

Mots clés :

Diabète
Mode de vie
Metformine
Prévention

Prévention du diabète : mode de vie, metformine ?

La prévention du diabète de type 2 (DT2) est une préoccupation majeure actuellement. Les actions sur le mode de vie (alimentation et activité physique) chez les sujets à risque ont prouvé leur efficacité¹. La metformine, traitement oral de référence dans le DT2 avéré², apporte-t-elle quelque chose aux patients qui ne sont pas (encore) diabétiques, mais ont une glycémie à jeun comprise entre la « normale » de 1 g/l et le seuil diagnostique actuellement retenu de 1,26 g/l ? Pour ces patients, le « risque de diabète » est d'autant plus important lorsque sont associés surpoids, antécédents familiaux, sédentarité, HTA, dyslipidémies, autres maladies vasculaires définissant pour certains le syndrome métabolique... Peut-on alors retarder ou éviter l'apparition du diabète et réduire les autres risques ? Un essai randomisé américain^{3,4}, une méta-analyse⁵ apportent des éléments sur l'efficacité des actions sur le mode de vie et de la metformine.

Le Diabetes Prevention Program

Cet essai randomisé³ a inclus durant 3 ans 3 234 patients (âge moyen 51 ans) non diabétiques, mais à glycémies élevées (0,95 à 1,25 g/l à jeun, 1,40 à 1,99 après charge glucosée) et surcharge pondérale (IMC moyen : 34). 3 groupes ont été constitués : (G1) conseils standards + placebo, (G2) conseils standards + metformine, 2x850 mg/ jour, (G3) programme intensif pour le style de vie (objectifs : $\geq 7\%$ de perte de poids et activité physique ≥ 150 minutes par semaine).

L'incidence du diabète était significativement moindre dans les groupes intervention, avec respectivement pour 100 personnes-années 11 cas nouveaux (G1), 7,8 (G2 : -31%) et 4,8 (G3 : -58%). Pour prévenir 1 cas de diabète durant les 3 ans, il fallait traiter 6,9 personnes dans le groupe 3, 13,9 dans le groupe 2 (nombre nécessaire à traiter, ou NNT).

De même pour la survenue d'un syndrome métabolique (SM) : les facteurs de risque définissant le SM étaient présents au début de l'essai chez 1711 (53%) participants. Dans ce sous-groupe, en fin d'essai, G2 et G3 amélioraient légèrement le cholestérol, l'IMC et la glycémie à jeun, mais seul G3 améliorait également la prévalence de l'HTA et les triglycérides. Chez les autres participants, l'incidence du SM était respectivement de 51% (G1), 45% (G2 : -17% ; $p=0,03$) et 34% (G3 : -41% ; $p < 0,001$). Le bénéfice dans G3 portait sur tous

les composants du SM hormis le HDL, et dans G2 uniquement sur l'IMC et la glycémie à jeun.

La méta-analyse

4750 patients de 31 essais randomisés réalisés entre 1966 et 2006 ont été inclus (8267 années-patients)⁴. Les essais comparaient metformine vs placebo chez des patients non diabétiques mais avec surcharge pondérale, dyslipidémie, résistance à l'insuline, sédentarité, HTA, athérosclérose, antécédents familiaux de diabète.

Au total, la metformine était associée à une réduction du risque de diabète de 40% (OR 0,6 ; 0,5-0,8) avec une réduction absolue du risque de 6% (4-8) durant les 2 années du suivi des essais. Il y avait réduction de l'IMC (-5,3% ; 4-6,7), de la glycémie (-4,5% ; 3-6), de l'insulinémie (-14,4% ; 8,9-19,9), de la résistance à l'insuline (-22,6% ; 18-27,3), des triglycérides (-5,3% ; 0,03-10,5), du LDL-C (-5,6% ; 3-8,3), et augmentation du HDL (+5% ; 1,6-8,3).

Le principal problème de cette méta-analyse est l'absence de données sur le type de conseils concernant le mode de vie dans la plupart des essais.

2 essais comparant metformine vs modifications intensives du mode de vie montraient l'efficacité significativement supérieure de ces dernières ; 1 autre essai comparant metformine, actions intensives sur le mode de vie et leur association montrait un bénéfice plus marqué avec l'association.

Que conclure pour notre pratique ?

La principale limite de ces données est qu'elles portent sur des critères intermédiaires, et non sur la morbidité et mortalité à long terme. L'hypothèse est intéressante, mais demande des essais complémentaires.

Les changements de mode de vie restent fondamentaux en première intention, comme le montre particulièrement l'essai de prévention de 2002. Une éducation thérapeutique structurée semble indispensable à leur efficacité.

L'association avec la metformine pourrait aider au moins dans les cas où les facteurs de risque sont les plus élevés, notamment lorsqu'ils se trouvent associés dans le « syndrome métabolique ».

Le mécanisme d'action de la metformine n'est que partiellement connu, notamment pour ce qui est des effets sur l'insulino-résistance (dépendent-ils ou non des effets sur le poids ?). Rappelons cependant que la metformine n'a pas d'AMM en France chez ces patients « à risque de diabète ».

Références

- 1- Collectif. Prévention primaire du DT2 par le sport et un régime alimentaire. *Bibliomed*. 2001; 231.
- 2- Collectif. Metformine : antidiabétique oral de référence. *Bibliomed*. 2008; 500.
- 3- Knowler C et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *Diabetes Prevention Program Research Group. N Eng J Med*. 2002; 346:393-403.
- 4 - Orchard TJ 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.
- 5- Salpeter SR. Meta-analysis: Metformin Treatment in Persons at Risk for Diabetes Mellitus. *Am J Med*. 2008; 121: 149-57.