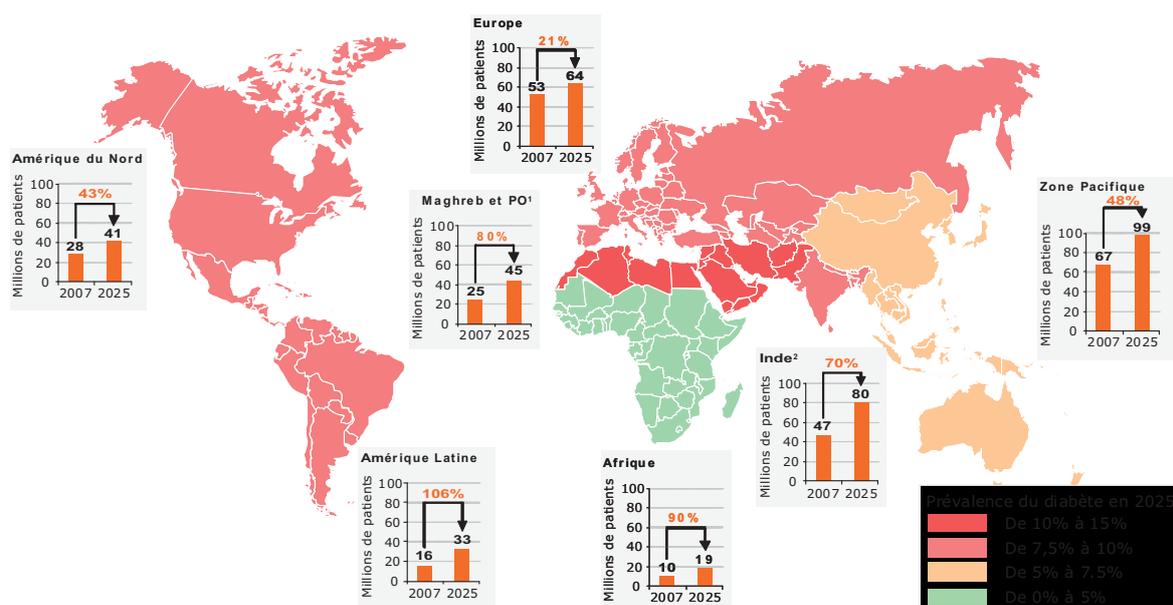


LE PRE-DIABETE : UN ENJEU MAJEUR DE SANTE PUBLIQUE

A/ Contexte épidémiologique et socio-économique du diabète de type 2

Touchant aujourd'hui près de 250 millions de personnes (i.e. 6% de la population mondiale), le diabète de type 2 progresse à une allure épidémique à travers le monde (Figure 1). Selon des prévisions de la Fédération Internationale du Diabète (IDF), sa prévalence devrait croître de 55% d'ici à 2025 pour affecter environ 380 millions de personnes. Le diabète touche tant les pays développés que les pays nouvellement industrialisés comme l'Inde ou la Chine ou les pays du Golfe.



Source : Fédération Internationale du Diabète, rapport 2007

Figure 1 : Epidémiologie mondiale du diabète à l'horizon 2025

Les changements brutaux de régimes alimentaires associés au manque d'exercice physique des populations de plus en plus vieillissantes expliquent largement cette évolution. En parallèle, un phénomène inquiétant émerge dans les pays développés : le diabète de type 2 apparaît en effet à un âge de plus en plus

précoce, y compris chez les moins de 15 ans où il progresse à un rythme de 3% par an.

Cette « tendance lourde » est appuyée par de nombreuses études qui ont mis en évidence des liens étroits entre diabète et obésité : ainsi, environ 2/3 des diabétiques sont en surpoids ou obèses. Certains experts évoquent même le terme de « diabésité ». Le surpoids et l'obésité augmentent en effet, de façon spectaculaire dans les pays à faible ou moyen revenu, surtout en milieu urbain, atteignant des proportions épidémiques à travers le monde avec actuellement près d'1,6 milliards d'adultes en surpoids dont 400 millions cliniquement obèses. Surpoids et obésité représentent donc une des causes majeures de la progression du diabète de type 2 au niveau mondial.

