



**A**gence **N**ationale  
d'**A**ccréditation et  
d'**É**valuation en **S**anté

# **PRINCIPES DE DEPISTAGE DU DIABETE DE TYPE 2**

**FEVRIER 2003**

**Service évaluation des technologies  
Service évaluation économique**

---

## RÉSUMÉ

---

### Objectifs

Evaluer l'intérêt du dépistage du diabète de type 2 en France métropolitaine. Elaborer des propositions concernant les modalités de mise en œuvre du programme de dépistage.

### Conclusions et résultats

L'étude des critères définis par l'OMS pour vérifier l'opportunité d'un dépistage, réalisée à partir de l'analyse critique des données de la littérature, a permis de conclure sur l'intérêt clinique d'un dépistage ciblé du diabète de type 2 en France métropolitaine. Au niveau économique, les résultats des modélisations coût/bénéfice associées au dépistage se situaient à la frontière d'un rapport positif et étaient très sensibles aux hypothèses retenues. Il n'existe donc pas d'argumentaire économique solide pour conclure en faveur ou en défaveur d'un dépistage. Les recommandations publiées concluent le plus souvent sur l'intérêt d'un dépistage opportuniste ciblé, réalisé à partir d'un test de glycémie veineuse à jeun à pratiquer tous les 3 ans.

Les propositions de modalités du programme de dépistage, élaborées à partir des avis d'experts, sont les suivantes :

- dépistage opportuniste ciblé des sujets de plus de 45 ans ayant au moins un marqueur de risque de diabète de type 2, en plus de l'âge : origine non caucasienne et/ou migrant ; marqueur du syndrome métabolique (excès pondéral, hypertension artérielle, dyslipidémie) en utilisant pour ces critères les définitions ANAES ; antécédents de diabète familial du premier degré, chez les femmes antécédent de diabète gestationnel et/ou de naissance d'enfant de plus de 4 kg, antécédent de diabète temporairement induit. Le dépistage doit être réalisé par un test de glycémie veineuse à jeun effectué au laboratoire. L'étude des pratiques actuelles de prescriptions de glycémies, très fréquentes en France, indique qu'il est nécessaire de renforcer le suivi et la prise en charge des glycémies positives. Chez les sujets négatifs, le test doit être répété tous les 3 ans, chez les hyperglycémiques à jeun tous les ans, et pour les sujets ayant plusieurs marqueurs de risque entre 1 et 3 ans ;
- dépistage communautaire ciblé sur les sujets de plus de 45 ans et appartenant à des populations précaires, avec ou sans marqueur de risque associé. Suivant les modalités de contact définies, le test pourra être un test de glycémie veineuse à jeun au laboratoire ou une mesure de la glycémie par prélèvement capillaire. Les modalités de surveillance sont les mêmes que pour le dépistage opportuniste ;
- le dépistage simultané du diabète et des facteurs de risque cardio-vasculaire devrait être recommandé.

Compte tenu des incertitudes économiques et cliniques, la mise en place de ces recommandations devrait être encadrée par la réalisation d'études visant à vérifier en particulier la prévalence du diabète méconnu, la faisabilité des programmes recommandés, et leur évaluation à court terme, incluant l'évaluation du suivi du dépistage.

### **Méthode**

La recherche documentaire a été réalisée par interrogation des banques de données MEDLINE, EMBASE, PASCAL et la *Cochrane Library* (publications en langue française ou anglaise seulement), et complétée par la recherche de données non publiées. Cette analyse a été soumise à l'avis des membres d'un groupe de travail et d'un groupe de lecture, constitués respectivement de 12 et 16 experts, recrutés auprès des sociétés scientifiques concernées par le thème.

---

## GROUPE DE TRAVAIL

---

|  |  |               |
|--|--|---------------|
| M <sup>me</sup> le D <sup>r</sup> Catherine BOULNOIS-LAGACHE | Médecin généraliste  | CAGNY         |
| M. le D <sup>r</sup> Didier DUHOT                            | Médecin généraliste  | MONTREUIL     |
| M <sup>me</sup> le D <sup>r</sup> Anne FAGOT-CAMPAGNA        | Épidémiologiste  | SAINT-MAURICE |
| M. le P <sup>#</sup> Philippe GILLERY                        | Biochimiste  | REIMS         |
| M. le P <sup>r</sup> Henri GIN                               | Diabétologue<br>nutritionniste                                 | PESSAC        |
| M. le D <sup>r</sup> Jean-louis GRENIER                      | Diabétologue<br>endocrinologue                                 | ROUBAIX       |
| M. le D <sup>r</sup> Jean-Pierre MARISSAL                    | Économiste de la santé   | LILLE         |
| M. le D <sup>r</sup> Gilles MENU                             | Médecin généraliste  | REIMS         |
| M. le P <sup>r</sup> Philippe MOULIN                         | Endocrinologue   | LYON          |
| M. le P <sup>r</sup> Michel OVIZE                            | Cardiologue  | LYON          |
| M. le D <sup>r</sup> Dominique SIMON                         | Endocrinologue   | PARIS         |
| M <sup>me</sup> le P <sup>r</sup> Elisabeth VIDAL-CATHALA    | Médecine interne /<br>endocrinologie<br>diabétologie nutrition | LIMOGES       |

---

## GROUPE DE LECTURE

---

|  |                                  |                      |
|--|----------------------------------|----------------------|
| M. le D <sup>r</sup> Norbert BALARAC               | Endocrinologue                   | SAINT-LAURENT-DU-VAR |
| M <sup>me</sup> le D <sup>r</sup> Beverley BALKAU  | Endocrinologue                   | VILLEJUIF            |
| M. le D <sup>r</sup> Joël COGNEAU                  | Médecin généraliste              | SAINT-AVERTIN        |
| M <sup>me</sup> Monique DAMOISEAU                  | URCAM Centre                     | ORLÉANS              |
| M. le D <sup>r</sup> Gérard DERRIEN                | Médecine interne                 | ARRAS                |
| M. le D <sup>r</sup> Bruno DETOURNAY               | Économiste                       | BOURG-LA-REINE       |
| M <sup>me</sup> le D <sup>r</sup> Evelyne ESCHWEGE | Épidémiologiste                  | VILLEJUIF            |
| M. Stéphane FAGOT                                  | URCAM Centre                     | ORLÉANS              |
| M. le P <sup>r</sup> Serge HALIMI                  | Endocrinologue                   | LA TRONCHE           |
| M. le D <sup>r</sup> Paul LANDAIS                  | Épidémiologiste                  | PARIS                |
| M. le P <sup>r</sup> Philippe PASSA                | Endocrinologue                   | PARIS                |
| M. le D <sup>r</sup> Denis POUCHAIN                | Médecin généraliste              | VINCENNES            |
| M. le P <sup>r</sup> Denis RACCAH                  | Endocrinologue<br>nutritionniste | MARSEILLE            |
| M. le P <sup>r</sup> Gérard SLAMA                  | Endocrinologue                   | PARIS                |
| M <sup>me</sup> le D <sup>r</sup> Annie TRIOMPHE   | Économiste                       | PARIS                |
| M. le D <sup>r</sup> VARROUD-VIAL                  | Endocrinologue                   | CORBEIL-ESSONNES     |

L'analyse de la littérature clinique et sa rédaction ont été réalisées par le D<sup>r</sup> Nathalie POUTIGNAT. Ce travail a été supervisé par le D<sup>r</sup> Bertrand XERRI, responsable du service évaluation des technologies.

L'analyse de la littérature économique et sa rédaction ont été réalisées par M<sup>me</sup> Isabelle HIRTZLIN, chargée de projet ANAES. Ce travail a été supervisé par M<sup>me</sup> Nathalie PREAUBERT, chef de projet au service évaluation économique, et M<sup>me</sup> Catherine RUMEAU-PICHON, responsable du service évaluation économique.

La recherche documentaire a été effectuée par M<sup>me</sup> Emmanuelle BLONDET avec l'aide de M<sup>me</sup> Laurence FRIGÈRE, sous la direction de M<sup>me</sup> Rabia BAZI, responsable du service documentation.

Le secrétariat a été assuré par M<sup>me</sup> Aurélie KREHL.

*Nous tenons à remercier les membres du Conseil scientifique de l'ANAES qui ont bien voulu relire et critiquer ce document.*

---

## ABRÉVIATIONS

---

|            |   |
|------------|---|
| ADA        | <i>American diabetes association</i>  |
| ALFEDIAM   | Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques  |
| CAMJ       | <i>Canadian Medical Association Journal</i>   |
| CNAMTS     | Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés  |
| CV         | Coefficient de variation  |
| DCCT       | <i>Diabetes control and complications trial</i>   |
| DECODA     | <i>Diabetes epidemiology collaborative analysis of diagnosis criteria in Asia</i>   |
| DECODE     | <i>Diabetes epidemiology collaborative analysis of diagnosis criteria in Europe</i>   |
| DESIR      | Données épidémiologiques sur le syndrome d'insulinorésistance   |
| DPP        | <i>Diabetes prevention program</i>  |
| DPS        | <i>Diabetes prevention study</i>  |
| EPAS       | Echantillon permanent des assurés sociaux   |
| HTA        | Hypertension artérielle   |
| HCSP       | Haut Comité de santé publique   |
| HGPO       | Hyperglycémie provoquée par voie orale  |
| IFG        | <i>Impaired fasting glucose</i> (hyperglycémie modérée à jeun définie par une glycémie à jeun comprise entre $\geq 1,10$ et $< 1,26$ g/L ( $\geq 6,0$ et $< 6,0$ mmol/L))                       |
| IGT        | <i>Impaired glucose tolerance</i> (intolérance au glucose définie par une glycémie à 2 heures après ingestion de 75g de glucose entre $\geq 1,4$ et $< 2$ g/L ( $\geq 7,8$ et $< 11,1$ mmol/L)) |
| IMC        | Indice de masse corporelle  |
| MONICA     | <i>Monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease</i>  |
| MRFIT      | <i>Multiple Risk Factors Intervention Trial</i>   |
| NDDG       | <i>National diabetes data group</i>   |
| NHANES     | <i>National health and nutrition examination survey</i>   |
| OMS        | Organisation mondiale de la santé   |
| STOP NIDDM | <i>Stop Non Insulin Dependent Diabetes mellitus</i>   |
| UGDP       | <i>University Group Diabetes Program</i>  |
| UKPDS      | <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>  |

---

## **SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES**

---

### **I. INTRODUCTION**

Le diabète de type 2 est un problème majeur de santé publique qui fait l'objet, depuis novembre 2001, d'un programme national d'actions de prise en charge et de prévention comportant 5 axes majeurs, parmi lesquels figure le problème du dépistage. C'est dans ce contexte que la Direction générale de la santé et la société savante l'ALFEDIAM ont chargé l'ANAES d'évaluer les « principes de dépistage du diabète de type 2 en France ».

L'évaluation a comporté plusieurs étapes et nécessité l'étude de plusieurs thèmes.

1) Dans un premier temps, il est apparu nécessaire d'évaluer l'intérêt du dépistage de la maladie en vérifiant si le diabète de type 2 remplissait les conditions prévues par l'OMS. Les critères définis par l'OMS pour évaluer l'intérêt d'un dépistage ont donc été étudiés.

2) Dans un deuxième temps, les recommandations existantes concernant le dépistage du diabète de type 2 ont été prises en compte.

3) Dans une dernière étape, en l'absence de données françaises de la littérature, des propositions de modalités de dépistage ont été élaborées.

Il a été également décidé au début de ce travail de se limiter au dépistage du diabète de type 2 et à la situation française métropolitaine.

### **II. MÉTHODES**

L'évaluation de l'intérêt du dépistage et l'étude des différents critères de l'OMS se sont fondées sur l'analyse critique de la littérature de langue française et anglaise. Celle-ci a été soumise à un groupe de travail constitué de 12 experts proposés par les sociétés savantes concernées. Les propositions et perspectives ont été émises à partir des avis d'experts, membres du groupe de travail, puis confrontées à l'avis du groupe de lecture constitué de 16 experts et professionnels.

### **III. RÉSULTATS**

#### **III.1. Étude des critères définis par l'OMS pour évaluer l'intérêt d'un dépistage**

##### **III.1.1. Le diabète de type 2 est un problème majeur de santé publique**

La prévalence du diabète en France métropolitaine est de 3 % et cette prévalence va probablement augmenter dans les années à venir du fait du baby boom et de l'augmentation de l'obésité. Les complications liées au diabète sont graves et responsables de séquelles lourdes et invalidantes, en particulier les complications microvasculaires de rétinopathies et néphropathies, qui sont très liées à la fois à la durée d'évolution du diabète et au contrôle glycémique et des autres facteurs de risque cardio-vasculaire. La mortalité des diabétiques est plus élevée que celle des sujets du même âge non diabétiques. Il existe, par ailleurs, dans la littérature, un consensus sur l'importance des coûts médicaux directs et indirects engendrés par le diabète et ses

complications. En France, le coût direct du diabète de types 1 et 2, à la charge de l'assurance maladie, était de 2,3 milliards d'euros pour les soins ambulatoires.

Les données disponibles permettent d'évaluer de façon conservatrice à 1 % (soit environ 600 000 cas) la prévalence du diabète méconnu en France métropolitaine. De plus, pour les cas diagnostiqués, il existe un retard au diagnostic comme le montrent les 30 % au total de cas symptomatiques (25 %) ou porteurs de complications (5 %), observés auprès des nouveaux cas diagnostiqués et comme le montre aussi l'âge moyen au diagnostic plutôt tardif, estimé à 57 ans.

### III.1.2. L'histoire naturelle de la maladie est connue

Il existe une phase d'évolution asymptomatique ou peu évocatrice de la maladie, au cours de laquelle peuvent se développer les complications, permettant d'envisager un dépistage. Cette période a été estimée entre 9 et 12 ans, elle est en partie responsable du retard constaté au diagnostic.

### III.1.3. Il existe des facteurs associés au développement du diabète offrant la possibilité de sélectionner la population dans le cas où un dépistage de masse n'est pas recommandé.

Les principaux marqueurs de risque du diabète sont bien identifiés dans la littérature. Dans une perspective de dépistage, la sélection des facteurs retenus pour définir la population cible fait intervenir le caractère facilement identifiable en pratique et fréquent du facteur.

### III.1.4. Les traitements sont efficaces et il existe un intérêt clinique associé à la prise en charge précoce de la maladie

L'absence de données comparatives du dépistage par rapport à l'absence de dépistage ne permet pas d'évaluer directement le bénéfice clinique lié à la prise en charge précoce de la maladie. Le bénéfice est apprécié au travers de 3 éléments indirects :

- l'efficacité du contrôle glycémique, principalement démontrée à partir des résultats de l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) et concernant la réduction des complications spécifiques microvasculaires du diabète, ainsi que le maintien à 4 ans du bénéfice acquis observé lors du suivi de l'étude DCCT (*Diabetes control and complications trial*) ;
  - l'efficacité des essais de prévention primaire du diabète de type 2 ;
  - l'efficacité indirecte liée à la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire fréquemment associés au diabète de type 2.
- Les études ont suggéré un lien entre contrôle de la glycémie et baisse de la consommation de soins des diabétiques. Pour autant, les résultats des modélisations du rapport coût/bénéfice associé au dépistage, menées à l'étranger et en région Languedoc-Roussillon, étaient incomplets (absence de prise en compte de la totalité des coûts), très sensibles aux hypothèses retenues notamment sur le critère d'efficacité, et se situaient à la frontière d'un rapport positif. Enfin, elles ne portaient que sur une année de dépistage sans hypothèse de renouvellement. Il n'existe donc pas d'argumentaire économique solide pour conclure en faveur ou en défaveur d'un dépistage.

III.1.5. Le dosage de la glycémie veineuse à jeun au laboratoire est un test fiable performant, simple d'utilisation, bien accepté par la population et sans danger.

Le test recommandé pour le dépistage est le test de la glycémie sur sang veineux à jeun effectué au laboratoire. Ce test est particulièrement adapté au dépistage opportuniste (c'est-à-dire à l'occasion par exemple d'une consultation médicale effectuée dans un autre but que la recherche d'un diabète) et offre la possibilité d'être associé à un bilan lipidique. Le test de la glycémie capillaire peut être utile dans le cas d'un dépistage communautaire (c'est-à-dire par exemple à l'occasion d'un contact administratif, d'une manifestation publique ou privée, d'un contact direct par courrier) ou en médecine du travail, mais les données disponibles sont encore insuffisantes. La réalisation d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (charge en glucose) n'est plus recommandée ni nécessaire.

III.1.6. L'insuffisance et l'hétérogénéité des données de la littérature ne permettent pas d'identifier ni de sélectionner des modalités de mise en œuvre et de suivi (fréquence de renouvellement) pour un programme de dépistage.

### III.2. Revue des recommandations existantes

Les recommandations déjà publiées dans d'autres pays concluent le plus souvent sur l'intérêt du dépistage du diabète de type 2. Le dépistage opportuniste ciblé est la modalité la plus fréquemment retenue, la justification reposant sur des considérations économiques permettant d'éliminer le dépistage communautaire. Le test recommandé est le test de glycémie veineuse à jeun. Pour les sujets négatifs, le dépistage est en général recommandé tous les 3 ans.

## IV. CONCLUSION

L'analyse des données de la littérature permet de conclure sur l'intérêt clinique d'un dépistage ciblé du diabète de type 2 en France métropolitaine. Le peu de données françaises ne permettant pas de définir précisément les modalités du programme de dépistage à mettre en place, les recommandations auxquelles a abouti ce travail reposent principalement sur les avis d'experts, membres des groupes de travail et de lecture.

## V. PROPOSITIONS

Les propositions sont les suivantes.

- Un dépistage opportuniste ciblé des sujets de plus de 45 ans ayant (en plus de l'âge) au moins un des marqueurs de risque de diabète suivants :
  - origine non caucasienne et/ou migrant ;
  - marqueurs du syndrome métabolique :
    - excès pondéral mesuré à partir de l'IMC, défini comme  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>,
    - hypertension artérielle (pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg et/ou pression artérielle diastolique  $\geq 90$  mmHg et/ou hypertension artérielle traitée) ;
  - HDL-cholestérol  $\leq 0,35$  g/L (0,9 mmol/L) et/ou triglycérides  $\geq 2$  g/L (2,3 mmol/L) et/ou dyslipidémie traitée ;

- antécédents :

- diabète familial (du premier degré),
- diabète gestationnel ou enfants de poids de naissance de plus de 4 kg,
- diabète temporairement induit (consensus d'experts).

Le dépistage doit être réalisé par un test de glycémie veineuse à jeun, effectué au laboratoire. En cas de positivité, ce test se substitue au premier test du diagnostic. Un nouveau contact avec le médecin doit être réalisé et conduire à la prescription d'un deuxième test destiné à confirmer le diagnostic.

En cas de résultat négatif, le test devra être répété tous les 3 ans (ou tous les ans pour les sujets hyperglycémiques modérés à jeun). Un suivi plus rapproché (entre 1 et 3 ans) doit être effectué chez les sujets ayant plusieurs marqueurs de risque.

En dépit des pratiques de prescriptions de glycémies très fréquentes en France dans les tranches d'âge concernées et dans la population ayant recours aux soins, l'intérêt pour le dépistage opportuniste a été maintenu en insistant sur la nécessité d'améliorer et renforcer le suivi et la prise en charge des glycémies positives. L'absence de confirmation du diagnostic est en effet identifiée comme une cause possible de diabète méconnu.

- Un dépistage communautaire associé, ciblé sur les sujets de plus de 45 ans en situation de précarité (avec ou sans autre marqueur de risque associé). Suivant les modalités de contact définies, le test pratiqué pour le dépistage sera un test de glycémie veineuse à jeun au laboratoire ou une mesure de la glycémie par prélèvement capillaire. Dans ce cas, l'utilisation des lecteurs de glycémie devra suivre impérativement les règles établies par l'AFFSAPS pour éviter le risque de transmission de maladies infectieuses. En l'absence de données, les valeurs seuils de 1,20 g/L (6,7 mmol/L) si le prélèvement a été fait plus de 2 heures après le dernier repas et 1,50 g/L (8,4 mmol/L) s'il a été fait moins de 2 heures après ont été proposées de manière arbitraire et devront être révisées en fonction des nouvelles données.  
En cas de positivité, un contact avec un médecin doit être réalisé, pour permettre de confirmer le diagnostic, par un test de glycémie veineuse à jeun au laboratoire lorsque le test de dépistage aura été réalisé à partir d'un prélèvement veineux à jeun, et par deux tests de glycémie veineuse à jeun au laboratoire, lorsque le test de dépistage aura été réalisé à partir d'un prélèvement capillaire.  
En cas de résultat négatif, le test devra être répété tous les 3 ans (ou tous les ans pour les sujets hyperglycémiques modérés à jeun). Un suivi plus rapproché (entre 1 et 3 ans) chez les sujets ayant plusieurs marqueurs de risque peut être envisagé.
- Un dépistage simultané du diabète et des facteurs de risque cardio-vasculaire devrait être recommandé.
- Compte tenu des incertitudes d'ordre économique et clinique existant autour de ces recommandations, il paraît souhaitable que la mise en place de celles-ci soit encadrée par un certain nombre d'études visant à vérifier en particulier la prévalence du diabète méconnu, la faisabilité des programmes de dépistage recommandés, et leur évaluation à court terme, incluant l'évaluation du suivi du dépistage.

## **VI. PERSPECTIVES**

1. La réalisation d'études pilotes serait souhaitable (proposition 4). Leur objectif serait de vérifier les hypothèses sur lesquelles reposent les propositions et de vérifier la faisabilité d'un tel programme. En particulier, il paraîtrait opportun de réaliser une étude de prévalence du diabète méconnu visant à confirmer les estimations disponibles et caractériser la population atteinte, non diagnostiquée, ainsi qu'une étude portant sur les modalités de prescription, de prise en charge et de suivi des tests positifs qui seraient très utiles.
2. Des recherches complémentaires sur l'élaboration de questionnaires ou de scores de risque de diabète de type 2, validés sur un échantillon d'une population française et utilisables pour sélectionner la population à risque dans le cas de dépistage communautaire, devraient être encouragées.
3. Une étude pilote portant sur l'évaluation de la performance de la glycémie capillaire au hasard dans un contexte de dépistage a été jugée également utile.
4. Les principes méthodologiques concernant l'évaluation d'un programme de dépistage ont aussi été abordés au cours de ce travail. Les difficultés attendues pour la mise en place, la durée et le coût nécessaires à l'évaluation de l'intérêt de santé publique ne permettent pas d'aller au-delà de la seule vérification de réalisation et de respect du programme de dépistage.
5. La mise en place du programme de dépistage selon les modalités retenues (cf. propositions) devrait également être accompagnée d'une détermination du coût par cas dépisté, nécessitant de renseigner les effectifs des populations cibles.

