

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

N° 080

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques

par

Sarra SMATI-GRANGEON

née le 22 août 1986 à Sétif

Présentée et soutenue publiquement le 2 mars 2016

**Impact des statines sur le risque de diabète de type 2 chez des
sujets pré-diabétiques : résultats de l'étude prospective IT-DIAB.**

Présidente : Madame le Professeur Pascale JOLLIET

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Bertrand CARIOU

Remerciements

A Madame le Professeur Pascale Jolliet, c'est pour moi un grand honneur que vous ayez accepté de présider ce jury. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Bertrand Cariou, travailler auprès de toi est une grande chance dont je suis bien consciente. Ta rigueur, ta passion et ton enthousiasme m'ont accompagnée durant tout mon internat et j'espère bien après. Je te remercie infiniment de ta confiance.

A Madame le Dr Lucy Chaillous, merci de m'avoir fait grandir au sein de ce service. Ta patience sans limite est un modèle pour moi, ta participation à ce jury était pour moi une évidence et je te remercie de l'avoir acceptée.

A Monsieur le Professeur Michel Krempf, je vous remercie de m'avoir poussée dès mon premier semestre à élargir mes horizons. Vous avez trouvé les mots justes pour me donner l'envie d'entreprendre des projets ambitieux. Je vous remercie de votre confiance.

A Monsieur le Professeur Samy Hadjadj, c'est pour moi un grand honneur que vous participiez à ce jury. Apprendre auprès de vous lors des cours de DES était une vraie chance. Vous nous avez poussés à exacerber notre esprit critique, ce qui permet d'éveiller la curiosité scientifique. Soyez assuré de ma reconnaissance.

Aux personnes qui ont contribué à ce travail ; à Matthieu Hanf, merci de votre aide précieuse pour les analyses statistiques et pour l'éclairage que vous avez apporté. A Matthieu Pichelin, merci de ton aide et de t'être rendu si disponible chaque fois que j'en ai eu besoin. Merci à l'équipe du CIC Endocrinologie-Nutrition.

A mes chefs, Delphine tu es bien plus que ma chef, mon ange gardien je pense, toujours là au bon moment, mon admiration pour toi est sans limite. A Isabelle qui a assisté à mes débuts et m'a guidée avec une grande patience et une extrême gentillesse vers la réflexion et la rigueur nécessaires à cette discipline ! A Maëlle, un autre modèle pour moi, tu m'impressionnes tellement par ta connaissance et par ton envie de transmettre, merci d'être là et de partager tant de choses avec moi (et pas qu'au boulot !). A mes dernières CCA, Ester et Anne-Laure, merci mille fois pour vos

encouragements, votre réconfort et pour les bons moments passés à discuter ensemble !
Merci à tous ceux qui ont participé à ma formation, Marie, Pascale, Agnès, Amélie, Ingrid, le Pr Rodien, et tant d'autres. A mes copines infirmières, mes « mamans » du boulot, Véro, Valérie, Cathia et à toute l'équipe, merci de m'avoir si bien accueillie.

A mes co-internes, devenus mes amis, Céline, Barbara, Antoine, Julien, Audrey, Jessie, Sophie, Maÿlis, Maxime, le petit chemin professionnel que nous avons parcouru ensemble nous a permis bien plus. L'internat auprès de vous a été un réel plaisir, il me restera tant de bons souvenirs. J'espère bien continuer un bout de chemin avec vous, le plus long possible malgré la distance que ce soit en Vendée, dans l'Anjou ou à l'autre bout de la terre !

A mes copains de toujours, Chachou (merci pour la relecture pointilleuse de la thèse) Noémie, Cécile (19 ans déjà...), Mai-Anh, Laure, Nanouille, Mickael, Clément, Greg. Je n'ai pas les mots assez forts pour vous dire à quel point vous comptez pour moi !

A mes parents, merci pour tout, votre soutien sans faille, votre discrétion dans les choix de vie que je fais, vous m'avez toujours poussée à aller au bout des choses et je vous en remercie. A ma sœur, Lidia, avec toi c'est un éternel retour en enfance qui me fait du bien, merci pour ta spontanéité, ton franc parler et ton sacré caractère ! A Badre, merci pour ta gentillesse et ton attention. A mes grands-parents, merci de votre soutien et de vos attentions particulières. A ma belle famille, merci de votre accueil et de votre soutien.

Enfin, à toi Manu, merci pour la vie que je vis grâce à toi, ton soutien et ton amour me portent au quotidien. A Juliette et Thomas, les nouveaux arrivés dans notre vie, vous apportez un nouvel aspect à tout ça, un bonheur que j'apprécie tous les jours encore plus.

Liste des abréviations

ADA	<i>Association Diabetes Association</i>
CIC	Centre d'investigation clinique
DS	Déviation standard
DT2	Diabète de type 2
GAJ	Glycémie à jeun
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDL-c	<i>High-density lipoprotein cholesterol</i>
HGPO	Hyperglycémie provoquée orale
HMG-CoA réductase	Hydroxy 3-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase
HOMA	<i>Homeostasis model assessment of insulin resistance</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
LDL-c	<i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCSK9	<i>Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>
QUICKI	<i>Quantitative insulin sensitivity check index</i>
SRG	Score de risque génétique

Table des matières

Remerciements	2
Liste des abréviations	4
1 Figures et tableaux	7
2 Introduction	8
2.1 Le pré-diabète.	8
2.1.1 Définitions.....	8
2.1.2 Epidémiologie.....	9
2.1.3 Progression du pré-diabète vers le diabète de type 2.	10
2.1.4 Prévention de la bascule du pré-diabète vers le diabète de type 2.....	11
2.1.5 Physiopathologie du pré-diabète.....	12
2.1.6 Limites du dépistage du pré-diabète.....	13
2.2 Les statines	14
2.2.1 Efficacité des statines.	14
2.2.2 Un lien entre statines et apparition du diabète ?	14
2.2.3 Statines et équilibre glycémique des patients diabétiques.....	18
2.2.4 Recommandations actuelles quant à la prescription des statines.....	19
2.2.5 Les hypothèses physiopathologiques.	19
2.2.6 LDL-cholestérol et risque de diabète.	21
2.3 Objectifs de l'étude.	22
3 Matériels et méthodes	23
3.1 Population	23
3.1.1 Critères d'inclusion.....	23
3.1.2 Critères d'exclusion.....	24
3.2 Déroulement de l'étude.	25
3.2.1 Description des paramètres d'évaluation.....	25
3.2.2 Description des méthodes d'analyse.....	25

3.2.3	Calendrier de l'étude.....	26
3.2.4	Règles d'arrêt de la participation d'une personne.	26
3.3	Critères de jugement.....	27
3.3.1	Critère de jugement principal.....	27
3.3.2	Critères de jugement secondaires.....	27
3.4	Statistiques.....	27
4	Résultats.....	29
4.1	Description de la population à l'inclusion.	29
4.2	Apparition du DT2 selon la prise ou non de statines.....	31
4.2.1	Résultats après 2 ans de suivi.....	31
4.2.2	Résultats à la date des dernières nouvelles.	31
4.3	Apparition du DT2 selon la dose de statines.....	33
4.4	Suivi de la cohorte.....	33
4.5	Caractéristiques des patients traités par statines ayant basculé dans le DT2.	34
4.6	Apparition du DT2 selon le critère HbA1c \geq 6,5 %.	36
4.7	Réversion du pré-diabète vers la normoglycémie.	37
4.8	Apparition du DT2 selon le taux de LDL-c chez les patients ne prenant pas de statines.....	37
5	Discussion.....	39
6	Conclusion.....	44
7	Bibliographie.....	45
8	Annexes.....	49

1 Figures et tableaux

Figure 1 Prévalence du pré-diabète en 2010 et sa projection en 2030, d'après Tabak et al. (4).....	10
Figure 2 Perturbations du métabolisme glucidique avant le diagnostic de diabète, d'après Tabak et al. (16).	13
Figure 3 Suivi des patients durant l'étude.	34
Figure 4 Apparition du DT2 selon le taux de LDL-c chez les patients ne prenant pas de statines.....	38
Tableau I Définitions du diabète et du pré-diabète selon l'ADA.	9
Tableau II Principaux essais randomisés, liens entre statines et incidence du DT2, d'après Goldstein et al. (27).	17
Tableau III Mécanismes évoqués pour le rôle diabétogène des statines d'après Goldstein et al. (27).....	20
Tableau IV Caractéristiques des patients à l'inclusion.	30
Tableau V Répartition des molécules de statines dans la cohorte.	31
Tableau VI Analyse univariée et multivariée des facteurs pouvant influencer l'apparition du DT2.....	32
Tableau VII Bascule dans le DT2 selon la dose de statines.	33
Tableau VIII Caractéristiques à V0 des patients traités par statines ayant basculé dans le DT2.....	35
Tableau IX Impact des statines sur l'apparition du DT2 en utilisant le critère HbA1c \geq 6,5 %.	36
Tableau X Impact du LDL-c sur l'apparition du DT2 chez les sujets non traités par statines.....	38

2 Introduction

Le diabète est actuellement reconnu comme une réelle épidémie. Celle-ci concerne les pays les plus riches mais également les pays émergents. La maladie touche aujourd'hui 382 millions de personnes (1). Aux Etats-Unis, l'incidence a augmenté de 61 % entre 1990 et 2001. Les projections jusqu'en 2035 de la Fédération Internationale du Diabète prédisent une poursuite de l'augmentation de l'incidence du diabète pour atteindre 592 millions de personnes dans le monde. En France, en 2013, la population comprenait 4,7 % de personnes traitées pour le diabète soit plus de 3 millions de diabétiques (2). Cette épidémie est liée aux modifications des modes de vie menant à la sédentarité, au surpoids et à l'obésité. Le diabète de type 2 (DT2) résulte à la fois de l'augmentation de l'insulino-résistance et de la dysfonction de la cellule bêta pancréatique.

Les statines sont des traitements hypolipémiants ayant fait la preuve de leur efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Plusieurs méta-analyses regroupant des essais randomisés sur les statines ont montré l'existence d'une association modeste mais significative entre la prise de statines et un risque accru de DT2 d'environ 10 à 12 %. Ce risque semble limité aux patients à risque de DT2.

2.1 Le pré-diabète.

Les perturbations métaboliques précèdent le diagnostic de DT2 de plusieurs années, notamment la perturbation de la glycémie à jeun et de la tolérance au glucose. Le risque cardiovasculaire existe dès le stade de pré-diabète mais devient bien plus important au stade de diabète.

2.1.1 Définitions.

Le pré-diabète correspond à une glycémie plus élevée que la normale mais ne permettant pas encore d'affirmer le diagnostic de diabète. L'Organisation mondiale de la santé définit le pré-diabète par la présence d'une hyperglycémie modérée à jeun ou d'une intolérance au glucose ou par l'association des deux. Les définitions évoluent avec

le temps et selon les sociétés savantes. L'hyperglycémie modérée à jeun est définie par une glycémie à jeun $\geq 1,10$ g/l et $< 1,26$ g/l. L'intolérance au glucose est définie par une glycémie 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose $\geq 1,40$ g/l et < 2 g/l.

L'*American Diabetes Association* (ADA) utilise ces définitions mais avec un seuil de 1 g/l pour l'hyperglycémie modérée à jeun et introduit également l'hémoglobine glyquée (HbA1c) entre 5,7 et 6,4 % comme critère de pré-diabète (3) (Tableau I).