Concernant la France, la publication récente du bulletin épidémiologique hebdomadaire fait état d'un taux de prévalence du diabète proche de 4% en 2008, qui dépasse les prévisions établies. On estime ainsi au minimum à 2 500 000 le nombre de diabétiques en France, dont vraisemblablement 500 000 à 1 000 000 qui s'ignorent. A noter l'existence de grandes disparités régionales avec des taux proches de 5% dans la région Nord-Pas-de-Calais, contre 3.2% en Pays de Loire (Figure 2).

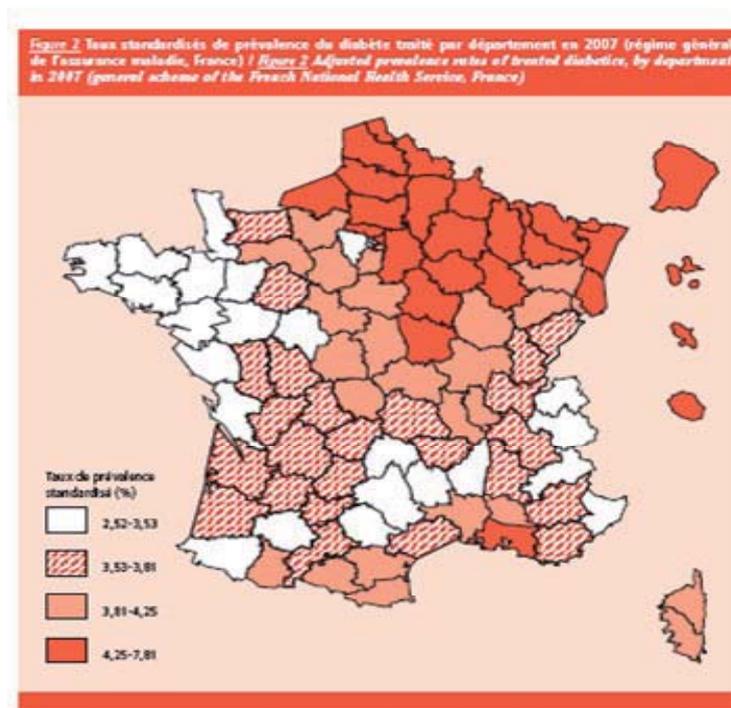


Figure 2 : Prévalence du diabète en France
(Tiré de Kusnike-Joinville O. et al. BEH 12 nov 2008, N°43)

Le diabète de type 2 constitue une des pathologies majeures du XXI^e siècle et les experts s'accordent à dire qu'elle doit être reconnue comme une priorité urgente et un enjeu majeur de santé publique.

B/ Histoire naturelle du diabète de type 2

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme. Elle est produite par les cellules β du pancréas. Elle favorise le stockage du glucose dans les tissus périphériques (muscles squelettiques et tissu adipeux), et réduit la production endogène de glucose par le foie (néoglucogénèse). Chez un sujet sain, le pic de glucose plasmatique résultant de l'absorption du glucose alimentaire provoque la libération d'insuline par les cellules β du pancréas. La quantité d'insuline ainsi produite permet de ramener rapidement la glycémie à une valeur normale par ses actions sur le foie et les tissus périphériques.

Les sujets « pré-diabétiques » présentent initialement une intolérance au glucose due à l'instauration progressive d'une résistance du foie et des tissus périphériques à l'action de l'insuline (i.e. insulino-résistance). Pour faire face à cette perte de sensibilité, le pancréas surproduit l'insuline, ce qui permet de ramener la glycémie à jeun à des valeurs normales. Parallèlement au développement de l'insulino-résistance, se produit une perte progressive de la masse fonctionnelle des cellules β du pancréas. A terme, la perte de masse fonctionnelle de cellules β est telle que le pancréas n'est plus capable de compenser la perte de sensibilité à l'insuline, conduisant ainsi à l'apparition du diabète de type 2 (Figure 3).

Il est donc clair, que si l'on considère l'histoire naturelle du diabète de type 2, l'hyperglycémie peut être considérée comme une manifestation retardée d'un long processus physiopathologique s'étalant sur plusieurs années, partant de l'instauration d'une résistance à l'action de l'insuline, passant par une perte progressive de la masse fonctionnelle de cellules insulino-sécrétrices et conduisant à terme à une décompensation pancréatique à la base de l'hyperglycémie et du diagnostic de diabète.