---

## SOMMAIRE

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>RÉSUMÉ</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>GROUPE DE TRAVAIL</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>GROUPE DE LECTURE</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>ABRÉVIATIONS</b> .....   | <b>6</b>  |
| <b>SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>SOMMAIRE</b> .....   | <b>12</b> |
| <b>ARGUMENTAIRE</b> .....   | <b>15</b> |
| <b>I. INTRODUCTION</b> .....  | <b>15</b> |
| <b>II. DÉFINITION DE LA QUESTION</b> .....  | <b>15</b> |
| <b>II.1. Définition du diabète</b> .....  | <b>15</b> |
| <b>II.2. Différents types de diabète</b> .....  | <b>15</b> |
| <b>II.3. Critères diagnostiques du diabète</b> .....  | <b>16</b> |
| <b>II.4. Dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaire et anomalies de la glycorégulation</b> .....                                | <b>17</b> |
| <b>II.5. Définition du dépistage</b> .....  | <b>17</b> |
| <b>III. OBJECTIFS</b> .....   | <b>18</b> |
| <b>MÉTHODE GÉNÉRALE DE TRAVAIL</b> .....  | <b>19</b> |
| <b>I. INTRODUCTION</b> .....  | <b>19</b> |
| <b>II. STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE</b> .....   | <b>19</b> |
| <b>II.1. SOURCES D'INFORMATIONS</b> .....   | <b>20</b> |
| <b>II.2. STRATÉGIES DE RECHERCHE</b> .....  | <b>21</b> |
| <b>INTÉRÊT DU DÉPISTAGE DU DIABÈTE DE TYPE 2</b> .....  | <b>21</b> |
| <b>I. IMPORTANCE DU PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE</b> .....  | <b>21</b> |
| <b>I.1. Programmes de santé publique</b> .....  | <b>21</b> |
| <b>I.2. Données épidémiologiques : prévalence du diabète de type 2 et prévisions d'accroissement de l'incidence de la maladie</b> ..... | <b>21</b> |
| <b>I.3. Gravité de la maladie et retard du diagnostic</b> .....   | <b>25</b> |
| <b>I.4. Coût de la maladie</b> .....  | <b>28</b> |
| <b>II. HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE CONNUE ET EXISTENCE D'UNE PHASE ASYMPTOMATIQUE</b> .....  | <b>45</b> |

|                |  |            |
|----------------|--|------------|
| <b>II.1.</b>   | <b>Phase précédant la maladie : les anomalies de la glycorégulation .....</b>                                | <b>45</b>  |
| <b>II.2.</b>   | <b>Phase infraclinique : asymptomatique.....</b>   | <b>46</b>  |
| <b>II.3.</b>   | <b>Phase clinique : symptômes et complications.....</b>  | <b>47</b>  |
| <b>III.</b>    | <b>EXISTENCE DE FACTEURS ASSOCIÉS AU DÉVELOPPEMENT DE LA MALADIE .....</b>                                   | <b>48</b>  |
| <b>III.1.</b>  | <b>Origine ethnique et modification du mode de vie .....</b>   | <b>49</b>  |
| <b>III.2.</b>  | <b>Âge .....</b>   | <b>50</b>  |
| <b>III.3.</b>  | <b>Sédentarité .....</b>   | <b>51</b>  |
| <b>III.4.</b>  | <b>Tabac .....</b>   | <b>52</b>  |
| <b>III.5.</b>  | <b>Obésité ou excès pondéral .....</b>   | <b>52</b>  |
| <b>III.6.</b>  | <b>Hypertension artérielle.....</b>  | <b>54</b>  |
| <b>III.7.</b>  | <b>Anomalies du profil lipidique .....</b>   | <b>55</b>  |
| <b>III.8.</b>  | <b>Antécédents familiaux .....</b>   | <b>55</b>  |
| <b>III.9.</b>  | <b>Antécédents de faible poids de naissance ou de retard de croissance intra-utérin.....</b>                 | <b>56</b>  |
| <b>III.10.</b> | <b>Antécédents de diabète gestationnel .....</b>   | <b>57</b>  |
| <b>III.11.</b> | <b>Antécédents d'enfants de poids de naissance élevé .....</b>   | <b>58</b>  |
| <b>III.12.</b> | <b>Antécédents de syndrome d'ovaire polykystique.....</b>  | <b>59</b>  |
| <b>IV.</b>     | <b>EFFICACITÉ DE LA PRISE EN CHARGE PRÉCOCE DE LA MALADIE. ....</b>  | <b>61</b>  |
| <b>IV.1.</b>   | <b>Efficacité du meilleur contrôle glycémique .....</b>  | <b>61</b>  |
| <b>IV.2.</b>   | <b>Efficacité de la prévention primaire du diabète de type 2 .....</b>                                       | <b>67</b>  |
| <b>IV.3.</b>   | <b>Efficacité indirecte liée à la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire associés.....</b> | <b>69</b>  |
| <b>IV.4.</b>   | <b>Efficacité économique du dépistage.....</b>   | <b>69</b>  |
| <b>V.</b>      | <b>EXISTENCE DE TESTS ET MÉTHODES ADAPTÉS AU DÉPISTAGE .....</b>   | <b>77</b>  |
| <b>V.1.</b>    | <b>Tests disponibles .....</b>   | <b>77</b>  |
| <b>V.2.</b>    | <b>Utilisation de questionnaires, calcul de score de risque .....</b>  | <b>101</b> |
| <b>VI.</b>     | <b>POSSIBILITÉS DE MISE EN ŒUVRE DE PROGRAMMES DE DÉPISTAGE.....</b>   | <b>104</b> |
| <b>VI.1.</b>   | <b>Faisabilité des programmes de dépistage.....</b>  | <b>104</b> |
| <b>VI.2.</b>   | <b>Possibilité de suivi du dépistage.....</b>  | <b>109</b> |
| <b>VI.3.</b>   | <b>Conséquences des modalités sur le coût .....</b>  | <b>110</b> |
|                | <b>RECOMMANDATIONS EXISTANTES ET ÉTUDES EN COURS .....</b>   | <b>115</b> |
| <b>I.</b>      | <b>RECRUTEMENT ET SÉLECTION DE LA POPULATION .....</b>   | <b>115</b> |
| <b>II.</b>     | <b>TEST DE DÉPISTAGE.....</b>  | <b>115</b> |
| <b>III.</b>    | <b>SUIVI.....</b>  | <b>115</b> |
| <b>IV.</b>     | <b>ASSOCIATION A UN DÉPISTAGE SIMULTANÉ DES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-<br/>VASCULAIRE.....</b>               | <b>116</b> |

|  |            |
|--|------------|
| <b>PROPOSITIONS DE MODALITÉS DE DÉPISTAGE.....</b>   | <b>117</b> |
| <b>I. MODALITÉS DE RECRUTEMENT ET DE SÉLECTION DE LA POPULATION .....</b>  | <b>117</b> |
| <b>II. TEST DE DÉPISTAGE.....</b>  | <b>119</b> |
| <b>III. MODALITÉS DE SUIVI.....</b>  | <b>119</b> |
| <b>IV. ASSOCIATION A UN DÉPISTAGE SIMULTANÉ DES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-<br/>VASCULAIRE.....</b>                         | <b>120</b> |
| <b>PERSPECTIVES .....</b>  | <b>122</b> |
| <b>I. ÉTUDES DE FAISABILITÉ.....</b>   | <b>122</b> |
| <b>I.1. Étude de prévalence du diabète méconnu .....</b>   | <b>122</b> |
| <b>I.2. Étude de pratique des glycémies .....</b>  | <b>122</b> |
| <b>II. ÉTUDES A VISEE DE RECHERCHE.....</b>  | <b>122</b> |
| <b>II.1. Validation de questionnaires, scores, définition et mesure de la sédentarité .....</b>                            | <b>122</b> |
| <b>II.2. Valeur diagnostique de la glycémie capillaire au hasard.....</b>  | <b>123</b> |
| <b>III. ÉVALUATION DU PROGRAMME DE DÉPISTAGE .....</b>   | <b>123</b> |
| <b>III.1. Objectifs .....</b>  | <b>123</b> |
| <b>III.2. Méthodologie.....</b>  | <b>123</b> |
| <b>ANNEXE 1. DONNÉES INTERNATIONALES OMS DE PRÉVALENCE DU DIABÈTE DE TYPE 2.....</b>                                       | <b>127</b> |
| <b>ANNEXE 2. ÉVALUATION DES MARQUEURS DE RISQUE DE DIABÈTE.....</b>  | <b>129</b> |
| <b>ANNEXE 3. RECOMMANDATIONS EXISTANTES.....</b>   | <b>143</b> |
| <b>ANNEXE 4. RECOMMANDATIONS AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ POUR L'UTILISATION<br/>PARTAGÉE DES LECTEURS DE GLYCÉMIE.....</b> | <b>144</b> |
| <b>RÉFÉRENCES .....</b>  | <b>145</b> |

---

## ARGUMENTAIRE

---

### I. INTRODUCTION

Le diabète, maladie chronique aux conséquences humaines et économiques redoutables, est un problème majeur de santé publique reconnu depuis la publication du rapport du Haut Comité de santé publique en 1998 (1). Il fait, depuis novembre 2001, l'objet d'un programme national d'actions de prise en charge et de prévention, prévoyant 5 axes majeurs parmi lesquels le renforcement de son dépistage (2).

C'est dans ce contexte que la société savante l'ALFEDIAM et la Direction générale de la santé (DGS) ont chargé l'ANAES d'étudier « les principes de dépistage du diabète en France ».

Ce travail fait également suite aux précédents travaux de l'ANAES publiés en janvier 1999 (3) et mars 2000 (4), concernant la prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion des complications.

### II. DÉFINITION DE LA QUESTION

#### II.1. Définition du diabète

Le diabète est défini comme un groupe d'affections métaboliques caractérisées par la présence d'une hyperglycémie chronique. Celle-ci résulte d'une déficience de sécrétion d'insuline, d'anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles, ou de l'association des deux.

#### II.2. Différents types de diabète

Parmi les différents types de diabète dont la classification a été récemment revue par l'ADA (5), les deux plus fréquents sont le diabète de type 1 (diabète du sujet jeune, représentant environ 10 % des cas) et le diabète de type 2 (diabète de l'adulte de plus de 40 ans, représentant 90 % des cas). Le diabète de type 1, du sujet jeune dans sa forme classique, ne pose pas de problème de diagnostic. Les symptômes (amaigrissement, polyurie, polydypsie, polyphagie) surviennent en effet rapidement après le début de la maladie et orientent le diagnostic. L'hyperglycémie est également franche et sévère, d'emblée.

#### *L'évaluation du principe de dépistage du diabète a donc été limitée au diabète de type 2.*

La situation du diabète de type 2 est très différente en France, en métropole, par rapport à celle des Dom-Tom. Comme le montrent les données de prévalence de Papoz (6), le diabète de type 2 est en pleine expansion dans les Dom-Tom et les données d'incidence et de prévalence dépassent de très loin celles de la métropole :

- en Guadeloupe en 1984-1985, prévalence de 6,6 % et pour les sujets originaires de l'Inde prévalence de 22,5 % ;
- en Nouvelle-Calédonie en 1992-1993, prévalence de 10,2 % ;
- à la Réunion en 1992, prévalence de 7,5 % et en 1999-2001 prévalence de 17,7 %.

*Le contexte épidémiologique et culturel très différent entre les départements et territoires des Dom-Tom et ceux de la métropole a conduit à ne retenir dans ce travail que la situation en France métropolitaine.*

### **II.3. Critères diagnostiques du diabète**

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie réalisée soit dans des conditions de jeûne (test de glycémie à jeun), soit 2 heures après ingestion de 75 g de glucose (test d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO)). Les critères diagnostiques du diabète de type 2 ont été pour la première fois définis en 1965. Ils ont été modifiés plusieurs fois par la suite (1979, 1980, 1985 et 1997). La dernière révision a été apportée par l'ADA en 1997 (5) puis reprise par l'OMS en 1999 (7) (*tableau 1*).

Suivant ces nouveaux critères, le diagnostic peut être établi de trois façons différentes :

- présence de symptômes de diabète (polyurie, polydypsie, amaigrissement inexplicable, somnolence voire coma) et glycémie au hasard  $\geq 2$  g/L (11,1 mmol/L) ;
- glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/L (7,0 mmol/L) ;
- glycémie à 2 heures après charge de 75 g de glucose  $\geq 2$  g/L (11,1 mmol/L).

En l'absence d'une hyperglycémie évidente, le diagnostic doit être confirmé par une deuxième mesure.

Les principales modifications portent sur (8) :

- l'abaissement du seuil de la glycémie à jeun de 1,4 g/L (7,8 mmol/L) à 1,26 g/L (7,0 mmol /L) ;
- en pratique, l'abandon du test d'HGPO. Le test d'HGPO peut être utilisé mais n'est plus nécessaire pour confirmer le diagnostic. Cette position sur le test d'HGPO est plus nuancée dans les recommandations de l'OMS (pour l'OMS, idéalement les deux tests devraient être réalisés) ;
- deux types d'anomalies de la glycorégulation sont définis et constituent des situations à risque : l'intolérance au glucose (IGT), définie à partir du test d'HGPO, et l'hyperglycémie modérée à jeun (IFG), définie à partir de la seule glycémie à jeun.

**Tableau 1.** Valeurs diagnostiques définies pour le diabète, l'IGT et l'IFG, suivant le test et le prélèvement d'après la *World Health Organization*, 1999 (7).

|                              | Concentration de glucose g/L (mmol/L) |                      |                      |                     |
|------------------------------|---------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
|                              | Sang total                            |                      | Sang plasmatique     |                     |
|                              | Veineux                               | Capillaire           | Veineux              | Capillaire          |
| <b>Diabète</b>               |                                       |                      |                      |                     |
| Glycémie à jeun ou           | ≥ 1,10 (6,1)                          | ≥ 1,10 (6,1)         | ≥ 1,26 (7,0)         | ≥ 1,26 (7,0)        |
| HGPO                         | ≥ 1,80 (10,0)                         | ≥ 2,0 (11,1)         | ≥ 2,0 (11,1)         | ≥ 2,2 (12,2)        |
| <b>IGT</b>                   |                                       |                      |                      |                     |
| Glycémie à jeun (si mesurée) | < 1,10 (6,1)                          | < 1,10 (6,1)         | < 1,26 (7,0)         | < 1,26 (7,0)        |
| et                           |                                       | et                   | et                   | et                  |
| HGPO                         | 1,20-1,79 (6,7-9,9)                   | 1,40-1,99 (7,8-11,0) | 1,40-1,99 (7,8-11,0) | 1,60-2,1 (8,9-12,1) |
| <b>IFG</b>                   |                                       |                      |                      |                     |
| Glycémie à jeun              | 1,0-1,09 (5,6-6,0)                    | 1,0-1,09 (5,6-6,0)   | 1,10-1,25 (6,1-6,9)  | 1,10-1,25 (6,1-6,9) |
| et HGPO (si mesurée)         | < 1,20 (6,7)                          | < 1,40 (7,8)         | < 1,40 (7,8)         | < 1,60 (8,9)        |

IGT : intolérance au glucose. IFG : hyperglycémie modérée à jeun.

#### II.4. Dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaire et anomalies de la glycorégulation

Le diabète de type 2 est caractérisé par une phase asymptomatique longue où l'hyperglycémie évolue pendant plusieurs années avant que ne surviennent les symptômes et se développent les complications. Avant d'atteindre le seuil défini pour le diagnostic de diabète, existe une phase où les tests d'exploration de la glycémie (test d'hyperglycémie provoquée par voie orale ou glycémie à jeun) sont au-dessus des valeurs considérées comme normales et l'on parle d'anomalies de la glycorégulation. Les anomalies de la glycorégulation ont été identifiées comme des facteurs de risque de diabète et des facteurs associés aux maladies cardio-vasculaires.

De même, l'étude des facteurs associés au développement de diabète met en évidence des facteurs de risque cardio-vasculaire.

La question de l'évaluation de l'intérêt du dépistage des anomalies de la glycorégulation et des facteurs de risque cardio-vasculaire, associé au dépistage du diabète proprement dit, s'est donc posée.

*Le dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaire faisant l'objet d'une évaluation distincte par l'ANAES, il a été décidé de limiter ce travail au dépistage du diabète.*

#### II.5. Définition du dépistage

Plusieurs définitions sont utilisées pour le dépistage. Suivant une définition stricte, le dépistage correspond seulement à la détection de sujets asymptomatiques. La présence de symptômes ou de complications correspond en revanche à une démarche de diagnostic. C'est la définition utilisée par l'ADA dans ses recommandations pour le dépistage du diabète de type 2 (9). La définition adoptée par l'OMS (10) est plus large, précisant qu'elle intègre aussi bien les cas asymptomatiques que les cas symptomatiques non décelés.

*La définition des cas méconnus de l'OMS incluant les cas symptomatiques et asymptomatiques a été retenue.*

### III. OBJECTIFS

Plusieurs étapes ont été nécessaires pour évaluer les principes de dépistage du diabète de type 2 en France.

Dans un premier temps, il est apparu nécessaire d'étudier l'intérêt du dépistage du diabète de type 2. La démarche adoptée a été de vérifier si le diabète de type 2 répondait de manière satisfaisante aux critères définis par l'OMS (10), c'est-à-dire que :

- la maladie par ses aspects épidémiologiques, cliniques et économiques, représente un important problème de santé publique ;
- l'histoire naturelle de la maladie est bien connue et offre la possibilité d'être détectée au cours d'une phase asymptomatique ou latente, peu spécifique ;
- il existe des facteurs de risque de la maladie ou des facteurs associés à la maladie offrant la possibilité de sélectionner la population dans le cas où un dépistage de masse n'est pas recommandé ;
- il existe un (des) traitement(s) efficace(s) et un intérêt de santé publique intégrant des paramètres économiques, associé à la prise en charge précoce de la maladie ;
- il existe un (des) test(s) pour le dépistage fiable(s), performant(s), simple(s) d'utilisation, bien accepté(s) par la population et sans danger ;
- il existe des modalités de mise en œuvre d'un programme de dépistage dont le rendement était favorable et les conséquences économiques acceptables. Le dépistage doit pouvoir aussi être renouvelé périodiquement.

L'évaluation des différents critères s'est principalement fondée sur l'analyse critique de la littérature existante.

Dans un deuxième temps, les conclusions ont été confortées par l'étude des différentes recommandations existantes concernant le dépistage du diabète de type 2.

Dans un troisième temps, en l'absence de données de la littérature et en particulier du manque de données françaises, le groupe de travail s'est attaché à définir des propositions concernant les modalités du programme de dépistage du diabète de type 2. Ces propositions établies à partir d'avis d'experts ont été confrontées aux avis des membres du groupe de lecture.

Enfin, dans un quatrième temps, les principes d'évaluation de l'efficacité du programme de dépistage (méthode d'évaluation, critères de recueil et d'analyse) qui devrait être intégrée au programme de dépistage ont été également étudiés.

---

## MÉTHODE GENERALE DE TRAVAIL

---

### I. INTRODUCTION

La méthode de travail de l'ANAES se fonde sur l'analyse de la littérature et sur des entretiens avec les membres d'un groupe de travail, ainsi que sur l'analyse critique d'un groupe de lecture en complément du groupe de travail. Cette méthode permet ainsi de faire la synthèse des connaissances scientifiques sur le sujet à un moment donné.

L'ANAES a constitué un groupe de travail réunissant 12 professionnels de diverses compétences (biologiste, diabétologue, cardiologue, médecin généraliste, interniste, économiste, épidémiologiste), ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Un groupe de lecture, composé de 16 professionnels selon les mêmes critères, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le document.

Faisant suite à la recherche bibliographique et à l'analyse de la littérature, un document de travail exposant la problématique, la méthodologie et les résultats de l'analyse des études publiées a été rédigé. Ce document a été discuté lors de 3 réunions de travail, au cours desquelles une synthèse des remarques et des conclusions a été proposée.

La définition des modalités de dépistage n'ayant pu être réalisée à partir des données de la littérature (en particulier en l'absence de données françaises), des propositions ont été choisies et discutées par les membres du groupe de travail. Le groupe de lecture a critiqué, commenté le document intermédiaire à l'issue de la deuxième réunion de travail. Les membres du groupe de lecture ont également été sollicités pour recherche de consensus sur les propositions de modalités de dépistage ainsi que sur les conclusions. La méthode développée par l'ANAES pour l'élaboration des recommandations professionnelles a été utilisée.

### II. STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

#### II.1. SOURCES D'INFORMATIONS

##### **Bases de données bibliographiques automatisées :**

- MEDLINE (National library of medicine, États-Unis)
- EMBASE (Elsevier, Pays-Bas)
- PASCAL (CNRS-INIST, France).

##### **Autres sources :**

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne),
- National guideline clearinghouse (États-Unis)
- HTA Database (International network of agencies for health technology assessment - INAHTA)
- Sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes)
- Internet : moteurs de recherche.

## II.2. STRATÉGIE DE RECHERCHE

La stratégie d'interrogation de MEDLINE, EMBASE et PASCAL précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour MEDLINE), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».

Une présentation synthétique reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

### Stratégie de recherche documentaire

| Type d'étude/sujet   | Termes utilisés  | Période de recherche |
|--|--|----------------------|
| <b>Recommandations</b>   |  | 1996-2002            |
| Etape 1  | <i>Non insulin dependent diabetes mellitus OU Diabetes mellitus, non-insulin-dependent</i>   |                      |
| ET   |  |                      |
| Etape 2  | <i>Guideline* OU Practice guideline OU Health planning guideline OU Recommendation[titre] OU Consensus development conference OU Consensus development conference, NIH OU Consensus conference[titre] OU Consensus statement[titre]</i>  |                      |
| <b>Méta-analyses, revues de littérature</b>                    |  | 1996-2003            |
| Etape 1  |  |                      |
| ET   |  |                      |
| Etape 3  | <i>Meta analysis OU Review literature OU Literature review OU Systematic review</i>  |                      |
| <b>Le dépistage</b>  |  | 1996-2002            |
| Etape 1  |  |                      |
| ET   |  |                      |
| Etape 4  | <i>Screening OU Mass Screening</i>   |                      |
| <b>Les études économiques sur le coût du diabète (MEDLINE)</b> |  | 1996-2002            |
| Etape 1  |  |                      |
| ET   |  |                      |
| Etape 5  | <i>Cost allocation OU Cost-benefit analysis OU Cost control OU Cost of illness OU Cost savings OU Costs and cost analysis OU Cost effectiveness OU Economic value of life OU Health care cost OU Health economics OU Economic aspect OU Hospital cost OU Hospital charge OU Financial management, hospital OU Hospital billing OU Hospital finance OU Hospital running cost OU Pharmacoeconomics OU Cost(s) OU Economic(s)</i> |                      |
| <b>La littérature française</b>                                |  | 1996-2002            |
|  | <b>Nombre total de références obtenues</b>   | 912                  |
|  | <b>Nombre total d'articles analysés</b>  | 687                  |
|  | <b>Nombre d'articles cités</b>   | 277                  |

---

## INTÉRÊT DU DÉPISTAGE DU DIABÈTE DE TYPE 2

---

### I. IMPORTANCE DU PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE

#### I.1. Programmes de santé publique

Depuis la déclaration de Saint-Vincent en 1989 (11) et plus récemment encore, la publication du rapport du Haut Comité de santé publique (1), le diabète est devenu en France une priorité de santé publique. Au cours des 5 dernières années, deux programmes nationaux de santé publique ont été lancés.