	Pré-diabète	Diabète
Glycémie à jeun	1 à 1,25 g/l	$\geq 1,26$ g/l
Ou glycémie 2h après HGPO 75 g de glucose	1,4 à 1,99 g/l	≥ 2 g/l
Ou HbA1c	5,7 à 6,4 %	$\geq 6,5$ %
Ou		1 glycémie ≥ 2 g/l quel que soit le moment de la journée chez les patients avec les symptômes classiques de l'hyperglycémie

Tableau I Définitions du diabète et du pré-diabète selon l'ADA.

HGPO : hyperglycémie orale provoquée à jeun.

2.1.2 Epidémiologie.

La prévalence du pré-diabète est mal connue, la Figure 1 montre les prévisions mondiales pour 2030 concernant la prévalence de l'hyperglycémie modérée à jeun à travers le monde. Elle devrait augmenter pour atteindre 472 millions de patients en 2030.

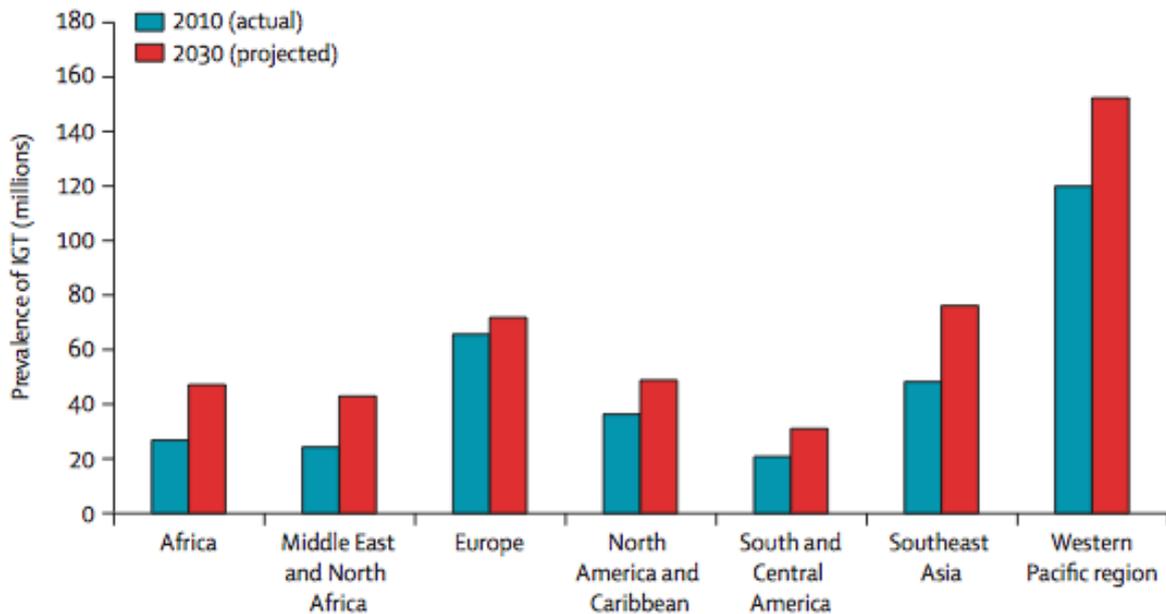


Figure 1 Prévalence du pré-diabète en 2010 et sa projection en 2030, d'après Tabak et al. (4).

Ces chiffres sont fournis par les fédérations internationales de diabète parmi les personnes âgées de 20 à 79 ans.

2.1.3 Progression du pré-diabète vers le diabète de type 2.

Environ 5 à 10 % des patients atteints de pré-diabète basculent dans le DT2 chaque année. L'incidence du DT2 est plus élevée chez les patients porteurs à la fois d'hyperglycémie modérée à jeun et d'intolérance au glucose (15 à 19 %) comparée aux patients porteurs d'hyperglycémie modérée à jeun isolée (4 à 6 %) ou d'intolérance au glucose isolée (6 à 9 %) (5).

Certains facteurs de risque tels que le surpoids et l'âge précipitent plus rapidement la bascule vers le DT2. L'intolérance au glucose et à moindre mesure l'hyperglycémie modérée à jeun sont associées à un risque légèrement augmenté de maladies et mortalité cardiovasculaires avec un *hazard ratio* entre 1,1 et 1,4 selon les études et ce indépendamment des facteurs tels que l'obésité, la pression artérielle, le taux de LDL-c et les triglycérides (6,7).

2.1.4 Prévention de la bascule du pré-diabète vers le diabète de type 2.

Le traitement de choix pour la prévention du DT2 est l'amélioration de l'hygiène de vie en visant une perte de poids modérée (entre 5 et 10 % du poids habituel) et une activité physique régulière (30 minutes par jour).

Plusieurs études ont montré qu'il était possible de prévenir la progression de ces troubles du métabolisme glucidique vers le DT2. Cependant ces études n'étaient pas assez puissantes pour montrer une réduction des complications micro et macro-vasculaires. L'une des 2 études majeures (*Finnish Diabetes Study*) est une étude longitudinale portant sur 522 patients pendant un suivi moyen de 3,2 ans. Les patients présentant une intolérance au glucose étaient randomisés dans un groupe contrôle (quelques conseils d'hygiène de vie) ou dans un groupe suivi de manière intensive (coaching, baisse de 30 % de l'apport calorique journalier et exercice physique modéré > 150 minutes par semaine). A la fin de l'étude, le risque d'évolution vers le DT2 était significativement réduit de 58% dans le groupe suivi intensif par rapport au groupe contrôle. Ce bénéfice se maintenait après la fin de l'étude chez les patients ayant initialement bénéficié d'un suivi intensif (8). La 2^{ème} étude (*Diabetes Prevention Program*) comptait 3 234 patients présentant une intolérance au glucose à l'inclusion. Les patients étaient répartis dans 3 groupes, groupe contrôle, groupe modifications du style de vie (réduction de l'apport calorique et exercice physique), et groupe traité par metformine (850 mg 2 fois par jour). Après un suivi de 2 ans, on notait une réduction de 58 % de l'incidence du DT2 dans le groupe modifications du style de vie versus (vs) le groupe contrôle (9).

Concernant les interventions médicamenteuses, les effets sur la prévention du DT2 sont moindres que l'application des règles hygiéno-diététiques. Le premier médicament ayant montré son efficacité est la metformine avec l'avantage d'avoir un faible coût et une tolérance acceptable. L'étude *Diabetes Prevention Program*, citée plus haut, a montré que l'application des règles hygiéno-diététiques avec un suivi intensif réduisait l'incidence du DT2 de 58 % tandis que la prise de metformine diminuait l'incidence de 31 % en comparaison avec un groupe placebo (9).

L'acarbose (inhibiteur de l'alpha glucosidase réduisant l'absorption intestinale du glucose) et la rosiglitazone (agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPAR-gamma,

réduisant l'insulino-résistance) sont également efficaces dans cette indication mais avec une moins bonne tolérance (digestive pour l'acarbose, et risque d'insuffisance cardiaque pour la rosiglitazone) (10–13). L'efficacité des glitazones a été confirmée pour la pioglitazone (14) mais ces molécules ne sont plus disponibles en France.

L'*American Diabetes Association* recommande l'application des règles hygiéno-diététiques pour tous les patients ayant une hyperglycémie modérée à jeun ou une intolérance au glucose et l'introduction de metformine 850 mg deux fois par jour pour les patients ayant ces anomalies glycémiques et un facteur de risque supplémentaire de DT2 (âge > 60 ans, IMC \geq 35 kg/m², antécédent familial au 1^{er} degré de diabète, élévation des triglycérides, HDL cholestérol bas, hypertension artérielle, HbA1c > 6 %).

2.1.5 Physiopathologie du pré-diabète.

On peut parler de réel continuum entre le pré-diabète et le DT2, les perturbations du métabolisme glucidique surviennent plusieurs années avant le diagnostic de diabète (*Figure 2*). Les patients pré-diabétiques présentent initialement une résistance progressive du foie et des tissus périphériques à l'action de l'insuline. Dans un premier temps, en contrepartie, le pancréas surproduit l'insuline afin de normaliser la glycémie. Il apparaît, en parallèle, un défaut d'insulino-sécrétion par perte de la masse cellulaire β pancréatique dès le stade de pré-diabète. Le pancréas à terme, n'est plus capable de compenser l'insulino-résistance, conduisant à l'apparition d'un diabète.

Les mécanismes physiopathologiques de l'hyperglycémie modérée à jeun et de l'intolérance au glucose sont différents. L'hyperglycémie modérée à jeun est liée à une insulino-résistance prédominant au niveau hépatique tandis qu'elle prédomine au niveau musculaire pour l'intolérance au glucose (15). Dans les formes combinées (hyperglycémie modérée à jeun et intolérance au glucose) il existe à la fois une insulino-résistance hépatique et musculaire. Les profils d'insulino-sécrétion diffèrent également, la réponse insulinique à une charge de glucose est altérée dans les 30 premières minutes pour l'hyperglycémie modérée à jeun puis se normalise après 1 heure, tandis qu'elle s'aggrave passé ce délai pour l'intolérance au glucose.

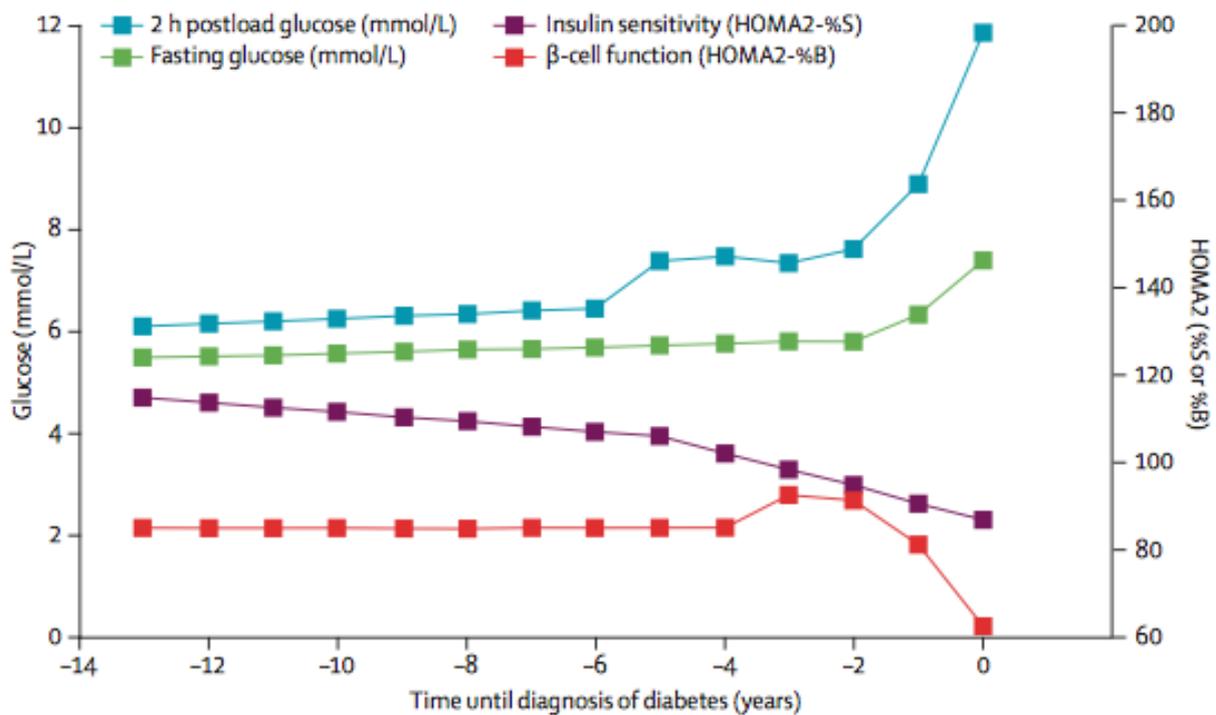


Figure 2 Perturbations du métabolisme glucidique avant le diagnostic de diabète, d'après Tabak et al. (16).

