

PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 2 : Un nouveau défi de santé publique

A.J. SCHEEN (1), D. GIET (2)

RÉSUMÉ : Au vu de l'épidémie annoncée de diabète de type 2, il est important de mettre en place des stratégies de prévention de la maladie. Celles-ci doivent d'abord dépister les patients à risque, en fonction de critères anamnestiques, cliniques et biologiques simples. Ensuite, elles doivent sensibiliser ces personnes à adhérer à un programme de prévention, faisant appel essentiellement à une meilleure hygiène de vie (régime alimentaire et activité physique), en particulier pour prévenir ou corriger une surcharge pondérale. Chez les sujets à très haut risque, par exemple en raison d'une glycémie à jeun ou lors d'une hyperglycémie provoquée orale modérément accrue, éventuellement combinée à des antécédents familiaux, le recours à une approche pharmacologique pourra être envisagée. Divers médicaments (metformine, acarbose, glitazones, orlistat, inhibiteurs du système rénine-angiotensine) ont prouvé leur efficacité pour réduire l'incidence du diabète de type 2, en particulier chez des sujets avec diminution de la tolérance au glucose, avec obésité et/ou avec hypertension artérielle.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 - Intolérance au glucose - Prévention - Obésité*

PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES : A NEW PUBLIC HEALTH CHALLENGE

SUMMARY : Owing to the epidemics of type 2 diabetes, it is important to develop strategies of prevention of the disease. The first step should detect patients at risk, in function of simple anamnesis, clinical and biological criteria. Afterwards, those individuals should be encouraged to follow a prevention programme, which essentially comprises better lifestyle habits (diet and physical exercise), especially to prevent or correct weight excess. In at very high risk subjects, for instance because of moderately increased fasting or post-glucose load glucose levels, eventually in a context of family history of type 2 diabetes, a pharmacological approach could be considered. Various drugs (metformin, acarbose, glitazones, orlistat, inhibitors of the renin-angiotensin system) have proven their efficacy in reducing the incidence of type 2 diabetes, in particular in individuals with impaired glucose tolerance, with obesity and/or with arterial hypertension.

KEYWORDS : *Diabetes mellitus - Impaired glucose tolerance - Prevention - Obesity*

INTRODUCTION

La prévalence du diabète de type 2 est en augmentation dans tous les pays développés ou en voie de développement à tel point que le nombre de patients diabétiques de type 2 va doubler entre 2000 et 2030 dans le monde (1). La prévention du diabète de type 2 est donc devenue un objectif prioritaire de santé publique (2-4). Si l'on veut enrayer ce que l'Organisation Mondiale de la Santé n'hésite plus à qualifier d'«épidémie», il convient de mettre sur pied des campagnes de dépistage et de sensibilisation des sujets à risque (5) et d'implémenter des stratégies visant à prévenir le développement et la progression de la maladie (6).

DÉPISTAGE DES SUJETS À RISQUE

Il est classique de reconnaître au diabète de type 2 une origine mixte, génétique et environnementale. Tous les individus ne présentent donc pas le même risque de développer un diabète de type 2. Il est assez facile de dépister les sujets à risque par l'anamnèse et par l'examen clinique. Au besoin, une confirmation pourra être faite par une biologie simple (Tableau I). Au vu de sa position privilégiée, le médecin généra-

liste occupe une place centrale dans le dépistage des sujets à risque de diabète de type 2.

L'anamnèse se focalisera sur les antécédents familiaux, à la recherche d'antécédents de diabète de type 2 chez les parents du premier et du second degré. De plus, chez la femme, elle recherchera des antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie (bébé de plus de 4 kg), témoin indirect d'un diabète gestationnel. La notion d'un petit poids de naissance, compte tenu de l'âge gestationnel, est également considérée comme un facteur de risque; les mécanismes impliqués apparaissent complexes avec

TABLEAU I : CRITÈRES POUVANT AIDER AU DÉPISTAGE DES SUJETS À RISQUE DE DÉVELOPPER UN DIABÈTE DE TYPE 2.

Anamnèse

- Histoire familiale positive pour le diabète de type 2
- Antécédent de diabète gestationnel ou de macrosomie
- Petit poids de naissance (pour l'âge gestationnel)
- Age (sous réserve d'une apparition de plus en plus précoce)
- Durée de la surcharge pondérale (si présence d'une obésité)
- Ethnie à risque (surtout aux Etats-Unis)
- Médicaments diabétogènes

Examen clinique

- Surcharge pondérale ou obésité (évaluée par l'IMC)
- Adiposité abdominale (évaluée par le tour de taille)
- Hypertension artérielle (traitée ou non)

Biologie

- Glycémie modérément accrue (à jeun ou lors HGPO)
- Marqueurs du syndrome métabolique (hypertriglycémie, HDL bas)
- Adiponectine (pas encore en routine clinique)

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Service de Médecine interne générale, CHU Sart Tilman