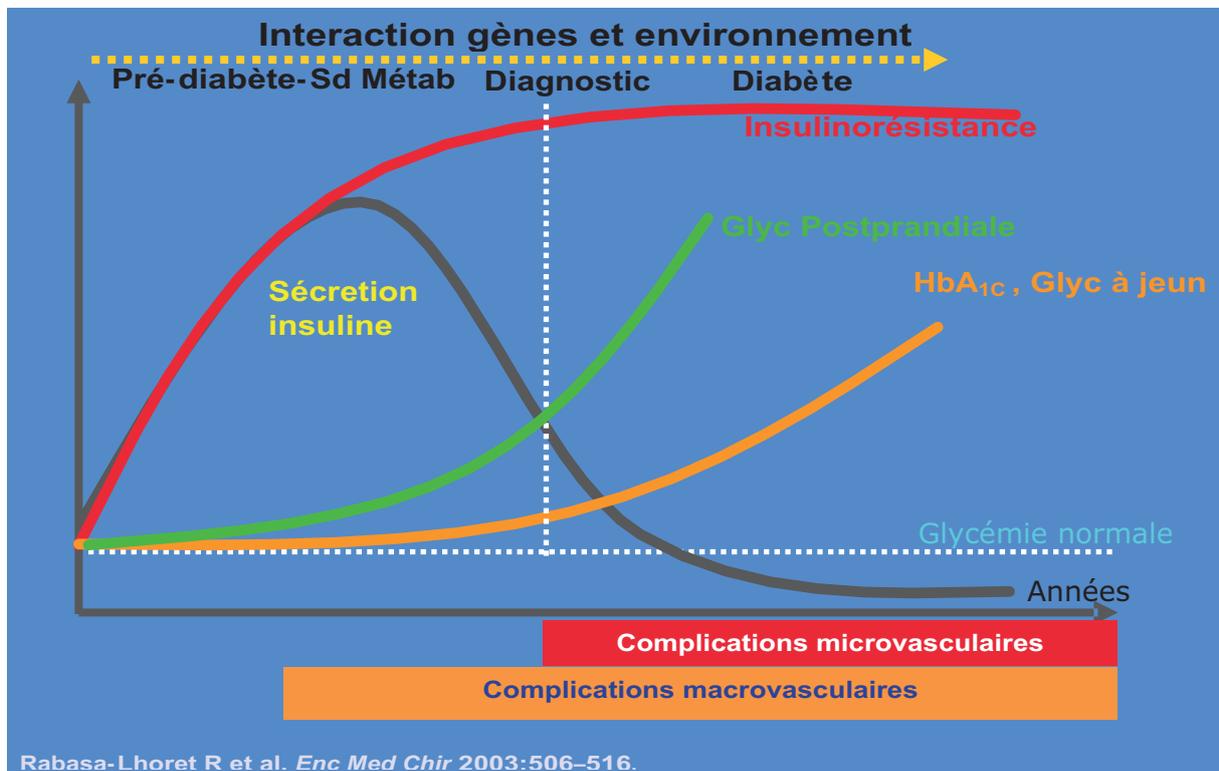


Figure 3 : Histoire naturelle du diabète de type 2

Il est important de noter que les complications cardiovasculaires (IDM, AVC, AOMI) qui font la gravité de la maladie surviennent dès le stade de pré-diabète, avant l'apparition de l'hyperglycémie franche (> 1.26 g/l) révélatrice du diabète. Dépister les sujets au stade de pré-diabète et prévenir le passage du pré-diabète au diabète de type 2 est donc un enjeu majeur de santé publique.

C/ Dépistage et diagnostic des états pré-diabétiques

Le « pré-diabète » est un état intermédiaire entre une homéostasie du glucose normale et le DT2 avéré, incluant deux entités cliniques : l'hyperglycémie modérée à jeun (HMJ) et l'intolérance au glucose (IAG).

L'hyperglycémie à jeun est définie selon l'OMS par une glycémie à jeun ≥ 1.10 g/l, mais < 1.26 g/l. L'intolérance au glucose est définie quant à elle par une glycémie 2H après une charge orale de 75 g de glucose ≥ 1.40 g/l et < 2 g/l.