Ces données proviennent des résultats de l'étude British Whitehall II study sur 505 patients diabétiques. Le temps 0 correspond au diagnostic de diabète. Les courbes indiquent l'évolution de la glycémie à jeun (en vert), la glycémie mesurée 2h après charge de glucose (en bleu), l'insulino-sensibilité (en violet) et la fonction β cellulaire (en rouge) durant les années précédant le diabète.

2.1.6 Limites du dépistage du pré-diabète.

Le dépistage du pré-diabète peut être limité par la nécessité de réaliser un bilan sanguin chez des patients a priori en bonne santé. Lindström *et al.* ont développé un score de risque de diabète permettant de prédire la survenue du diabète sans test sanguin (17). Les critères retenus étaient l'âge, l'IMC, le tour de taille, une notion de glycémie élevée dans les antécédents ou de prise de traitement anti-hypertenseur, l'activité physique et la consommation quotidienne de fruits, de légumes (Annexe 1 et Annexe 2). Le score de risque varie de 0 à 20, un score > 13 prédit un risque de développer un DT2 à 10 ans de 32,7 %.

2.2 Les statines

Les statines sont des inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-Coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase). Cette enzyme joue un rôle clé dans la synthèse endogène du cholestérol notamment intra-hépatique. La diminution de la synthèse de cholestérol au niveau intra-cellulaire entraîne une surexpression du gène du récepteur au LDL-c par levée du rétrocontrôle négatif. L'augmentation du nombre de récepteurs au LDL-c augmente la captation du LDL-c circulant par les cellules et diminue par conséquent son taux plasmatique. Ces molécules ont fait la preuve de leur efficacité sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

2.2.1 Efficacité des statines.

Il existe de nombreuses études ayant montré l'efficacité des statines sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires. Une méta-analyse issue de 27 essais randomisés contre placebo, incluant 143 537 patients a démontré qu'une baisse de LDL-c de 0.39 g/L (1 mmol/l) traités par statines s'accompagnait d'une réduction des événements cardiovasculaires d'environ 20%, quels que soient l'âge, le sexe, le niveau basal de LDL-c à l'inclusion ou les antécédents de maladies cardiovasculaires (18).

2.2.2 Un lien entre statines et apparition du diabète ?

En 2008, l'étude JUPITER (*Justification of the Use of Statins in Prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) montrait une augmentation de l'incidence du DT2 (déclaré par les praticiens) chez les patients traités par rosuvastatine par rapport à ceux qui recevaient un placebo (19). L'étude comparait la rosuvastatine 20 mg versus placebo en prévention primaire chez une population comprenant 17 802 sujets avec un âge moyen de 66 ans et un taux de LDL-c normal à l'inclusion (1,08 g/l), sur une durée moyenne de suivi de 1,9 ans. Parmi les patients ne présentant pas de facteur de risque majeur de diabète, le *hazard ratio* pour l'apparition de DT2 était de 0,99 [IC 95 % 0,45 à 2,21], pour la diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire le *hazard ratio* était de 0,48 [0,33 à 0,68] en faveur du groupe rosuvastatine. Parmi les patients ayant au moins un facteur de risque majeur de diabète, le *hazard ratio* était de 1,28 [1,07 à 1,54] pour l'apparition de DT2 tandis que le *hazard ratio* pour la diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire était de 0,61 [0,47 à 0,79] pour le groupe rosuvastatine.

La méta-analyse de Sattar *et al.* a étudié 13 essais randomisés comparant les statines à un placebo chez 91 140 patients indemnes de diabète en début d'étude. La durée moyenne de traitement était de 4 ans, il y a eu 2226 cas de diabète dans le groupe statines versus 2052 dans le groupe placebo, soit une différence de 174 cas et un *odds ratio* de 1,09 [1,02 à 1,17] (20).

La méta-analyse de Preiss *et al.* étudiait l'association du diabète avec une forte dose de statines (80 mg d'atorvastatine ou de simvastatine) versus une dose modérée de statines (10 ou 20 mg d'atorvastatine, 40 mg de pravastatine, 20 ou 40 mg de simvastatine). Cette méta-analyse concernait 5 essais randomisés avec 32 752 patients indemnes de diabète en début d'étude. Dans le groupe forte dose de statines, 8,8 % (1449) des patients ont déclaré un DT2 versus 8 % (1300) dans le groupe dose modérée soit un *odds ratio* de 1,12 [1,04 à 1,22] (21).

L'équipe de Waters *et al.* a étudié (en prévention secondaire) le traitement intensif par statines (80 mg d'atorvastatine) versus dose modérée (10 mg d'atorvastatine, 20 ou 40 mg de simvastatine) chez des patients classés selon les facteurs de risque de DT2 suivants : glycémie à jeun > 1 g/l, triglycérides à jeun > 1,5 g/l, IMC > 30 kg/m² et antécédent d'HTA. Parmi les patients qui avaient 0 ou 1 facteur de risque, 3,2 % des patients sous dose forte de statines ont développé un diabète versus 3,4 % dans le groupe traité par statines à dose modérée soit un *hazard ratio* à 0,97 [0,77 à 1,22]. Parmi les patients ayant 2 à 4 facteurs de risque de DT2, 14,3 % ont développé un DT2 sous forte dose de statines versus 11,9 % dans le groupe dose modérée soit un *hazard ratio* de 1,24 [1,08 à 1,42] (22).

Parmi ces études, il ne ressort pas de différence entre les différentes statines concernant l'incidence de DT2, en revanche il semble donc exister un dose-effet.

Le risque de diabète chez les patients traités par statines semble plus important chez les sujets âgés. L'étude PROSPER (*PROspective Study of Pravastatine in the Elderly at Risk*) réalisée sur 5 804 patients avec un suivi de 3,2 ans étudiait l'intérêt de 40 mg par jour de pravastatine versus placebo en prévention primaire et secondaire chez des sujets âgés (76 ans en moyenne). La survenue de nouveaux cas de diabète était augmentée de 30 % dans le groupe pravastatine (données non publiées dans l'étude originale) (20,23) .

Cependant, une récente étude rétrospective a montré une association statines et diabète chez des sujets considérés en bonne santé (20). Le suivi était réalisé d'octobre 2005 à mars 2012. Sur la base de 25 970 patients considérés comme sains (absence de maladies chroniques telles que l'insuffisance rénale, les cardiopathies, les cancers, etc.), 3351 sujets traités par statines et 3351 sujets ne prenant pas de statines ont été sélectionnés (analyse par score de propension). L'âge moyen était de 53 ans. Dans le groupe statines, le risque de développer un DT2 était plus important avec un OR 1,87 [1,67 à 2,01], il y avait plus de diabètes compliqués avec un OR 2,50 [1,88 à 3,32] et il y avait plus de patients en surpoids ou obèses avec un OR 1,14 [1,04 à 1,25].

Différents essais sur les statines et l'incidence du DT2 sont résumés dans le Tableau II, cette liste n'est pas exhaustive.

	Type de l'étude	Intervention	Durée moyenne (ans)	Pas de DT2 en baseline/ population totale	Diagnostic du DT2	Age moyen	% de réduction du LDL-c & LDL-c obtenu	Groupe contrôle : randomisés/ nouveaux DT2	Groupe statines : randomisés/ nouveaux DT2	Différence de % de nouveaux DT2 dans le groupe statines vs contrôle
WOSCOPS (24)	Double aveugle, randomisée, prévention primaire	Pravastatine 40 mg/j vs placebo	4,8	5 974/ 6 595	2 GAJ $\geq 1,26$ g/l, traitement	55	25 % 1,40 g/l	2 975/ 93	2 999/ 75	-20% p=0,042
LIPID (25)	Double aveugle, randomisée, prévention secondaire	Pravastatine 40 mg/j vs placebo	6,0	6 997/ 9 014	GAJ $\geq 1,26$ g/l, traitement	62	25 % 1,10 g/l	3 501/ 138	3 496/ 126	-9% NS
PROSPER (23)	Double aveugle, randomisée, prévention secondaire et haut risque	Pravastatine 40 mg/j vs placebo	3,2	5 023/ 5 804	GAJ $\geq 1,26$ g/l, traitement	76	30 % 1,10 g/l	2 513/ 127	2 510/ 165	30 % (OR 1,32 IC 95% 1,03-1,69)
JUPITER (19)	Double aveugle, randomisée, prévention primaire	Rosuvastatine 20 mg/j vs placebo	1,9	17 802/ 17 802	Diabète déclaré par le médecin	66	50 % 0,55 g/l	8 901/ 216	8 901/ 270	25 % p=0,01
JUPTIER (hommes) (26)	<i>Post-hoc</i>	Rosuvastatine 20 mg/j vs placebo	1,9	11 001/ 11 001	Diabète déclaré par le médecin	63	50 % 0,55 g/l	5 526/ 145	5 475/ 162	13% p=0,29
JUPITER (femmes) (26)	<i>Post-hoc</i>	Rosuvastatine 20 mg/j vs placebo	1,9	6 801/ 6 801	Diabète déclaré par le médecin	68	50 % 0,55 g/l	3 375/ 71	3 426/ 108	50% p=0,008
Dose intensive de statines vs dose modérée (21)	Méta-analyse, prévention primaire	Atorvastatine, simvastatine, pravastatine	4,9	32 752/ 39 612	Diabète déclaré par le médecin, traitement, GAJ $\geq 1,26$ g/l	62	17 % de réduction supplémentaire dans le groupe intensif	16 344/ 1 300 (groupe dose modérée)	16 408/ 1 449 (groupe dose intensive)	12% OR 1,12 (IC 95% 1,04-1,22)
Treize essais randomisés statines et incidence du DT2 (20)	Méta-analyse, prévention primaire et secondaire	Atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine, pravastatine, lovastatine	4,0	91 140/ 113 148	Diabète déclaré par le médecin, traitement, GAJ $\geq 1,26$ g/l	64		45 619/ 2 052	45 521/ 2 226	9% OR 1,09 (IC 95% 1,02-1,17)

Tableau II Principaux essais randomisés, liens entre statines et incidence du DT2, d'après Goldstein et al. (27).

DT2 = diabète de type 2, GAJ = glycémie à jeun.

2.2.3 Statines et équilibre glycémique des patients diabétiques.

Chez les patients diabétiques, l'impact des statines sur l'équilibre glycémique n'a pas été étudié de façon précise. L'étude CARDS (*The Collaborative Atorvastatin Diabete Study*) évaluant l'effet cardiovasculaire de 10 mg d'atorvastatine versus placebo chez des patients diabétiques a montré une légère augmentation de l'HbA1c à la fin des 4 ans de suivi, l'HbA1c est passée de 7,9 à 8,3 % dans le groupe statines contre 7,8 à 8,1 %. Cependant ces résultats sont à prendre avec précaution car il a pu y avoir des modifications des traitements anti-diabétiques durant l'étude (28).

