mode de vie » et de 31% dans le groupe metformine avaient été observées). La réduction de la différence au fil du temps s'explique principalement par une diminution progressive du taux d'incidence dans le groupe metformine et dans le groupe placebo vers 5%/an (effet le plus important au début de l'intervention), taux d'incidence enregistré et resté relativement constant dans le groupe « mode de vie ». Cette constatation pourrait étayer la plus-value des interventions portant sur le mode de vie.

Il y n'avait pas de différence statistiquement significative entre les différents groupes de traitement quant à la prévalence du critère de jugement composite pour les complications microvasculaires. Un manque de puissance ou un suivi insuffisamment long pourraient expliquer cette observation. Chez les femmes (n = 1887), moins de complications microvasculaires ont cependant été observées, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe « mode de vie » (8,7% avec IC à 95% de 7,4 à 10,2) que dans le groupe placebo (11% avec IC à 95% de 9,6 à 12,6), soit une diminution de 21% (p = 0,03), ainsi que dans le groupe metformine (11,2% avec IC à 95% de 9,7 à 12,9), soit une diminution de 22% (p = 0,02). Ceci demande une recherche plus approfondie. Le fait qu'on observe 28% de complications microvasculaires en moins chez les participants qui n'avaient pas développé de diabète de type 2 que chez ceux qui en avaient développé un (RR de 0,72 avec IC à 95% de 0,63 à 0,83 ; p < 0,0001) vient étayer l'importance de la prévention du diabète.

Conclusion

Cette étude de suivi menée en ouvert au décours d'une étude clinique randomisée nous permet de conclure que tant les adaptations du mode de vie qu'un traitement par metformine font diminuer de manière significative l'apparition d'un diabète sucré de type 2 sur 15 ans chez les personnes présentant un risque élevé d'en développer un. Les résultats de l'étude de suivi suggèrent une plus-value des interventions à long terme sur le mode de vie pour la prévention du diabète de type 2. Chez les femmes, une diminution statistiquement significative des complications microvasculaires a également été observée avec les interventions sur le mode de vie.

Références

1. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
2. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-9.
3. Wens J. Efficacité de la metformine et des interventions concernant le style de vie sur le “ syndrome métabolique ”. *MinervaF* 2006;5(3):38-41.
4. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:866-75.