



P.J. GUILLAUSSEAU  
Service de Médecine B,  
Hôpital Lariboisière, PARIS.

## Prise en charge hygiéno-diététique et pharmacologique des intolérances au glucose

**La prévention du diabète de type 2 et de ses complications vasculaires est un objectif de Santé publique majeur pour les décennies à venir. L'analyse des données des études d'intervention montre clairement que celles-ci permettent de diminuer la survenue du diabète de type 2 chez des patients à haut risque de diabète, comme l'intolérance au glucose.**

Plusieurs types d'interventions ont été évalués : modification du mode de vie, antidiabétiques oraux et inhibiteur de l'absorption des graisses.

Chez les intolérants au glucose, ce sont les modifications du mode de vie par un contrôle alimentaire modéré (perte de quelques kilogrammes) et une activité physique régulière (30 à 45 minutes par jour) avec pour objectif d'obtenir une perte de poids modeste mais durable qui s'avèrent les plus efficaces. La diminution du risque de survenue d'un diabète est en moyenne de 50 %.

L'intervention médicamenteuse par antidiabétiques oraux et par inhibiteur de l'absorption des graisses permet également de diminuer le risque. Les interventions portant sur l'alimentation et l'activité physique ont pour intérêt leur absence de coût et d'effets secondaires. De toute manière, l'utilisation des antidiabétiques oraux dans cette indication n'a pas reçu d'AMM.

Ces données encouragent le dépistage et la mise en place de programmes de prévention chez les sujets à haut risque de diabète de type 2.

La flambée annoncée au cours des prochaines années du diabète de type 2 revêt une allure de pandémie. En 2000, la maladie touchait plus 171 millions de patients dans le monde (4 % de la population) [1], avec en France près de 2 millions de patients atteints, soit 3 % de la population. En 2030, la projection indique un doublement du nombre de cas, soit plus de 350 millions de patients. Quelques années plus tard, surviendra en corollaire l'explosion des complications coronaires et vasculaires sous-tendues par le diabète de type 2.

Tout cela est la traduction du passage d'une vie active et rurale à une vie sédentaire et urbaine, accompagné d'une forte pression d'une alimentation industrialisée, celle de la société de consommation, processus appelé occidentalisation. Sont en cause les modifications des habitudes de vie, avec une réduction croissante de l'activité physique, des dépenses énergétiques en général, et l'augmentation des apports alimentaires en calories, en graisses, en acides gras saturés et en sucres raffinés. Parallèlement, le poids moyen augmente de manière régulière.

L'insulinorésistance qui en résulte vient révéler les premiers stades du diabète : l'hyperglycémie à jeun et l'intolérance au glucose lorsqu'il existe une prédisposition génétique ou congénitale à une insuffisance des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas, ou dysfonction insulaire, liée à l'absence de compensation par les cellules  $\beta$  de l'augmentation des besoins de l'organisme en insuline.

### ■ HYPERGLYCEMIE NON DIABETIQUE

Le diabète de type 2, défini par une glycémie à jeun supérieure à deux reprises à 1,26 g/L (7 mmol/L), ne survient pas brutalement, mais est précédé par des états d'hyperglycémie "modérée", non encore diabétique pendant une période prolongée. On a pu montrer qu'il existait entre le début de l'hyperglycémie et le diagnostic de diabète une durée moyenne de 7,5 ans.

Ces états d'hyperglycémie non diabétique, selon le type d'exploration des anomalies de la glycorégulation, comprennent l'hyperglycémie modérée à

Risque relatif	Décès toutes causes confondues	Décès de causes cardiovasculaires	Décès de cause coronaire
Normo-glycémiques	1	1	1
Intolérance au glucose	1,3	1,4	1,4
Diabète de type 2	2,6	3,9	3,7