- Le programme d'intervention des trois principaux régimes d'assurance maladie sur la prise en charge du diabète de type 2, initié depuis juin 1998 (12).
- Le programme d'actions de prise en charge et de prévention du diabète de type 2 annoncé en novembre 2001 (2), comportant les 5 axes suivants :
  1. La prévention du diabète par le développement d'une politique nutritionnelle en métropole et dans les départements d'outre-mer.
  2. Le renforcement du dépistage du diabète.
  3. La garantie de qualité des soins à tous les diabétiques.
  4. L'amélioration de l'organisation des soins.
  5. L'aide aux diabétiques à être acteurs de leur santé.

#### I.2. Données épidémiologiques : prévalence du diabète de type 2 et prévisions d'accroissement de l'incidence de la maladie

##### I.2.1. Prévalence du diabète diagnostiqué

L'étude 1998-2000 menée à l'échelon national par la CNAMTS a permis d'actualiser les données concernant la prévalence du diabète traité en France. Suivant cette étude, la prévalence de patients diabétiques (diabète de type 1 et diabète de type 2) traités, tous âges confondus, était estimée à 3,03 % soit 1 788 500 d'individus (13) (14).

Le diabète de type 2 représente environ 90 % de l'ensemble des diabètes sucrés (15). La prévalence du diabète de type 2 traité peut alors être estimée à 2,7 % ( $3,03 \% \times 90 \%$ ).

L'enquête de la CNAMTS ne prenait en compte que les diabètes traités pharmacologiquement. A partir d'une estimation à 10 % de patients traités par mesures hygiéno-diététiques seules parmi les patients diagnostiqués (données de l'étude ECODIA portant sur 4 119 diabétiques de type 2 en 1999 (16)), on peut en déduire que la prévalence du diabète de type 2 diagnostiqué est d'environ 3 % de la population française (2,7/0,9).

##### I.2.2. Prévalence de cas méconnus, non diagnostiqués

###### — Données internationales

La prévalence du diabète méconnu a été estimée au travers d'enquêtes nationales transversales de dépistage réalisées pour la plupart en population générale. Les résultats diffèrent suivant les études, les populations d'études, les critères

diagnostiques et tests utilisés. Le nombre de cas de diabète méconnu par cas de diabète connu varie suivant les études de 0,5 à 0,9 lorsque le test de la glycémie à jeun est utilisé. Le ratio est sensiblement plus élevé lors de l'utilisation du test d'HPGO (0,9 - 1,6). Une synthèse des résultats suivant Balkau est présentée dans le *tableau 2* (17)).

**Tableau 2.** Prévalence de diabète méconnu, des anomalies de la glycorégulation (IFG et IGT) et ratio nombre de diabètes méconnus par diabètes connus, suivant le test diagnostique utilisé et suivant les études d'après Balkau, 2003 (17).

| Etude, références      | NHANES III <sup>1</sup> | DECODE <sup>2</sup>  | DECODA <sup>3</sup> | Shaw <sup>4</sup> , 1999 (18) |        | Gibir, 2000 (22) |
|------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------|-------------------------------|--------|------------------|
|                        | Harris, 1997<br>(19)    | DECODE,<br>1998 (20) | Qiao, 2000<br>(21)  | Femmes                        | Hommes |                  |
| <b>Test HGPO</b>       |                         |                      |                     |                               |        |                  |
| Prévalence diabète     | 6,4 %                   | 3,5 %                | 5,9 %               | 7,4 %                         | 7,7 %  | 14,4 %           |
| Prévalence d'IGT       | 15,6 %                  | 15 %                 |                     |                               |        |                  |
| D méconnu/D connu      | 0,9                     | 1,6                  | 1,3                 | 1,3                           |        |                  |
| <b>Glycémie à jeun</b> |                         |                      |                     |                               |        |                  |
| Prévalence diabète     | 4,4 %                   | 3,9 %                | 4 %                 | 6,5 %                         | 6,3 %  | 12,5 %           |
| Prévalence d'IFG       | 10,1 %                  | 12 %                 |                     |                               |        |                  |
| D méconnu/D connu      | 0,5                     | 1,1                  | 0,7                 | 0,9                           |        |                  |

D : diabète

<sup>1</sup> NHANES : étude US, 1988-94, 2 844 individus.

<sup>2</sup> DECODE : regroupement de 16 études européennes réalisées sur une période de 30 ans et concernant un effectif total de 26 190 sujets (variant de 400 à 7 000). La plupart ont été réalisées en population générale (13 études), 3 concernent une population sélectionnée (âge, sexe).

<sup>3</sup> DECODA : regroupement d'études asiatiques réalisées entre 1980 et 1996 incluant plus de 17 000 individus, toutes sont en population générale.

<sup>4</sup> Regroupement d'études réalisées dans les îles de l'océan Indien et du Pacifique (Maurice, Polynésie), en population générale, l'effectif total est supérieur à 9 000.

IGT : intolérance au glucose. IFG : hyperglycémie modérée à jeun

— *Données françaises (tableau 3)*

Les données françaises de prévalence du diabète méconnu sont très limitées (4 études ont été retrouvées). L'étude TELECOM (23) est la plus ancienne (1985-1987), a été réalisée en milieu professionnel et porte sur un effectif restreint (1 473 sujets). Trois études apportent des données plus récentes, il s'agit de l'étude DESIR (24), de l'étude MONICA (25) et de l'étude menée par l'IRSA (26). Les 2 études IRSA (26) et DESIR (24) ont été réalisées aux mêmes dates (1994-1996 pour l'étude DESIR et 1995-1996 pour l'étude IRSA), dans des centres de santé de la région Centre, Centre-Ouest. Les populations des études correspondent à des sujets volontaires pour bénéficier d'un bilan de santé proposé par l'assurance maladie. Il s'agit donc de populations sélectionnées, non représentatives (Balkau, communication orale (dans l'étude DESIR) le taux de participation à ces bilans a été estimé à 20 %). Dans l'étude MONICA, la population correspond à une population de sujets volontaires pour l'étude, mais sélectionnés après tirage au sort stratifié sur l'âge et le sexe à partir des listes électorales, dans trois régions (la communauté urbaine de Lille et les régions du Bas-Rhin et de Haute-Garonne). Les résultats de ces études ne reposent que sur une seule mesure de glycémie.

Les estimations de la prévalence du diabète connu et du diabète méconnu varient suivant les études. L'estimation de la prévalence du diabète méconnu dans l'étude MONICA (25) de 3,2 % est ainsi deux fois plus élevée que celle de 1,6 % retrouvée dans l'étude DESIR (24).

Dans le but d'identifier l'étude la moins biaisée, ces données ont été confrontées aux données CNAMTS de prévalence du diabète traité correspondant aux tranches d'âge et régions des études MONICA et DESIR. Suivant les données CNAMTS (considérées comme comportant un biais minimum), dans la tranche d'âge 35-64 ans et dans les trois régions correspondant à celles de l'étude MONICA, la prévalence de diabète traité est de 3,65 % (Nord : 3,81 %, Haute-Garonne : 2,87 % et Bas-Rhin : 4,04 %), alors qu'elle est estimée à 3,8 % dans l'étude MONICA (25). Toujours suivant les données CNAMTS, dans la tranche d'âge 45-65 ans et la région correspondant à l'étude DESIR, la prévalence de diabète traitée est de 4,2 % (Centre : 5,08 %, Pays de Loire : 3,63 % et Basse-Normandie : 4,12 %). Elle est de 2,8 % dans l'étude DESIR. L'estimation la moins biaisée semble donc correspondre à celle de l'étude MONICA. En conséquence, en faisant l'hypothèse d'un biais équivalent pour l'estimation de la prévalence du diabète méconnu, la meilleure estimation semble être celle de l'étude MONICA (dans la tranche d'âge de 35-64 ans, 3,2 %) (*tableau 3*).

● **L'existence de 1 diabète méconnu pour 3 diabètes connus (soit 1 % de la population totale ou 600 000 cas) semble correspondre à une estimation plutôt basse. Cependant cette valeur ne repose que sur une seule mesure de glycémie et la population réelle ne peut être qu'inférieure. Au total, c'est l'estimation, à retenir en l'absence de données françaises représentatives, pour la prévalence du diabète méconnu.**

**Tableau 3.** Estimations de la prévalence du diabète connu et du diabète non connu, dépisté par une glycémie à jeun (études françaises).

| Étude/référence                               | DESIR, 1997<br>(24)              | DESIR, 1998<br>(23)              | TELECOM, 1998<br>(23) | MONICA, 2001<br>(25)              | IRSA, 2002<br>(26)               |
|---|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Population                                    |                                  |                                  |                       |                                   |                                  |
| • N   | 5 000                            | 2 902                            | 1 473                 | 3 428                             | 58 981                           |
| • Age   | 30-64                            | 45-65                            | 45-65                 | 35-64                             | *- (50-64)                       |
| • Date d'examen                               | 1994-1996                        | 1994-1996                        | 1985-1987             | 1995-1997                         | 1995-1996                        |
| • Lieu de recrutement                         | Centre de santé/<br>Centre-Ouest | Centre de santé/<br>Centre-Ouest | Salariés Telecom      | Lille, Haute-Garonne,<br>Bas-Rhin | Centre de santé/<br>Centre-Ouest |
| Diabète connu                                 | 1,0 %                            | 2,8 %                            | 1,8 %                 | 3,8 %                             | 1,7 % - (4,4 %)                  |
| <b>Diabète méconnu</b>                        | <b>1,6 %</b>                     | <b>2,0 %</b>                     | <b>0,9 %</b>          | <b>3,2 %</b>                      | <b>1,2 % - (3,7 %)</b>           |
| dont :  |                                  |                                  |                       |                                   |                                  |
| • Glycémie à jeun $\geq 7,8$ mmol/L           | 0,7 %                            | 0,9 %                            | 0,4 %                 | 1,4 %                             | 0,5 % - (1,6 %)                  |
| • Glycémie à jeun $\geq 7,0$ et $< 7,8$ mol/L | 0,9 %                            | 1,1 %                            | 0,5 %                 | 1,8 %                             | 0,7 % - (2,1 %)                  |
| • Diab. méconnu/diab. Connu                   | 1,6                              | 0,7                              | 0,5                   | 0,8                               | 0,7                              |
| <b>IFG</b>                                    | <b>8 %</b>                       |                                  |                       | <b>8,7 %</b>                      | <b>6,3 % - (15,1 %)</b>          |

\* Ensemble de la population d'étude sélectionnée sans critère d'âge.

### I.2.3. Évolution croissante de la maladie

Deux facteurs contribuent à l'augmentation attendue de la prévalence et de l'incidence du diabète de type 2 : les facteurs environnementaux et le changement des critères diagnostiques.

#### — *Facteurs environnementaux*

L'augmentation de l'exposition aux facteurs de risque environnementaux tels que l'obésité (qui joue un rôle prépondérant), la sédentarité et le vieillissement de la population devraient être responsables d'une augmentation de la prévalence de diabète. L'OMS a prévu un doublement des cas de diabète en 30 ans (1995 à 2025). L'augmentation devrait être essentiellement observée dans les pays en voie de développement (+ 48 %) mais concerner aussi les pays industrialisés (+ 27 %). En France, elle est estimée à 24 % (1,3 millions de diabétiques), l'impact du « baby boom » de l'après-guerre est important et contribue pour 10 % à l'augmentation prévue (27).

#### — *Changement des critères diagnostiques*

En théorie il ne devrait pas y avoir d'impact mais en pratique, comme le test d'HGPO n'était pas utilisé, on peut s'attendre à une augmentation liée à l'abaissement du seuil diagnostique de la glycémie à jeun. Cette augmentation a été estimée par Charles en 1998 (23), à partir des données des études DESIR et TELECOM :

- à 20 %, dans les conditions actuelles de dépistage et diagnostic ;
- à 60 %, dans des conditions de dépistage systématique.

## **I.3. Gravité de la maladie et retard du diagnostic**

### I.3.1. Morbidité

La fréquence et la gravité des complications du diabète en font un problème majeur de santé publique. Deux types de complications surviennent.

#### — *Les complications microvasculaires*

Le diabète est responsable du développement de lésions rétinienne et représente la première cause de cécité en France. Les données de l'étude CODIAB (28) réalisée entre 1989 et 1992 auprès de 427 diabétiques de type 2 et comportant une recherche standardisée de lésions rétinienne montrent qu'une rétinopathie non proliférative est observée dans 29,7 % des cas, un œdème maculaire dans 5,6 % des cas et une rétinopathie proliférative dans 3,3 % des cas. L'âge moyen était de 57,6 ans chez les hommes et 56,1 ans chez les femmes et la durée d'évolution du diabète était de 11,1 et 10,1 chez les hommes et chez les femmes respectivement.

Les neuropathies périphériques sont également fréquentes, elles sont observées dans 50 % des cas après 15 ans d'évolution (3). La conséquence clinique principale est la prédisposition aux plaies du pied. Les ulcères du pied et amputations sont des causes majeures d'incapacité et d'hospitalisation et chez le patient diabétique le risque d'amputation est multiplié par 10 ou 15 (3). Dans l'étude CODIAB (28), une neuropathie

périphérique asymptomatique (définie par une abolition des réflexes achilléens et/ou une perception anormale des vibrations) était retrouvée dans 19,9 % des cas, une neuropathie périphérique symptomatique dans 8,9 % des cas et un mal perforant plantaire dans 4 % des cas chez les hommes et 1,5 % chez les femmes.

La néphropathie du diabétique constitue aux Etats-Unis la première cause d'insuffisance rénale. En France, le diabète de type 2 représentait, en 1995, 14,5 % des causes de dialyses (3). Dans l'étude CODIAB (28), une microalbuminurie était observée dans 22 % des cas, une protéinurie dans 6 % des cas et une insuffisance rénale dans 3 % des cas.

— *Les complications macrovasculaires*

Les accidents coronariens, accidents vasculaires cérébraux, artérite chronique des troncs vasculaires, en particulier artérite des membres inférieurs, sont les principales complications du diabète de type 2, responsables de plus de 50 % des décès. Dans l'étude CODIAB (28), une cardiopathie ischémique était observée dans 19 % des cas.

### I.3.2. Mortalité

— *Mortalité toute cause*

Le suivi longitudinal de cohortes de patients diabétiques a montré l'excès de risque de mortalité de ces patients par rapport aux sujets non diabétiques. L'étude DECODE en 1999 (29) apporte des informations concernant la population européenne. Le risque relatif de décès chez les diabétiques, ajusté sur le sexe, l'âge et l'étude, pour une durée de suivi de 7,3 ans, calculé à partir des 13 centres ayant transmis les données de mortalité et portant sur 24 089 sujets âgés de plus de 30 ans, est de :

- 2,1 (IC 95 % 1,8-2,5), lorsque le diabète est défini à partir du test d'HGPO ;
- 1,81 (IC 95 % 1,49-2,20) chez les hommes et 1,79 (IC 95 % 1,18-2,69) chez les femmes, lorsque le diabète est défini à partir de la glycémie à jeun.

Dans l'étude française prospective parisienne (30) (6 557 hommes âgés de 44-55 ans à l'inclusion), après 23 ans de suivi, le risque relatif de décès chez les diabétiques, ajusté sur l'âge, est de :

- 1,19 (IC 95 % 1,09-1,3) lorsque le diabète est défini à partir de la glycémie à jeun (7 mmol/l) ;
- 1,55 (IC 95 % 1,46-,1,65) lorsque le diabète est défini suivant le test d'HGPO.

L'augmentation de la mortalité est également observée pour les sujets non diabétiques mais présentant une anomalie de la glycorégulation (IGT ou IFG). Suivant les données de l'étude DECODE, le risque relatif de décès toute cause après 7,3 ans de suivi, ajusté sur l'âge, le sexe et l'étude est chez les IGT de 1,50 (1,33-1,69) et chez les IFG de 1,20 (1,04-1,38) (29).

— *Mortalité de cause cardio-vasculaire*

Parmi les causes de décès, la plus fréquente est l'origine cardio-vasculaire qui représente 50 % des causes de décès du diabétique (31). Dans l'essai MRFIT, la mortalité cardio-vasculaire après ajustement sur les facteurs de risque associés a été trois fois plus élevée chez le diabétique par rapport au non-diabétique (32).

Dans l'étude DECODE, la mortalité cardio-vasculaire est augmentée chez les sujets présentant une anomalie de la glycorégulation en particulier chez les intolérants au glucose (IGT). Le risque relatif de décès de cause cardio-vasculaire ajusté sur l'indice de masse corporelle (IMC), la tension artérielle, le cholestérol total, le tabagisme est ainsi de 1,34 (IC 95 % 1,14-1,57) pour les IGT et de 1,09 (IC 95 % 0,9-1,30), proche de la signification, pour les hyperglycémies modérées à jeun (IFG) (33).

Dans l'étude française prospective parisienne (34), le risque relatif de décès de cause cardio-vasculaire après 23 ans de suivi et ajusté sur l'âge seulement, avec comme référence une glycémie à jeun inférieure à 5,8 mmol/L, est de :

- 1,32 (IC 95 % 1,04-1,67) pour des glycémies comprises entre 5,8 et 6,9 mmol/L ;
- 2,63 (IC 95 % 1,72-4,03) pour des glycémies supérieures à 6,9 mmol/L.

— *Données françaises*

En France, en 1999, en tenant compte des causes initiales et associées de décès, on dénombrait près de 27 000 décès liés au diabète, soit 5 % de la mortalité globale (31). Malgré les efforts accomplis ces dernières années, les analyses réalisées à partir des certificats de décès sont encore biaisées et les données sous-estimées par le défaut de report du diabète comme cause de mortalité associée.

L'analyse des données de mortalité de 1999 révèle également de fortes disparités sociales (31). Ainsi, le taux de décès par diabète, en cause initiale, est nettement plus élevé pour les « ouvriers-employés » que pour les « cadres supérieurs-professions libérales » (respectivement 1,8 et 0,6 pour 100 000). De plus, l'analyse de l'évolution au cours du temps montre qu'entre les périodes 1979-1985 et 1987-1993, le risque de décès a diminué de moitié pour les professions « cadres supérieurs-professions libérales » alors qu'il a stagné chez les « ouvriers-employés ». La surmortalité du groupe « ouvriers-employés » s'est accrue dans le temps.

En 1992, une analyse des caractéristiques de la mortalité des patients diabétiques à partir des certificats de décès avait aussi retrouvé un excès de risque chez les sujets plus jeunes et chez les femmes (35) :

- avant 45 ans la mortalité était multipliée par 7,2 chez les hommes, par 14,4 chez les femmes ;
- globalement le ratio standardisé de mortalité était de 1,7 chez l'homme et 2,4 chez la femme. Ces résultats sont conformes à ceux observés dans l'étude UKPDS où le ratio standardisé de mortalité de la population de diabétiques comparé à la population générale était de 1,62 chez l'homme et 2,42 chez la femme (36).

### I.3.3. Retard du diagnostic

La présence de complications (microvasculaires et macrovasculaires) est encore trop fréquemment observée au moment du diagnostic comme le montrent les données de prévalence de complications observées chez les patients dans l'étude UKPDS au moment de l'inclusion (37) (*tableau 4*).

En France, comme l'indiquent les résultats des dernières études descriptives de patients diabétiques de type 2 (étude ECODIA (16), étude de l'URCAM Ile-de-France (38)), le diagnostic est encore trop souvent réalisé à la phase tardive des complications et l'âge moyen au moment du diagnostic apparaît trop avancé. La circonstance de découverte du

diabète reste encore la présence de symptômes (25 % des cas) ou la survenue de complications (5 % des cas). Dans l'étude ECODIA, l'âge moyen des patients de 66 ans et le délai d'évolution moyen de la maladie de près de 9 ans permettent d'estimer à environ 57 ans l'âge moyen des diabétiques au moment du diagnostic (16). Ces données concordent avec celles observées dans l'étude ENTRED dans laquelle l'âge moyen des diabétiques traités (type 1 et type 2) est de 64 ans et l'âge moyen lors de la mise sous ALD-30 est de 57 ans (39).

**Tableau 4.** Prévalence de lésions tissulaires au moment du diagnostic du diabète, à un âge moyen de 59 ans.

| Complications liées au diabète  | Prévalence              |
|---|-------------------------|
| Rétinopathie (> 1 microanévrisme)   | 21 % UKPDS 8, 1991 (37) |
| Microalbuminurie  | 11 % UKPDS 8, 1991 (37) |
| Abolition des pouls pédieux et/ou pieds ischémiques   | 5 % Davis, 1997 (40)    |
| Neuropathie périphérique (abolition des réflexes et/ou diminution de la sensibilité vibratoire) | 12 % Davis, 1997 (40)   |
| ECG anormal   | 18 % UKPDS 8, 1991 (37) |
| Infarctus du myocarde   | 2 % UKPDS 8, 1991 (37)  |
| Angine de poitrine  | 3 % UKPDS 8, 1991 (37)  |
| Claudication intermittente  | 3 % UKPDS 8, 1991 (37)  |
| Accident vasculaire cérébral  | 1 % UKPDS 8, 1991 (37)  |

## I.4. Coût de la maladie

### I.4.1. Remarques

#### — Coûts mesurés

L'impact économique d'une maladie pour la société est généralement évalué par son coût pour les différents acteurs. Ces analyses servent à relativiser l'importance de la maladie étudiée par rapport aux autres pathologies ou, plus généralement, par rapport à l'ensemble des dépenses de santé.

Plusieurs types de coûts peuvent être inclus.

