



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **26 novembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **GRENET Guillaume**

Titre de la thèse : « *Défis de la médecine personnalisée basée sur les preuves, applications dans le diabète de type 2* ».



Résumé

La médecine basée sur les preuves requiert des essais cliniques randomisés, qui permettent d'estimer un effet moyen du traitement. La personnalisation de l'estimation de l'effet du traitement nécessite l'estimation du risque spontané de la maladie (biomarqueur pronostique), la recherche de facteurs modifiant l'effet du traitement (biomarqueur théranostique). Des critères de substitution sont également proposés, dont la mesure devrait permettre d'évaluer l'effet du traitement sur l'événement clinique. La prise en charge des patients présentant un diabète de type 2 repose sur les médicaments hypoglycémiants. Plusieurs d'entre eux ont été associés à différents effets indésirables graves. Des études évaluant leur bénéfice cardiovasculaire sont nécessaires. La prise en charge de ces patients inclue également la prise en charge de l'hypertension artérielle. Celle-ci est basée sur des médicaments antihypertenseurs, dont l'intensité est ajustée au niveau de pression artérielle recherché. Cette stratégie basée sur la cible soulève plusieurs questions. Enfin, plusieurs biomarqueurs prédictifs de différents effets des médicaments hypoglycémiants ont été étudiés chez des patients présentant un diabète de type 2, avec des résultats contrastés. Une difficulté majeure dans la validation de biomarqueur théranostique est la puissance statistique nécessaire pour détecter une interaction dans un essai clinique randomisé. L'objectif de cette thèse était d'estimer les effets moyens des traitements hypoglycémiants sur les complications cardiovasculaires ; d'évaluer un potentiel critère de substitution ; et d'étudier les caractéristiques des études cliniques évaluant des biomarqueurs théranostiques.

La première partie présente une méta-analyse en réseaux comparant les effets des hypoglycémiants contemporains chez des patients avec un diabète de type 2, sur la mortalité totale, cardiovasculaire et les événements cardiovasculaires majeurs. Nous avons confirmé la supériorité des gliflozines et des agonistes du récepteur au GLP1 par rapport au traitement contrôle et aux inhibiteurs de la DPP4. Nous avons montré le besoin de comparaisons directes entre les différentes classes, notamment pour préciser la place de la metformine dans la stratégie thérapeutique. La deuxième partie présente une méta-régression évaluant l'association entre la diminution de la pression artérielle par des médicaments antihypertenseurs et les événements cardiovasculaires majeurs. Nous avons confirmé la relation entre la baisse de la pression artérielle et le risque d'accident vasculaire cérébrale. Il n'y avait pas d'association avec la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde. La troisième partie présente une comparaison statistique du plan expérimental en cross-over par rapport au plan en bras parallèle, concernant leur capacité à évaluer un marqueur théranostique. Nous avons

montré que l'intérêt du cross-over, pour réduire le nombre de sujet nécessaire, dépend de la corrélation intra-sujet de la mesure du critère de jugement choisi, de façon similaire à l'estimation de l'effet propre du traitement.

Ce travail met en lumière le besoin de comparaisons des médicaments hypoglycémiants sur les complications cardiovasculaires, et la difficulté d'évaluer une balance bénéfice—risque d'un traitement. Des approches de méta-analyses sur données individuelles permettraient de mieux estimer l'impact du contrôle glycémique sur les complications cardiovasculaires. L'accès aux technologies de séquençage du génome à haut débit permettrait d'identifier des facteurs pronostiques et théranostiques. Finalement, nous proposons une extension du modèle d'effet, qui permet d'appréhender la balance bénéfice—risque d'un traitement en fonction de différents biomarqueurs. L'évaluation d'un effet traitement moyen ou stratifié doit s'inscrire dans une vision globale de la balance bénéfice—risque du médicament concerné.