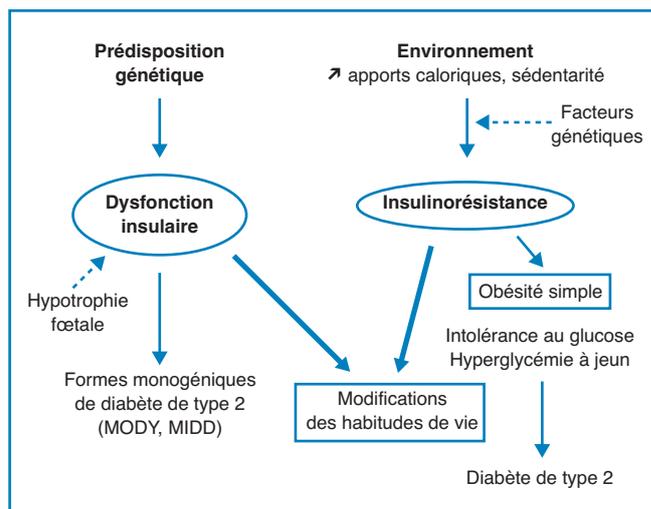
**Tableau 1 :** Le risque cardiovasculaire de l'intolérance au glucose est intermédiaire entre celui d'une tolérance au glucose normale et celui du diabète de type 2. Résultats de l'étude de Bedford après une durée de suivi de 10 ans [4].

jeun (impaired fasting glucose), définie par une glycémie à jeun comprise entre 1,10 g/L et 1,25 g/L (entre 6,1 et 7 mmol/L), et l'intolérance au glucose (impaired glucose tolerance), définie par une glycémie à jeun normale, inférieure à 1,26 g/L, et une glycémie dosée deux heures après une charge orale de 75 g de glucose comprise entre 1,40 et 2 g/L (7,8 et 11 mmol/L) [2, 3]. Cette phase initiale est présente chez 60 à 70 % des diabétiques de type 2 avant l'apparition d'un diabète "franc".

La fréquence des états d'hyperglycémie non diabétique est forte dans les populations occidentales, comprise pour l'intolérance au glucose entre 10 et 15 % chez des sujets de 40 à 65 ans. L'intolérance au glucose est caractérisée par un risque élevé d'apparition d'un diabète de type 2, chiffré à 25 % à 50 % après une durée de suivi de 3 à 5 ans. Elle expose aussi à un risque élevé d'événements cardiovasculaires, compris entre celui de la population normoglycémique et celui des diabétiques de type 2 (**tableau 1**) [4-6]. Ces deux raisons, état précurseur du diabète de type 2 et risque cardiovasculaire élevé, incitent donc à une prise en charge thérapeutique active de ces états.

## ■ PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INTOLÉRANCE AU GLUCOSE

Comme le diabète de type 2, mais avec une intensité plus faible, l'intolérance au glucose associe deux types d'anomalies métaboliques, des anomalies de l'insulinosécrétion et une diminution de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles (muscle, tissu adipeux et foie) ou insulino-résistance (**fig. 1**). Il s'agit d'une maladie multifactorielle, où se conjuguent des facteurs héréditaires et des facteurs liés à l'environnement [7].



**Fig. 1 :** Intolérance au glucose : interaction entre anomalies de l'insulinosécrétion et anomalies de l'insulinosensibilité. En l'absence de prédisposition génétique à une insulino-pénie apparaît une obésité "simple". En cas d'incapacité de compensation de l'insulino-résistance par la cellule  $\beta$  apparaît une intolérance au glucose, puis un diabète.

Le mode de vie des sociétés occidentales et l'accès des sociétés en voie de développement à ce mode de vie sont à l'origine de l'insulino-résistance. Le passage à une vie urbaine, la disparition des travaux "de force", la mécanisation des transports et des activités domestiques et professionnelles ont conduit à une sédentarité presque complète. L'inactivité physique et la disparition des dépenses de thermorégulation réalisent un environnement bien éloigné de celui des chasseurs-cueilleurs du paléolithique supérieur ou des quelques civilisations dites primitives survivantes. L'obésité et l'excès pondéral, en croissance inquiétante actuellement, sont, comme le vieillissement, facteurs d'insulino-résistance.

En revanche, face à l'insulino-résistance, une altération de l'insulinosécrétion est indispensable au développement d'une hyperglycémie modérée ou d'un diabète. Cette altération a des origines soit génétiques, comme le suggèrent des études menées chez des parents au premier degré diabétiques de type 2, soit congénitales, liées à une dénutrition et une hypotrophie fœtales. Chez la majorité des sujets obèses et sédentaires, en l'absence de prédisposition à une dysfonction insulaire, la cellule  $\beta$  augmente sa production d'insuline à la mesure des besoins, et la glycémie reste normale. Ce phénomène a été appelé compensation de l'insulino-résistance par les cellules  $\beta$ . Si cette compensation par l'insulinosécrétion est insuffisante, la glycémie s'élève, et apparaît une intolérance au glucose, puis un diabète de type 2 [8]. La connaissance des mécanismes à l'origine de l'intolérance au glucose est donc essentielle pour guider les interventions thérapeutiques.