(2) Professeur, Université de Liège, Département Universitaire de Médecine générale

une prédisposition à l'insulinorésistance (orientation vers un phénotype d'épargne) et à un déficit insulinosécrétoire (lié au sous-développement relatif des îlots de Langerhans du pancréas), suite à l'hypoperfusion durant la vie fœtale. En présence d'une obésité, l'histoire de celle-ci sera importante à reconstituer puisque le risque de diabète s'accroît avec la durée de l'excès de poids. L'âge est également important avec un risque d'autant plus élevé que l'âge est avancé, même si l'on doit déplorer la survenue de diabète de type 2 à un âge de plus en plus précoce. Dans certains cas (surtout aux Etats-Unis), l'ethnie pourra être importante avec un risque moins important de diabète chez les caucasiens que chez les afro-américains ou les hispaniques. Enfin, l'interrogatoire devra également porter sur la prise éventuelle de médicaments potentiellement diabétogènes, en particulier une corticothérapie au long cours.

L'examen clinique recherchera surtout l'existence d'un excès pondéral (indice de masse corporelle ou IMC 25-29,9 kg/m²) ou d'une obésité (IMC > 30 kg/m²). Plus particulièrement, la distribution de la masse grasse sera importante à prendre en considération. Il est, en effet, connu que c'est l'adiposité abdominale (tronculaire ou androïde) qui confère le plus haut risque de diabète de type 2 alors que l'adiposité périphérique joue un rôle beaucoup plus limité, et d'ailleurs controversé. Le marqueur clinique le plus sensible et spécifique de cette adiposité abdominale est la mesure du tour de taille. Le risque est modérément accru pour une circonférence de la taille comprise entre 80 et 87 cm chez la femme et entre 94 et 101 cm chez l'homme et il est très accru pour des valeurs égales ou supérieures à respectivement 88 et 102 cm. Une vaste enquête a été réalisée récemment chez 619 médecins généralistes belges : BEST = «Belgian Evaluation of Screening and Treatment of high risk patients based on waist and age» (7). Ils ont recrutés, de façon consécutive et non biaisée, 8587 patients, âgés de 45 à 70 ans et sans antécédents cardio-vasculaires, sélectionnés uniquement sur la base d'un tour de taille > 80 chez la femme et > 94 chez l'homme, quel que soit le motif de consultation. Cette étude a permis de dépister 4 % de patients diabétiques méconnus, avec une glycémie à jeun mesurée dans un laboratoire central égale ou supérieure à 126 mg/dl (en plus de 14 % de patients diabétiques déjà connus). Dans cette enquête belge, la prévalence du diabète de type 2 augmente fortement avec le tour de taille : chez les femmes, elle est de 9 % entre 80-87 cm et de 19 % pour une valeur > 88 cm tandis que chez les hommes, elle atteint 11 %

entre 94-101 cm et 21 % pour une circonférence > 102 cm. Par ailleurs, d'autres études ont montré que des sujets avec hypertension artérielle essentielle (une composante du syndrome métabolique) ou avec décompensation cardiaque sont à plus haut risque de développer un diabète de type 2 (revue dans 8).

La *biologie* comprendra principalement la mesure de la glycémie à jeun (9). Une valeur modérément accrue (entre 100 et 126 mg/dl), appelée par les américains «impaired fasting glucose», est un marqueur de risque important de progression, dans un laps de temps de quelques années, vers un diabète de type 2 avéré (glycémie à jeun > 126 mg/dl). Dans certains cas, une hyperglycémie provoquée par voie orale pourra être réalisée pour dépister une diminution de la tolérance au glucose, anomalie qui est également hautement prédictive d'une évolution ultérieure vers un diabète avéré (dans environ 1/3 des cas lors d'un suivi de 6,4 années dans l'étude HOORN menée aux Pays-Bas) (10). Il faudra également surveiller les sujets qui présentent divers marqueurs biologiques du syndrome métabolique, en particulier une hypertriglycéridémie et un taux de cholestérol HDL abaissé, puisque ce syndrome est prédictif (11) et intimement lié au diabète de type 2 (12). Enfin, l'adiponectine, hormone produite par les adipocytes, dont la diminution des taux avec l'obésité est associée avec une augmentation de l'insulinorésistance et un risque accru de diabète de type 2, paraît être un marqueur d'avenir très prometteur, mais non encore accessible en routine clinique (9).

STRATÉGIES DE PRÉVENTION

Les stratégies de prévention du diabète de type 2 se fondent sur les connaissances de la physiopathologie et de l'histoire naturelle de la maladie. Elles visent essentiellement à atténuer l'insulinorésistance et à protéger la cellule B : cette dernière finit par décompenser après une première phase de compensation face à l'insulinorésistance (Figure 1).