- Les coûts directs valorisent l'ensemble des ressources marchandes ou non marchandes consommées du fait de la prise en charge de la maladie ou de ses effets secondaires, tant au niveau des actes médicaux (hospitalisation, soins ambulatoires, médicaments) qu'au niveau des actes non médicaux (frais de transport non médicalisé, frais de garde des enfants, frais de transformation du domicile).
- Les coûts indirects valorisent l'ensemble des ressources non rémunérées au titre de la prise en charge mais qui sont rendues indisponibles pour d'autres activités (temps du patient ou de la famille, actes de soins et de ménage gratuits). Les indemnités journalières, en tant que revenu de compensation, sont des coûts indirects comptabilisés lorsque l'on adopte le point de vue de l'assurance maladie.
- Les coûts intangibles valorisent les conséquences immatérielles de la maladie sur le patient et son entourage familial : perte de bien-être, souffrance, douleur, stress, peine.

- Les conséquences immatérielles d'un traitement sont considérées comme composante négative ou positive du résultat du traitement, en particulier au travers des mesures de qualité de vie.

— *Perspective*

Le coût est toujours mesuré du point de vue d'un acteur (l'assurance maladie, l'hôpital, le patient, etc.). Les analyses se situant du point de vue de la société doivent considérer les coûts de tous les acteurs concernés par la maladie, mais oublient la plupart du temps que ce coût peut être également une ressource pour d'autres acteurs (revenus des médecins ou de l'industrie pharmaceutique par exemple).

— *Particularités du diabète*

- Le diabète est une maladie chronique qui engendre des dépenses de santé sur toute la durée de vie de la personne pour le suivi ou le traitement des complications. Les études transversales ne donnent qu'une vision partielle et n'apprécient qu'imparfaitement l'évolution de l'impact économique du diabète dans le temps.
- La prise en charge du diabète s'effectue à la fois en ambulatoire (soins de ville) et à l'hôpital (41), ce qui rend complexe son appréhension globale.
- Le diabétique participe activement à son traitement (contrôles de sa glycémie, régime, hygiène de vie); la production domestique de soins est vraisemblablement importante, sa valorisation économique est toutefois malaisée.

#### I.4.2. Coût direct global du diabète et de ses complications

— *Méthodologie*

Trois méthodes sont utilisées dans la littérature pour mesurer le coût direct du diabète dans la société (42) :

- la première consiste à déterminer la totalité des consommations médicales dans la population affectée par une maladie et à soustraire de cette estimation les consommations observées dans une population témoin ne souffrant pas de cette maladie (43). Il s'agit en fait d'évaluer le surcoût associé à l'existence de la maladie. L'étude réalisée par la CNAMTS utilisait cette approche (14,44) (cf. Consommation totale) ;
- la deuxième est fondée sur l'estimation indirecte des coûts attribuables à la prise en charge de la maladie. A partir du coût d'une pathologie (maladie cardio-vasculaire par exemple) on utilise la proportion de la complication attribuable au diabète. Cette méthode est appelée risque attribuable ou coût induit ; elle nécessite de disposer de données épidémiologiques sur la probabilité d'apparition de la complication dans la population diabétique. En France, l'analyse de Marissal en 2000 (45) utilisait cette approche pour l'estimation du coût des complications du diabète (cf. Estimation des coûts des complications par la méthode des coûts induits) ;
- enfin le coût de la maladie peut être estimé en partant des coûts réels observés chez des personnes souffrant du diabète puis extrapolés à la population générale. L'extrapolation à la population entière n'est possible que lorsque l'échantillon est médicalement, socio-démographiquement et géographiquement représentatif de la

population dans son ensemble. Le coût du diabète est alors évalué en multipliant la consommation moyenne du diabétique par la prévalence de la maladie. Le coût unitaire de prise en charge est calculé dans plusieurs études (43,44,46-50) mais seules 2 analyses effectuent cette extrapolation en France (43,44). (cf. Coût direct par diabétique).

— *Les différentes bases de données disponibles en France*

Contrairement à d'autres pathologies, le coût médical direct du diabète de type 2 est relativement bien connu en France pour plusieurs raisons :

- il est un des motifs d'exonération du ticket modérateur au titre des affections longue durée (ALD), ainsi l'assurance maladie peut identifier les patients bénéficiant d'une ALD pour diabète et remonter à leur consommation de soins. En 1998 (51), le diabète se situait à la troisième place des ALD avec 12,7 % de l'ensemble des affections. L'âge moyen de l'admission pour diabète était de 59 ans. Le sexe ratio (H/F) était de 1,13 toutes tranches d'âge confondues. A partir de 40 ans l'accroissement de l'exonération du ticket modérateur était important. En 1998, 91 751 premières demandes d'exonération du ticket modérateur pour diabète ont été enregistrées ;
- il est traité par des médicaments spécifiques au diabète, ce qui permet, du fait du codage récent des médicaments, une identification claire des diabétiques (y compris ceux qui ne sont pas en ALD) par l'assurance maladie. Par ailleurs, une connaissance des ventes de médicaments contre le diabète en France est possible par le biais de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) ([www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)) ;
- le codage par GHM (groupe homogène de malades) dans la base du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) ([www.le-pmsi.fr](http://www.le-pmsi.fr)) permet également d'identifier les patients diabétiques à l'aide du code de la classification internationale des maladies version 10 spécifique au diabète de type 2. Ce codage en pathologie principale sous-estime la consommation de soins des individus pour qui le diabète est la seconde voire la troisième morbidité (42). Ceci est particulièrement vrai pour le diabète qui est souvent identifié comme second diagnostic, pour une maladie cardio-vasculaire par exemple (42).

Du fait de la possible identification dans les bases de données et de la prévalence du diabète, de nombreuses études ont été réalisées. La plupart ont toutefois l'inconvénient de ne pas permettre une distinction entre les consommations médicales relevant du diagnostic, du suivi en routine et de la prise en charge des complications, ou de ne pas isoler la consommation strictement liée au diabète de celle des autres consommations chez un même patient.

— *Consommation totale*

En France, on dispose d'une large étude initiée en 1999 par la CNAMTS (44) concernant la consommation de soins par les diabétiques de type 2 traités par hypoglycémifiants oraux selon les recommandations de l'ANAES et de l'AFSSAPS. Il s'agit d'une évaluation rétrospective qui comptabilise les prestations remboursées aux patients diabétiques. A partir du SIAM (système informationnel de l'assurance maladie), les CPAM ont la possibilité de connaître toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux et d'identifier de manière précise, sous forme de codes, les examens biologiques et les médicaments remboursés.

Malgré sa fiabilité, l'étude comporte des biais dans l'estimation des coûts (soulignés par les auteurs) :

- elle ne tient compte que des patients traités par un médicament contre le diabète ;
- elle ne tient compte que des consommations remboursées (la partie des dépenses non prise en charge - ticket modérateur - n'est pas intégrée, ce qui minimise le coût) et ne porte également que sur les personnes prises en charge par le régime général de l'assurance maladie (elle exclut les régimes particuliers, notamment la CANAM et la MSA) ;
- elle ne tient compte que des coûts médicaux directs et ne considère pas les coûts indirects comme les prestations en espèces versées aux assurés (indemnités journalières, rentes et pensions) ;
- les dépenses concernant l'hospitalisation publique ne sont pas exhaustives. Il n'est pas possible de connaître les consommations de soins par stade de la maladie, seule la variation de consommation en fonction de l'âge est disponible ;
- elle prend en compte tous les diabétiques (types 1 et 2) et ne permet pas de distinguer la consommation qui relève de l'un ou de l'autre type de diabète.

En 1998, l'analyse a porté sur 704 423 diabétiques traités par médicaments. La consommation des diabétiques a été comparée à celle de l'ensemble de la population protégée par le régime général ; on obtient ainsi par soustraction le coût différentiel moyen pour l'assurance maladie du traitement des patients diabétiques. Le coût de la consommation médicale totale a été évalué à 4,9 milliards d'euros en 1998 dont 2,2 milliards d'euros pour les soins hospitaliers et 2,7 milliards d'euros pour la médecine de ville soit 4,7 % des dépenses d'assurance maladie pour le régime général. Le coût différentiel du diabète (hors recours aux soins pour autre chose que le diabète) a été estimé à 2,03 milliards d'euros dont 1,35 milliard d'euros pour les soins ambulatoires et 0,67 milliard d'euros pour l'hospitalisation. L'étude CODE 2 (43) évaluait le coût direct total du diabète de type 2 à 3,98 milliards d'euros mais en prenant en compte la part des

dépenses médicales restant à la charge des patients (non compris toutefois les dépassements d'honoraires, les coûts de transport et les achats hors prescriptions) et sur un échantillon beaucoup plus restreint (751 diabétiques).

— *Estimation des coûts des complications par la méthode des coûts induits*

Une étude récente (45) utilisait cette méthode pour déterminer le coût des complications liées au diabète de type 2 en France.

A partir de la formule épidémiologique déterminée par Huse (52) définissant un ratio étiologique de coût induit par le diabète, Marissal (45) a calculé un estimateur de ce ratio qui permet d'approcher, à l'aide des données disponibles, le coût des complications que l'on peut associer au diabète.

Les données épidémiologiques ont été obtenues par une revue de la littérature sur les complications intervenues dans la population des diabétiques de type 2, et par l'utilisation de l'enquête décennale « Santé et soins médicaux » de l'INSEE (1980) et l'enquête annuelle « Santé et protection sociale » du CREDES (1992-1995) pour la prévalence des complications dans la population générale.

Les coûts ont été estimés en prenant le coût des hospitalisations à partir des données du PMSI, le coût de la médecine de ville, les données de l'enquête EPPM 92-IMS France concernant les consultations et visites en médecine libérale par code CIM en 1992 et les données non publiées d'IMS France concernant les prescriptions pharmaceutiques par code CIM en 1996. Le coût des complications chez les diabétiques est supposé identique à celui des non-diabétiques, ce qui est loin d'être le cas comme le montre Ramsey (53) (cf. partie sur le coût des complications).

Les auteurs parvenaient à un coût des complications du diabète de 4,53 milliards d'euros dont 2,2 milliards d'euros pour l'hospitalisation, 0,95 milliard pour les honoraires et 1,38 milliard pour la pharmacie.

Ces résultats paraissent converger avec ceux obtenus par la CNAMTS, mais cette estimation ne prenait en compte que le coût des complications et ne s'intéressait pas à tous les types de dépenses (comme les soins infirmiers ou les coûts induits par les amputations). L'étude de Marissal ne comprenait pas non plus le coût de suivi des diabétiques sans complications et s'intéressait exclusivement au recours aux soins associés au diabète (utilisation des codes CIM pour la médecine libérale) donc au coût différentiel (les données de la CNAMTS étaient de 2,03 milliards d'euros pour ce coût différentiel). Par contre l'étude CNAMTS avait un champ plus large puisqu'elle concernait les diabétiques de types 1 et 2. Ce surcroît de coût observé chez Marissal pourrait provenir d'une surestimation de la prévalence des complications au sein de la population diabétique et d'une hypothèse additive du coût des complications.

Au total les études sur le coût total de la maladie sont toujours partielles. Elles ne prennent pas en compte les dépenses non remboursées, ni les coûts indirects.

— *Consommations hospitalières*

Aucune étude utilisant les données du PMSI pour évaluer la totalité des coûts hospitaliers liés au diabète en France n'a été identifiée. Cette analyse est cependant possible en interrogeant la base de données PMSI par code CIM 10 pour les hospitalisations ayant comme diagnostic principal ou comme diagnostic secondaire le diabète. Ce travail a été effectué pour la région Languedoc-Roussillon par le cabinet Bacon & Woodrow en 2000 (46). L'étude révélait que les diabétiques étaient hospitalisés pour 19 motifs différents, le taux d'hospitalisations sur 1 an pour 1 000 diabétiques était de 357,3 en hospitalisation complète et de 102 en hospitalisation de jour (mais un même diabétique pouvait être hospitalisé plusieurs fois) soit au total un taux d'hospitalisations moyen par diabétique de 45,93 % ; la durée moyenne de séjour en hospitalisation complète était de 8,7 jours. L'analyse de la base PMSI comporte des limites liées au codage CIM 10 des hospitalisations des diabétiques.

L'étude ENTRED (Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques), issue de la base CNAMTS et portant sur 9 987 personnes, tirées au sort, trouvait des résultats encore plus élevés puisqu'elle a montré qu'au moins 26,8 % d'entre elles ont été hospitalisées sur l'année de liquidation 2001. Chaque personne a été hospitalisée en moyenne 3,2 fois, ce qui représente un taux moyen d'hospitalisations par diabétique de plus de 85 %. Cela représentait 14,3 jours d'hospitalisation par patient hospitalisé et par an, avec une durée moyenne de séjour de 4,4 jours (54).

Même si les deux études françaises fournissent des résultats assez différents, elles permettaient de voir que le taux d'hospitalisations des patients diabétiques était très élevé et concentré sur un peu plus d'un quart des diabétiques.

— *Consommations médicamenteuses*

L'AFSSAPS (55) réalise chaque année une étude sur les ventes de médicaments par l'industrie pharmaceutique. Cette étude repose sur les déclarations obligatoires que doivent effectuer les industriels du médicament. Il est ainsi possible de connaître l'évolution des ventes de médicaments contre le diabète sur une longue période.

**Tableau 5.** Médicaments du diabète (code A10) en millions d'euros ou d'unités.

|                              | 1988 | 1989  | 1990  | 1991  | 1992  | 1993  | 1994  | 1995  | 1996  | 1997  | 1998  | 1999  |
|------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Unités vendues aux officines | 21   | 23    | 25    | 27    | 29    | 31    | 32    | 34    | 36    | 37    | 39    | 42    |
| CA des ventes aux officines  | 97,6 | 107,2 | 117,4 | 125,9 | 137,5 | 154,6 | 164,3 | 184,9 | 220,1 | 240,4 | 265,9 | 301,8 |
| CA des ventes aux hôpitaux   | 3,1  | 3,0   | 3,2   | 3,1   | 3,0   | 3,1   | 3,2   | 3,2   | 3,3   | 3,6   | 3,4   | 3,6   |

CA : chiffre d'affaires. Source : d'après l'AFSSAPS (55).

Alors que le marché hospitalier était à peu près stable, le chiffre d'affaires des ventes de médicaments du diabète aux officines a connu une forte progression sur la période. L'AFSSAPS soulignait que, dans la catégorie des médicaments des voies digestives et du métabolisme, les ventes de médicaments du diabète étaient celles qui avaient le plus fortement progressé sur la période 1988-1999 en moyenne annuelle : + 10,8 % en valeur et + 6,3 % en quantité. Cette évolution pourrait être expliquée par plusieurs phénomènes : un effet prix, un effet de structure (les médicaments les plus coûteux sont de plus en plus prescrits et apparition de nouveaux traitements) et un effet prévalence (plus de malades identifiés).

L'analyse de Passa en 1997 (56) qui reposait sur les données IMS et DOREMA confirmait ce fort accroissement, puisque pour la période 1985 à 1995 les ventes en pharmacie des insulines sont passées de 16,7 à 48,8 millions d'euros, celles des ADO (antidiabétiques oraux) sont passées 49,85 à 127,3 millions d'euros, celles des bandelettes passant de 6,4 à 61,3 millions d'euros. Au total le taux de croissance annuel moyen sur la période 1985-1995 était de 12,5 %.

#### — Coût direct par diabétique

L'objectif est ici de déterminer le montant des consommations moyennes de soins par diabétique pour le suivi et pour les soins liés aux complications.

##### **La consommation totale de soins par individu et sa répartition**

Les études CNAMTS (44) et URCAM (46,48), parce qu'elles portaient sur un effectif très élevé, non biaisé, et reposaient sur des consommations remboursées, ont le niveau de fiabilité le plus élevé. Dans l'étude CODE 2 (43) les patients étaient essentiellement pris en charge en médecine ambulatoire, ce qui excluait les personnes hospitalisées en long séjour et/ou dialysées chroniques, en fin de vie. Comme les dépenses se concentrent sur un nombre limité de malades (selon la CNAMTS, 10 % des malades diabétiques engendrent 50 % des dépenses), une différence de recrutement peut jouer fortement sur les dépenses. L'estimation des dépenses d'hospitalisation n'était pas effectuée avec le même mode de comptabilisation ; il reposait sur un prix de journée forfaitaire pour l'étude CNAMTS, et sur le coût par GHM pour l'étude CODE 2. Enfin l'étude CNAMTS incluait les diabétiques de types 1 et 2.

Principes de dépistage du diabète de type 2

**Tableau 6.** Comparaison des études réalisées en France concernant le **coût total** \*médical direct par patient diabétique.

| Étude et année                              | Taille échant.                            | Hono.                        | Pharm.  | Biol.                                  | S. infirm.                               | Mat.                  | Transp.     | Autres                         | Hospit.                        | Total                          |
|---|---|------------------------------|---|--|--|-----------------------|-------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Ricordeau, 2002<br>(14) Données 2000        | 911 871                                   | 329 €<br>8,5 %               | 1 077 €<br>27,5 %                               | 110 €<br>2,8 %                         | 301 €<br>7,8 %                           | 222 €<br>5,6 %        | NP          | 231 €<br>5,8 %                 | 1 644 €<br>42 %                | 3 914 €<br>100 %               |
| Dana, 2000<br>(46) Données 2000             | Simulation à partir<br>de 20 615 dossiers | 330 €<br>8,7 %               | 896 €<br>26,5 %                                 | 102 €<br>3 %                           | 228 €<br>6,7 %                           | Dans autres           | 66 €<br>2 % | 317 €<br>9,4 %                 | 1 439 €<br>42,6 %              | 3 378 €<br>100 %               |
| CNAMTS<br>(44) Données 1998                 | 704 423<br>(types 1 et 2)                 | 320 €<br>9 %                 | 970 €<br>26 %                                   | 105 €<br>3 %                           | 273 €<br>7,5 %                           | 154 €<br>4 %          | 74 €<br>2 % | 149 €<br>4 %                   | 1 639 €<br>44,5 %              | 3 684 €<br>100 %               |
| Clouet, 2001<br>(47)<br>Données 1998        | 264<br>(âge ≤ 70 ans)                     | 274 €<br>11 %                | 840 €<br>3 5 %                                  | 114 €<br>5 %                           | NP                                       | NP                    | NP          |                                | 1 122 €<br>48 %                | 2 350 €                        |
| Detournay, 2000<br>(43)<br>Données 1998     | 751                                       | 282 €<br>9 %                 | 840 €<br>27,5 %                                 | 178 €<br>comprend<br>radiologie<br>6 % | 212 €<br>comprend<br>paramédicaux<br>7 % | NP                    | NP          | 11 €<br>3,5 %                  | 1 541 €<br>50,5 %              | 3 064 €                        |
| URCAM<br>Champagne-Ardenne,<br>1998<br>(48) | 19 600<br>(types 1 et 2)                  | Estimés en<br>nb d'actes     | DNID 169 €<br>DID 321 €                         | DNID 61 €<br>DID 81 €                  | NP                                       | DID<br>83 €           | NP          |                                | NP                             | 2 401 €                        |
| Germanaud, 1997<br>(50)<br>Données 1994     | 305 en ALD                                | 411,9 €<br>13,3 %            | 857 €<br>27,6 %                                 | 84,8 €<br>2,7 %                        | Dans<br>autres                           | NP                    | Dans autres | 186,97 €<br>6 %                | 1 563 €<br>50,4 %              | 3 103 €                        |
| Petryck, 1996<br>(49)<br>Données 1994       | 105 en ALD                                | SC<br>423,5 €<br>AC<br>631 € | Prescriptions<br>SC<br>938,3 €<br>AC<br>1 189 € | Dans<br>prescriptions                  | Dans<br>prescriptions                    | Dans<br>prescriptions | Dans autres | SC<br>19,36 €<br>AC<br>65,55 € | SC<br>243 €<br>AC<br>1 262,4 € | SC<br>1 624 €<br>AC<br>3 149 € |

Les résultats présentés en francs ont été convertis en euros, la répartition par type de dépenses est présentée en suivant la répartition de l'étude CNAMTS.

\* coût total : consommation de soins du diabétique, que celle-ci soit liée ou non au diabète.

NP : non pris en compte ou précisés / SC sans complications, AC : avec complications.

Principes de dépistage du diabète de type 2

**Tableau 7.** Comparaison des études réalisées en France concernant le **coût médical direct différentiel\*** par patient diabétique.

| Étude et année                         | Taille échant.            | Hono.                         | Pharm.                                 | Biol.                         | S. infirm.    | Mat.           | Transp.     | Autres        | Hospit.                       | Total   |
|--|---------------------------|-------------------------------|--|-------------------------------|---------------|----------------|-------------|---------------|-------------------------------|---|
| CNAMTS<br>Données 1998<br>(44)         | 704 423<br>(types 1 et 2) | 95 €<br>6 %                   | 527 €<br>34 %                          | 57 €<br>4 %                   | 188 €<br>12 % | 112 €<br>7,5 % | 27 €<br>2 % | 21 €<br>1,5 % | 502 €<br>33 %                 | 1 529 €<br>100 %  |
| Clouet, 2001<br>(47)<br>Données 1998   | 264<br>(âge ≤ 70 ans)     | 182 €<br>10 %                 | 514 €<br>27,5 %                        | 51 €<br>3 %                   | NP            | NP             | NP          |               | 1 122 €<br>60 %               | 1 869 €   |
| Triomphe, 1993<br>(57)<br>Données 1992 | 235                       | DNID<br>135 €<br>DID<br>128 € | DNID<br>168 €<br>DID<br>427 €<br>614 € | DNID<br>215 €<br>DID<br>288 € | NP            | NP             | NP          |               | DNID<br>505 €<br>DID<br>572 € | DNID<br>1 031 €<br>et<br>1 133 €<br>DID<br>1 513 €<br>et<br>1 608 € |

Les résultats présentés en francs ont été convertis en euros, la répartition par type de dépenses est présentée en suivant la répartition de l'étude CNAMTS.

\* coût différentiel : coût spécifique aux soins liés au diabète.

NP : non pris en compte ou précisés.

SC : sans complications, AC : avec complications

Il existe une relative convergence des études sur le coût des soins des patients diabétiques lorsque l'on tient compte du fait que certaines études n'intègrent pas l'intégralité des dépenses.

Il semblait que les diabétiques consommaient significativement plus de soins que les non-diabétiques, cette surconsommation étant à la fois due au suivi et aux complications. La CNAMTS chiffrait cette surconsommation à 1,7 fois par rapport à celle *per capita* de la population générale. Le résultat était cohérent avec les données de la littérature internationale (Selby (58) : 2,4, Brown (59) : 2,13), la surconsommation étant légèrement plus élevée aux États-Unis. La répartition de ces coûts entre ville et hospitalisation n'était pas identique car liée à l'organisation du système de soins, notamment concernant la part liée aux consultations de spécialistes qui peuvent n'exercer qu'à l'hôpital dans certains pays (1).