L'étude *The Heart Protection Study* montrait l'effet de la simvastatine 40 mg/jour versus placebo chez des patients à haut risque cardiovasculaire dont 5 963 diabétiques. L'HbA1c a été mesurée chez 1 089 patients avec une moyenne d'HbA1c en début d'étude à 6,99 % chez les patients sous simvastatine et 7,06 % chez les patients sous placebo. Après une durée de suivi allant de 4 à 6 ans, l'HbA1c est passée à 7,14 % dans le groupe simvastatine versus 7,17 % dans le groupe placebo. Il n'y avait pas de différence significative en termes de modification de l'HbA1c (29).

La méta-analyse de Zhou *et al.* portait sur 26 essais randomisés évaluant l'impact des statines sur le contrôle glycémique. Il n'y avait pas d'effet global sur l'HbA1c ni sur la glycémie à jeun chez les patients sous statines. Dans l'analyse en sous groupes, l'atorvastatine était associée à une augmentation modérée significative de l'HbA1C (0,20 %, [0,08 à 0,31]). La simvastatine était quant à elle associée à une diminution modérée significative de l'HbA1c (-0,26 %, [-0,48 à -0,04]). Il n'y avait pas de différence significative pour la cerivastatine, la lovastatine et la rosuvastatine. La fluvastatine, la pravastatine et la pitavastatine n'avaient pas été étudiées (30).

Dans l'étude JUPITER, il n'y avait pas de différence concernant la variation de la glycémie à jeun entre le début et la fin de l'étude. Les analyses *post-hoc* ont montré, en revanche, qu'il existait une différence significative pour la variation d'HbA1c augmentant de 0,30 % dans le groupe rosuvastatine versus 0,22 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). La prise de poids était plus importante dans le groupe rosuvastatine (0,44 kg) que dans le groupe placebo (0,15 kg).

2.2.4 Recommandations actuelles quant à la prescription des statines.

Les experts ne recommandent pas actuellement de modifier les indications des traitements par statines, le bénéfice cardiovasculaire étant prouvé tant chez les patients à risque de DT2 que les patients diabétiques (31). L'ADA recommande de réaliser un dosage de la glycémie à jeun et de l'Hb1Ac avant et après instauration du traitement par statines.

2.2.5 Les hypothèses physiopathologiques.

Les effets des statines sur le métabolisme glucidique ne sont pas clairement élucidés. La méta-analyse de Baker *et al.* regroupant 16 études n'a pas retrouvé de différence significative de l'ensemble des statines sur l'insulino-sensibilité (32). Les études de sous-groupes montraient une amélioration de la sensibilité à l'insuline avec la pravastatine (0,342 déviation standard (DS), [0,032 à 0,651]), une baisse de la sensibilité à l'insuline avec la simvastatine (-0,321 DS, [-0,526 à -0,177]), il n'y avait pas d'effet constaté avec la rosuvastatine et l'atorvastatine. Seulement 3 des 16 études utilisaient des méthodes de référence pour l'évaluation de l'insulino-sensibilité (clamp euglycémique) tandis que les autres études utilisaient des méthodes indirectes (modèle HOMA (*Homeostasis model assessment of insulin resistance*) et l'index QUICKI (*Quantitative insulin sensitivity check index*)) (Annexe 3). L'étude de Sato *et al.* évaluait l'insulino-sensibilité chez 60 patients traités par rosuvastatine ou atorvastatine en comparaison à 60 patients ne prenant aucune statine. Des clamps euglycémiques étaient réalisés chez ces 2 groupes de patients lors d'une chirurgie de pontages coronariens. En pré-opératoire l'insulino-sensibilité était comparable entre les 2 groupes. L'insulino-sensibilité diminuait dans les 2 groupes durant l'intervention mais de manière plus importante dans le groupe statines (33). La récente étude de Swerdlow *et al.* a montré une association entre polymorphisme de la HMG-CoA réductase, et, prise de poids et DT2 (34). Les auteurs suggéraient un lien entre l'effet diabéto-gène des statines et l'inhibition de la HMG-CoA réductase.

Les différents mécanismes évoqués pour tenter d'expliquer le rôle des statines dans la survenue d'un diabète sont résumés dans le Tableau III. Les personnes âgées et les

femmes semblent plus sensibles à l'effet diabétogène des statines. Les mécanismes physiopathologiques restent incertains.

Différentes hypothèses.

Dérégulation du cholestérol cellulaire perturbant l'insulino-sécrétion par un dysfonctionnement du canal calcique dans la cellule β pancréatique. Diminution de la fusion des granules d'insuline au niveau de la membrane cellulaire.

Perturbation de la fonction mitochondriale dans les myocytes, adipocytes et cellules β pancréatiques provoquant une diminution de l'insulino-sécrétion et une augmentation de l'insulino-résistance périphérique.

Diminution de l'expression du transporteur du glucose GLUT 4 conduisant à l'augmentation de l'insulino-résistance périphérique.

Diminution de la dépense énergétique par baisse l'activité physique liée à la fatigue musculaire.

Induction de sarcopénie provoquant une augmentation de l'insulino-résistance.

Tableau III Mécanismes évoqués pour le rôle diabétogène des statines d'après Goldstein et al. (27).

2.2.6 LDL-cholestérol et risque de diabète.

Un taux élevé de cholestérol chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale est associé à une prévalence moindre de DT2 dans plusieurs études transversales (35). Une étude prospective récente réalisée à partir de la cohorte *Framingham Heart Study* (initialement créée pour étudier l'incidence des événements cardiovasculaires) a confirmé cette hypothèse en montrant qu'il existait un lien entre le taux de LDL-c et l'incidence du DT2 (36). L'analyse a été faite sur 14 120 individus (ne prenant ni traitement hypolipémiant, ni anti-hypertenseur) durant un suivi moyen de 4,5 ans, 312 sujets ont développé un DT2 (2,2 %). Un taux de LDL-c élevé était associé à une diminution de l'incidence du DT2 (les individus qui avaient les taux de LDL-c les plus élevés (dernier tertile) avaient un risque de DT2 diminué de 42 % par rapport aux individus qui avaient les taux de LDL-c les plus bas (premier tertile)). L'étude a également porté sur l'analyse d'un score de risque génétique (SRG) (37) basé sur 37 marqueurs génétiques du taux de LDL-c, permettant de mettre en évidence un lien de cause à effet entre le taux de LDL-c et l'incidence du DT2. Le mécanisme d'action n'est pas clairement élucidé, des études ont montré un lien entre l'insulino-résistance et la synthèse endogène du cholestérol associée à une faible absorption du cholestérol intestinal (38,39). L'acétyl coenzyme A relie la production hépatique de cholestérol au métabolisme glucidique. L'augmentation de synthèse de cholestérol serait alors un mécanisme d'adaptation aux perturbations modérées du métabolisme glucidique. Mais un autre mécanisme semble plus probable, il concerne les récepteurs au LDL-c, leur augmentation provoquerait une majoration du cholestérol intra-cellulaire. Un taux de cholestérol intra-cellulaire augmenté au niveau pancréatique entraînerait un dysfonctionnement de la cellule bêta et donc de l'insulino-sécrétion (40,41). Il n'y a pas pour le moment d'études fonctionnelles permettant d'affirmer cette hypothèse.

2.3 Objectifs de l'étude.

Il semble donc exister un lien entre la prise de statines et l'augmentation de l'incidence du DT2 dans certaines catégories de population. On retrouve dans la littérature des résultats parfois contradictoires, résultant de données rétrospectives ou d'analyses *post-hoc* d'essais randomisés. Cela influe sur les résultats, notamment concernant le diagnostic de diabète qui n'est pas toujours recherché de la même façon selon les patients, pouvant risquer parfois de faire méconnaître la présence de la maladie. Hormis ces essais randomisés, il n'y a, à notre connaissance, que peu de données prospectives dans la littérature permettant de rechercher une association entre la prise de statines et l'apparition d'un DT2.

Nous avons étudié de manière prospective au sein d'une cohorte de patients pré-diabétiques, la survenue d'un diabète de type 2 selon la prise ou non d'un traitement par statines. Les objectifs de l'étude étaient :

- d'analyser l'incidence du DT2 dans les 2 groupes,
- d'étudier l'influence de la dose de statines sur l'apparition du DT2,
- d'étudier la normalisation des glycémies (réversion) chez les 2 groupes,
- de rechercher un lien entre le taux de LDL-cholestérol et l'apparition du DT2 chez les patients ne prenant pas de statines.

3 Matériels et méthodes

3.1 Population.

La population de l'étude était constituée de sujets pré-diabétiques ayant à l'inclusion soit une hyperglycémie modérée à jeun (glycémie comprise entre 1,10 et 1,25 g/l) soit une glycémie à jeun comprise entre 1 et 1,10 g/l si l'HbA1c était $\geq 6,5$ %. La cohorte provient de la région nantaise (IT-DIAB, Innovations Thérapeutiques dans le Diabète de type 2, (NCT01218061)) et de la région lilloise (DIABENORD), les patients étant inclus selon les mêmes critères dans les 2 régions. Les cohortes IT-DIAB et de DIABENORD ont été constituées dans le but d'identifier des facteurs expliquant la bascule du pré-diabète vers le DT2 (analyse protéomique, recherche de biomarqueurs du risque de DT2). Le recrutement a été réalisé par l'intermédiaire du centre de santé du Conservatoire nationale des arts et métiers (Saint Nazaire), de la médecine du travail de différentes entreprises régionales et de journées de dépistages ouvertes au public.

Le critère de pré-inclusion de l'étude était défini par le calcul d'un score clinique *Diabetes Risk Score*. La participation à l'étude pouvait être proposée aux sujets ayant un score ≥ 12 . Un bilan sanguin de dépistage était alors réalisé chez ces patients. Les sujets ayant un score < 12 mais avec un antécédent d'hyperglycémie modérée à jeun pouvaient également être intégrés à l'étude après recueil de leur non opposition.

3.1.1 Critères d'inclusion.

Les critères d'inclusion étaient :

- être un homme ou une femme de plus de 18 ans,
- être affilié à un régime de sécurité sociale,
- avoir donné son consentement (non opposition)
- avoir une hyperglycémie modérée à jeun (glycémie à jeun $\geq 1,10$ g/l et $< 1,26$ g/l ou une glycémie à jeun entre 1 et 1,10 g/l et un taux d'HbA1c $\geq 6,5$ %).

3.1.2 Critères d'exclusion.

Les critères d'exclusion étaient :

- avoir un diabète sucré ou une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l,
- avoir une glycémie à jeun $< 1,10$ g/l et un taux d'HbA1c $< 6,5$ %,
- avoir une glycémie < 1 g/l,
- être préalablement traité par des anti-diabétiques oraux (metformine, glitazones, inhibiteurs de l' α -glucosidase, sulfamides hypoglycémiants, répaglinide, inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4, les analogues du glucagon-like-peptide 1(GLP 1)),
- avoir été préalablement traité par insuline à l'exception du diabète gestationnel,
- avoir des troubles sévères de la coagulation
- avoir une thrombopénie $< 100\ 000/\text{mm}^3$,
- avoir des troubles psychiatriques sévères,
- avoir une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min),
- avoir une insuffisance hépato-cellulaire sévère TP < 50 %),
- avoir une consommation excessive d'alcool (>30 g/jour),
- ne pas pouvoir suivre l'étude dans les 5 ans de suivi,
- être en période d'exclusion d'une étude précédente,
- être mineur ou majeur sous tutelle,
- être privé de sa liberté par décision judiciaire ou administrative.