Le risque de développer un DT2 est plus important chez les patients ayant une HMJ et/ou une IAG, le risque étant maximal chez ceux qui combinaient les 2 anomalies. Le risque de développer un diabète chez un sujet normoglycémique est de 0.7%/an. En revanche, ce risque est d'environ 5 à 10% /an chez les individus ayant une IFG ou une ITG. En l'absence d'intervention spécifique, la majorité de ces patients développent un diabète.

Afin de faciliter le dépistage des patients « pré-diabétiques », des scores cliniques de risque ont été développés. C'est la cas notamment du **Diabetes Risk Score (Annexe 1)** qui prend en compte des éléments de l'interrogatoire (antécédents familiaux de diabète, antécédents personnels d'HTA, activité physique, ...) et des éléments cliniques (âge, poids, tour de taille). Ainsi, un score compris entre 13 et 20 (sur un total de 20) s'accompagne d'un risque de développer un DT2 de 32.7% à 10 ans.

D/ Prévention du passage du pré-diabète au diabète de type 2

Plusieurs approches ont été étudiées pour prévenir l'apparition d'un DT2 chez les patients à risque.

1. Les interventions hygiéno-diététiques

Dans la littérature, deux grandes études longitudinales ont évalué l'impact de mesures hygiéno-diététiques sur le basculement de la résistance à l'insuline vers le DT2 chez des patients obèses ou en surpoids :

- L'étude FDPS (Finnish Diabetes Prevention Study) portait sur 522 patients en surpoids ou obèses (BMI moyen de 31 kg/m²) en suivi longitudinal pendant 3,2 ans. Les sujets présentant une intolérance au glucose tel que défini par le WHO (World Health Organisation) étaient randomisés dans un groupe contrôle (quelques conseils portant sur le régime alimentaire et sur la nécessité d'exercices physiques quotidiens) ou dans un groupe faisant l'objet d'un suivi intensif (« coaching »): baisse de 30% de l'apport calorique journalier + exercice physique modéré (>150 minutes/semaine). Les résultats montrent que la proportion de patients évoluant vers le diabète de type 2 était significativement réduite dans le groupe faisant l'objet d'un contrôle strict par rapport au groupe contrôle (+3,2% par an vs + 7,8% par an). La perte de poids moyenne dans le groupe « intervention » était de 3,5 kg alors qu'elle n'était que de 0,8 kg dans le groupe contrôle. Au bout des 3,2 années (i.e. fin de l'étude), le risque d'évolution vers le diabète de type 2 était significativement réduit de 58% par rapport au groupe contrôle. Ce bénéfice se maintenait même après la fin de l'étude chez les patients ayant initialement bénéficié d'un suivi intensif.

- L'étude DPP (Diabetes Prevention Program) est l'étude longitudinale la plus large publiée à ce jour portant sur la prévention du diabète de type 2 chez des sujets présentant une intolérance au glucose à l'inclusion. Cette étude multiethnique confirme les résultats de FDPS. Les sujets présentant une intolérance au glucose étaient randomisés dans un groupe contrôle, dans un groupe d'intervention (réduction de l'apport calorique + exercice physique) ou dans un groupe traité par la metformine. Après une période de deux ans, une réduction de 58 % vs placebo du risque d'évolution vers le DT2 a été rapportée pour le groupe faisant l'objet d'un contrôle strict du mode de vie. Les résultats étaient comparables quelle que soit l'ethnie considérée. Dans tous les cas, cette réduction du risque d'évolution vers le diabète de type 2 s'accompagnait d'une réduction du poids corporel.

2. Les interventions pharmacologiques

La Metformine

L'essai clinique DPP mentionné précédemment évaluait les effets de la metformine sur la prévention du diabète de type 2 chez des patients présentant une intolérance au glucose. Le traitement par la metformine réduisait le risque d'évolution vers le diabète de type 2 de 31% par rapport au groupe contrôle. Cependant, aucun bénéfice de la metformine n'a pu être mis en évidence chez les patients âgés (>60 ans) ou chez des patients en surpoids mais non obèses (BMI<30 kg/m²).