La surconsommation du patient diabétique diffère de manière importante en fonction de l'état du diabétique. Le coût différentiel de l'hospitalisation trouvé par la CNAMTS apparaissait en structure relativement faible (33 %) par rapport à la littérature internationale (44). Il faut également tenir compte des biais de sélection présents dans les études de Clouet (47) (population de moins de 70 ans) et Triomphe (57) (recrutement de patients à partir de médecins spécialisés en endocrinologie et diabétologie) qui conduisaient dans les deux cas à sous-estimer les coûts.

L'analyse effectuée par le cabinet Bacon & Woodrow (46) est la seule étude française qui donne une prévision de l'évolution de ce coût à long terme. Pour le Languedoc-Roussillon, si les pratiques médicales observées par la CNAMTS en 1998 sont maintenues, le coût des soins d'un diabétique passera en euros constants à 5 173 € en 2010 et 7 624 € en 2020 ; ceci étant lié à l'évolution des caractéristiques démographiques de la population diabétique.

### **Le coût des complications**

Deux méthodes sont utilisées pour mesurer ce coût.

- La première évalue l'état du patient diabétique en lui affectant un score de gravité (*tableau 8*), et calcule le coût par score de gravité. Nous avons sélectionné 4 études utilisant cette méthode en France (43,47,49,57). En 1993, Triomphe (57) a établi un indice de gravité médico-économique, repris par Petryck en 1996 (49) et par Clouet en 2001 (47). Detournay (43) a utilisé une échelle différente (par type de complications). Cette méthode a l'avantage de prendre en compte la possibilité d'existence, chez une même personne, de plusieurs complications. Les résultats des études utilisant le score de gravité sont donnés dans le *tableau 9*.
- La seconde évalue le coût des complications une par une. Si cette méthode possède l'avantage de fournir des informations précises sur le coût de chaque complication, elle a l'inconvénient de ne pas fournir de résultats additifs (un patient ayant deux complications ne coûte pas la somme du coût des deux complications) ; l'évaluation du coût du diabète par cette méthode conduit donc à un résultat surestimé. Elle est peu utilisée en France, mais beaucoup au niveau international.

**Tableau 8.** L'échelle de gravité utilisée en France

| Type de complications                                 | Score de gravité |
|---|------------------|
| <b>Rétinopathie</b>                                   |                  |
| Absence de lésion au fond d'œil                       | 0                |
| Microanévrismes seuls                                 | 1                |
| Fuites rétinienne                                     | 3                |
| Prolifération/œdème maculaire                         | 5                |
| <b>Néphropathie</b>                                   |                  |
| Microalbuminurie < 30 mg/L                            | 0                |
| Microalbuminurie > 30 mg/L                            | 1                |
| Créatininémie > 150 µol/L                             | 3                |
| Créatininémie > 300 µol/L                             | 5                |
| <b>Neuropathie</b>                                    |                  |
| Pas de signes cliniques                               | 0                |
| Signes sensitifs subjectifs (douleurs, crampes)       | 1                |
| Signes sensitifs objectifs/abolition 1 ROT            | 3                |
| Neuropathie végétative (diarrhée, sudation, etc.)     | 5                |
| <b>Complications cardio-vasculaires</b>               |                  |
| Absence   | 0                |
| Artérite des membres inférieurs, maladie coronarienne | 5                |
| Amputation (suite à artérite), infarctus, AVC         | 10               |

Source : Clouet, 2001 (47).

**Tableau 9.** Coût du diabète par score de gravité en France.

| Étude                                    | Clouet, 2001 (47) |                    |            | Detournay, 2000, CODE 2 (43) |                    |            | Petryck, 1996 (49) |                    |            | Triomphe, 1993 (57) |                    |            |            |
|--|-------------------|--------------------|------------|------------------------------|--------------------|------------|--------------------|--------------------|------------|---------------------|--------------------|------------|------------|
|  | Valeur de score   | Nombre de patients | Coût moyen | Ecart type                   | Nombre de patients | Coût moyen | Ecart type         | Nombre de patients | Coût moyen | Ecart type          | Nombre de patients | Coût moyen | Ecart type |
| 0 ou pas de complications                | 56                | 1 175 €            | 1 184      | Répartition non connue       | 1 769 €            | NC         |                    |                    |            |                     | 88                 | 941 €      | 824        |
| 1 à 3                                    | 69                | 1 419 €            | 1 019      | 751 patients                 |                    |            |                    |                    |            |                     | 93                 | 1 047 €    | 792        |
| 1 à 6                                    |                   |                    |            |                              |                    |            |                    |                    |            |                     |                    |            |            |
| 4 et plus                                | 32                | 3 116 €            | 3 410      |                              |                    |            |                    |                    |            |                     |                    |            |            |
| 0 à 5                                    |                   |                    |            |                              |                    |            | 70                 | 1 624 €            | NP         |                     |                    |            |            |
| 5 et plus                                |                   |                    |            |                              |                    |            | 35                 | 3 149 €            | NP         |                     |                    |            |            |
| 6 et plus                                |                   |                    |            |                              |                    |            |                    |                    |            |                     | 38                 | 1 383 €    | 1 383      |
| Complications microvasc.                 |                   |                    |            |                              | 2 048 €            | NC         |                    |                    |            |                     |                    |            |            |
| Complications macrovasc.                 |                   |                    |            |                              | 5 126 €            | NC         |                    |                    |            |                     |                    |            |            |
| Complications micro et macro-vasculaires |                   |                    |            |                              | 6 407 €            | NC         |                    |                    |            |                     |                    |            |            |

Note : les résultats d'échelles de score ne sont pas présentés avec les mêmes intervalles, ce qui explique les cases vides.

Le coût de prise en charge des diabétiques croît avec les complications même si les études de Triomphe et de Petryck (57,49) situaient le saut de coût à un niveau assez élevé (score de 5 ou de 6 et plus). L'écart type était toujours élevé, ce qui indiquait une dispersion importante à l'intérieur même de chaque catégorie. Par rapport à un diabétique sans complications, un diabétique ayant des complications relativement modérées était 1,2 fois plus coûteux pour Clouet (47) et 1,11 fois pour Triomphe (57). Ce rapport était du même ordre de grandeur pour les complications micro-vasculaires de l'étude CODE 2 en 2000 (rapport de 1,15 par rapport à l'absence de complications) (43). Il semblerait que l'accroissement de coût soit surtout lié aux complications macrovasculaires qui coûtaient 2,89 fois plus que les personnes sans complications (43).

Par ailleurs l'étude CODE 2 montrait que le coût de prise en charge des malades ayant à la fois des complications micro et macrovasculaires était inférieur de 12 % à la somme des complications micro et macrovasculaires, ce qui démontrait que le coût des complications n'est pas additif (43).

Même si les échelles utilisées ne sont pas toujours comparables, l'augmentation du coût en fonction de l'apparition des complications est retrouvée dans la littérature internationale (*tableau 10*).

**Tableau 10.** Coût des complications dans la littérature internationale.

| Auteurs          | Population étudiée  | Echelle de score ou nombre d'années après diagnostic  | Résultats, coût par an  |
|------------------|---|---|---|
| Brown, 1999 (60) | Consommation de soins de 11 768 diabétiques type 2 dans une HMO de 1987 à 1995<br><br>Coûts en dollars 1993                 | - 0 pas de complications<br>- 1 coût traitement avant apparition d'un événement<br>- 2 coût après événement<br>- 3 coût phase terminale | <b>Complications cardio-vasculaires :</b><br>Stade 0 : 2 033 \$ (coût des dépenses moyennes ds la HMO)<br>Stade 1 : 1 087 \$ en + de 0<br>Stade 2 : 9 385 \$ en + de 0<br><b>Complications rénales :</b><br>Stade 0 : 2 033 \$ (coût des dépenses moyennes ds la HMO)<br>Stade 1 : 1 337 \$ en + de 0<br>Stade 2 : 2 642 \$ en + de 0<br>Stade 3 : 15 675 \$ en + de 0<br><b>Les deux complications :</b><br>S1 + S1 2 424 \$ ; S1 + S2 5 066 \$<br>S1 + S3 16 762 \$, S2 + S1 8 689 \$ ; S2 + S2 11 331 \$, S2 + S3 23 027 \$              |
| Brown, 1999 (59) | Consommation de soins dans une HMO (1 à 8 ans après le diagnostic) de diabètes de types 1 et 2<br><br>Coûts en dollars 1993 | - Cohorte de 502 à 8 685 selon le nombre d'années écoulées depuis le diagnostic<br>- Groupe contrôle même effectif                      | 1 an après : total : 4 358 \$ suppl : 2 392 \$<br>2 ans après : total : 3 860 \$ suppl : 1 781 \$<br>5 ans après : total : 4 310 \$ suppl : 2 273 \$<br>6 ans après : total : 4 237 \$ suppl : 2 206 \$<br>8 ans après : total : 4 883 \$ suppl : 2 817 \$<br><b>Ratio de surcoût par rapport au groupe contrôle pour l'hospitalisation :</b><br>0,7/1 pour stade 0<br>1,2/1 pour complications cardiaques<br>2/1 pour maladie cérébro-vasculaire<br>4,3/1 pour complications non cardio-vasculaires<br>Complications indirectes : 5 233 \$ |

**Tableau 10 (suite).** Coût des complications dans la littérature internationale.

| <b>Auteurs</b>     | <b>Population étudiée</b>   | <b>Echelle de score ou nbre d'années après diagnostic</b> | <b>Résultats, coût par an</b>  |
|--------------------|---|---|--|
| Selby, 1997 (58)   | Consommation de soins dans une HMO (complications des diabétiques)<br>Coût direct, point de vue de la HMO<br>Coût de 1994   | -85 209 diabétiques<br>-85 209 groupe<br>contrôle         | Pas de présentation de l'excès de coût par patient, vision macro-économique de la consommation globale et répartie par type de dépenses de la HMO  |
| Gilmer, 1997 (61)  | Consommation de soins dans une HMO durant 3 ans   | -3 017 diabétiques  | <b>Cardio-vasculaires</b><br>Stade 0 : 3 479 \$<br>Hypertension : 5 624 \$<br>Maladie cardiaque : 9 936 \$<br>Hypertension et maladie cardiaque : 14 805 \$  |
| O'Brien, 1998 (62) | Modélisation sur population américaine<br>Coûts hospitaliers seulement  | -709 108 diabétiques de type 1 ou 2                       | <b>Cardio-vasculaires :</b><br>Infarctus : 16 520 \$<br>Angine de poitrine : 5 087 \$<br>AVC : 9 236 \$<br><i>Transient ischemic attack</i> : 5 261 \$<br><b>Amputations</b><br>1 <sup>er</sup> : 18 613 \$<br>2 <sup>e</sup> : 19 074 \$<br>Ulcères du pied : 9 910 \$  |
| Ramsey, 1999 (53)  | -Consommation de soins dans une HMO (complications de diabétiques)<br>-Étude cas-témoins entre diabétiques (types 1 et 2) et non-diabétiques.<br>-Coût direct, point de vue de la HMO<br>-Coûts de 1995 | -8 905 diabétiques<br>-35 620 groupe<br>contrôle          | Coûts première année après diagnostic, fct de l'âge :<br><b>Infarctus myocarde :</b><br>12 983 \$ à 13 849 \$ (ratio gp contrôle de 4,10 à 8,57)<br><b>AVC</b><br>8 844 \$-11 913 \$ (ratio gp contrôle de 3,51 à 8,47)<br><b>Complication rénale phase terminale :</b><br>14 869 \$-20 657 \$ (ratio gp contrôle de 4,32 à 12,65)<br><b>Ulcère du pied :</b><br>13 936 \$-16 371 \$ (ratio gp contrôle de 4,0 à 18,15)<br><b>Rétinopathie :</b><br>5 357 \$-7 397 \$ (ratio gp contrôle de 2,46 à 7,65)<br><b>Hypertension artérielle :</b><br>4 561 \$-7 851 \$ (ratio gp contrôle de 2,56 à 8,18)<br>Le coût diminue plus lentement voire augmente sur l'année 2 dans le groupe des patients diabétiques par rapport au groupe contrôle |

On constate que les coûts augmentent nettement en fonction du stade des complications. Les études montraient également que les complications cardio-vasculaires et rénales étaient les plus coûteuses (53,60) avec toutefois une importance forte des dépenses associées aux amputations (53,62). D'autre part, le coût d'une complication apparaissait nettement plus élevé chez un diabétique par rapport à un non-diabétique (53).

L'étude de Nichols en 2000 (63) s'est intéressée rétrospectivement à la consommation de soins des individus diabétiques avant leur diagnostic. Les auteurs montraient que le surcoût lié au diabète existait **même avant le diagnostic**. Ils évaluaient en moyenne à 1 205 \$ (1998) le surcoût annuel par rapport aux consommations de soins du groupe témoin ne souffrant pas de diabète. Cette surconsommation s'accélérait dans les 3 années précédant le diagnostic de diabète. Cette étude ne permettait pas de montrer si

un diagnostic plus précoce aurait permis d'éviter certains coûts, car il n'est pas possible de savoir si sur la période, les individus étaient en phase asymptomatique ou souffraient déjà de complications.

En particulier la consommation importante de médicaments antihypertenseurs (surcoût de 48 \$ 1998 par an), d'antihyperlipidémiant (10 \$ par an) ou d'autres médicaments cardio-vasculaires (20 \$ par an) indiquait que certains patients souffraient déjà de complications macrovasculaires. Cela représentait 46 % du surcoût des futurs diabétiques. L'étude montrait également que les futurs patients diabétiques consommaient plus de médicaments et d'hospitalisations non liés au diabète. Les auteurs attribuaient cette surconsommation de soins à l'obésité. Une autre explication possible serait qu'en l'absence de politique de dépistage, les gros consommateurs de soins du fait de leur recours plus fréquent au système de soins, sont les plus fréquemment identifiés comme diabétiques.

#### I.4.3. Coûts indirects

L'estimation des coûts indirects du diabète est rare et se limite généralement aux coûts liés aux arrêts de travail. En France l'analyse la plus récente a été effectuée par l'étude Champagne-Ardenne (48) ; elle portait sur une population de diabétiques de types 1 et 2 de 19 600 individus. En comparaison avec la population générale, après standardisation sur l'âge, l'URCAM a calculé que le risque relatif d'être en arrêt de travail était de 1,37 (IC : 1,29-1,45) pour les diabétiques traités par antidiabétiques oraux et de 1,44 (IC : 1,26-1,62) pour les diabétiques sous insuline seule. De plus, en cas d'arrêt de travail, le nombre d'indemnités journalières était multiplié par 1,63 et 1,84 respectivement.

D'autres études ont valorisé ce coût (*tableau 11*).

**Tableau 11.** Analyses du coût indirect du diabète.

| Auteurs             | Pays      | Type de diabète   | Type de coût                                       | Coût annuel indirect  |
|---------------------|-----------|---|--|---|
| Huse, 1989 (52)     | USA       | Type 2  | Arrêt de travail, décès avant retraite             | 1 390 \$ par patient  |
| Persson, 1995 (64)  | Suède     | Types 1 et 2  | Pertes de production liées à la maladie            | 7 000 \$ par patient  |
| Triomphe, 1988 (65) | France    | Tous  | Arrêt de travail                                   | DNID 681 €<br>DID 155 €<br>(comparable à la population générale)                                    |
| Testa, 1998 (66)    | USA       | Type 2<br>Effet des hypoglycémiant sur coûts indirects        | Absentéisme<br>Journées au lit<br>Perte d'activité | 24 \$ par mois vs 115 \$ contrôle<br>1 539 \$ vs 1 843 \$ contrôle<br>2 660 \$ vs 4 275 \$ contrôle |
| Olivera, 1991 (67)  | Argentine | 42 diabétiques de types 1 et 2 appariés à des non-diabétiques | Absentéisme  | 9 900 \$ par an sans complications<br>364 100 \$ par an avec complications                          |

Les analyses portant sur le coût indirect du diabète sont hétérogènes et ne permettent pas de porter une conclusion sur l'importance des coûts indirects ; en l'absence de complications les arrêts de travail semblent comparables à ceux de la population générale (65,67).

L'impact économique du dépistage ne peut réellement s'apprécier que si l'on mesure la totalité des coûts évités ; l'impact du diabète sur le nombre et la durée des arrêts de travail (donnant lieu au versement d'indemnités journalières) apparaît ainsi particulièrement important à valoriser, même si les coûts indirects ne se limitent pas aux arrêts de travail. Il semble utile de développer cet aspect par des études spécifiques. Dans cette optique, l'étude ENTRED qui comprend des questions sur les habitudes de vie des diabétiques pourrait partiellement pallier ce manque.

#### I.4.4. Un premier bilan sur le coût du diabète en France

Les résultats sur le coût du diabète en France sont hétérogènes et difficilement comparables à ceux de la littérature internationale. La méta-analyse réalisée par le CDC (42) témoignait également de la diversité des résultats concernant les coûts directs du diabète aux États-Unis. Ce coût variait de 12,04 milliards de dollars (étude de 1969 actualisée) à 44,1 milliards de dollars en 1997. Cette hétérogénéité provenait des méthodes d'évaluation, mais également de la période d'étude : la prévalence, le traitement et le nombre de cas diagnostiqués changent dans le temps, et ne rendent pas comparables les études réalisées à des dates éloignées, en les actualisant seulement avec l'indice de prix.

Le coût spécifique à une ou plusieurs complications est peu documenté en France. Halimi a évalué le coût des traitements du pied diabétique (68) à 571,7 millions d'euros en 1993 (coûts directs et indirects). Cette estimation était cependant globale et ne se fondait pas sur des sources statistiques ou sur des observations réelles. L'importance des coûts associés au traitement des pieds est retrouvée dans l'étude de Ramsey en 1999 (53) qui montrait que le coût de traitement des ulcères du pied dans une HMO variait la première année qui suit le diagnostic de 13 936 \$ pour les 40-64 ans à 16 371 \$ chez les 18-39 ans. Ces coûts représentaient respectivement 18,15 et 8,64 fois plus que le coût de traitement d'un ulcère du pied des non-diabétiques sans complications dans la même classe d'âge. Les complications cardio-vasculaires ne sont pas isolées du reste de la population dans les études françaises alors que ces complications sont globalement plus coûteuses lorsqu'elles interviennent dans une population diabétique (53).

Quelles que soient les modalités d'estimation, il existe, en France et dans la littérature internationale, un consensus sur l'importance des coûts engendrés par le diabète et le fait que ces coûts soient en augmentation forte dans le temps, même si ces analyses sont souvent transversales. Il est toutefois difficile d'isoler la part de l'accroissement de consommation qui relève d'une augmentation de la prévalence, de celle qui tient à une consommation plus élevée par diabétique (liée par exemple à une meilleure prise en charge, à un accroissement du prix ou des volumes de soins ou au contraire à une dégradation de l'état de santé des diabétiques).

**La prévalence de cas diagnostiqués estimée à 3 %, la prévalence de cas méconnus estimée à 1 %, la gravité des complications, le retard du diagnostic estimé entre 9 et 12 ans et les coûts directs (2,03 milliards d'euros en 1998 à la charge de l'assurance maladie pour le diabète de type 1 et de type 2) et indirects associés à la prise en charge médicale font du diabète de type 2 un très important problème de santé publique.**

## II. HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE CONNUE ET EXISTENCE D'UNE PHASE ASYMPTOMATIQUE

### II.1. Phase précédant la maladie : les anomalies de la glycorégulation

Deux situations métaboliques intermédiaires entre l'état où la glycémie est normale et celui où l'hyperglycémie atteint le seuil de diabète ont été identifiées, l'IGT définie par rapport au test d'HGPO et l'IFG définie par rapport à la glycémie à jeun.

Ces deux types d'anomalies sont reconnus aujourd'hui comme des catégories à risque d'évolution vers le diabète et les maladies cardio-vasculaires.

#### — Évolution vers le diabète

Les résultats de 6 études de cohortes comportant des données de suivi longitudinal des différentes catégories (sujets normaux, IGT isolée, IFG isolée et IGT + IFG) montrent l'augmentation de la prévalence de cas de diabète chez les sujets présentant une anomalie par rapport aux sujets sans anomalies (*tableau 12*).

**Tableau 12.** Progression vers le diabète de sujets normaux, IGT et ou IFG, observée dans 6 études longitudinales d'après Unwin, 2002 (33).

| Étude, population, âge             | Effectif/suivi<br>Définition du diabète | Normaux<br>% (N) | IGT isolée<br>% (N) | IFG isolée<br>% (N) | IGT+IFG<br>% (N) |
|------------------------------------|---|------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| de Vegt, 1998 (69)                 | 1 342                                   |                  |                     |                     |                  |
| Hoorn (Pays-Bas)                   | Suivi moyen 5,8-6,5 ans<br>OMS 1999     | 4,5<br>(1125)    | 33,8<br>(80)        | 33<br>(106)         | 64,5<br>(31)     |
| 50-75ans                           |   |                  |                     |                     |                  |
| Gabir, 2000<br>(70)                | 5 023<br>Suivi 5 ans                    | 3,6*             | 19,9*               | 31*                 | 41,2*            |
| Indiens Pims ≥ 15 ans              | OMS 1999                                | (3 499)          | (537)               | (93)                | (126)            |
| Shaw, 1998<br>(71)                 | 3 229<br>Suivi 5 ans                    | 4,7              | 20,8                | 21,6                | 38,1             |
| Mauricienne 25-74 ans              | OMS 1999                                | (2 474)          | (489)               | (148)               | (118)            |
| Vaccaro, 1999 (72)                 | 560                                     |                  |                     |                     |                  |
| Italienne<br>40-59 ans             | Suivi 11,5 ans<br>ADA 1997              | 7,2<br>(500)     | 32,5<br>(40)        | 9,1<br>(11)         | 44,4<br>(9)      |
| Wareham, 1999 (73)                 | 908                                     |                  |                     |                     |                  |
| Ely 40-65 ans                      | Suivi 4,5 ans<br>OMS 1999               | 0,3<br>(604)     | 7,1<br>(84)         | 4,7<br>(149)        | 12,7<br>(71)     |
| Gimeno, 1998<br>(74)               | 314<br>Suivi 7 ans                      | 20,2             | 67,6                | 64,3                | 72,7             |
| Brésilienne-japonaise<br>40-79 ans | OMS 1999                                | (252)            | (37)                | (14)                | (11)             |
| Eschwège, 2001 (75)                | 5 139                                   |                  |                     |                     |                  |
| Française (homme)<br>44-55 ans     | Suivi 30 mois<br>OMS 1999               | -                | 5,4<br>(259)        | -                   | 14,9<br>(188)    |

Estimation suivant Kaplan-Meier

Normaux : sujets sans anomalies de la glycorégulation. % : pourcentage de sujets ayant développé un diabète. IGT : intolérant au glucose. IFG : hyperglycémie modérée à jeun.