3.2 Déroutement de l'étude.

3.2.1 Description des paramètres d'évaluation.

Les paramètres d'évaluation étaient les suivants :

- données anthropométriques :
 - le poids, la taille, le tour de taille, l'IMC, la pression artérielle, la fréquence cardiaque.
- données biologiques :
 - la glycémie à jeun, l'HbA1c, l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) incluant le dosage des triglycérides plasmatiques, du cholestérol total, du HDL- cholestérol par mesure directe et du LDL-cholestérol par calcul selon l'équation de Friedwald, le bilan hépatique avec aspartate amino transférase (ASAT), alanine amino transférase (ALAT), gamma glutamyltranspeptidase (GGT) et phosphatases alcalines (PAL), la créatinine.

Lors de la visite d'inclusion les traitements des patients dont les statines étaient recueillis, la posologie des statines était également notée. Nous avons classé les patients traités par statines en 2 groupes, le groupe fortes doses comprenant l'atorvastatine 40 mg, 80 mg et la rosuvastatine 10 mg et 20 mg et le groupe autres doses.

3.2.2 Description des méthodes d'analyse.

Le bilan d'inclusion (Visite 0 ou V0) était réalisé dans un laboratoire de ville ou dans le centre dans lequel le sujet avait été inclus ou dans le service d'Endocrinologie du CHU de Nantes selon le choix du patient et les possibilités du centre. Les prélèvements sanguins des visites de suivi V1 à V5 étaient réalisés à jeun, le matin par l'infirmière attachée de recherche en charge de l'étude au CIC (centre d'investigation clinique) Endocrinologie-Nutrition du CHU de Nantes. Les prélèvements sanguins étaient immédiatement techniqués et conservés à -20°C avant d'être stockés au centre de ressources biologiques de Nantes ou de Lille.

3.2.3 Calendrier de l'étude.

Lors de la visite d'inclusion, pour chaque sujet, le *Diabetes Risk Score* devait être ≥ 12 ou alors le patient devait avoir un antécédent d'hyperglycémie modérée à jeun, les critères d'inclusion/exclusion étaient vérifiés, l'information était donnée au patient et le recueil de non-opposition était réalisé. Le recueil des antécédents familiaux et personnels et du traitement habituel (dont la prise de statines) était également réalisé, l'examen clinique comprenait la prise du poids, de la taille, le calcul de l'IMC, la mesure du tour de taille, du tour de hanche et de la pression artérielle. Les analyses biologiques suivantes étaient réalisées : la glycémie à jeun, l'HbA1c, les triglycérides, le cholestérol total, le HDL-cholestérol, le LDL-cholestérol, les ASAT, ALAT, GGT, PAL, la créatinine.

Les patients étaient suivis ensuite annuellement (V1 à V5) pour une durée totale de 5 ans. A chacune de ces visites l'examen clinique et les examens biologiques effectués à V0 étaient à nouveau réalisés.

3.2.4 Règles d'arrêt de la participation d'une personne.

Les critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à l'étude étaient le décès du sujet, le retrait du consentement, l'apparition d'un DT2, la prescription d'antidiabétiques oraux, l'absence de suivi et de bilan biologique complet, et les sujets perdus de vue (ex : sujet ayant quitté la région Nantaise).

3.3 Critères de jugement.

3.3.1 Critère de jugement principal.

Nous réalisons ici une analyse intermédiaire, l'étude étant encore en cours pour la très grande majorité des patients. Tous les patients ont atteint la visite V2 (sauf pour ceux qui ont basculé dans le DT2 plus tôt).

Le critère de jugement principal était l'apparition d'un DT2 définie par une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l chez les patients traités par statines versus les patients ne prenant pas de statines. Nous avons réalisé cette analyse sur une durée de suivi 2 ans (date de suivi atteinte par toute la cohorte) puis en utilisant la dernière visite de suivi de chaque patient.

3.3.2 Critères de jugement secondaires.

Nous avons étudié la bascule vers le DT2 selon les groupes forte dose de statines en comparaison au groupe autres doses de statines.

Parmi les patients prenant des statines, nous avons comparé les critères cliniques et biologiques à l'inclusion selon la bascule ou non vers le DT2.

Nous avons étudié la bascule dans le DT2 en utilisant le critère diagnostique HbA1c $\geq 6,5$ % (à la place du critère glycémie $\geq 1,26$ g/l).

La réversion, c'est à dire la normalisation de la glycémie (< 1 g/l) à V1 et V2 a été analysée dans le groupe traité par statines en comparaison au groupe ne prenant pas de statines.

Chez les patients ne prenant pas de statines, nous avons étudié l'apparition du DT2 selon les taux de LDL-c classés par quartiles.

3.4 Statistiques

Nous avons anticipé un taux de perdus de vue sur l'ensemble de l'étude de 10%. Nous avons donc recruté 550 patients dans le but d'avoir au final une cohorte de

500 patients suivis sur 5 ans. Les données recueillies à V0 ont été analysées à l'aide du logiciel GraphPad Prism, les moyennes étaient analysées par un *t student*, les proportions par un *chi-deux*. Pour expliquer le délai de survenue du DT2 chez les patients pré-diabétiques en fonction de la prise de statines ajusté simultanément sur l'effet de plusieurs autres paramètres (âge, sexe, IMC, prise de bêtabloquant ou diurétiques thiazidiques à l'inclusion), des modèles d'analyse de survie ont été utilisés (modèle de Cox). Les rapports des risques instantanés (*hazard ratio*) ont été calculés et donnés avec leur intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %]. Dans ces modèles, une censure à la dernière date de visite connue a été réalisée. Le seuil de significativité retenu a été celui standard de 0,05. Ces analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R (42).

4 Résultats

4.1 Description de la population à l'inclusion.

Cinq-cent-soixante-quinze patients ont été inclus dans l'étude (366 patients au sein de la cohorte IT-DIAB et 209 patients de la cohorte DIABENORD), parmi eux, 452 patients étaient analysables (exclusion des inclus à tort et des perdus de vue). La population était constituée de 313 hommes (69,3 %) et 139 femmes (30,7 %). Cent-vingt-deux patients prenaient des statines à l'inclusion soit 27,0 % de la population. La description de la population selon les groupes traités ou non par statines est résumée dans le Tableau IV. Les patients traités par statines étaient significativement plus âgés (62,1 vs 57,8 ans, $p < 0,0001$), il n'y avait pas de différence significative concernant l'IMC (29,8 vs 29,7 kg/m², $p = 0,07$) mais leur tour de taille était plus important (101,5 vs 96,8 cm, $p = 0,0026$). La glycémie à jeun à l'inclusion était identique dans les 2 groupes (1,14 g/l), l'HbA1c était sensiblement plus élevée dans le groupe statines (5,9 vs 5,8 %, $p < 0,0001$). Le *Diabetes Risk Score* était plus élevé pour le groupe statines (15 vs 13, $p = 0,008$). Concernant le bilan lipidique, le LDL-c était significativement plus bas dans le groupe traité par statines (1,15 g/l vs 1,39 g/l).

	Groupe statines		Groupe sans statines		p
Effectif	122	27,0 %	330	73,0 %	
Age (années)	62,1	± 0,9	57,8	± 0,6	<0,0001
Sexe féminin	30	24,6 %	109	33,0 %	0,08
Sexe masculin	92	75,4 %	221	67,0 %	0,08
IMC (kg/m ²)	29,8	± 0,5	28,7	± 0,3	0,07
Tour de taille (cm)	101,5	± 1,3	96,8	± 0,8	0,0026
PA systolique (mmHg)	142	± 1,6	139	± 0,8	0,0291
PA diastolique (mmHg)	82	± 0,9	83	± 0,6	0,21
Glycémie à jeun (g/l)	1,14	± 0,01	1,14	± 0,00	0,86
HbA1c (%)	5,9	± 0,0	5,8	± 0,0	<0,0001
<i>Diabetes Risk Score</i>	15	± 0,4	13	± 0,3	0,008
LDL-c (g/l)	1,15	± 0,03	1,39	± 0,02	<0,0001
HDL-c (g/l)	0,52	± 0,01	0,65	± 0,10	0,45
TG (g/l)	1,28	± 0,05	1,23	± 0,04	0,49
Diurétiques thiazidiques ou bétabloquants	46	37,7 %	57	17,3 %	<0,0001

Tableau IV Caractéristiques des patients à l'inclusion.

Les moyennes sont données avec leur écart-type, les proportions avec leur pourcentage.

Parmi les 122 patients traités par statines, la majorité d'entre eux prenait de la rosuvastatine (30,3 %), vient ensuite la simvastatine (25,4%) puis l'atorvastatine (18,9 %). Dix-huit patients (14,8 %) prenaient une dose de statines considérée comme forte (atorvastatine 40 ou 80 mg ou rosuvastatine 10 ou 20 mg). Les données sont détaillées dans le Tableau V.

	Nombre de patients	%
Effectif total	122	
Rosuvastatine	37	30,3 %
Simvastatine	31	25,4 %
Atorvastatine	23	18,9 %
Pravastatine	21	17,2 %
Fluvastatine	6	4,9 %
Levure de riz rouge	4	3,3 %
Forte dose de statines (atorvastatine 40 ou 80 mg et rosuvastatine 10 ou 20 mg)	18	14,8 %
Autres doses de statines	104	85,2 %

Tableau V Répartition des molécules de statines dans la cohorte.

4.2 Apparition du DT2 selon la prise ou non de statines.

4.2.1 Résultats après 2 ans de suivi.

Tous les patients de l'étude ont atteint la visite V2 (2 ans de suivi). Nous avons donc réalisé une première analyse de notre critère de jugement principal au terme de cette visite. Quarante-huit patients avaient basculé dans le DT2, soit 19,4 % de la cohorte. Parmi le groupe statines (n=122), 31 patients étaient devenus diabétiques (25,4 %) tandis que dans le groupe non traité (n=330), 57 avaient basculé dans le diabète (17,3 %). Cette différence était à la limite de la significativité avec un OR à 1,63 [0,99 à 2,68], p=0,0524.

4.2.2 Résultats à la date des dernières nouvelles.

Au moment de l'analyse intermédiaire, 117 patients avaient basculé dans le DT2 (une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l) soit 25,9 % des patients. Dans le groupe statines, 37 patients sur 122 (30,3 %) ont basculé dans le DT2 contre 80 patients sur 330 (24,2 %) dans le groupe ne prenant pas de statines.

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Hazard ratio [IC 95 %]	p	Hazard ratio [IC 95 %]	p
Statines				
Non	1		1	
Oui	1,36 [0,92-2,01]	0,128	1,26 [0,84-1,90]	0,271
Sexe				
Femme	1		1	
Homme	1,04 [0,70-1,54]	0,858	1,11 [0,74-1,68]	0,603
Age				
< 50 ans	1		1	
50-60 ans	1,30 [0,75-2,23]	0,349	1,26 [0,72-2,20]	0,417
> 60 ans	1,06 [0,63-1,78]	0,837	1,03 [0,60-1,77]	0,916
IMC				
< 25 kg/m ²	1		1	
25-30 kg/m ²	1,86 [1,00-3,46]	0,050	1,82 [0,98-3,39]	0,059
> 30 kg/m ²	3,31 [1,82-6,05]	<0,001	3,26 [1,78-5,97]	<0,001
Diurétiques thiazidiques ou bétabloquants				
Non	1		1	
Oui	1,24 [0,82-1,89]	0,310	0,99 [0,64-1,56]	0,991

Tableau VI Analyse univariée et multivariée des facteurs pouvant influencer l'apparition du DT2.

Association entre la prise de statines et l'apparition du DT2 en analyse univariée et multivariée (modèle de Cox) ajustée sur le sexe, l'âge, l'IMC et la prise de bétabloquants ou de diurétiques.