Ainsi que nous l'avons discuté récemment (6), deux grands types d'approches peuvent être proposés : des interventions fondées sur des modifications du style de vie (4,13) et des interventions faisant appel à des approches pharmacologiques (14) (Figure 2). Ces deux approches ne sont, bien évidemment, pas mutuellement exclusives, mais doivent, au contraire, être considérées comme complémentaires (6). Dans une saine logique de santé publique, les mesures hygiéno-diététiques doivent être recommandées

de façon systématique, et tout particulièrement chez les enfants et les adolescents (4). Dans cette tranche d'âge, où la sédentarité est de plus en plus marquée, l'attention sera particulièrement mise sur la pratique régulière d'une activité physique. Le recours aux médicaments doit être réservé aux sujets adultes à risque particulièrement élevé, défini sur la base des critères précisés précédemment. Il pourra néanmoins être envisagé, dans certains cas particuliers, chez les individus plus jeunes, situation hélas de plus en plus fréquente aux Etats-Unis (15).

1) APPROCHES HYGIÈNO-DIÉTÉTIQUES

La relation entre l'obésité et le diabète de type 2 est extrêmement forte (16). Il n'est donc pas étonnant que les stratégies de prévention doivent veiller à prévenir et corriger l'excès de poids, en ciblant principalement l'adiposité abdominale (la plus à risque). Le régime alimentaire permettant d'éviter la progression vers un diabète de type 2 chez les sujets à risque est fort proche de celui recommandé aux patients atteints d'un diabète de type 2, régime décrit en détail dans un autre article de ce numéro (17). Plusieurs études ont montré que les simples modifications du style de vie, privilégiant la restriction calorique et la pratique régulière d'une activité physique, sont capables de réduire, de façon très significative, le taux de conversion de la simple diminution de la tolérance au glucose vers un diabète de type 2 avéré (revue dans 6).

La «Finnish Diabetes Prevention Study» (18) est la première étude à avoir réparti au hasard des

sujets à risque (n = 522 avec IMC moyen de 31 kg/m² et diminution de tolérance au glucose) dans un groupe d'intervention et un groupe témoin. L'intervention consistait en des conseils individualisés visant à obtenir un amaigrissement d'au moins 5 % du poids initial, par une modification de l'alimentation (suivi diététique à raison de 7 séances la première année, puis 4 fois par an) et une augmentation de l'activité physique (au moins 30 min par jour, avec un programme structuré, individualisé et supervisé). L'incidence cumulée de diabète, après 4 années de suivi, a été de 11 % dans le groupe d'intervention et de 23 % dans le groupe témoin, soit une réduction du risque relatif de 58 % (p < 0,001). Cette protection a été observée alors que la perte de poids n'a été que relativement modérée, de 3 à 4 kg, mais la réduction de l'incidence du diabète a été directement associée au nombre de changements du style de vie réussis fixés comme objectifs au départ et, tout particulièrement, à l'importance de l'amaigrissement obtenu.

Dans la grande étude américaine «Diabetes Prevention Program» (19), les mesures hygiéno-diététiques avaient pour objectif d'entraîner une perte de poids d'au moins 7 %, en recourant à un régime à 1200-1800 kcal contenant 25 % de graisses et en recommandant la pratique d'au moins 150 min d'exercice physique par semaine. La perte de poids a été d'environ 6,5 kg après 6 mois dans le groupe d'intervention hygiéno-diététique (n = 1079) et d'approximativement 4 kg après 2 années de suivi, alors qu'elle a été quasi nulle dans le groupe placebo (n = 1082). Après

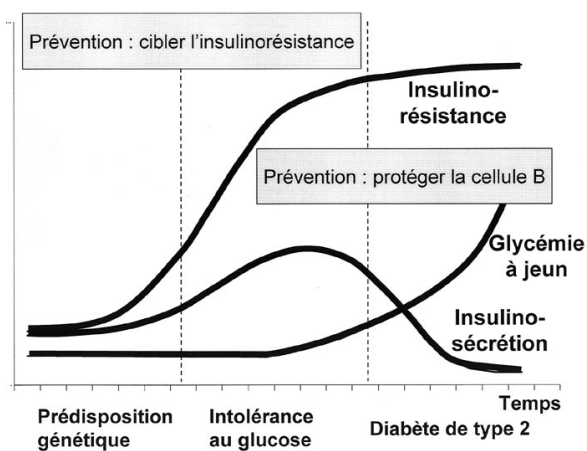


Figure 1 : Stratégies de prévention du diabète de type 2 basées sur la physiopathologie et l'histoire naturelle de la maladie : théorie classique de la décompensation progressive de la cellule B face à l'insulinorésistance, amenant à une diminution inéluctable de l'insulinosécrétion avec hyperglycémie secondaire.