## ■ PREVENTION DU DIABETE DE TYPE 2

Des études d'intervention de prévention primaire, fondées sur la correction des facteurs de risque de diabète "modifiables", c'est-à-dire sur des modifications de l'alimentation et l'activité physique, ont apporté la preuve qu'il était possible de prévenir dans une large proportion le développement du diabète de type 2, notamment chez des intolérants au glucose.

Les résultats de nombreuses études sont actuellement disponibles, les principales étant une étude chinoise (Da Qing) [9], une étude finlandaise (FDPS) [10] et une étude nord-américaine (DPP) [11]. Elles ont fait l'objet d'une méta-analyse récente [11]. Elles indiquent que des modifications simples des habitudes de vie peuvent réduire chez les sujets qui présentent une intolérance au glucose le risque d'évolution vers un diabète de type 2.

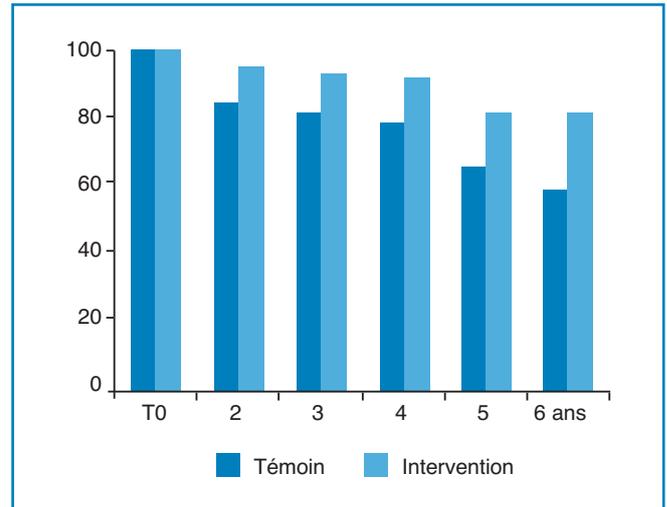
Les résultats d'essais de traitement médicamenteux avec la metformine, l'acarbose, l'orlistat et la rosiglitazone, voire en Chine avec des plantes médicinales, sont également disponibles.

### 1. – Etudes d'intervention portant sur les habitudes de vie

Dans l'étude de Da Qing [9], 577 patients intolérants au glucose ont été répartis par randomisation en quatre groupes : modifications alimentaires seules, exercice physique seul, couplage des deux modifications précédentes, et groupe témoin. Au terme des 6 ans d'étude, 67,7 % des patients du groupe témoin étaient devenus diabétiques, contre 43,3 % des patients du groupe diététique, 41,1 % du groupe activité physique et 46 % du groupe couplant diététique et exercice physique ( $p < 0,05$ ).

Dans la Finnish Diabetes Prevention Study ou FDPS [10] (fig. 2), 523 intolérants au glucose âgés en moyenne de 55 ans, en excès pondéral, ont été randomisés en deux groupes, intervention et témoin. Les patients du groupe intervention ont reçu des conseils pour réduire leur poids (de 5 % ou plus), diminuer leurs apports en graisses, augmenter la ration de fibres et faire au moins 30 minutes par jour d'activité physique. La perte moyenne de poids à 2 ans était modeste : 3,5 kg dans le groupe intervention (0,8 kg dans le groupe témoin). A 4 ans, dans les deux groupes, l'incidence cumulée des évolutions de l'intolérance au glucose en diabète était respectivement de 11 % et de 23 % ( $p < 0,001$ ), soit une réduction de 58 % du risque de diabète dans le groupe intervention.

Dans l'étude Diabetes Prevention Program ou DPP [11], les effets de modifications des habitudes de vie, comportant un régime hypocalorique (objectif : perte de 7 % du poids) et



**Fig. 2 :** Résultats de la Finnish Diabetes Prevention Study ou FDPS. Dans le groupe soumis à des modifications des habitudes de vie, le risque relatif de développer un diabète est réduit de 58 % après un recul de 6 ans [10].

150 min d'exercice physique par semaine ont été comparés à l'évolution spontanée (placebo) sur l'incidence du diabète de type 2 chez 3 234 intolérants au glucose avec un suivi de 2,8 ans en moyenne. Par rapport au placebo, le nombre d'évolutions vers un diabète a été réduit, comme dans l'étude précédente, de 58 % dans le groupe qui comportait des modifications des habitudes de vie. Cette étude incluait aussi un bras metformine dont nous verrons plus loin les résultats.