L'Acarbose

L'étude STOP-NIDDM évaluait les effets de l'acarbose (inhibiteur de l'alpha glucosidase qui diminue l'absorption intestinale du glucose) sur la progression vers le diabète de type 2 de patients présentant une intolérance au glucose. Les résultats montrent une réduction significative de 25% du risque d'évolution vers le diabète de type 2 chez les sujets traités quel que soit l'âge ou le BMI. Cependant les effets secondaires intestinaux de l'acarbose ont entraîné un arrêt de traitement chez 25% des sujets traités.

Les Thiazolidinediones

L'étude TRIPOD (Troglitazone) a été la première étude de prévention du diabète de type 2 chez 236 femmes hispaniques ayant eu au préalable un diabète gestationnel. Après une période de suivi de 2,5 ans, l'incidence du diabète de type 2

était de 12,1% dans le groupe placebo et de 5,4% dans le groupe troglitazone. Depuis la troglitazone a été retirée du marché pour cause d'hépatotoxicité.

L'étude DREAM portant sur environ 5000 sujets évaluait les effets de la rosiglitazone sur l'évolution de patients intolérants au glucose. Une réduction très importante du risque d'évolution a pu être mis en évidence (-60% par rapport au groupe contrôle). Cependant, sur les cinq ans de suivi seul 20% des sujets évoluaient vers un diabète de type 2.

Récemment, l'étude ACTNOW a confirmé l'efficacité de la pioglitazone sur la prévention de l'apparition du diabète de type 2 dans une population de patients ayant une intolérance au glucose.

E/ Les limites actuelles des politiques de prévention et de dépistage du diabète de type 2

A l'heure actuelle, la définition actuelle du « pré-diabète » ne répond pas aux critères de diagnostic indispensables à une prévention efficace du diabète de type 2 chez des patients à risque:

- La mesure en routine de l'intolérance au glucose n'est pas diffusable à large échelle en médecine générale pour des raisons pratiques et de coût.
- La mesure de l'intolérance au glucose n'est pas le reflet absolu du « pré-diabète » puisque 50-70 % des patients présentant une intolérance préalable au glucose ne développeront pas de diabète de type 2 dans les 5 ans qui suivent. Une extrapolation de l'étude DPP montre que environ 30% des sujets présentant une IAG à l'inclusion n'auront toujours pas développé de diabète 30 ans après.

De plus, le médicament de prévention du diabète de type 2 n'existe pas, plusieurs observations le confirment :

- Les médicaments antidiabétiques actuels sont capables de retarder l'apparition du diabète de type 2 dans une population à risque. Cependant, aucun de ces médicaments ne bloquent durablement l'évolution naturelle de la pathologie et plus de la moitié de la population réellement « pré-diabétique » va développer un diabète de type 2 après 4 à 5 ans de traitement. Par exemple, l'extrapolation à 30 ans de l'étude DPP, montre que

la metformine ne réduirait le risque de diabète que de 4% (rappel réduction de 31% à 2,8 ans).

- Tous les antidiabétiques oraux actuels présentent des effets secondaires importants qui réduisent très fortement leur rapport bénéfice/risque lors d'un traitement chronique de prévention chez des sujets asymptomatiques.

Enfin, même si les programmes de prévention tel que celui proposé dans DPP peuvent se justifier médicalement chez des patients à haut risque cardiovasculaire, leur coût économique et social reste défavorable lorsqu'ils sont généralisés à une population plus large présentant un pré-diabète. En effet, les coûts de traitement chronique engendrés pour prévenir le diabète dans une population insuffisamment définie restent trop élevés compte tenu de la faible efficacité des traitements actuels sur le long terme (>10 ans).

F/ DECODIAB : une étude sur le pré-diabète menée à Nantes

L'ambition de cet essai clinique mené au CHU de Nantes (Investigateur principal : Pr B. Cariou) est d'identifier de nouveaux marqueurs génétiques et biochimiques d'évolution vers le DT2 chez des patients recrutés sur la base d'une hyperglycémie modérée à jeun et suivis sur une période de 5 ans. Dans le cadre de l'étude DECODIAB (**D**épistage et **com**préhension du pré-**diabète**), les patients bénéficieront d'une caractérisation métabolique exhaustive lors de journées d'explorations au Centre d'Investigation Clinique (CIC) du CHU de Nantes. Une biocollection incluant des sérums et des biopsies de tissu adipeux sera constituée en vue d'analyses de transcriptomique et de protéomique. Cette étude s'intègre dans le cadre d'un projet de recherche plus large intégrant plusieurs laboratoires académiques et industriels dans le cadre du consortium **IT-DIAB** (Innovation Thérapeutique Diabète).