— *Augmentation de la mortalité cardio-vasculaire et de la mortalité globale*

L'IGT et l'IFG sont des marqueurs de risque de mortalité cardio-vasculaire et de mortalité toute cause (cf. Mortalité I.3.2.). Les sujets IGT ont un risque plus élevé que les sujets IFG, restant significatif après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaire.

Les déterminants métaboliques des valeurs de la glycémie à jeun et de la glycémie à 2 heures après charge glucosée étant de nature différente, les populations IGT ou IFG ne sont pas superposables (prévalence, risque de diabète et risque cardio-vasculaire différents). L'abandon du recours au test d'HGPO pour la confirmation du diagnostic a fait l'objet d'une abondante littérature et reste encore pour certains auteurs controversée dans la mesure où les sujets, non hyperglycémiques à jeun mais ayant une glycémie à 2 heures anormale, ne seront plus identifiés, alors même qu'ils présentent un risque cardio-vasculaire supérieur. Le dépistage de facteurs de risque cardio-vasculaire, fréquemment associés chez ces sujets, représente néanmoins un moyen indirect de les détecter.

## **II.2. Phase infraclinique : asymptomatique**

Au cours de cette phase la glycémie à jeun est  $\geq 1,26$  g/L (7,0 mmol/L). Les symptômes et les complications sont absents. Cette phase silencieuse évolue sur une période relativement longue au cours de laquelle le diagnostic ne peut être réalisé que par le dépistage.

Une estimation de la durée d'évolution de cette phase a été calculée par Harris (76) en se basant sur les données de rétinopathie. La rétinopathie, complication spécifique du diabète, est la première des complications détectée chez le diabétique et aussi la plus fréquente. A partir du seuil de 1,26 g/L (7 mmol/L) existe une relation quasilineaire entre l'hyperglycémie et la survenue de microangiopathie.

Dans un premier temps Harris a estimé le retard du diagnostic. A partir des données concernant deux populations de diabétiques recrutés en Australie au cours des années 1978-1982 et aux États-Unis entre 1979 et 1980, elle a estimé la droite de régression de la prévalence de rétinopathie suivant le délai écoulé par rapport au diagnostic clinique. La rétinopathie était définie au minimum par la présence de microanévrisme. La prévalence de rétinopathie au moment du diagnostic a été estimée à 9,9 % en Australie et à 20,8 % aux États-Unis. L'extrapolation au point 0 de prévalence de rétinopathie a permis d'estimer que la rétinopathie était présente, dans le cas de l'Australie 4 ans avant le diagnostic de diabète, et dans le cas des États-Unis 7 ans avant le diagnostic clinique de diabète.

Dans un deuxième temps, Harris a utilisé les résultats de l'étude de Jarrett concernant le suivi de 10 ans d'une cohorte de 240 patients anglais, intolérants au glucose. Dans cette étude, aucune lésion de rétinopathie n'avait été détectée pendant la période de 5 ans après le diagnostic de diabète des sujets IGT devenus diabétiques.

La combinaison des deux résultats lui a finalement permis d'estimer qu'au moment du diagnostic le diabète évoluait déjà depuis 9 (4 + 5) à 12 (7 + 5) ans.

### II.3. Phase clinique : symptômes et complications

Le diabète est caractérisé par une évolution vers deux types de complications, les complications microvasculaires et les complications macrovasculaires comme l'illustrent les données du suivi des patients de l'étude UKPDS (*tableau 13*). Dans cette étude, au cours du suivi médian de 10 ans, 36 % des patients ont eu au moins une complication liée au diabète.

**Tableau 13.** Pourcentage des 3 867 patients de la cohorte UKPDS ayant eu une complication liée au diabète (suivi médian de 10 ans) d'après ANAES 1999 (3).

|                 | Complications                | Fatale (%) | Fatale ou non fatale (%) |
|-----------------|------------------------------|------------|--------------------------|
| Macrovasculaire | Infarctus du myocarde        | 7,7        | 15,4                     |
|                 | Accident vasculaire cérébral | 1,5        | 5,6                      |
|                 | Mort subite                  | 1,1        | -                        |
|                 | Cardiopathie ischémique      | -          | 6,4                      |
|                 | Insuffisance cardiaque       | -          | 3,0                      |
|                 |                              |            |                          |
| Microvasculaire | Rénale                       | 0,3        | 0,9                      |
|                 | Cécité                       | -          | 3,0                      |
|                 | Photocoagulation             | -          | 8,4                      |
|                 | Hémorragie du vitré          | -          | 0,7                      |
|                 | Amputation                   | -          | 1,2                      |
|                 |                              |            |                          |

#### II.3.1. Complications microvasculaires

L'hyperglycémie chronique est directement responsable du développement de complications spécifiques, les complications microvasculaires. Leur survenue est fonction du degré d'hyperglycémie et de la durée d'exposition à l'hyperglycémie (durée d'évolution du diabète). Les données expérimentales concernant les bases physiopathologiques proposées pour rendre compte du lien entre hyperglycémie chronique et survenue de complications spécifiques, en particulier celles liées à la glycation des protéines, sont identiques entre diabète de type 1 et de type 2 (3). Les données épidémiologiques vont dans le même sens comme l'a montré la revue de la littérature de 1970 à 1997 de Gaster (78) où l'incidence cumulée à plus de 10 ans des complications rétinienues, rénales et nerveuses du diabète apparaissait identique dans les deux types de diabète, à niveau glycémique ajusté (3) (*tableau 14*).

**Tableau 14.** Incidence cumulée (en %) des complications spécifiques du diabète de type 1 et de type 2 d'après ANAES 1999 (3).

| Complication               | Diabète de type 1 | Diabète de type 2 |
|----------------------------|-------------------|-------------------|
| Rétinopathie proliférative | 30-56             | 16-37             |
| Protéinurie                | 41-45             | 46-50             |
| Neuropathie distale        | 54-59             | 37-45             |

Estimations réalisées à partir des études d'observations comportant plus de 10 ans de suivi.

#### II.3.2. Complications macrovasculaires

Différentes études d'observation ont formellement démontré que le diabète était un facteur indépendant de risque cardio-vasculaire (étude Framingham chez l'homme et

chez la femme, étude MRFIT chez l'homme (32), étude de la *Nurses' Health Study* (79) chez la femme). L'association fréquente du diabète à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire multiplie d'autant le risque cardio-vasculaire global et au total, le risque cardio-vasculaire global du patient diabétique de type 2 est généralement élevé (3). Dans l'étude de la *Nurses' Health Study* (79), le risque relatif ajusté sur l'âge de morbidité coronarienne était de 6,7 (IC 95 % 5,3-8,4), le risque d'accident vasculaire cérébral était de 5,4 (IC 95 % 3,3-9). Toutefois les résultats des études épidémiologiques n'ont pas été confirmés par les études d'interventions et la question du rôle spécifique de l'hyperglycémie chronique dans le développement de complications cardio-vasculaires reste actuellement toujours posée.

**L'existence d'une phase asymptomatique relativement longue, au cours de laquelle les complications se développent alors que la maladie reste non diagnostiquée, est en faveur d'un dépistage.**

**Le risque plus élevé de diabète et de maladie cardio-vasculaire des sujets intolérants au glucose ou présentant une hyperglycémie modérée à jeun justifie un suivi glycémique rapproché.**

### III. EXISTENCE DE FACTEURS ASSOCIÉS AU DÉVELOPPEMENT DE LA MALADIE

#### — *Remarque générale concernant les définitions utilisées et la sélection des facteurs*

La recherche de facteurs associés au développement du diabète de type 2 est utile pour définir la population cible, dans le cas où un dépistage de masse n'est pas indiqué. Suivant cet objectif, la recherche d'une simple association entre un facteur et la maladie est suffisante, que l'association soit indépendante ou non des autres facteurs de confusion, qu'il existe une relation de causalité ou non. Le terme de marqueur de risque, ne comportant pas la notion de causalité, a en ce sens été préféré à celui de facteur de risque, pouvant comporter suivant les définitions utilisées (80), la notion de causalité, ne s'appliquant pas à tous les facteurs étudiés.

Après avoir identifié les marqueurs de risque, la sélection de ceux à retenir pour un dépistage doit aussi prendre en compte la prévalence du critère et la facilité de recueil en pratique. En effet, un marqueur très lié à la maladie mais rare ne sera pas performant pour un dépistage. De même, un facteur difficile à obtenir de manière fiable, ou nécessitant des explorations complexes ou coûteuses, ne pourra être retenu en pratique. Une définition simple, claire, facile à retenir est aussi indispensable.

#### — *Limites méthodologiques des études*

Les deux types d'études épidémiologiques ayant mis en évidence l'association marqueur-maladie (études de cohortes et études transversales) comportent d'importantes et nombreuses limites méthodologiques, n'ayant pas toujours permis de conclure.

- L'hétérogénéité des études constitue une limite importante à la comparaison des résultats. Les différences concernent en particulier les populations d'études. Certaines ont été réalisées en population générale, d'autres portent sur une population sélectionnée (population de sujets volontaires pour un dépistage, population sélectionnée suivant l'âge, l'origine ethnique, le sexe, le milieu professionnel, etc.). Les différences sont aussi liées aux dates de réalisation des

études, aux modalités diagnostiques, aux définitions des marqueurs, au mode de recueil et de validation des données (morbidité diagnostiquée par les médecins ou autodéclaration par exemple). Les procédures d'analyses statistiques sont enfin variables d'une étude à l'autre (analyse univariée, multivariée, ajustement sur différents critères). La nécessité d'un suivi biologique obligatoire pour évaluer le critère de jugement est une difficulté supplémentaire.

- Dans le cas de l'étude de facteurs continus, les modalités d'analyse ne permettent pas de déterminer de seuil à risque. Les risques relatifs ont souvent été calculés de manière non standardisée (par quintiles, tertiles, percentiles, par augmentation de une unité, par augmentation de un écart type). Ce fait représente une limite importante pour définir la population cible.

Le manque de données publiées permettant d'estimer la taille des populations cibles est aussi regrettable. L'analyse dans les études transversales du pourcentage de sujets à tester en faisant varier les seuils et les associations de marqueurs de risque n'a pas été réalisée. L'obtention de ces données est pourtant nécessaire pour choisir les modalités de sélection des populations cibles. Le seuil est sélectionné en fonction d'un arbitrage entre la sensibilité et la taille de la population, qui varient en sens inverse l'une de l'autre.

#### — *Facteurs étudiés*

Les facteurs pris en compte dans ce travail correspondent aux facteurs retrouvés dans la littérature et habituellement analysés dans les études. Ce sont :

- les facteurs non modifiables : origine ethnique, âge ;
- les facteurs liés au mode de vie : modification du mode de vie (rural et urbain, migration), sédentarité, tabagisme ;
- les facteurs de risque cardio-vasculaire : anomalies de la glycorégulation, obésité ou excès pondéral, hypertension artérielle, dyslipidémies ;
- les antécédents : diabète induit temporairement, antécédents familiaux de diabète, antécédents de faible poids de naissance ou de retard de croissance intra-utérin. Chez la femme, antécédents de diabète gestationnel, d'enfants de poids de naissance élevé, de syndrome d'ovaire polykystique.

Les données concernant les anomalies de la glycorégulation (IGT, IFG), le risque d'évolution vers le diabète et l'excès de mortalité ont été présentées dans le chapitre Histoire naturelle (cf. II).

### **III.1. Origine ethnique et modification du mode de vie**

#### — *Données de la littérature*

Comme le montrent les données de l'OMS ([www.who.int](http://www.who.int)) présentées dans le *tableau 37* en annexe 1, la prévalence de diabète de type 2 est plus faible dans les populations caucasiennes ou dans les populations non caucasiennes ayant conservé un mode de vie traditionnel par rapport aux populations d'origine non caucasienne et ayant adopté un mode de vie occidental. Deux exemples remarquables sont représentés par la population d'Indiens Pimas aux États-Unis et la population de l'île du Pacifique de Nauru où les prévalences de diabète sont supérieures à 40 %.

**L'origine ethnique ainsi que le changement du mode de vie observé lors des migrations (de la campagne vers les villes ou de pays en voie de développement**

**vers les pays développés) des populations génétiquement prédisposées sont donc reconnus comme des marqueurs de risque forts de diabète de type 2.**

— *Considérations pratiques*

**Une définition simple s'avérant plus opérationnelle qu'une liste complexe à retenir, la formulation «origine non caucasienne et/ou migrant » a été retenue par le groupe de travail pour définir la population à risque avec ce marqueur.**

### III.2. Age

— *Données de la littérature*

Seules les études concernant des populations caucasiennes ont été analysées (annexe 2, *tableau 38*). Ces populations présentant un risque moins élevé de diabète (cf. III.1), elles sont aussi plus âgées que les populations à risque élevé chez qui le diabète survient plus tôt.

La prévalence de diabète non diagnostiqué est faible avant 40 ans, mais les données restent limitées (parmi les études analysées, seules 2 ont inclus des sujets de moins de 40 ans (81,82)) et dans ces tranches d'âge, le diabète de type 1 est une source de confusion importante. A partir de 40 ans, l'augmentation semble régulière, sans qu'un seuil particulier puisse être déterminé. Cette tendance est aussi observée dans les deux sexes. On note cependant des différences suivant le sexe, la prévalence du diabète méconnu est plus élevée chez les hommes que chez les femmes dans les tranches d'âge jeune. A partir de 60 ans, on note une augmentation de la prévalence du diabète méconnu, sensiblement plus importante chez la femme que chez l'homme (82-84). Les données françaises confirment cette tendance ; le rapport entre les moins de 50 ans et les plus de 64 ans, du nombre de cas non diagnostiqués sur le nombre total de diabètes, diminue ainsi chez l'homme de 50 % à 36 % et augmente de 25 % à 42 % chez la femme (26).

Les résultats de l'étude CNAMTS permettent de fournir des estimations récentes de la prévalence par classe d'âge (*tableau 15*) (13). Ces estimations concernent pour le dénominateur la population protégée par le régime général et pour le numérateur la population des diabétiques traités seulement. Les données confirment que le diabète de type 2 apparaît après 40 ans.

**Tableau 15** : Prévalence du diabète traité par tranche d'âge. Ricordeau, 2000 (13).

| Tranche d'âge | Prévalence |
|---------------|------------|
| < 25 ans      | 0,56 %     |
| 25-34         | 0,73 %     |
| 35-39         | 0,63 %     |
| 40-44         | 1,27 %     |
| 45-49         | 2,35 %     |
| 50-54         | 4,67 %     |
| 55-59         | 6,33 %     |
| 60-64         | 8,43 %     |
| 65-69         | 10,99 %    |
| 70-74         | 11,66 %    |
| 75-79         | 13,96 %    |
| ≥ 80          | 8,21 %     |

**Au-delà de 40 ans la prévalence du diabète augmente fortement mais les données ne permettent pas d'identifier clairement un point d'inflexion pour définir l'âge limite inférieur de la population cible.**

— *Considérations pratiques*

**Il semble toutefois plus facile de retenir un âge correspondant à la limite d'une tranche d'âge de 5 ans plutôt qu'un âge intermédiaire, moins facile à mémoriser pour les praticiens.**

### III.3. Sédentarité

— *Données de la littérature*

L'association entre l'activité physique et la survenue de diabète a été déjà étudiée lors des précédentes recommandations de l'ANAES sur la stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 et le lecteur est prié de s'y reporter (cf. II.2. Activité physique et survenue de diabète (4)). Les démonstrations fondées sur les résultats d'études épidémiologiques ont été plus récemment confirmées par les résultats d'études d'interventions en prévention primaire, réalisées chez les sujets intolérants au glucose et montrant une réduction significative de l'incidence de diabète dans les groupes de patients pratiquant une activité physique intense (étude de Da Qing (Chine) (85)) ou traités par l'association régime et activité physique par rapport aux groupes de patients ne suivant pas un programme d'activité physique intensif (études DPP (86), DPS (87)).

**La sédentarité est un facteur de risque de diabète et pourrait à ce titre être retenue pour le dépistage afin de sélectionner la population cible.**

— *Considérations pratiques*

La problématique est celle de la définition et du choix de l'indicateur de mesure de l'activité physique. Les études ont utilisé des définitions et des indicateurs variés, comme à titre d'exemple :

- activité entraînant une hypersudation dans les 2 études de Manson réalisées chez des infirmières (88) et chez des médecins hommes (89) ;
- activité physique estimée à partir d'un questionnaire (marche, montée d'escalier, sport) et exprimée en kilocalories par semaine (90) ;
- activité physique évaluée en unités suivant la durée, l'intensité de l'effort et le type d'exercice dans l'étude de Da Qing (Chine) (85).

Certains questionnaires utilisés pour sélectionner une population à risque ou pour dépister le diabète comportent des items concernant l'activité physique. C'est le cas par exemple du questionnaire de l'ADA (9) où la question est formulée simplement en « *I get little or no exercise* » ou du questionnaire expérimenté dans le programme de dépistage de la région Centre (91) où la question concerne la fréquence des séances d'activité physique par semaine et leurs durées.

**L'absence d'indicateur de mesure de l'activité physique ou de définition de la sédentarité, validés sur une population française dans une perspective de dépistage, est une limite majeure pour son utilisation comme facteur de sélection de population à risque.**

### III.4. Tabac

#### — *Données de la littérature*

La relation entre consommation de tabac et développement du diabète a été étudiée dans plusieurs études épidémiologiques. Les résultats concernant 11 études de cohortes et 4 études transversales (annexe 2, *tableau 39*) ne sont pas tous concordants mais les différents modes d'analyse semblent jouer un rôle important. Les résultats les moins nets concernent les études ayant comparé le risque d'évolution vers le diabète des fumeurs par rapport aux non-fumeurs, sans faire intervenir l'importance de la consommation. Dans 6 études la relation n'était pas significative, 1 étude a montré un effet protecteur et les 3 autres une relation négative. Les études ayant analysé le risque suivant la consommation ont toutes mis en évidence un risque croissant avec l'intensité de la consommation, le risque augmentant en particulier au-delà de 15 à 20 cigarettes par jour (92-96).

Une méta-analyse des études prospectives ayant analysé le rôle du tabac a été réalisée. Les résultats, communiqués récemment, confirment l'association tabac et diabète. L'importance de la relation varie suivant les modes d'ajustement, les critères diagnostiques et la date de l'étude. Le test d'hétérogénéité était significatif mais l'association a persisté lors des analyses de sensibilité. Chez l'homme, l'*odds ratio* global calculé à partir de 8 études (> 20 cigarettes par jour *versus* non fumeur) était de 1,35 (IC 95 % 1,29-1,42) et chez la femme à partir de 2 études de 1,23 (IC 95 % 1,16-1,30) (97).

Dans l'étude DESIR, il y avait plus de fumeurs diabétiques chez les hommes que de fumeurs non diabétiques (32 % contre 23 %) mais la différence n'était pas significative ( $p = 0,10$ ), la comparaison ne faisait pas intervenir l'intensité de la consommation (analyse univariée (98)).

**L'association tabac et diabète est considérée comme insuffisamment démontrée, encore trop discutable pour retenir le tabac comme marqueur de risque pour le dépistage du diabète de type 2.**

### III.5. Obésité ou excès pondéral

#### — *Données de la littérature*

Une augmentation progressive et continue du risque de diabète avec un excès pondéral a été observée dans l'ensemble des études épidémiologiques (annexe 2, *tableau 40*). L'indice de masse corporelle (IMC) est l'indicateur de mesure analysé dans toutes les

études. Les indicateurs d'obésité centrale (mesure du tour de taille, tour de hanches et rapport tour de taille/tour de hanches) n'ont été rapportés que dans 4 études (99-102). La comparaison des risques relatifs est délicate compte tenu des différents modes d'ajustement et des différentes modalités de transformation de la variable continue de l'IMC en variable dichotomique. La fonction de risque est continue et rend plus difficile la détermination de seuil.

Les risques relatifs concernant les autres mesures anthropométriques analysés dans les 4 études sont aussi très largement significatifs (*tableau 16*). L'identification d'un seuil à risque reste encore plus difficile que pour l'IMC compte tenu du manque de données.

**Tableau 16.** Valeur pronostique du tour de taille et du rapport tour de taille/tour de hanches.

| Auteurs              | Tour de taille :<br>risque relatif de diabète (IC 95 %)        | Rapport tour de taille/tour de hanches :<br>risque relatif de diabète (IC 95 %) |
|----------------------|--|---|
| Carey, 1997 (99)     | 5,1 (2,9-8,9)<br>10 <sup>e</sup> vs 90 <sup>e</sup> percentile | 3,1 (2,3-4,1)<br>10 <sup>e</sup> vs 90 <sup>e</sup> percentile                  |
| Cassano, 1992 (100)  | -  | 3,4 (1,9-5,9)<br>1 <sup>er</sup> vs 3 <sup>e</sup> tertile                      |
| Chou, 1994 (101)     | -  | 2,08 (1,8-3,13)<br>< vs ≥ 75 <sup>e</sup> percentile                            |
| Mykkänen, 1993 (102) | -  | 2,7 (1,5-4,6)<br>< 100 cm vs ≥ 100 cm   |

Données françaises (étude DESIR, analyse univariée (98)) : les valeurs moyennes d'IMC et de chacune des mesures des indicateurs anthropométriques (tour de taille, tour de hanches, rapport tour de taille et tour de hanches) sont significativement plus élevées chez les diabétiques que chez les non-diabétiques (*tableau 17*). Suivant Balkau, la performance diagnostique de l'IMC est comparable à celle des autres mesures et paraît suffisante dans le cadre du dépistage.