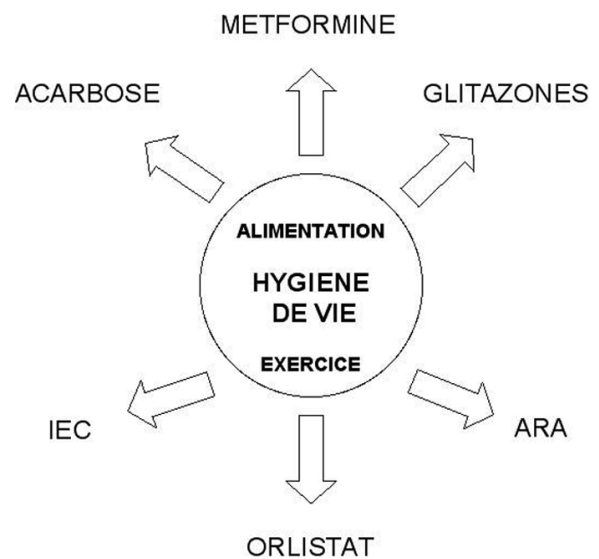


Figure 2 : Illustration des stratégies de prévention du diabète de type 2 : les mesures hygiéno-diététiques sont au cœur de l'action, éventuellement complétées par l'une ou l'autre intervention pharmacologique chez les sujets à haut risque. IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. ARA : antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine.

un suivi moyen de 2,8 années, l'incidence de diabète a été de 11 % par an dans le groupe placebo et de 4,8 % par an dans le groupe hygiéno-diététique, soit une réduction du risque relatif de 58 % ($p < 0,001$). L'effet favorable des modifications du style de vie était particulièrement démonstratif chez les sujets de plus de 60 ans.

Outre les mesures hygiéno-diététiques classiques (restriction calorique, limitation des graisses saturées, pratique régulière d'une activité physique), certains aspects moins connus relatifs au mode de vie ont été mis en exergue ces dernières années. Le tabagisme aggrave l'insulinorésistance, ce qui représente un argument supplémentaire en faveur de son éviction chez les sujets à risque de développer un diabète de type 2 (20). La situation est plus complexe pour ce qui concerne la consommation d'alcool. En effet, il a été démontré qu'une consommation régulière, mais modérée, d'alcool améliore le profil métabolique (21). Une méta-analyse récente des études observationnelles prospectives a confirmé une réduction du risque de diabète de type 2 d'environ 30 % chez les personnes avec une consommation régulière (mais < 48 g d'alcool par jour) par rapport aux individus complètement abstinent. Cet effet protecteur est observé dans les deux sexes et est indépendant de l'IMC ou du type d'alcool consommé. Par contre, il disparaît en cas de consommation supérieure (22). Enfin, diverses études ont suggéré récemment qu'une consommation régulière de café est également susceptible d'améliorer la tolérance au glucose et de réduire l'incidence de diabète de type 2, avec des réductions du risque relatif pouvant dépasser les 50 % dans les deux sexes (23,24). Même si ces résultats dérivés d'études épidémiologiques sont assez impressionnants, il n'est pas encore proposé, tout au moins dans les dernières recommandations officielles, une consommation régulière modérée d'alcool et/ou de café chez les personnes à risque de développer un diabète de type 2. Des recommandations dans ce sens commencent cependant à être faites dans certaines revues récentes (4).

2) APPROCHES PHARMACOLOGIQUES

Plusieurs types d'intervention pharmacologique ont été testés (14). De façon schématique, on peut diviser les essais publiés en deux grands groupes : ceux faisant appel à des médicaments déjà utilisés pour le traitement du diabète de type 2 (metformine, acarbose, thiazolidinediones) et ceux recourant à des médicaments non utilisés comme antidiabétiques oraux mais susceptibles de réduire l'insulinorésistance, soit

par une réduction du poids (orlistat), soit par un antagonisme du système rénine-angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine – IEC – ou antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine - ARA).

1) Metformine

Dans le "Diabetes Prevention Program" (DPP), déjà décrit ci-dessus (19), des sujets avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 24 kg/m^2 et une diminution de la tolérance au glucose ont reçu, en double insu, de la metformine (2×850 mg par jour; $n = 1073$) ou un placebo ($n = 1082$). Après un suivi moyen de 2,8 années, l'incidence de diabète a été de 11 % par an dans le groupe placebo et de 7,8 % par an dans le groupe metformine, soit une réduction relative de 31 % ($p < 0,001$). Celle-ci est cependant moins importante que celle de 58 % obtenue avec les modifications du style de vie dans le même essai. La metformine s'est surtout montrée efficace chez les sujets jeunes (en dessous de 60 ans, et particulièrement de 25 à 44 ans), chez les sujets obèses ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ et surtout $> 36 \text{ kg/m}^2$) et chez les sujets dont la glycémie à jeun était la plus élevée à l'entrée dans l'étude (entre 110-126 mg/dl).