L'analyse univariée (modèle de Cox) montrait que l'IMC > 30 kg/m² favorisait la survenue du DT2 (HR 3,31 [1,82 à 6,05]) mais ne retrouvait de lien significatif entre la prise de statines et l'apparition du DT2 (HR 1,36 [0,92-2,01], p=0,128). L'analyse multivariée, ajustée sur les facteurs potentiellement confondants suivants : l'âge, le sexe, l'IMC et la prise de bétabloquants ou de diurétiques, ne retrouvait pas non plus d'association significative entre la prise de statines et le DT2 (HR 1,26 [0,84 à 1,90] p=0,271). Lorsqu'elle était ajustée sur les autres facteurs, l'IMC > 30 kg/m² restait associée significativement à un risque accru de DT2 (HR 3,26 [1,78-5,97], p<0,001)). La survenue de DT2 n'était pas influencée par le sexe, l'âge et la prise de bétabloquants ou de diurétiques thiazidiques (Tableau VI).

4.3 Apparition du DT2 selon la dose de statines.

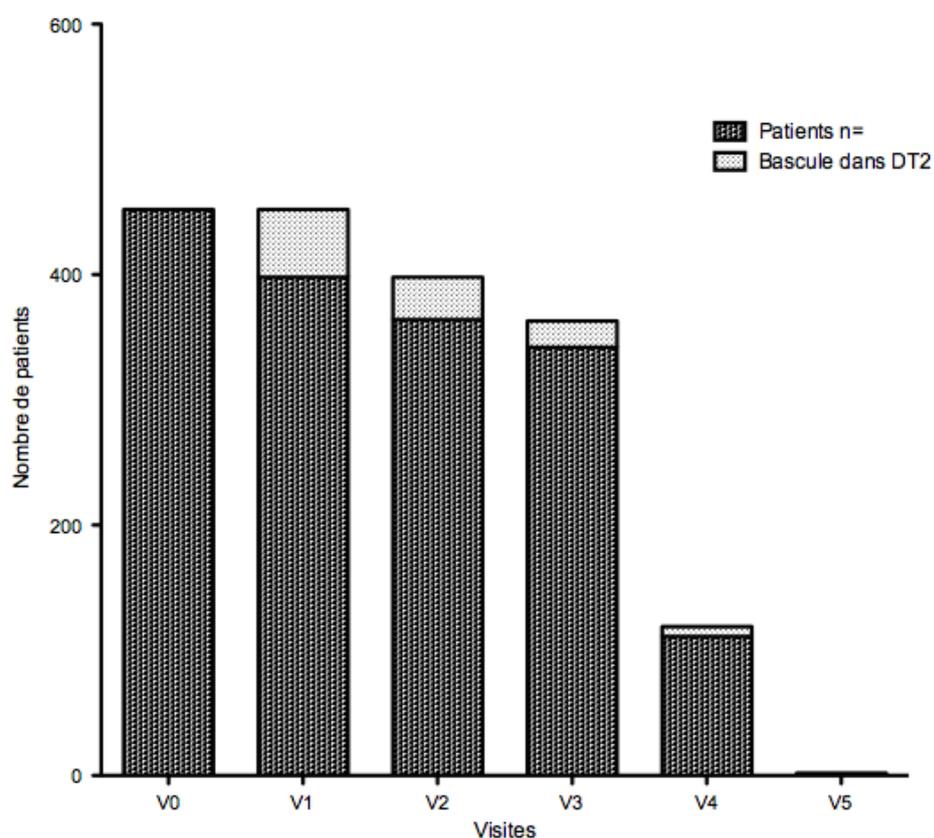
Parmi les 18 patients qui prenaient de fortes doses de statines, 6 ont développé un DT2 contre 31 sur 104 chez les patients ne prenant pas de fortes doses de statines, cette différence n'était pas statistiquement significative (OR 1,18 [0,41-3,42]) (Tableau VII).

	Fortes doses de statines		Autres doses de statines		p
Apparition de DT2	6 (/18)	33,3 %	31 (/104)	29,8 %	0,76

Tableau VII Bascule dans le DT2 selon la dose de statines.

4.4 Suivi de la cohorte.

L'étude IT-DIAB étant toujours en cours, il s'agit d'une analyse intermédiaire à un temps t. Tous les patients avaient au moins atteint la visite V2 à 2 ans, la durée de suivi moyenne était de 3,0 ans. Parmi les 117 patients ayant déclaré un DT2, 54 ont été diagnostiqués dès la visite V1, 34 à la V2, 21 à la V3 et 8 à la visite V4, il n'y avait pas encore de diagnostic de DT2 à la visite V5 mais seulement 2 patients de la cohorte avaient atteint cette visite au moment de l'analyse intermédiaire. Le suivi des patients est détaillé dans la Figure 3.



	V0	V1	V2	V3	V4	V5	Total
Patients n=	452	452	398	363	118	2	
Bascule dans DT2	0	54	34	21	8	0	117
Bascule DT2/année de suivi (%)		12 %	9 %	6 %	7 %	0 %	

Figure 3 Suivi des patients durant l'étude.

L'étude étant encore en cours, un certain nombre de patients n'ont pas eu les visites V3, V4, et V5. Le suivi médian est de 3 ans.

4.5 Caractéristiques des patients traités par statines ayant basculé dans le DT2.

Les patients traités par statines et ayant basculé vers le DT2 étaient assez comparables à ceux qui ne basculaient pas dans le DT2 en dehors de la glycémie à jeun à l'inclusion qui était plus élevée dans le groupe ayant basculé dans le DT2 (1,18 g/l vs

1,13 g/l, p=0,0023) et la pression artérielle systolique qui était plus basse (137,6 vs 144,6 mmHg, p=0,0458) (Tableau VIII). Le *Diabetes Risk Score* était plus élevé dans le groupe ayant basculé dans le DT2 à la limite de la significativité (15,8 vs 14,2, p=0,07). Il n'y avait pas de différence significative concernant l'âge des patients (60,1 ans vs 63 ans), le sexe, l'IMC (31,2 vs 29,2 kg/m²), le tour de taille (104,3 vs 100,3 cm), la pression artérielle diastolique (79,4 vs 82,9 mmHg), l'HbA1c à l'inclusion (6 vs 5,9 %) et la prise de traitements diurétiques ou bêtabloquants (32,4 % vs 40,0 %).

	Groupe statines ayant basculé dans DT2		Groupe statines n'ayant pas basculé dans DT2		p
Effectif n =	37		85		
Age (années)	60,1	± 1,4	63,0	± 0,9	0,09
Sexe féminin	9	24,3 %	21	24,7 %	1
Sexe masculin	28	75,7 %	64	75,3 %	1
<i>Diabetes Risk Score</i>	15,8	± 0,6	14,2	± 0,5	0,07
IMC (kg/m ²)	31,2	± 1,1	29,2	± 0,6	0,08
Tour de taille (cm)	104,3	± 2,6	100,3	± 1,5	0,16
PA Systolique (mmHg)	137,6	± 2,1	144,6	± 2,1	0,0458
PA Diastolique (mmHg)	79,4	± 1,9	82,9	± 1,1	0,09
Glycémie à jeun (g/l)	1,18	± 0,01	1,13	± 0,01	0,0023
HbA1c (%)	6,0	± 0,1	5,9	± 0,0	0,09
Diurétiques thiazidiques ou bêtabloquants	12	32,4 %	34	40,0 %	0,63

Tableau VIII Caractéristiques à V0 des patients traités par statines ayant basculé dans le DT2.

4.6 Apparition du DT2 selon le critère HbA1c \geq 6,5 %.

Nous avons étudié l'apparition du diabète dans notre cohorte cette fois-ci en utilisant le critère HbA1c \geq 6,5 % (et non glycémie à jeun \geq 1,26 g/l). En utilisant ce critère, on observait la bascule dans le DT2 chez 41 patients au total, soit 9,3 % de la cohorte. Parmi les patients traités par statines, 16 (13,1 %) avaient basculé dans le DT2 avec ce critère contre 26 (7,9 %) dans le groupe ne recevant pas de statines. En analyse univariée, il n'y avait pas de lien significatif entre prise de statines et survenue du DT2 avec un *hazard ratio* de 1,74 [0,94 à 3,25], $p=0,08$. Lorsqu'on ajustait sur les critères sexe, âge, IMC et prise de diurétiques thiazidiques ou bêtabloquants, l'association entre la prise de statines et l'apparition du DT2 était à la limite de la significativité avec un *hazard ratio* de 1,91 [1,00 à 3,66], $p=0,051$ (Tableau IX).

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Hazard ratio [IC 95 %]	p	Hazard ratio [IC 95 %]	p
Statines				
Non	1		1	
Oui	1,74 [0,94- 3,25]	0,08	1,91 [1,00- 3,66]	0,051
Sexe				
Femme	1		1	
Homme	0,51 [0,28- 0,94]	0,030	0,50 [0,27- 0,93]	0,028
Age				
< 50 ans	1		1	
50-60 ans	1,03 [0,43- 2,45]	0,951	1,21 [0,49- 2,96]	0,682
> 60 ans	0,90 [0,40- 2,05]	0,807	1,00 [0,43- 2,35]	0,998
IMC				
< 25 kg/m ²	1		1	
25-30 kg/m ²	1,46 [0,52- 4,10]	0,469	1,53 [0,54- 4,32]	0,418
> 30 kg/m ²	3,35 [1,28- 8,80]	0,014	3,26 [1,23- 8,64]	0,017
Diurétiques thiazidiques ou bêtabloquants				
Non	1		1	
Oui	0,83 [0,38- 1,79]	0,629	0,56 [0,25- 1,26]	0,163

Tableau IX Impact des statines sur l'apparition du DT2 en utilisant le critère HbA1c \geq 6,5 %.

Association entre la prise de statines et l'apparition du DT2 en analyse univariée et multivariée (modèle de Cox) ajustée sur le sexe, l'âge, l'IMC et la prise de bêtabloquants ou de diurétiques.

4.7 Réversion du pré-diabète vers la normoglycémie.

Parmi les patients traités par statines, 17 (13,9 %) ont eu une glycémie à jeun < 1g/l lors des visites V1 ou V2 vs 79 patients (23,9 %) dans le groupe sans statines (OR 0,51 [0,29 à 0,91] ; p=0,021). Il y avait donc significativement moins de réversion du pré-diabète dans le groupe de patients traités par statines en comparaison avec le groupe ne prenant pas de statines.

4.8 Apparition du DT2 selon le taux de LDL-c chez les patients ne prenant pas de statines.

Les taux de LDL-c mesurés à l'inclusion V0 chez les patients ne prenant pas de statines ont été classés par quartiles. Vingt patients (24,4 %) du premier quartile ont développé un diabète de type 2 contre 18 (22,0 %) dans le 2^{ème} quartile, 17 (21,5 %) dans le 3^{ème} et 21 (25,9 %) dans le dernier (Figure 4). Les analyses en modèle de survie univariée et multivariée ne montraient d'association significative entre les valeurs de LDL-c basses et l'apparition du DT2. Les résultats sont détaillés dans le Tableau X.