*La méta-analyse de Gillies et al. [12], qui s'appuie sur 17 études dans lesquelles 8 084 intolérants au glucose ont été inclus, indique que le risque d'évolution vers un diabète de type 2 est réduit de moitié (risque relatif 0,51 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,44-0,60) avec les mesures hygiéno-diététiques, par rapport aux témoins, autrement dit que le nombre d'intolérants au glucose à traiter pour éviter un diabète est de 6,4.*

### 2. – Traitements médicamenteux

#### ● Metformine

Dans le bras metformine (850 mg 2 fois par jour) de l'étude DPP [11], une réduction de 31 % du nombre de passages de l'intolérance au glucose en diabète par rapport au groupe placebo fut observée (rappelons-le, réduction de 58 % dans le groupe diététique-activité physique). A distance de l'arrêt de la metformine, le nombre de nouveaux cas de diabète augmenta de 49 %, ce qui traduit un effet suspensif pur de la metformine. Des effets secondaires digestifs (diarrhée, flatulences, nausées

et vomissements) furent relevés avec une fréquence de 77,8 pour 100 patients/années dans le groupe metformine, contre 12,9 dans le groupe diététique + exercice ( $p < 0,016$ ).

#### ● **Acarbose**

L'étude Stop-NIDDM [13] a comparé les effets de l'acarbose (100 mg 3 fois par jour) à ceux d'un placebo chez 1429 intolérants au glucose âgés de 40 à 70 ans, pendant 3 ans en moyenne. Des conseils diététiques "peu intensifs" et un "encouragement" à pratiquer une activité physique furent dispensés aux deux groupes. Une évolution vers un diabète de type 2 fut observée chez 32 % des patients du groupe acarbose et 42 % des témoins, soit une réduction du risque de diabète de type 2 de 25 % ( $p = 0,0015$ ). L'effet de l'acarbose était suspensif: la mise sous placebo durant 3 mois des patients du groupe acarbose qui n'avaient pas évolué vers un diabète se solda par la survenue d'un diabète dans 15,3 % des cas, contre 10 % dans le groupe placebo. Des effets secondaires digestifs imputables à l'acarbose furent responsables de sorties d'essai précoces (31 % vs 19 % avec le placebo,  $p = 0,0015$ ). Les flatulences (68 % vs 27 %), la diarrhée (32 % vs 17 %), les douleurs abdominales (17 % vs 12 %) étaient plus souvent signalées dans le groupe acarbose.

#### ● **Rosiglitazone**

L'étude DREAM [14], réalisée chez des sujets atteints d'intolérance au glucose ou d'hyperglycémie modérée à jeun, comportait un bras rosiglitazone (8 mg/j). Comparé au placebo, une diminution du nombre d'évolutions vers un diabète fut observée (RR 0,38), avec une mortalité identique dans les deux groupes (RR 0,91). Après arrêt de 2,2 mois en moyenne de la rosiglitazone, le taux de conversion vers un diabète est le même dans les deux groupes (rosiglitazone 10,6 % vs placebo 9,7 %), ce qui indique que l'effet est suspensif. Des effets secondaires sont observés dans le groupe rosiglitazone, avec une prise de poids moyenne de 2,2 kg (+ 0,7 kg/an), une augmentation du nombre de poussées d'insuffisance cardiaque et une tendance à l'augmentation des événements cardiovasculaires. En outre, des données récentes sur l'augmentation du risque d'IDM sous rosiglitazone incitent à beaucoup de prudence avant de proposer cette glitazone comme traitement de l'intolérance au glucose.

#### ● **Orlistat**

Deux études réalisées avec un inhibiteur de l'absorption des graisses, l'orlistat [15, 16], ont permis d'observer une réduction du risque d'évolution de l'intolérance au glucose vers un diabète de type 2, avec un RR de 0,39 et de 0,48 respectivement.

- ▶ La prévention de l'épidémie annoncée de diabète de type 2 repose sur le traitement précoce de ses formes de début, l'intolérance au glucose et l'hyperglycémie à jeun.
- ▶ L'intolérance au glucose et l'hyperglycémie à jeun précèdent le diabète dans 80 % des cas et doivent être dépistées chez les sujets "à risque": obésité ou excès pondéral, antécédent familial de diabète de type 2, antécédents de diabète gestationnel ou de gros enfants.
- ▶ L'intolérance au glucose et l'hyperglycémie à jeun évoluent dans 25 à 50 % des cas vers un diabète de type 2.
- ▶ Un contrôle modéré de l'alimentation (perte de quelques kilogrammes) et une activité physique régulière (30 à 45 minutes par jour) conduisent chez l'intolérant au glucose à une diminution du risque de survenue d'un diabète dans 50 % des cas en moyenne.