2) Acarbose

Le "STOP-NIDDM Trial" est une étude prospective randomisée, multicentrique réalisée au Canada et en Europe, comparant un traitement par acarbose (Glucobay[®], 3×100 mg/jour, $n = 682$), un inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales, et par placebo ($n = 686$) (25). Les patients avec excès pondéral (IMC moyen de 31 kg/m^2) et diminution de la tolérance au glucose ont été suivis en moyenne 3,6 années en double insu. Il existe une diminution de 9 % du risque absolu de progression vers un diabète de type 2 avéré si l'on compare le groupe acarbose (41,8 %) et le groupe placebo (32,8 %). La diminution du risque relatif de développer un diabète avéré dans le groupe acarbose a été de 25 % ($p = 0,0015$). A l'inverse, davantage de sujets récupèrent une tolérance normale au glucose dans le groupe acarbose par rapport au groupe placebo. Comme nous l'avons discuté récemment (26), le mécanisme exact de cet effet protecteur reste mal précisé. Il pourrait passer par une diminution de la glucotoxicité liée à l'écrêtement des pics glycémiques post-prandiaux, amenant une certaine réduction de l'insulinorésistance et une épargne de la cellule B des îlots de Langerhans du pancréas.

5) Thiazolidinediones

Les thiazolidinediones (glitazones) améliorent la sensibilité à l'insuline, principalement dans les muscles squelettiques et, dans une moindre mesure, dans le foie. Une étude pilote (étude TRIPOD pour «Troglitazone Prevention of Diabetes»), réalisée chez des femmes hispano-américaines avec antécédents de diabète gestationnel, a montré que la troglitazone était capable de réduire la progression ultérieure vers un diabète de type 2. Après un suivi médian de 30 mois, l'incidence annuelle de diabète a été de 5,4 % chez les femmes traitées par troglitazone et de 12,1 % chez les femmes ayant reçu un placebo, soit une réduction du risque relatif de 55 % ($p < 0,01$) (27). Fait remarquable, cet effet positif persistait 8 mois après l'arrêt du traitement par la thiazolidinedione. Dans le "Diabetes Prevention Program" déjà mentionné (16), outre l'utilisation de la metformine, il avait été prévu de traiter un sous-groupe de patients par la troglitazone. Ce bras de traitement a, en fait, dû être interrompu prématurément en raison de l'hépatotoxicité de cette molécule. Cependant, une analyse intérimaire après deux ans de traitement a permis de confirmer une réduction marquée de la progression vers un diabète de type 2 dans le sous-groupe traité par la glitazone. Divers arguments plaident pour un effet protecteur direct des thiazolidinediones vis-à-vis de la cellule B (réduction de l'apoptose), outre l'effet spécifique de sensibilisation à l'action de l'insuline. Plusieurs grandes études prospectives multicentriques, actuellement en cours, ont pour but de vérifier cet effet de prévention du diabète de type 2 avec les nouvelles thiazolidinediones dépourvues d'hépatotoxicité : l'étude ADOPT ("A Diabetes Outcomes and Progression Trial") et l'étude DREAM ("Diabetes REDuction Approaches with ramipril and rosiglitazone Medications") avec la rosiglitazone (Avandia®) et l'étude PIPOD («Pioglitazone Prevention of Diabetes»), pendant de l'étude TRIPOD susmentionnée chez des femmes avec antécédent de diabète gestationnel, avec la pioglitazone (Actos®).

3) Orlistat

L'orlistat (Xenical®) est un inhibiteur spécifique des lipases gastro-intestinales qui réduit d'environ 30 % l'absorption des graisses alimentaires. En favorisant la perte de poids, lorsqu'il est administré en association avec un régime approprié, l'orlistat devrait être en mesure de réduire le risque de progression vers un diabète de type 2 chez le sujet obèse (28,29). L'efficacité de l'orlistat dans la prévention du diabète de type 2 a

été testée dans un grand essai prospectif contrôlé, l'étude XENDOS ("XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects") (30). Il s'agit d'un essai clinique multicentrique suédois, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo, mené en groupes parallèles sur une période de 4 années. Il avait pour but principal d'étudier l'efficacité de l'orlistat dans la prévention du diabète de type 2 chez des sujets obèses ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) et ce, en comparaison avec les mesures hygiéno-diététiques seules. La perte de poids a été plus importante dans le groupe orlistat ($n = 1640$; - 6,9 kg) que dans le groupe placebo ($n = 1637$; - 4,1 kg ; $p < 0,001$), et cette différence a été suffisante pour réduire significativement l'incidence cumulée de diabète de type 2 (6,2 % *versus* 9,0 %, $p = 0,0032$; réduction du risque absolu de 2,8 % et du risque relatif de 37,3 %). La différence a été particulièrement remarquable chez les sujets obèses avec diminution de la tolérance au glucose (21 % de la cohorte initiale), avec une réduction de la conversion vers le diabète de 28,8 % sous placebo à 18,8 % sous orlistat (réduction du risque absolu de 10 % et du risque relatif de 34,7 %; $p < 0,005$). Il est intéressant de noter que l'orlistat a apporté cette protection, en sus de celle déjà procurée par les seules mesures hygiéno-diététiques.