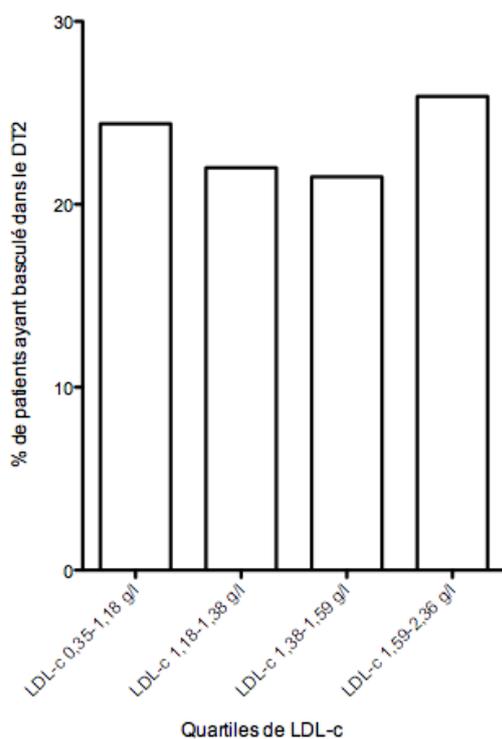


Figure 4 Apparition du DT2 selon le taux de LDL-c chez les patients ne prenant pas de statines.

	LDL 0,35 à 1,18 g/l	LDL-c 1,18 à 1,38 g/l	LDL-c 1,38 à 1,59 g/l	LDL-c 1,59 à 2,38 g/l
HR Analyse univariée	1	0,86 [0,46- 1,62]	0,84 [0,44- 1,61]	0,87 [0,47- 1,63]
HR Analyse multivariée	1	0,83 [0,43- 1,61]	0,82 [0,42- 1,59]	0,92 [0,48- 1,77]

Tableau X Impact du LDL-c sur l'apparition du DT2 chez les sujets non traités par statines.

Les hazard ratio (HR) sont donnés avec leur intervalle de confiance à 95 %.

5 Discussion

L'analyse intermédiaire de cette étude prospective, réalisée sur une cohorte de 452 patients à risque de DT2, n'a pas permis de montrer de différence significative mais une tendance à la majoration du risque de DT2 chez les patients traités par statines. L'analyse univariée retrouvait un *hazard ratio* de 1,36 [0,92 à 2,01], ce qui ne permettait pas de conclure statistiquement. Lorsque l'on étudiait ces résultats en analyse multivariée, ajustée sur l'âge, le sexe, l'IMC et la prise de bêtabloquants ou de diurétiques thiazidiques, il n'y avait pas non plus de différence entre le groupe traité par statines et le groupe sans traitement (HR 1,12, [0,73 à 1,73]). La prise de bêtabloquants et de diurétiques thiazidiques a été prise en compte car plusieurs études ont montré un lien entre ces traitements et une élévation de la glycémie (43,44).

Ces résultats ne permettent donc pas de confirmer les données des grands essais randomisés analysés en *post-hoc*, retrouvant une association significative entre la prise de statines et la majoration du risque d'apparition de DT2 de l'ordre de 10 à 25 %. Les caractéristiques de notre population étaient pourtant assez comparables à celles de la littérature. La cohorte comprenait des patients à risque de diabète de type 2, pour lesquels le diagnostic de pré-diabète avait été porté avant l'inclusion. L'âge moyen à l'inclusion était de 58,9 ans, la population comprenait 69,25 % d'hommes et 30,75 % de femmes. L'IMC moyen était de 29 kg/m², la GAJ moyenne de 1,14 g/l, l'HbA1c moyenne de 5,8 % et le LDL-c moyen de 1,33 g/l.

Cent-dix-sept patients sont devenus diabétiques, soit 25,9 % de la population. Chaque année de suivi, 6 à 12 % de la population a basculé dans le DT2, ce qui est également comparable à ce qui est décrit dans la littérature (5). Comme précédemment démontrée dans plusieurs études (45,46), l'apparition du DT2 était influencée par l'IMC > 30 kg/m² (HR 3,21 [1,78-5,97]).

En revanche, une des caractéristiques de notre population diffère de celles des grands essais. Il s'agit de la faible proportion de patients traités par de fortes doses de statines. Seuls 14,8 % des patients traités par statines prenaient de fortes doses (atorvastatine 40 ou 80 mg, rosuvastatine 10 ou 20 mg). Les patients n'avaient donc pas

la même exposition aux statines que ceux de l'étude JUPITER, dans laquelle les sujets recevaient tous 20 mg de rosuvastatine dans le groupe traité. Cela pourrait expliquer en partie l'absence d'association entre la prise de statines et l'apparition de diabète dans notre cohorte. Dans les données de la littérature, la dose de statines semble influencer le risque de diabète. La méta-analyse de Preiss *et al.* (21) retrouvait un OR de 1,12 [1,04 à 1,22] en faveur des fortes posologies. Nous avons voulu rechercher cet effet dans notre étude mais l'apparition du diabète n'était pas significativement influencée par la dose de statines (OR 1,18 [0,41-3,42]). Nous pouvons très probablement expliquer cette différence par un manque de puissance lié au petit effectif des patients traités par fortes doses de statines. Ils n'étaient que 18 patients sur 122 et parmi eux, seuls 6 patients avaient développé un DT2.

Les patients traités par statines et ayant développé un DT2 avaient à l'inclusion une GAI significativement plus élevée que les patients traités par statines et n'ayant pas développé de DT2 (1,18 g/l vs 1,13 g/l, $p=0,0023$). De même le *Diabetes Risk Score* était plus élevé chez les patients ayant développé un DT2 mais de manière non significative (15,8 vs 14,2, $p=0,07$). La bascule vers le DT2 apparaîtrait donc de manière plus importante chez les patients les plus à risque de DT2. Ces données vont dans le sens des résultats publiés dans la littérature, notamment dans l'étude JUPITER (19). Celle-ci montrait une majoration du risque de DT2 plus importante chez les patients à risque de DT2 avec un *hazard ratio* à 1,28 [1,07 à 1,54] alors que le *hazard ratio* était de 0,99 [0,45 à 2,21] chez les patients ne présentant pas de facteur de risque de DT2. L'étude de Mansi *et al.* montrait quant à elle, chez des patients considérés « en bonne santé », un lien entre la prise de statines et l'apparition de diabète sur des données rétrospectives (OR 1,87 [1,67 à 2,01]). Le caractère « bonne santé » excluait les patients atteints de maladies chroniques telles que l'insuffisance rénale, les maladies hépatiques, les cancers, etc. mais ne prenait pas en compte les facteurs de risque de DT2. Les patients considérés dans cette étude en « bonne santé » n'étaient pas pour autant des patients sans risque de DT2.

Tous les patients de l'étude avaient reçu des conseils d'hygiène de vie. En s'appuyant sur les publications mettant en évidence l'efficacité des règles hygiéno-diététiques (8,9), on pouvait s'attendre à ce qu'un certain nombre de patients normalisent leur glycémie (glycémie à jeun < 1g/l). Nous avons retrouvé un taux de réversion vers la normoglycémie moindre chez les patients traités par statines. En effet, 13,9 % des patients du

groupe statines ont obtenu une glycémie $< 1\text{g/l}$ au cours des 2 premières années de suivi alors que dans le groupe contrôle ils étaient 23,9 %, soit un OR de 0,51 [0,29 à 0,91] ; $p=0,021$. La prise de statines semble être un frein à la baisse de la glycémie.

La principale qualité de cette étude est son caractère prospectif dans un domaine dans lequel les principales études sont rétrospectives, ou réalisées à partir de méta-analyses issues de grands essais randomisés pouvant conduire à un biais de jugement. En effet, une des qualités de cette étude est la rigueur du diagnostic du diabète. Contrairement à certaines publications, nous avons utilisé un critère biologique reconnu par les sociétés savantes (glycémie à jeun $\geq 1,26\text{ g/l}$), avec la réalisation d'un bilan annuel. Dans l'étude JUPITER, les patients considérés comme nouveaux diabétiques étaient les patients dont le médecin avait déclaré la survenue d'un diabète dans leur dossier. Dans d'autres essais, le critère « apparition d'un diabète » était retenu sur la prise d'un traitement anti-diabétique. Il n'y avait pas de recherche systématique du diabète. Il existait donc un biais de jugement, il n'y avait pas de données biologiques, un certain nombre de diagnostics de DT2 pouvaient être méconnus, ou à l'inverse surestimés si les critères utilisés par le médecin n'étaient pas valides.

L'utilisation d'une analyse statistique de survie sur le critère de jugement principal, a permis d'utiliser toutes les données, quel que soit le niveau d'avancée de l'étude pour chaque patient. Il s'agit en effet d'une analyse intermédiaire à 3 ans de suivi moyen, l'étude est actuellement encore en cours et les nouveaux cas de DT2 survenant durant les 2 prochaines années permettront de compléter l'analyse de l'impact des statines.

Cette étude a bien sûr plusieurs limites. Il s'agit d'une étude observationnelle, le recueil des données peut être soumis à des biais de mémorisation qui ont été limités par l'utilisation des ordonnances habituelles des patients. La date d'initiation des statines n'a pas pu être relevée dans cette étude, le recueil de données par l'interrogatoire des patients pouvant être une source d'erreur trop importante. La durée de traitement par statines n'a donc pas pu être évaluée.

Une autre limite liée à ce type d'étude est le risque d'absence de comparabilité des groupes puisqu'il n'y pas de randomisation. Cela peut provoquer un risque de biais de confusion sur l'association entre la prise de statines et l'apparition du diabète. Nous avons voulu minimiser ce risque par l'utilisation de l'analyse statistique multivariée afin d'ajuster l'effet des statines sur d'autres facteurs pouvant influencer la bascule dans le DT2 (le sexe, l'âge, l'IMC et la prise de bêtabloquants ou diurétiques). Cependant il reste certains paramètres difficiles à évaluer tels que l'alimentation et l'activité physique, évalués uniquement de manière indirecte par le calcul de l'IMC.

Un autre biais lié à ce type d'étude est le problème des perdus de vue, favorisé par la longueur du suivi de l'étude (5 ans). En effet, le calcul d'effectif avait été réalisé dans le but d'obtenir une cohorte de 500 patients, or nous n'avons pu analyser les données que de 452 patients. Ce nombre de perdus de vue diminue la puissance de l'étude et pourrait expliquer l'absence de significativité pour le critère de jugement principal. Malgré tout, il s'agit d'un effectif non négligeable. La portion de patients traités par statines était relativement importante (27,0 %). Cet effectif n'est bien sûr en rien comparable avec celui des grands essais randomisés, cependant ces études n'étaient pas réalisées initialement dans le but d'étudier l'apparition du diabète.

Certaines publications récentes suggèrent une association entre le taux de LDL-c et le risque de DT2 (35,36). L'étude d'Andersson *et al.* retrouvait un risque de DT2 plus important chez les patients qui avaient les taux de LDL-c les plus bas. L'association entre la prise de statines et le diabète pourrait dans ce contexte ne pas être liée à la molécule elle-même, mais au taux de LDL-c bas. Cependant les données de la littérature ne vont pas toutes dans ce sens. La *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) est une protéine qui inhibe la voie hépato-biliaire de l'élimination du cholestérol, les sujets ayant une mutation perte de fonction de PCSK9 ont des taux de LDL-c bas. L'étude de Cariou *et al.*, réalisée sur une cohorte suivie de manière prospective pendant 9 ans, n'a pas retrouvé d'association entre mutation perte de fonction PCSK9 et augmentation du risque de DT2 (47). Nous avons regardé dans notre cohorte, dans le groupe de patients ne prenant pas de statines la relation entre le taux de LDL-c et la bascule dans le DT2.

Les patients étaient classés par quartiles selon leur taux de LDL-c, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les quartiles quant à l'apparition d'un DT2.