#### ● **Méta-analyse des interventions médicamenteuses**

La méta-analyse de Gilles *et al.* [12] indique une réduction du risque d'évolution de l'intolérance au glucose vers un diabète de type 2, avec un risque relatif moyen de 0,70 avec les anti-diabétiques oraux, et de 0,44 avec l'orlistat. Trois objections néanmoins à l'application pratique des résultats du traitement médicamenteux de l'intolérance au glucose:

- plus faible efficacité que les mesures hygiéno-diététiques,
- effets secondaires non négligeables,
- absence d'indication des antidiabétiques oraux en l'absence de diabète défini en termes réglementaires (AMM).

## ■ CONCLUSION

Ainsi, en présence d'une intolérance au glucose, des modifications simples des habitudes de vie permettent de réduire de moitié le risque d'évolution vers un diabète de type 2. Elles comportent une réduction des apports alimentaires richement énergétiques avec comme objectif la perte de quelques kilogrammes.

Cette alimentation passe par des apports modérés en calories, en rapport avec le niveau de l'activité physique, une augmentation de la ration en légumes, en fruits et en fibres (solubles et non solubles), une réduction des apports en acides gras saturés, et la pratique quotidienne (30 à 45 minutes) d'une activité physique modérée (marche rapide, vélo, natation).

L'intérêt de cette prise en charge est la modicité de son coût, l'absence de tout effet secondaire et la réduction des facteurs associés au développement du diabète, comme l'obésité, l'inactivité physique, des apports alimentaires inadéquats.

La correction de ces facteurs peut contribuer aussi à corriger les autres facteurs de risque vasculaire comme l'hypertension artérielle et les dyslipoprotéinémies. Elle améliore en outre l'état de santé en général et la qualité de vie en réduisant les complications de l'excès pondéral sur l'appareil locomoteur, rachis, hanches et genoux. ■

## Bibliographie

1. WILD S, ROGLIC G, GREEN A, SICREE R, KING H. Global prevalence of diabetes: estimates from the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004; 27: 1047-53.
2. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1997; 20: 1183-97.
3. ALBERTI KGMM, ZIMMET PZ, for the WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabetic Med*, 1998; 15: 539-53.
4. JARRETT RC, MC CARNEY P, KEEN H. The Bedford survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia*, 1982; 22: 79-84.
5. DECODE Study group. Does diagnosis of the metabolic syndrome detect further men at high risk of cardiovascular death beyond those identified by a conventional cardiovascular risk score? The DECODE Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007; 14: 192-9.
6. EBERLY NE, PRINEAS R, COHEN JD *et al*. Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*, 2006; 29: 123-30.
7. GUILLAUSSEAU PJ, VIRALLY M, MAUVAIS-JARVIS F *et al*. Diabète de type 2: le point sur le diagnostic, la classification et la pathogénie. *Sang Thromb Vais*, 2000; 12: 658-63.
8. POLONSKY KS, STURIS J, BELL GI *et al*. Non-insulin-dependent diabetes mellitus. A genetically programmed failure of the beta-cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med*, 1996; 33: 777-83.
9. PAN XR, LI GW, HU YH *et al*. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care*, 1997; 20: 537-44.
10. TUOMILHETO J, LINDSTROM J, ERIKSSON JG *et al*. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1343-50.
11. KNOWLER WC, BARRETT-CONNET E, FOWLER SE *et al*. The 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.
12. GILLIES CL, ABRAMS KR, LAMBERT PC *et al*. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2007; 334: 299-302.
13. CHIASSON JL, JOSSE RG, GOMIS R *et al*. Acarbose for prevention of type 2 diabetes: the Stop-NIDDM randomised Trial. *Lancet*, 2002; 359: 2072-7.
14. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trials Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet*, 2006; 368: 1096-105.
15. TORGERSON JS, HAUPTMAN J, BOLDRIN MN, SJOSTROM L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*, 2004; 27: 155-61.
16. HEYMSFELD SB, SEGAL KR, HAUPTMAN J *et al*. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 1321-6.