4) Sibutramine

La sibutramine (Reductil®) est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine au niveau central. Par cet effet, ce médicament augmente les taux synaptiques des deux amines, ce qui contribue à réguler l'appétit et à favoriser une perte pondérale en association avec un régime hypocalorique qui s'avère plus facile à suivre. Ce médicament a été testé, avec un certain succès, chez les sujets obèses diabétiques de type 2 dans plusieurs essais cliniques (29,31), mais pas encore dans une grande étude de prévention du diabète. Celle-ci est actuellement en cours, l'étude SCOUT ("Sibutramine Cardiovascular morbidity and mortality OUTcomes"). Cet essai prospectif multicentrique contrôlé, dont le critère d'évaluation principal est la survenue de complications cardio-vasculaires, est en train d'enrôler plus de 10.000 patients obèses, âgés de plus de 55 ans avec un haut risque en raison de l'existence d'un diabète de type 2 (50 % de la population) et/ou d'antécédents cardio-vasculaires (50 % de la population). Chez les sujets non diabétiques à l'inclusion, cette grande étude (la plus importante à ce jour dans le domaine de l'obésité) permettra de déterminer, en tant que critère d'évaluation secondaire, si la sibutramine permet de réduire l'incidence de diabète de type 2

chez le sujet obèse lors d'un suivi de 4 années par comparaison à un placebo.

5) *Rimonabant*

Le rimonabant (Acomplia[®], médicament non encore commercialisé) est le premier antagoniste spécifique des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde. Ces récepteurs sont présents dans le système nerveux central (surtout au niveau de l'hypothalamus), dans le tractus digestif et dans le tissu adipeux. Le blocage des récepteurs CB1 par le rimonabant entraîne un double effet : un effet central, amenant une réduction des apports alimentaires et une perte de poids, et un effet périphérique, entraînant une augmentation de l'expression et de la production d'adiponectine (une hormone insulino-sensibilisatrice) par les adipocytes. Une étude multicentrique prospective d'une année (RIO-Europe), réalisée chez des sujets avec surpoids ou obésité, a montré récemment que, par comparaison à un placebo, le rimonabant, à la dose de 20 mg/jour, augmente la perte pondérale, réduit la circonférence de la taille, diminue les concentrations de triglycérides, accroît les taux de cholestérol HDL, diminue l'insulinorésistance et améliore la tolérance au glucose (32). Une analyse préliminaire suggère que ces effets favorables sont maintenus après deux ans de suivi. Au vu de ces résultats prometteurs, le rimonabant paraît être un excellent candidat pour prévenir l'apparition d'un diabète de type 2 chez les sujets avec obésité abdominale et syndrome métabolique. Une étude devrait sans doute être réalisée prochainement avec ce nouveau médicament dans cette indication spécifique.

6) *Inhibiteurs du système rénine-angiotensine*

L'angiotensine II exerce un effet délétère sur l'insulinorésistance (en réduisant la perfusion musculaire ou par une action directe sur la cascade de signalisation insulinique) et sur l'insulinosécrétion (en diminuant la perfusion des îlots de Langerhans du pancréas) (8). Nous avons discuté récemment les résultats de tous les essais cliniques démontrant un effet de prévention du diabète de type 2 par l'inhibition du système rénine-angiotensine chez les sujets hypertendus ou décompensés cardiaques (8,33). Par ailleurs, nous avons montré, grâce à une comparaison des méta-analyses des différents essais cliniques contrôlés, que l'effet de prévention est comparable avec les IEC et avec les ARA (réduction de l'incidence de diabète de 20 à 25 % après environ 4-5 années de suivi) (34). Ces résultats encourageants sont en cours de vérification dans divers grandes études prospectives contrôlées, randomisées en double insu, avec comme critère

d'évaluation principal ou secondaire la prévention du diabète de type 2 chez des patients à risque (voir détails dans autre article de ce numéro, référence 34).

DISCUSSION

Une stratégie de dépistage et de prévention se justifie si plusieurs conditions sont remplies par la maladie considérée : 1) sa prévalence doit être suffisamment élevée; 2) elle est généralement asymptomatique ou paucisymptomatique; 3) les méthodes de dépistage sont performantes (sensibles et spécifiques) et peu coûteuses; 4) sa survenue entraîne des complications hypothéquant la qualité et l'espérance de vie et grevée d'un coût important pour le patient et la société ; et 5) il existe des méthodes de prévention ayant démontré leur efficacité et leur sécurité, pour un coût raisonnable. Le diabète de type 2 remplit tous ces pré-requis et sa prévention chez les sujets à risque devrait permettre de réduire le lourd tribut payé à cette maladie (35).