Dans un deuxième temps, nous avons voulu étudier l'apparition DT2 en utilisant le critère HbA1c $\geq 6,5$ %. Ce critère diagnostique est validé dans les recommandations américaines mais pas dans les recommandations françaises. Les patients ayant eu une HbA1c $\geq 6,5$ % étaient beaucoup moins nombreux que ceux ayant eu une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (42 vs 122). L'HbA1c était dans moins sensible que la glycémie à jeun dans notre étude. Parmi les patients traités par statines, 13,1 % avaient eu une HbA1c $\geq 6,5$ % au cours du suivi contre 7,9 % chez les patients non traités. En analyse univariée, il n'y avait pas de lien significatif entre prise statines et survenue du DT2 avec un *hazard ratio* de 1,74 [0,94 à 3,25], $p=0,08$. En analyse multivariée, cette association était à la limite de la significativité avec un *hazard ratio* de 1,91 [1,00 à 3,66] ; $p=0,051$. Ce lien entre statines et DT2 plus important avec l'utilisation du critère HbA1c n'est pas décrit dans la littérature. On pourrait penser que ce critère diagnostique est plus robuste que la GAJ, peut-être du fait d'une moindre fluctuation des dosages, mais cela reste uniquement une supposition.

6 Conclusion

Cette étude prospective réalisée sur une cohorte de 452 patients pré-diabétiques n'a pas retrouvé de lien significatif mais seulement une tendance à l'augmentation du risque de DT2 chez les patients traités par statines.

Ces résultats ne confirment pas les données rétrospectives et *post-hoc* de la littérature provenant des grands essais randomisés étudiant l'efficacité des statines.

L'étude étant toujours en cours, les données des 2 prochaines années viendront compléter ces résultats. L'idéal serait de réaliser une étude interventionnelle randomisée contrôlée contre placebo chez des patients pré-diabétiques qui permettrait de mettre en évidence ou non l'augmentation du risque de DT2 chez les patients traités par statines.

7 Bibliographie

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014 Feb 1;103(2):137–49.
2. World Diabetes Day. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2014 Nov 12;30-31.
3. Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Nov;26(11):3160–7.
4. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012 Jun 16;379(9833):2279–90.
5. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Dec;78(3):305–12.
6. Barr ELM, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation*. 2007 Jul 10;116(2):151–7.
7. Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdottir G, Gobin R, Seshasai SRK, Forouhi NG, et al. Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik prospective study and systematic review. *PLoS Med*. 2010 May;7(5):e1000278.
8. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001 May 3;344(18):1343–50.
9. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393–403.
10. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Sep 23;368(9541):1096–105.
11. DREAM Trial Investigators, Dagenais GR, Gerstein HC, Holman R, Budaj A, Escalante A, et al. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication

(DREAM) trial. *Diabetes Care*. 2008 May;31(5):1007–14.

12. 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. *Lancet*. 2009 May 9;373(9675):1607–14.

13. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 15;359(9323):2072–7.

14. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Prevention of diabetes with pioglitazone in ACT NOW: physiologic correlates. *Diabetes*. 2013 Nov;62(11):3920–6.

15. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of prediabetes. *Med Clin North Am*. 2011 Mar;95(2):327–39, vii – viii.

16. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 2009 Jun 27;373(9682):2215–21.

17. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):725–31.

18. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012 Aug 11;380(9841):581–90.

19. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195–207.

20. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):735–42.

21. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011 Jun 22;305(24):2556–64.

22. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJP, Messig M, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 15;61(2):148–52.

23. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Nov 23;360(9346):1623–30.

24. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001 Jan 23;103(3):357–62.
25. Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D, et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care*. 2003 Oct;26(10):2713–21.
26. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation*. 2010 Mar 9;121(9):1069–77.
27. Goldstein MR, Mascitelli L. Do statins cause diabetes? *Curr Diab Rep*. 2013 Jun;13(3):381–90.
28. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21;364(9435):685–96.
29. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2005–16.
30. Zhou Y, Yuan Y, Cai R-R, Huang Y, Xia W-Q, Yang Y, et al. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Aug;14(12):1575–84.
31. Maki KC, Ridker PM, Brown WV, Grundy SM, Sattar N. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014 Jun;8(3 Suppl):S17–29.
32. Baker WL, Talati R, White CM, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Jan;87(1):98–107.
33. Sato H, Carvalho G, Sato T, Hatzakorzian R, Lattermann R, Codere-Maruyama T, et al. Statin intake is associated with decreased insulin sensitivity during cardiac surgery. *Diabetes Care*. 2012 Oct;35(10):2095–9.
34. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JEL, Shah T, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2015 Jan 24;385(9965):351–61.
35. Besseling J, Kastelein JJP, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2015 Mar 10;313(10):1029–36.

36. Andersson C, Lyass A, Larson MG, Robins SJ, Vasan RS. Low-density-lipoprotein cholesterol concentrations and risk of incident diabetes: epidemiological and genetic insights from the Framingham Heart Study. *Diabetologia*. 2015 Dec;58(12):2774–80.
37. Tsao CW, Preis SR, Peloso GM, Hwang S-J, Kathiresan S, Fox CS, et al. Relations of long-term and contemporary lipid levels and lipid genetic risk scores with coronary artery calcium in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 11;60(23):2364–71.
38. Hoenig MR, Sellke FW. Insulin resistance is associated with increased cholesterol synthesis, decreased cholesterol absorption and enhanced lipid response to statin therapy. *Atherosclerosis*. 2010 Jul 1;211(1):260–5.
39. Pihlajamäki J, Gylling H, Miettinen TA, Laakso M. Insulin resistance is associated with increased cholesterol synthesis and decreased cholesterol absorption in normoglycemic men. *J Lipid Res*. 2004 Mar 1;45(3):507–12.
40. Langhi C, Cariou B. Métabolisme du cholestérol et fonction β -cellulaire. *médecine/sciences*. 2010;26(4):6.
41. von Eckardstein A, Sibling RA. Possible contributions of lipoproteins and cholesterol to the pathogenesis of diabetes mellitus type 2. *Curr Opin Lipidol*. 2011 Feb;22(1):26–32.
42. R: a language and environment for statistical computing [Internet]. GBIF.ORG. [cited 2016 Jan 26]. Available from: <http://www.gbif.org/resource/81287>
43. Carter BL, Einhorn PT, Brands M, He J, Cutler JA, Whelton PK, et al. Thiazide-induced dysglycemia: call for research from a working group from the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Hypertension*. 2008 Jul;52(1):30–6.
44. Cooper-DeHoff RM, Pacanowski MA, Pepine CJ. Cardiovascular therapies and associated glucose homeostasis: implications across the dysglycemia continuum. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 3;53(5 Suppl):S28–34.
45. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994 Sep;17(9):961–9.
46. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005 Apr 9;365(9467):1333–46.
47. Bonnefond A, Yengo L, Le May C, Fumeron F, Marre M, Balkau B, et al. The loss-of-function PCSK9 p.R46L genetic variant does not alter glucose homeostasis. *Diabetologia*. 2015 Sep;58(9):2051–5.

8 Annexes

Critères	Points	
Age		
< 45 ans	0	
45 à 54 ans	2	
55 à 64 ans	3	
> 64 ans	4	
IMC		
< 25 kg/m ²	0	
25 à 30 kg/m ²	1	
> 30 kg/m ²	3	
Tour de taille (mesuré sous les côtes)		
Hommes	Femmes	
< 94 cm	< 80 cm	0
94 à 102 cm	80 à 88 cm	3
> 102 cm	> 88 cm	4
Pratiquez-vous une activité physique au travail ou pendant vos loisirs au moins 30 min par jour ?		
Oui	0	
Non	2	
Combien de fois par jour mangez-vous des fruits et des légumes ?		
Tous les jours	0	
Pas tous les jours	1	
Avez-vous déjà été traité médicalement pour une hypertension artérielle ?		
Non	0	
Oui	2	
Vous a-t-on déjà trouvé un taux de sucre dans le sang élevé lors d'une consultation, au cours d'une maladie ou durant votre grossesse ?		
Non	0	
Oui	5	
Avez-vous un membre de votre famille proche à qui l'on a diagnostiqué un diabète de type 1 ou 2 ?		
Non	0	
Oui (grands-parent(s), oncle tante, cousin germain)	3	
Oui (parent(s), frère, sœur, enfant)	5	

Annexe 1 Critères définissant le Diabetes Risk Score, d'après Lindström (17).

Score total du risque

Risque de développer DT2 dans 10 ans :

< 7	Bas, 1 personne sur 100
7 à 11	Légèrement élevé, 1 personne sur 25
12 à 14	Modéré, 1 personne sur 6
15 à 20	Élevé, 1 personne sur 3
> 20	Très élevé, 1 personne sur 2

Annexe 2 Diabetes Score Risk.

HOMA (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) Index QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*)

$$= G_0 \cdot I_0 / 22,5$$

$$= 1 / ((\log I_0) + (\log G_0))$$

G_0 Glycémie à jeun en mmol/l

G_0 glycémie à jeun en mg/dl

I_0 Insulinémie à jeun $\mu\text{U/ml}$

I_0 Insulinémie à jeun $\mu\text{U/ml}$

Annexe 3 Index d'insulino-sensibilité.

Impact des statines sur le risque de diabète de type 2 chez des sujets pré-diabétiques : résultats de l'étude prospective IT-DIAB.

RESUME

Introduction : Plusieurs méta-analyses issues d'essais randomisés étudiant l'efficacité des statines ont montré une majoration de l'incidence du DT2 chez les patients sous statines. Ici, nous avons étudié l'impact des statines sur le risque de conversion vers le DT2 dans une population de sujets pré-diabétiques.

Matériels et méthodes : IT-DIAB (NCT01218061) est une étude prospective observationnelle de suivi annuel d'une cohorte de 452 sujets pré-diabétiques (hyperglycémie modérée à jeun). La conversion en DT2 est définie par une GAJ $\geq 1,26$ g/l. Nous rapportons ici l'analyse intermédiaire des données avec un suivi moyen de 3 ans. Cent-vingt-deux patients étaient traités par statines à l'inclusion. Des modèles de Cox univariés et multivariés ont été utilisés pour étudier l'impact des statines sur le délai d'apparition du DT2.

Résultats : Les patients traités par statines étaient plus âgés (62 vs 58 ans, $p < 0,0001$), avec un IMC plus élevé (29,8 vs 28,7 kg/m², $p = 0,07$) et une HbA1c plus élevée (5,9 vs 5,8%, $p < 0,0001$), sans différence pour la GAJ (1,14 g/l dans les 2 groupes). Cent-dix-sept patients (25,9%) ont basculé dans le DT2, dont 30,3% ($n = 37/122$) dans le groupe statines vs 24,2% ($n = 80/330$) dans le groupe sans statines. L'analyse univariée ne retrouve pas de lien entre la prise de statines et l'apparition d'un DT2 (HR [95% IC] : 1,36 [0,92-2,01] ; $p = ns$), en revanche un IMC > 30 kg/m² favorise la survenue du DT2 (3,31 [1,82-6,05] ; $p < 0,001$). L'âge et le sexe ne modifient pas le risque de conversion en DT2. En analyse multivariée, l'IMC > 30 kg/m² (3,26 [1,78-5,97] ; $p < 0,001$) est significativement associé au risque de DT2, mais pas la prise de statines (1,26 [0,84-1,90] ; $p = ns$).

Conclusion : Cette étude prospective réalisée chez des patients pré-diabétiques ne retrouve pas d'association significative mais une tendance forte à l'augmentation du risque de DT2 chez les patients traités par statines.

MOTS-CLES

Pré-diabète, statines, diabète de type 2