Le projet IT-DIAB consiste à suivre de façon prospective une cohorte de 500 sujets prédiabétiques sur une durée minimum de 5 ans. Ces sujets seront sélectionnés sur la base d'un dépistage clinique (score de risque) et d'une glycémie à jeûn, en collaboration avec la médecine du travail du CHU et de plusieurs entreprises de la région Nantaise. Parmi les 500 sujets de la cohorte **IT-DIAB**, nous programmons d'en inclure 100 dans l'étude **DECODIAB** afin de mieux préciser leur phénotype métabolique et de réaliser des biopsies. Les biomarqueurs testés dans la cohorte de patients seront issus des travaux de recherche pré-clinique des autres

partenaires du consortium IT-DIAB. Nous espérons ainsi progresser dans la compréhension de la physiopathologie du DT2 en caractérisant les patients à risque. Le développement de biomarqueurs performants permettra également de programmer des interventions thérapeutiques spécifiques chez la sous-population de patients la plus prédisposée au DT2.

Annexe 1. Estimation du Score de Risque face au Diabète de Type 2

Sélectionner la bonne réponse et cumuler les points afin de définir le Score de Risque.

1 – Age

- 0 point - moins de 45 ans
- 2 points - de 45 à 54 ans
- 3 points - de 55 à 64 ans
- 4 points - Plus de 64 ans

2 – Indice de Masse Corporelle

- 0 point - Moins de 25 kg/m²
- 1 point - Entre 25 et 30 kg/m²
- 3 points - Plus de 30 kg/m²

3 – Tour de taille mesuré sous les côtes (habituellement mesuré au niveau du nombril)

- | | <u>Hommes</u> | <u>Femmes</u> |
|----------|----------------------|---------------------|
| 0 point | - Inférieur à 94 cm | - Inférieur à 80 cm |
| 3 points | - Entre 94 et 102 cm | - Entre 80 et 88 cm |
| 4 points | - Plus de 102 cm | - Plus de 88 cm |

4 – Pratiquez-vous une activité physique au travail ou pendant vos loisirs pendant au moins 30 minutes chaque jour ? (y compris votre activité normale quotidienne)

- 0 point - oui
- 2 points - non

5 – Combien de fois par jour mangez-vous des fruits et des légumes ?

- 0 point - tous les jours
- 1 point - pas tous les jours

6 – Avez-vous déjà été traité médicalement pour une hypertension artérielle ?

- 0 point - non
- 2 points - oui

7 – 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 ?

- 0 point - non
- 5 points - oui

8 – Avez-vous un membre de votre famille proche à qui l'on a diagnostiqué un diabète de type 1 ou 2 ?

- 0 point - non
- 3 points - oui (grand parent, oncle, tante ou cousin(e) germain(e) mais pas son propre père ou sa propre mère, ni son frère, sa sœur ou son enfant)
- 5 points - oui mon père, ma mère, mon frère, ma sœur et/ou mon propre enfant

Score total du Risque :

Le risque de développer un diabète de type 2 dans les dix ans à venir est :

- **Bas si inférieur à 7** (1 personne sur 100 développera un DT2 à 10 ans)
- **Légèrement élevé si compris entre 7 et 11** (1 personne sur 25 développera un DT2 à 10 ans)
- **Modéré si compris entre 12 et 14** (1 personne sur 6 développera un DT2 à 10 ans)
- **Elevé si compris entre 15 et 20** (1 personne sur 3 développera un DT2 à 10 ans)
- **Très élevé si le taux est supérieur à 20** (1 personne sur 2 développera un DT2 à 10 ans)

(Traduction du Finnish Risk Score [FINDRISC], Lindstrom J and Tuomilehto J. Diabetes Care 2003, 26: 725-731)