Les mesures hygiéno-diététiques se sont montrées extrêmement efficaces pour prévenir le diabète de type 2 chez des sujets avec diminution de tolérance au glucose, avec une réduction relative du risque de 58 % dans les deux grandes études publiées récemment (18,19). Il faut cependant signaler que dans ces deux études (réalisées en Finlande et aux Etats-Unis) ayant démontré un remarquable effet protecteur des modifications du style de vie portant sur l'alimentation et l'activité physique, les sujets étaient soumis à une surveillance clinique particulièrement intensive. Il faut donc craindre que les résultats soient moins spectaculaires si les sujets reçoivent uniquement des conseils appropriés, sans prise en charge soutenue, comme c'est souvent le cas dans la pratique quotidienne en dehors de la rigueur du suivi des essais cliniques. Par ailleurs, on peut s'attendre également à une diminution progressive de l'observance de ces mesures hygiéno-diététiques avec le temps. Le médecin traitant et, éventuellement, les paramédicaux (par exemple, diététicienne) en charge des personnes à risque doivent mettre tout en œuvre pour stimuler et maintenir la motivation au long cours.

Il est sans doute important de poursuivre les recherches en ce qui concerne les relations entre les habitudes alimentaires et le risque de diabète de type 2. En effet, des études épidémiologiques récentes ont montré des effets *a priori* inattendus, mais retrouvés de façon systématique dans toutes les enquêtes. C'est le cas d'une protection apportée par la consommation régulière modérée d'alcool (21,22) ou par la consommation de

café (23,24). D'autres effets positifs ont été rapportés avec une consommation de produits laitiers et de noix ou encore avec une alimentation riche en calcium ou en magnésium (revue dans 4). Aucune étude d'intervention n'est cependant disponible actuellement pour confirmer ces observations épidémiologiques surprenantes et l'on conçoit aisément toutes les difficultés de mise en place de semblable essai.

Si les mesures hygiéno-diététiques ne peuvent être implémentées valablement ou si elles s'avèrent insuffisantes, des approches pharmacologiques peuvent alors être envisagées (6,14,15). Les médicaments utilisés visent essentiellement à réduire le stress imposé à la cellule B par différents mécanismes d'action : 1) sensibiliser le foie à l'action de l'insuline, avec la metformine; 2) réduire l'hyperglycémie post-prandiale et diminuer secondairement l'insulinorésistance, avec l'acarbose; 3) utiliser des sensibilisateurs périphériques à l'action de l'insuline, comme les thiazolidinediones; 4) favoriser la perte pondérale, en particulier celle de la masse grasse abdominale, avec l'orlistat (et éventuellement le rimonabant, qui pourrait exercer aussi un effet propre sur l'adiponectine); et 5) améliorer la sensibilité à l'insuline par une action vasculaire spécifique comme avec les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (bien que divers autres mécanismes soient également proposés pour expliquer les effets positifs des IEC ou des ARA). Compte tenu de la complexité de l'étiopathogénie et de la physiopathologie du diabète de type 2, d'une part, de la diversité des modes d'action des divers médicaments potentiels, d'autre part, il est probable qu'il serait opportun de recourir à une combinaison de moyens pharmacologiques différents dont les effets seraient additifs, voire synergiques, pour enrayer l'apparition et la progression de la maladie. Cette hypothèse est en train d'être testée dans plusieurs grands essais cliniques prospectifs dont les résultats sont attendus avec intérêt.

La pharmacothérapie pour prévenir le diabète de type 2 pose cependant divers problèmes spécifiques. Il faut tenir compte de l'observance thérapeutique imparfaite vis-à-vis de tout médicament prescrit à titre préventif chez des sujets asymptomatiques, de la durée du traitement, obligatoirement prolongée, de ce type de prévention pharmacologique, des manifestations indésirables susceptibles d'être observées avec le médicament utilisé, enfin du coût de l'intervention pharmacologique. Il paraît donc indispensable de réaliser des études coût-efficacité de ce type d'approche et, sans doute, la réserver aux individus qui présentent le risque le plus

élevé (ce qui permet d'améliorer le rendement de l'intervention). Par ailleurs, dans toutes les études contrôlées publiées, les sujets soumis à un traitement médicamenteux recevaient également des conseils pour modifier leur style de vie et il n'est donc généralement pas possible d'isoler l'effet propre du médicament, indépendamment du régime restrictif. De plus, le problème avec les essais ayant évalué l'efficacité d'un médicament par ailleurs utilisé comme antidiabétique oral (metformine, acarbose, glitazones) est de savoir s'il s'agit réellement bien d'une prévention du diabète de type 2, ou simplement d'un retard d'apparition, voire même d'un simple «masquage», de la maladie (36). Enfin, rappelons qu'à ce jour, aucun des médicaments mentionnés dans cette revue n'a reçu l'indication officielle de «prévention du diabète de type 2». On doit donc considérer cette alternative pharmacologique, certes comme prometteuse, mais encore prématurée pour une éventuelle application d'emblée en pratique clinique.