**Tableau 17.** Etude DESIR. Caractéristiques anthropométriques des hommes et des femmes âgés de 40 à 64 ans, non traités pour le diabète, suivant la valeur du test de dépistage par la glycémie à jeun (98).

| Glycémie à jeun (mmol/L)               | Homme                |        |                   | Femme                |        |                   |
|--|----------------------|--------|-------------------|----------------------|--------|-------------------|
|  | < 7,0<br>(n = 1 693) | P      | ≥ 7,0<br>(n = 53) | < 7,0<br>(n = 1 808) | P      | ≥ 7,0<br>(n = 22) |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )               | 25,7 (3,1)           | 0,0001 | 29,1 (3,7)        | 24,5 (4,1)           | 0,0007 | 28,4 (4,7)        |
| Tour de taille (cm)                    | 91 (9)               | 0,0001 | 101 (11)          | 78 (11)              | 0,0001 | 91 (10)           |
| Tour de hanches                        | 98 (6)               | 0,0001 | 103 (7)           | 98 (9)               | 0,0003 | 105 (8)           |
| Rapport tour de taille/tour de hanches | 0,93 (0,06)          | 0,0001 | 0,98 (0,07)       | 0,80 (0,07)          | 0,0004 | 0,87 (0,07)       |

**L'excès pondéral est un marqueur de risque de diabète identifié par l'ensemble des modèles d'analyses multivariées, pouvant être utilisé pour sélectionner la population cible. Il est difficile de conclure sur la supériorité d'un indicateur de mesure, les données relatives aux indicateurs d'obésité centrale restant trop limitées. Il n'existe pas de données concernant la reproductibilité de la mesure du tour de taille.**

— *Considérations pratiques*

**En pratique, pour un dépistage le calcul de l'IMC semble plus facile (calcul direct par le patient, ou à partir de l'interrogatoire par le médecin) que la mesure du tour de taille, qui doit être réalisée suivant des règles précises nécessitant d'être connues (103). Il apparaît souhaitable de retenir le seuil de 28 kg/m<sup>2</sup>, retenu comme définissant le surpoids modéré dans les recommandations de l'ANAES (4).**

### III.6. Hypertension artérielle

— *Données de la littérature*

Les risques relatifs de diabète de type 2 chez les sujets hypertendus varient suivant les études entre 1,14 et 2,68 pour les études de cohortes et 1,6 et 2,6 pour les études transversales (annexe 2, *tableau 41*). Des valeurs seuils différentes suivant les études ont été utilisées pour définir l'hypertension artérielle. Les plus fréquentes correspondent à une tension artérielle systolique supérieure à 160 mmHg ou une tension diastolique supérieure à 95 mmHg. Ces valeurs sont supérieures aux définitions actuelles de l'hypertension artérielle de 140 mmHg pour la pression systolique et de 90 mmHg pour la pression diastolique (104). D'autres définitions ont été aussi utilisées, en particulier dans le cas d'études où la morbidité était déclarée par les patients (hypertension artérielle traitée, hypertension artérielle autodéclarée). Comme pour l'excès pondéral, le risque d'élévation de la tension artérielle semble continu et rend plus difficile le choix des seuils.

Les données de l'étude DESIR (98) montrent une augmentation des cas d'hypertension artérielle (pression systolique ≥ 160 mmHg ou pression diastolique ≥ 95 mmHg ou hypertension traitée) chez les hommes diabétiques (57 %) par rapport aux hommes non diabétiques (22 %),  $p = 0,001$ . Une tendance non significative est observée chez la femme (27 % et 17 % respectivement),  $p = 0,2$  (analyse univariée (98)).

**L'hypertension artérielle est un marqueur de risque de diabète de type 2 pouvant être utilisé pour sélectionner la population cible. Comme pour l'excès pondéral, le risque lié à l'élévation de la tension artérielle est continu.**

— *Considérations pratiques*

**En l'absence de seuil à risque reconnu et spécifique du diabète de type 2, il apparaît souhaitable de retenir les valeurs déjà définies dans les recommandations existantes de l'ANAES pour l'hypertension artérielle de 140 mmHg pour la pression systolique et 90 mmHg pour la pression diastolique (104). L'hypertension artérielle traitée doit être ajoutée à la définition de la population cible (avis d'experts).**

### III.7. Anomalies du profil lipidique

— *Données de la littérature*

Les résultats des études ayant analysé l'association entre les anomalies lipidiques et le risque de diabète ne sont pas tous concordants (annexe 2, *tableau 42*). La relation entre anomalies lipidiques et développement de diabète n'est pas toujours retrouvée et lorsqu'elle l'est, moins forte que pour l'obésité, le surpoids ou l'hypertension artérielle. Les relations significatives observées lors d'analyses univariées disparaissent en effet, après ajustement sur les autres marqueurs de risque (105-107).

Parmi les anomalies lipidiques, la baisse de concentration de HDL-cholestérol et l'augmentation des triglycérides sont plus fréquemment retrouvées associées au développement du diabète (101,102,105,107-109). On note aussi une différence suivant le sexe avec un risque plus élevé chez la femme que chez l'homme (105,109,110).

Comme pour les autres marqueurs, le risque étant continu, l'identification de valeurs seuils est délicate.

Dans l'étude DESIR, les traitements pour dyslipidémies étaient plus fréquents chez les hommes diabétiques (19 %) que chez les hommes non diabétiques (10 %),  $p = 0,04$ .

Cette relation n'a pas été retrouvée chez les femmes (analyse univariée (98)).

**Bien que plus faiblement associées à l'apparition de diabète que l'excès pondéral ou l'hypertension artérielle, la baisse de concentration du HDL-cholestérol ou l'augmentation des triglycérides peuvent être retenues comme marqueurs de risque de diabète de type 2 pour sélectionner la population cible.**

— *Considérations pratiques*

**Comme pour l'hypertension artérielle, en l'absence de seuil à risque reconnu et spécifique du diabète de type 2, il apparaît souhaitable de retenir les valeurs déjà définies dans les recommandations existantes de l'ANAES pour les anomalies lipidiques (HDL-cholestérol 0,35 g/L (0,9 mmol/L), triglycérides 2g/L (2,3 mmol/L) (111). Les dyslipidémies traitées doivent être ajoutées à la définition de la population cible (avis d'experts).**

### III.8. Antécédents familiaux

— *Données de la littérature*

L'ensemble des études épidémiologiques concorde et montre une augmentation du risque de survenue de diabète de type 2 chez les sujets ayant des antécédents familiaux de diabète (annexe 2, *tableau 43*). La définition des liens de parenté (1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup> degré) n'est pas toujours précisée et varie suivant les études. Les données de la littérature

restent donc insuffisantes pour étudier l'influence du degré de parenté sur le risque de diabète.

Dans l'étude DESIR, les antécédents familiaux de diabète étaient rencontrés plus fréquemment chez les diabétiques hommes ou femmes par rapport aux non-diabétiques, la tendance étant proche de la signification (28 % contre 18 % chez les hommes,  $p = 0,06$  et 36 % contre 21 % chez les femmes,  $p = 0,08$ ) (analyse univariée (98)).

**Les facteurs génétiques contribuent au développement du diabète et la présence d'antécédents familiaux de diabète constitue un facteur de risque de diabète pouvant être utilisé pour sélectionner la population cible.**

— *Considérations pratiques*

**La recherche d'antécédents familiaux au-delà du premier degré de parenté peut représenter une source de difficulté en pratique. Il semble donc préférable de s'en tenir à l'existence d'antécédents du premier degré (père, mère, frère, sœur) pour définir les sujets à risque avec ce marqueur.**

### III.9. Antécédents de faible poids de naissance ou de retard de croissance intra-utérin

— *Données de la littérature*

L'association entre faible poids de naissance, retard de croissance intra-utérin, malnutrition au cours de la grossesse et le développement d'une insulino-résistance puis de diabète de type 2 à l'âge adulte a été étudiée.

*Relation avec le diabète de type 2 :* en Angleterre, suivant les données recueillies auprès de 140 hommes et 126 femmes, la prévalence d'intolérance au glucose ou de diabète de type 2 passe de 27 % chez les sujets de poids de naissance < 2 500 g à 6 % chez ceux dont le poids de naissance était supérieur à 3 400 g (112). Suivant les données d'une cohorte finlandaise (3 639 hommes, 3 447 femmes), l'*odds ratio*, calculé pour le risque de diabète et un poids inférieur à 3 000 g, était de 1,83 (IC 95 % 1,37-2,45) (113). Une relation moins claire (à la limite de la signification) a été retrouvée dans la cohorte suédoise de 1 333 hommes par Lithell en 1996 (114) pour un faible poids de naissance défini à moins de 3 250 g. A 60 ans, la prévalence de diabète était de 8 % chez les sujets de poids de naissance < 3 250 g comparée à 5 % chez les sujets de poids de naissance  $\geq 3 250$  g ( $p = 0,08$ ). L'augmentation de la prévalence de diabète de type 2 suivant le poids de naissance a également été observée chez les Indiens Pimas (115), le diabète de type 2 étant significativement plus fréquent chez les individus de faible poids de naissance (< 2 500 g) ou de poids de naissance élevé (> 4 500 g)  $p = 0,001$ . La même relation (courbe en U) était retrouvée pour la glycémie à 2 heures.

*Relation avec l'insulino-résistance :* l'observation de la cohorte d'Indiens Pimas (115) a aussi mis en évidence une relation inverse entre le poids de naissance et l'insulino-résistance mesurée à partir du modèle homéostatique HOMA-IR. Ces résultats avaient été observés sur une population à plus faible risque. En Angleterre une étude portant sur une cohorte de 297 femmes avait en effet montré une relation inverse entre le poids de naissance et les valeurs de glycémie à jeun, d'insuline, et de pro-insuline mesurées en moyenne 64 ans après (116).

*Relation avec l'insulinosensibilité :* une relation positive a été observée dans une étude française de cohorte cas-témoins (cohorte de Haguenau) (117). A 25 ans, les valeurs

d'insulinosensibilité étaient plus faibles dans le groupe des 26 cas ayant eu un retard de croissance intra-utérin (défini comme un poids ou une taille inférieur au troisième percentile), comparées aux valeurs des 25 témoins. Cette anomalie s'accompagnait également d'une augmentation de la masse grasse. Une analyse précédente portant sur l'ensemble de la cohorte (236 cas, 281 témoins) n'avait réussi à mettre en évidence qu'une simple augmentation des valeurs de l'insuline et de la pro-insuline (118).

**Le retard de croissance intra-utérin ou le faible poids de naissance semblent être des marqueurs de risque de diabète mais les données sont encore insuffisantes pour définir ce risque avec précision. En particulier, les définitions utilisées sont très hétérogènes. Ce facteur ne peut être utilisé pour sélectionner la population cible.**

— *Considérations pratiques*

**En pratique, dans le cadre d'un dépistage il apparaît également difficile de pouvoir obtenir cette information de manière fiable (la connaissance et la mémorisation du poids de naissance et du terme ne sont pas fréquentes).**

### III.10. Antécédents de diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est une complication médicale de la grossesse définie comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le *post-partum* (7).

— *Données de la littérature*

De nombreuses études ont montré l'augmentation de la fréquence de diabète chez les femmes ayant des antécédents de diabète gestationnel mais la plupart ne comportaient pas de groupe témoin. Seuls les résultats de 4 études comportant un groupe témoin sont présentés (*tableau 18*). Les données de suivi montrent une augmentation de cas de diabètes chez les femmes ayant eu un diabète gestationnel correspondant en moyenne à une augmentation du risque de 14 fois (incidence de 1,1 % à 2,3 % contre 0 % à 0,1 % dans le groupe contrôle).

**Tableau 18.** Comparaison du risque de diabète de type 2 chez des femmes ayant des antécédents de diabète gestationnel par rapport à un groupe contrôle.

| Auteurs                | Nombre de femmes ayant un DG | Diagnostic de diabète | Suivi     | Incidence annuelle de diabète |                 |
|------------------------|------------------------------|-----------------------|-----------|-------------------------------|-----------------|
|                        |                              |                       |           | Groupe DG                     | Groupe contrôle |
| Damm, 1989 (119)       | 241                          | HGPO                  | 6 ans     | 2,3 %                         | 0 %             |
| Hanson, 1996 (120)     | 97                           | HGPO                  | 6 ans     | 1,1 %                         | 0 %             |
| O'Sullivan, 1989 (121) | 615                          | HGPO                  | 22-28 ans | 1,4 %                         | 0,2 %           |
| Persson, 1991 (122)    | 145                          | HGPO                  | 3-4 ans   | 1,0 %                         | 0 %             |

DG : diabète gestationnel

**Le diabète gestationnel peut être considéré comme un marqueur de risque de diabète de type 2 à retenir pour sélectionner la population cible du dépistage.**

### III.11. Antécédents d'enfants de poids de naissance élevé

Les femmes ayant donné naissance à un enfant de poids de naissance élevé sont traditionnellement identifiées comme à risque de développement de diabète (sans que ne soit toujours bien précisé le poids de naissance). Ce constat repose essentiellement sur des études plutôt anciennes de faible qualité méthodologique. Les principales études ont en effet été réalisées avant 1960. Les critères diagnostiques de cette époque ont donc été utilisés. L'absence de groupe contrôle, l'absence de prise en compte des facteurs de risque associés sont des limites majeures ne permettant pas de retenir ces études. Une étude française cas-témoins, réalisée à cette période (123), présente cependant un intérêt particulier, ayant mis en évidence une différence significative du poids de naissance des enfants des témoins, inférieur de 500 g en moyenne, par rapport à celui des enfants de mères devenues diabétiques.

Quelques études plus récentes ont été réalisées mais sont également de faible qualité méthodologique (en particulier par l'absence de prise en compte des facteurs de risque associés). Les résultats bien qu'hétérogènes mettent en évidence chez les femmes une association entre les antécédents de macrosomie et le développement de diabète.

- O'Sullivan (124) a comparé pendant une durée de 16 ans l'évolution de deux cohortes de femmes, 308 ayant un diabète gestationnel et 328 sans anomalies de tolérance au glucose. Il n'a pas été observé plus de cas de diabète chez les femmes ayant accouché d'enfant de poids de plus de 4 kg, quel que soit le groupe considéré.
- Larsson (125) a suivi prospectivement 270 femmes après avoir effectué un test HGPO une semaine après l'accouchement ; 179 ont été retestées entre 3 et 10 ans et 236 entre 22 et 27 ans. Le taux de diabètes chez les femmes ayant donné naissance à des enfants de poids supérieur à 4,5 kg a été 6 fois plus élevé par rapport au taux de diabètes observé chez les autres femmes. Ces femmes présentaient néanmoins d'autres facteurs de risque (obésité, antécédents familiaux de diabète) pouvant expliquer cette différence et limitant la portée du résultat.

- Les résultats de l'étude cas-témoins de McGuire (126) montrent que le risque de développer un diabète avant une deuxième grossesse, chez les femmes ayant donné naissance à un enfant de plus de 4 kg, est multiplié par 2 : RR = 1,9 (IC 95 % 1,1-3,4). Toutefois le contrôle de l'absence de diabète lors de la première grossesse n'a pas été effectué et représente une source de biais important.
- Dans l'étude de Ruige (127) la relation poids de naissance et développement de diabète n'est pas significative.
- L'étude du même type de Herman (128) montre en revanche une relation significative mais seulement chez les femmes de plus de 65 ans.

Dans l'étude DESIR (analyse univariée (98)), une augmentation significative d'antécédents d'accouchements de nouveau-nés de poids de naissance de plus de 4 kg a été retrouvée chez les femmes diabétiques par rapport aux femmes non diabétiques (33 % contre 17 %,  $p = 0,04$ ).

**En dépit de l'absence de démonstration claire liée en grande partie aux insuffisances méthodologiques des études, l'avis du groupe de travail est de considérer qu'il existe un lien entre macrosomie fœtale et risque de diabète maternel et de retenir ce marqueur pour la sélection de la population cible.**

### III.12. Antécédents de syndrome d'ovaire polykystique

#### — *Données de la littérature*

Le syndrome d'ovaire polykystique est caractérisé par l'association d'un hyperandrogénisme et de cycles anovulatoires chroniques. Le diagnostic n'est cependant pas encore codifié. L'insulinorésistance et l'obésité sont fréquemment rencontrées chez les femmes présentant ce syndrome. Le risque accru d'évolution vers le diabète de type 2 a bien été confirmé par les études de cohortes cas-témoins (*tableau 19*).

**Les données disponibles permettent de considérer que le syndrome d'ovaire polykystique est un marqueur de risque de diabète de type 2.**

#### — *Considérations pratiques*

**Le diagnostic non codifié du syndrome d'ovaire polykystique, et ce syndrome concernant également peu de femmes, ne permet pas de retenir ce marqueur pour sélectionner la population cible du dépistage.**

**Tableau 19.** Etudes ayant analysé l'association du syndrome d'ovaire polykystique avec le risque de diabète de type 2.

| <b>Auteurs</b>       | <b>Méthode</b>  | <b>Résultat</b>   |
|----------------------|---|---|
| Dahlgren, 1992 (129) | Transversale cas-témoins<br>Suède<br>33 cas – 132 témoins appariés sur l'âge<br>40-59 ans | Prévalence de diabète chez les cas :<br>15 %<br>Prévalence de diabète chez les témoins :<br>2,3 %<br>P < 0,05   |
| Ehrmann, 1999 (130)  | Cohorte cas<br>US<br>Suivi 6 ans<br>122   | La prévalence d'intolérance au glucose de 35 % et la prévalence de diabète de type 2 de 10 % chez les femmes avant 40 ans sont largement supérieures aux prévalences observées dans des populations du même âge |
| Legro, 1999 (131)    | Cas-témoins<br>254 cas - 90 témoins<br>US   | OR = 2,76 (IC 95 % 1,23-6,57)   |
| Wild, 2000 (132)     | Cas-témoins<br>319 cas – 1 060 témoins  | OR = 2,8 (IC 95 % 1,5-5,5)<br>OR ajusté sur l'IMC = 2,2 (IC 95 % 0,9-5,2)   |

**Les marqueurs de risque de diabète de type 2 retenus pour définir la population du dépistage, facilement identifiables en pratique et regroupés pour simplifier en trois catégories, sont les suivants :**

- l'âge (à partir de 40 ans) et l'origine ethnique (non caucasien et/ou migrant) ;
- les marqueurs du syndrome métabolique : excès pondéral (IMC  $\geq$  28 kg/m<sup>2</sup>), hypertension artérielle (pression artérielle systolique  $\geq$  140 mmHg ou pression artérielle diastolique  $\geq$  90 mmHg ou HTA traitée), anomalie du profil lipidique (HDL-cholestérol  $\leq$  0,35 g/L (0,9 mmol/L) ou triglycérides  $\geq$  2 g/L (2,3 mmol/L) ou dyslipidémie traitée ;
- les antécédents (antécédents de diabète gestationnel ou d'enfant de poids de plus de 4 kg à la naissance, antécédents familiaux du premier degré de diabète).

## IV. EFFICACITÉ DE LA PRISE EN CHARGE PRÉCOCE DE LA MALADIE

Dans le cas du diabète, les hypothèses d'efficacité sont liées à l'histoire naturelle de la maladie. Le développement des complications spécifiques microvasculaires dépend du degré d'hyperglycémie et de la durée d'exposition. En conséquence, le dépistage de l'hyperglycémie et le contrôle de l'hyperglycémie dès son apparition devraient permettre de prévenir ou retarder la survenue de ces complications.

En théorie, l'efficacité d'un dépistage devrait être démontrée à partir d'études comparatives évaluant l'impact sur la morbi-mortalité de la prise en charge précoce de sujets dépistés par rapport à des sujets non dépistés. Les effets négatifs du dépistage liés aux faux positifs et faux négatifs devraient aussi être évalués et pris en compte. Bien que la question de l'intérêt du dépistage du diabète de type 2 et de son efficacité se pose depuis longtemps, de telles études n'ont jamais été entreprises. Pour des raisons de faisabilité, d'éthique, de durée de suivi nécessaire, d'effectifs importants requis par la faible incidence de cas, ces études restent difficilement envisageables.

En l'absence de données comparatives, l'efficacité clinique du dépistage ne peut être appréciée que de manière indirecte, au travers de trois principaux effets :

- l'efficacité du contrôle glycémique ;
- l'efficacité des essais de prévention primaire ;
- l'efficacité indirecte du dépistage liée à l'efficacité de la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire associés.

### IV.1. Efficacité du meilleur contrôle glycémique

L'efficacité du contrôle glycémique sur l'évolution du diabète et la survenue de complications a été évaluée au travers de 4 études prospectives randomisées comparatives dans le diabète de type 2 et 1 étude dans le diabète de type 1 (les mécanismes physiopathologiques similaires étant observés dans le diabète de type 2 et de type 1 pour le développement de complications microvasculaires, les résultats observés dans le diabète de type 1 peuvent être extrapolés au diabète de type 2).

#### IV.1.1. Méthodologie des études cliniques

Les caractéristiques méthodologiques de ces études sont présentées dans le *tableau 20*. Deux études font particulièrement référence, l'étude DCCT (133) dans le diabète de type 1 et l'étude UKPDS dans le diabète de type 2. Les 3 autres études : UGDP (134), Kumamoto (Japon) (135), *Veterans Affairs* (VA) (136) comportent des insuffisances méthodologiques telles que :

- des effectifs trop restreints entraînant un manque de puissance (153 sujets dans l'étude VA, 110 dans l'étude Kumamoto) ;
- un recul insuffisant pour évaluer le développement de complications (2 ans dans l'étude VA) ;
- un manque de puissance (effectifs trop restreints, nombre de complications microvasculaires trop faible) pour la différence de contrôle glycémique retrouvée entre les deux groupes (moins de 1 % en équivalent calculé d'hémoglobine glyquée) dans l'étude UGDP, correspondant à la différence retrouvée dans l'étude UKPDS mais comportant un nombre de sujets plus grand.

Dans le diabète de type 2, la population de l'étude UKPDS correspond à des diabètes moins évolués puisque seuls des sujets nouvellement diagnostiqués étaient inclus, 29 % de la population incluse était asymptomatique, la médiane de l'âge était de 53 ans (37). Dans les 3 autres études, la population sélectionnée correspondait à des diabètes plus évolués (patients en échec de traitement oral dans l'étude VA (136), patients insulino-traités dans l'étude Kumamoto (135)). Une question se pose alors concernant la réduction du risque obtenue en partant de niveaux d'hyperglycémie et d'exposition moins élevés au sein de la population dépistée par rapport à celle des populations étudiées. L'étude ADDITION (137), actuellement menée dans trois pays européens (Angleterre, Danemark, Pays-Bas), comparant un traitement intensif à un traitement de routine et ne portant que sur une population de sujets dépistés, ne comporte pas ce biais (résultats prévus en 2006).