CONCLUSION

Compte tenu de l'importance de l'épidémiologie de l'obésité et du diabète de type 2, il ne fait aucun doute que les mesures de prévention du diabète de type 2 doivent privilégier les mesures hygiéno-diététiques en première intention. Cette option paraît évidente au vu de l'importance de la population cible et de l'efficacité démontrée de cette approche lorsqu'elle est bien appliquée. Pour obtenir un résultat favorable, il faut cependant mettre sur pied des stratégies relativement intensives, certes possibles dans des essais cliniques d'envergure, mais sans doute beaucoup plus aléatoires en routine. Le recours à des approches pharmacologiques pourrait alors représenter une alternative et être envisagé pour prévenir l'évolution vers le diabète de type 2 chez les sujets à haut risque, notamment ceux ayant une histoire familiale et une diminution de la tolérance au glucose. Le rôle du médecin généraliste dans le dépistage des personnes à risque (notamment au sein des familles) et dans la prévention du diabète de type 2 est, à l'évidence, de première importance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lefèbvre PJ.— Le diabète hier, aujourd'hui et demain. L'action de la Fédération Internationale du Diabète. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 273-277.
2. WHO Study Group.— Prevention of diabetes mellitus : report of WHO study group. *WHO Tech Rep Ser*, 1994, **844**, 1-100.

3. American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases.— The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 742-749.
4. Schulze MB, Hu FB.— Primary prevention of diabetes : what can be done and how much can be prevented ? *Annu Rev Public Health*, 2005, **26**, 445-467.
5. Scheen AJ, Paquot N, Jandrain B.— Comment j'explore ... le risque d'un patient d'évoluer vers un diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 113-115.
6. Scheen AJ, Letiexhe MR, Ernest Ph.— Prévention du diabète de type 2 : style de vie ou médicaments ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 206-210.
7. Scheen AJ, Van Gaal LF, Brohet C, et al.— Belgian Evaluation of Screening and Treatment of high risk patients based on waist and age (BEST): focus on diabetes mellitus and metabolic syndrome (Abstract). *Diabetes*, 2005, **54** (Suppl), in press.
8. Scheen AJ.— Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs*, 2004, **64**, 2537-2565.
9. Luyckx FH, Castillo MJ.— Apport de la biologie clinique dans la mise au point et le suivi d'un patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 590-593.
10. de Veght F, Dekker JM, Jager A, et al.— Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population : The Hoorn Study. *JAMA*, 2001, **285**, 2109-2113.
11. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, et al.— The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 3153-3159.
12. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
13. American Diabetes Association. Position Statement.— Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*, 2003, **26** (Suppl 1), S51-61.
14. Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, et al.— A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 736-744.
15. Freemark M.— Pharmacologic approaches to the prevention of type 2 diabetes in high risk pediatric patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**, 3-13.
16. Rorive M, Letiexhe MR, Scheen AJ, Ziegler O.— Obésité et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 374-382.
17. Paquot N.— Le régime alimentaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 391-394.
18. Tuomilehto J, Lindström J, Ericksson JG, et al for the Finnish Diabetes Prevention Study Group.— Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New Engl J Med*, 2001, **344**, 1343-1350.
19. Diabetes Prevention Program Research Group.— Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 393-403.
20. Magis D, Geronooz I, Scheen AJ. - Tabagisme, insulino-résistance et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 575-581.
21. Magis D, Jandrain BJ, Scheen AJ.— Alcool, sensibilité à l'insuline et diabète sucré. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 501-507.
22. Koppes LLJ, Dekker JM, Hendriks HFJ, et al.— Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes. A meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 719-725.
23. Salazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, et al.— Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 2004, **140**, 1-8.
24. Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, et al.— Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA*, 2004, **291**, 1213-1219.
25. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al for the STOP-NIDDM Trial Research Group.— Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 2002, **359**, 2072-2077.
26. Scheen AJ.— Is there a role for α -glucosidase inhibitors in the prevention of type 2 diabetes mellitus ? *Drugs*, 2003, **63**, 933-951.
27. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al.— Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*, 2002, **51**, 2796-2803.
28. Keating GM, Jarvis B.— Orlistat. In the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2001, **61**, 2107-2119.
29. Scheen AJ, Ernest Ph.— Antiobesity treatment in type 2 diabetes : results of clinical trials with orlistat and sibutramine. *Diab Metab*, 2002, **28**, 437-445.
30. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L.— Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study. A randomised study of orlistat as an adjunct to lifestyle for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 155-161.
31. Van Gaal LF, Pfeiffer FW.— The importance of obesity in diabetes and its treatment with sibutramine. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001, **25** (Suppl 4), S24-28.
32. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al.— Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients : 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*, 2005, **365**, 1389-1397.
33. Scheen AJ.— Prévention de l'apparition du diabète de type 2 par l'inhibition du système rénine-angiotensine. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 449-452.
34. Scheen AJ.— Réduction comparable des nouveaux cas de diabète de type 2 sous sartin et sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : comparaison des méta-analyses des essais prospectifs randomisés. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 424-428.
35. Wallemacq C, Van Gaal LF, Scheen AJ.— Le coût du diabète de type 2 : résumé de l'enquête européenne CODE-2 et analyse de la situation en Belgique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 278-284.
36. Scheen AJ.— Preventing, delaying or masking type 2 diabetes with metformin in the Diabetes Prevention Program ? (Letter). *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2701.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.