Les différences entre les groupes comparés portaient sur des objectifs de traitements différents : normalisation glycémique dans les groupes traités de manière intensive et simple réduction ou stabilisation de l'hyperglycémie dans les groupes traités de manière conventionnelle. Dans toutes les études une insulinothérapie intensive était comparée à une insulinothérapie conventionnelle. L'étude UGDP comportait en outre plusieurs groupes traités par antidiabétiques oraux. La randomisation complexe de l'étude UKPDS comportait une stratification sur l'IMC. Les patients en surpoids (IMC > 120 % du poids idéal) étaient randomisés en traitement intensif par metformine ou randomisés avec les autres patients (IMC ≤ 120 %) dans le groupe de traitement intensif (groupe insuline ou groupes sulfamides) ou dans le groupe de traitement conventionnel. Le fait que ces traitements ne correspondent pas aux traitements recommandés en pratique en première intention constitue d'une certaine façon une limite à l'extrapolation des résultats des études.

**Tableau 20.** Essais randomisés comparatifs traitements intensifs *versus* traitements conventionnels dans le diabète : caractéristiques méthodologiques.

| Etude               | Type de diabète | Année   | Population                                    | Effectif | Suivi                | HbA1c % Intensif vs conventionnel                    |
|---------------------|-----------------|---------|---|----------|----------------------|--|
| DCCT 1993 (133)     | Type 1          | 1983-93 | US<br>13-39 ans                               | 1 441    | 6 ans                | 7,3 vs 9,1%  |
| UKPDS 1991 (37,138) | Type 2          | 1976-91 | Anglaise<br>Nouveaux diagnostics<br>25-65 ans | 3 867    | 10 ans<br>(7,7-12,4) | 7,0 <sup>1</sup> vs 7,9%<br>7,4 <sup>2</sup> vs 8,0% |
| UGDP 1982 (134)     | Type 2          | 1962-75 | US  | 619      | 12 ans               | Différence < 1 % <sup>3</sup>                        |
| Kumamoto 1995 (135) | Type 2          |         | Japonaise<br>Insulino-traités                 | 110      | 6 ans                | 7,1 vs 9,4 %   |
| VA 1997 (136)       | Type 2          |         | US<br>Hommes 40-69 ans                        | 153      | 27 mois              | 7,3 vs 9,4 %   |

<sup>1</sup> groupe intensif insuline, sulfamides<sup>2</sup> ; groupe intensif metformine<sup>3</sup> ; équivalent calculé

VA : *Veterans Affairs*

#### IV.1.2. Résultats des études cliniques

Dans le diabète de type 2 les résultats les plus fiables sont ceux de l'étude UKPDS en 1998 (138) et montrent qu'en moyenne sur 10 ans, une baisse de l'hémoglobine glyquée est associée à une réduction significative des complications (*tableau 21*). Chez les patients traités de manière intensive par insuline ou sulfamides, la réduction a été essentiellement observée pour les complications microvasculaires (138). Chez les

patients en surpoids traités de manière intensive par la metformine, une réduction de l'ensemble des complications liées au diabète ainsi que de la mortalité globale et de la mortalité ou liée au diabète a été observée (alors que la réduction de l'HbA1c est du même ordre de grandeur que pour les autres groupes) (139).

Ces résultats confirment ceux observés dans le diabète de type 1 ainsi que les données antérieures issues d'études d'observations (78).

**Tableau 21.** Essais randomisés comparatifs traitements intensifs *versus* traitements conventionnels dans le diabète : effets positifs et effets négatifs.

| Etude/type de diabète                               | Effets positifs : réduction des complications   | Effets négatifs   |
|---|---|---|
| DCCT, 1993 (133)<br>Type 1                          | Complications microvasculaires :<br>Rétinopathie $\searrow$ risque 76 % (62-85)<br>Microalbuminurie $\searrow$ risque 39 % (21-52)<br>Albuminurie $\searrow$ risque 54 % (19-74)<br>Neuropathie $\searrow$ risque 60 % (38-74)<br><br>Complications macrovasculaires : NS<br>Taux/100 ps années : 0,5 (intensif) ; 0,8 (conventionnel)  | $\nearrow$ par 3 des hypoglycémies sévères $p < 0,001$  |
| UKPDS, 1991<br>UKPDS, 1998 (37, 138, 139)<br>Type 2 | Intensif (insuline, sulfamides) <i>versus</i> conventionnel :<br>$\searrow$ risque 25 % complications microvasculaires (7-40) $p = 0,0099$<br>$\searrow$ risque 16 % infarctus du myocarde (0-29) $p = 0,052$<br>$\searrow$ risque 10 % mortalité liée au diabète NS<br>Patients en surpoids intensif (metformine) <i>vs</i> conventionnel :<br>$\searrow$ risque 32 % toutes complications (13-47) $p = 0,002$<br>$\searrow$ risque 29 % toutes complications (16-84) NS<br>$\searrow$ 42 % (9-63) mortalité liée au diabète $p = 0,017$<br>$\searrow$ 36 % (9-55) mortalité toute cause $p = 0,011$ | $\nearrow$ poids ( <i>versus</i> conventionnel) :<br>sulfamides +1,7 kg à +2,6 kg<br>insuline + 4 kg<br>Incidence hypoglycémie :<br>Conventionnel : 0,7 %<br>Sulfamides : 1-1,4 %<br>Insuline : 1,8 % |
| UGDP, 1982 (134)<br>Type 2                          | Complications microvasculaires : NS<br>Infarctus du myocarde : NS<br>20,6 % (intensif), 20,2 % (conventionnel)  |   |
| Kumamoto, 1995 (135)<br>Type 2                      | Rétinopathie $\searrow$ risque 69 % (24-87) $p = 0,007$<br>Albuminurie $\searrow$ risque 70 % (14-89) $p = 0,005$<br>Neuropathie : 13 % intensif, 65 % conventionnel, $p < 0,05$<br>Complications macrovasculaires : NS<br>Taux/100 ps années : 1,3 (intensif) ; 0,6 (conventionnel)  | $\nearrow$ NS du poids dans le groupe intensif<br>Hypoglycémie : NS   |
| VA, 1997 (136)<br>Type 2                            | Rétinopathie : NS<br><br>Complications macrovasculaires : NS<br>32 % (intensif) ; 20 % (conventionnel)  | Hypoglycémies légères ou modérées Taux/patient/an 16,5 % (intensif) ; 1,5 % (conventionnel) $p < 0,001$<br>Hypoglycémies sévères NS   |

NS : non significatif

$\nearrow$  augmentation,  $\searrow$  diminution

#### — Réduction des complications microvasculaires dans l'étude UKPDS

Des informations plus précises concernant le type de complications évitées sont rapportées dans l'étude UKPDS de 1998 (138) (*tableau 22*). Pour la rétinopathie, la réduction concerne essentiellement les lésions nécessitant une photocoagulation rétinienne (3,1 cas par an évités pour 1 000 personnes traitées ou traiter 322 diabétiques pour éviter une photocoagulation) et les interventions chirurgicales pour cataracte (1,8 cas évités, 556 diabétiques à traiter pour éviter un acte chirurgical). Les hémorragies du vitré ou la cécité monoculaire n'ont pas été réduites de manière significative mais le nombre d'événements est faible et le recul probablement

insuffisant. L'évolution vers l'insuffisance rénale et les cas d'amputation sont également des événements trop rares pour permettre de conclure. Ces complications surviennent aussi à plus long terme.

**Tableau 22.** Proportion de patients avec des événements cliniques suivant le traitement, risque absolu et risque relatif. UKPDS, 1998 (138).

|                                | Patients avec événement               |                               | Risque absolu :<br>événements pour 1 000<br>patients -année |                | P      | RR <sup>1</sup> (IC) <sup>2</sup> |
|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|---|----------------|--------|-----------------------------------|
|                                | Intensifs <sup>3</sup><br>(n = 2 729) | Conventionnels<br>(n = 1 138) | Intensifs   | Conventionnels |        |                                   |
| Photocoagulation<br>rétinienne | 207                                   | 117                           | 7,9   | 11,0           | 0,0031 | 0,71 (0,53-0,96)                  |
| Hémorragie du vitré            | 19                                    | 10                            | 0,7   | 0,9            | 0,51   | 0,77 (0,28-2,11)                  |
| Cécité monoculaire             | 78                                    | 38                            | 2,9   | 3,5            | 0,39   | 0,84 (0,51-1,40)                  |
| Chirurgie pour cataracte       | 149                                   | 80                            | 5,6   | 7,4            | 0,046  | 0,76 (0,53-1,08)                  |
| Insuffisance rénale            | 16                                    | 9                             | 0,6   | 0,8            | 0,45   | 0,73 (0,25-2,14)                  |
| Amputation                     | 27                                    | 18                            | 1,0   | 1,6            | 0,099  | 0,75 (0,60-0,93)                  |

<sup>1</sup> Risque relatif pour traitement intensif

<sup>2</sup> Intervalle de confiance à 99 %

<sup>3</sup> Insuline, sulfamides

— *Maintien du bénéfice acquis après arrêt du traitement intensif : les données de suivi à 4 ans des patients de l'étude DCCT*

Les données concernant le suivi de la cohorte des patients de l'étude DCCT (étude DCCT/EDIC) ont été récemment publiées (140). Après arrêt de l'étude, tous les patients ont été traités de manière intensive. Le taux d'hémoglobine glyquée des patients initialement traités de manière intensive est passé de 7 % à 8 %, celui des patients traités de manière conventionnelle a diminué de 9 % à 8 %. Les données observées après 4 ans de suivi montrent que chez les patients ayant été traités de manière intensive, le bénéfice acquis s'est maintenu, bien que le contrôle glycémique soit devenu équivalent à celui des patients initialement traités de manière conventionnelle (tableau 23). La prévalence de l'hypertension artérielle non différente à la fin de l'étude DCCT (11 % groupe intensif, 12 % groupe conventionnel) était significativement plus faible, après 6 ans, chez les patients traités de manière intensive dans l'étude DCCT/EDIC (25 % versus 33 % respectivement,  $p < 0,001$ ). Chez ces patients, toujours après 6 ans, le risque de survenue de microalbuminurie était réduit de 67 % ( $p < 0,001$ ), celui de l'albuminurie ( $\geq 300$  mg/dl) de 84 % ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 23.** Progression de la rétinopathie et de la néphropathie 4 ans après arrêt de l'étude DCCT. DCCT/EDIC, 2002 (140).

|   | Nombre de patients | Nombre (%) de patients ayant progressé | % de réduction de l'odds ratio (IC 95 %) | P       |
|---|--------------------|--|--|---------|
| <b>Rétinopathie</b>   |                    |  |  |         |
| <i>Progression 3 niveaux de l'échelle ETDRS chez les sujets sans rétinopathie</i> |                    |  |  |         |
| Groupe conventionnel  | 109                | 18 (16)                                | 66 % (26-84)                             | 0,006   |
| Groupe intensif   | 173                | 11 (6)                                 |  |         |
| <i>Rétinopathie non proliférative</i>   |                    |  |  |         |
| Groupe conventionnel  | 556                | 53 (10)                                | 76 % (52-88)                             | < 0,001 |
| Groupe intensif   | 589                | 11 (2)                                 |  |         |
| <i>Rétinopathie proliférative</i>   |                    |  |  |         |
| Groupe conventionnel  | 564                | 48 (9)                                 | 74 % (46-87)                             | < 0,001 |
| Groupe intensif   | 590                | 10 (2)                                 |  |         |
| <i>Œdème de la macula</i>   |                    |  |  |         |
| Groupe conventionnel  | 564                | 45 (8)                                 | 77 % (52-89)                             | < 0,001 |
| Groupe intensif   | 582                | 9 (2)                                  |  |         |
| <i>Photocoagulation</i>   |                    |  |  |         |
| Groupe conventionnel  | 544                | 35 (6)                                 | 77 % (45-91)                             | 0,002   |
| Groupe intensif   | 575                | 6 (1)                                  |  |         |
| <b>Néphropathie</b>   |                    |  |  |         |
| <i>Microalbuminurie</i>   |                    |  |  |         |
| Groupe conventionnel  | 573                | 63 (11)                                | 53 % (26-70)                             | 0,002   |
| Groupe intensif   | 601                | 31 (5)                                 |  |         |
| <i>Albuminurie</i>  |                    |  |  |         |
| Groupe conventionnel  | 637                | 33                                     | 86 % (60-95)                             | < 0,001 |
| Groupe intensif   | 639                | 4                                      |  |         |

ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.*

Ces résultats confirment :

- que les effets de l'hyperglycémie chronique ne se traduisent qu'à long terme ;
- que les effets du contrôle glycémique ne sont observés qu'à long terme ;
- qu'une fois observés ils se maintiennent dans le temps.

Bien qu'observés chez des patients diabétiques de type 1, ces résultats peuvent s'appliquer au diabète de type 2 et sont en faveur du dépistage et de la prise en charge précoce du diabète (les bases physiopathologiques concernant le lien entre l'hyperglycémie chronique et la survenue des complications microvasculaires des deux types de diabètes étant identiques).

#### — Réduction des complications macrovasculaires

Pour l'infarctus du myocarde, la réduction observée de 16 % dans l'étude UKPDS est proche du seuil de signification ( $p = 0,052$ ). Aucune différence sur la survenue d'angine de poitrine, d'insuffisance cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral n'a été retrouvée. La survie n'était pas modifiée (décès toute cause ou décès relié au diabète). Ces résultats ne sont pas en cohérence avec ceux des études d'observations ayant démontré que le diabète de type 2 était un facteur indépendant de risque cardio-vasculaire (étude Framingham, MRFIT chez l'homme et *Nurses' Health Study* chez la femme) (3). L'analyse en cohorte de l'essai d'intervention UKPDS montre aussi une corrélation significative entre le taux d'HbA1c et le risque cardio-vasculaire (141). L'analyse des deux types d'études met en évidence la supériorité de l'essai clinique

par rapport aux modèles épidémiologiques qui ne permettent pas d'isoler avec certitude ce qui revient à l'hyperglycémie de ce qui revient aux multiples autres covariables.

Face à ces incertitudes, les auteurs de l'étude UKPDS ont décidé de prolonger le suivi des patients de l'étude pendant encore 5 ans.

#### IV.1.3. Conséquences sur la consommation de soins du contrôle de la glycémie

Plusieurs études étrangères se sont intéressées à l'impact sur la consommation de soins des personnes diabétiques dont la glycémie est contrôlée (*tableau 24*).

**Tableau 24.** Lien entre contrôle de la glycémie et consommation de soins.

| Auteurs                 | Type d'étude  | Résultats   |
|-------------------------|---|---|
| Gilmer, 1997<br>(61)    | Consommation de soins de 3 017 diabétiques<br>Personnel d'une HMO   | Réduction de coûts pour un suivi de 3 ans,<br>liée à une réduction de 1 % de<br>l'hémoglobine glyquée<br>Diabète seul de 378 à 1 205 \$<br>Diabète et complications de 1 504 à<br>4 116 \$  |
| Testa, 1998<br>(66)     | Essai randomisé, 569 diabétiques de type 2,<br>comparant une thérapie hypoglycémique <i>versus</i><br>placebo et mesurant l'effet sur la qualité de vie,<br>la productivité et les consommations de soins<br>(suivi de 3 mois)  | Diminution des soins ambulatoires, baisse<br>des coûts de 11 \$ par mois par personne   |
| Wagner, 2001<br>(142)   | Suivi d'une cohorte de 1992 à 1997 dans une<br>HMO. Comparaison de la consommation de<br>soins de personnes ayant eu une baisse d'au<br>moins 1 % du taux d'hémoglobine glyquée à une<br>population dont la réduction est inférieure ou<br>accroissement                      | La consommation de soins augmente dans<br>l'année qui suit le contrôle glycémique.<br>Deux à 5 ans après le contrôle, la<br>consommation de ressources diminue alors<br>que la consommation de ressources de la<br>cohorte non contrôlée tend à augmenter |
| Eastman, 1997<br>(143)  | Application du modèle DCCT pour diabète de<br>type 2<br>Simulation de Monte-Carlo : évolution sur<br>12 ans des complications dans une cohorte de<br>10 000 diabétiques nouvellement diagnostiqués.<br>Effet du contrôle uniquement sur les<br>complications microvasculaires | Coût par QALY gagné de 16 002 \$ (1994)<br>en moyenne. Coût/efficacité de la prise en<br>charge intensive est d'autant plus fort que la<br>personne est jeune. Autres facteurs : ethnie<br>et taux de HbA1c   |
| Gray, 2000<br>(144)     | UKPDS, 3 867 diabétiques de type 2 dans 23<br>hôpitaux anglais  | 7 170 £ groupe conventionnel et 6 958 £<br>groupe traitement intensif (avec forte<br>réduction des complications mais coût du<br>traitement plus élevé)   |
| Steffens, 2000<br>(145) | Suivi d'une cohorte de 10 000 diabétiques d'une<br>HMO, en 1998. Test de l'HbA1c annuel   | Le taux de HbA1c moyen passe de 8,2 % à<br>7,8 %<br>La consommation de soins diminue<br>également, passant de 471 \$ à 415 \$ 9 mois<br>après le début du programme<br>Pas d'évaluation du coût du programme  |

**Tableau 24 (suite).** Lien entre contrôle de la glycémie et consommation de soins.

| Auteurs            | Type d'étude   | Résultats   |
|--------------------|--|---|
| Demers, 1997 (146) | Modèle simulant un suivi d'une cohorte de 3 555 à 3 639 diabétiques sur 15 ans. Ces personnes bénéficient d'un programme d'éducation et de recours aux soins adapté qui permet d'augmenter le contrôle glycémique (passage de 25 % à 80 % de la population ayant un contrôle glycémique) | Le contrôle glycémique réduit les complications et permet de bénéficier d'économie nette (coût du programme pris en compte) croissante. Ce n'est qu'au bout de la 3 <sup>e</sup> année que le retour sur investissement est positif |

Les études convergent pour dire que le contrôle de l'HbA1c réduit les consommations de soins (61,142,145), mais il n'est pas certain que le contrôle de la glycémie et l'abaissement du niveau de l'HbA1c soient à l'origine de la diminution des coûts. Pogach (147) évoquait, pour l'étude de Wagner, la possibilité de différence dans les traitements pharmacologiques entre les deux groupes (sans et avec diminution de l'HbA1c), des facteurs psychiatriques et l'absence d'adhésion de la population qui peuvent expliquer les différences dans les consommations observées. Dans l'étude de Steffens (145), il semblerait que ce soit plus le suivi médical par dosage régulier de l'HbA1c que son contrôle qui soit à l'origine de la diminution de la consommation de soins.

En France, pour la région Languedoc-Roussillon, une simulation de l'impact sur les coûts d'un suivi de la glycémie qui respecte au moins celui préconisé par l'ANAES a été réalisée par le cabinet Bacon & Woodrow en 2000 (46). Toutes choses égales par ailleurs, en 2000, le coût global de la prise en charge des diabétiques de la région, passerait de 288,73 millions d'euros sans suivi amélioré de la glycémie à 288,43 millions d'euros avec suivi amélioré de la glycémie. Il permettrait, en postulant une diminution des hospitalisations et des comorbidités associées au diabète, une économie sur les dépenses de santé de 350 000 euros en 2010 et 396 000 euros en 2020. La valeur actuelle des économies réalisées sur 21 ans est de 1,87 million d'euros.

Ce travail postule implicitement que le suivi du contrôle de la glycémie permet une régulation du taux d'HbA1c puisqu'il a des conséquences sur les complications. Le seul contrôle de la glycémie ne paraît pas avoir d'effets importants sur les dépenses de santé en France. A titre de comparaison, le même modèle indiquait une économie de 26,66 millions d'euros en 2010 et de 42,53 millions d'euros en 2020 en suivant les recommandations de l'ANAES sur le suivi des lipides (111).

#### **IV.2. Efficacité de la prévention primaire du diabète de type 2**

Quelques essais de prévention primaire ont été menés, certains sont encore en cours. Les premiers résultats publiés sont en faveur d'une prise en charge précoce des anomalies de la glycorégulation (intolérance au glucose et/ou hyperglycémie modérée à jeun).

#### IV.2.1. Essai réalisé en Chine

Initiée en 1986, l'étude de Da Qing (85) a porté sur 577 sujets intolérants au glucose. Quatre groupes randomisés ont été comparés : 1 groupe contrôle, 1 groupe régime, 1 groupe exercice physique, et 1 groupe régime + exercice physique. La randomisation portait sur les centres, pas sur les sujets. Les sujets ont été suivis pendant 6 ans tous les 2 ans. Les résultats ont montré une réduction significative de la progression vers le diabète dans chacun des trois groupes comparé à l'absence d'intervention (risque relatif après ajustement sur l'IMC et la glycémie à jeun de 31 % avec le régime seul, 46 % avec exercice physique et 42 % avec exercice physique et régime).

#### IV.2.2. Essais réalisés en Europe

L'étude *Diabetes Prevention Study* (DPS) en Finlande (87) est réalisée chez des sujets intolérants au glucose, obèses et âgés de plus de 40 ans et de moins de 65 ans. Au total, 523 sujets ont été inclus et randomisés en deux groupes : un groupe d'intervention soumis à un programme intensif comportant régime et exercice physique et un groupe contrôle (premier inclus 1993 dernier inclus 1998). Les premiers résultats publiés avec 2 ans de recul sont favorables (87) :

- réduction significative du poids (- 3,5 +/- 5,5 kg dans le groupe intervention et -0,8 +/- 4,4 kg dans le groupe contrôle) ;
- réduction de la glycémie à jeun (- 0,1 +/- 0,7 mmol/L dans le groupe d'intervention et + 0,2 +/- 0,8mmol/L dans le groupe contrôle) ;
- réduction significative de l'incidence de diabète : 6 % groupe intervention et 14 % groupe contrôle,
- après 4 ans, l'analyse suivant un modèle de Cox montre que l'incidence cumulée de diabète est réduite de 58 % dans le groupe intervention comparée au groupe contrôle.

#### IV.2.3. Essais réalisés en Amérique du Nord

L'étude DPP (148), débutée en juin 1996, compare deux groupes d'intervention (un groupe traité par metformine et un groupe traité par mesures hygiéno-diététiques) à un groupe contrôle. Les critères définis pour l'inclusion étaient : l'âge > 25 ans, une glycémie à jeun comprise entre 5,3 et 6,9 mmol/L ou une intolérance au glucose, un IMC > 24 kg/m<sup>2</sup> (148). Avec un recul de 2,8 ans, les résultats montrent qu'une réduction significative de l'incidence de diabète de type 2 est observée dans les groupes traités par metformine (réduction de 31 % IC 95 % 17-43 %) ou par régime et exercice physique (réduction de 58 % IC 95 % 48-66 %) par rapport au groupe contrôle (149).

L'étude STOP NIDDM (150), randomisée, comparative, évalue l'intérêt du contrôle de la glycémie postprandiale par traitement par Acarbose dans la prévention du diabète de type 2 chez des patients en surpoids ou obèses (IMC de 25 à 40), intolérants au glucose ou hyperglycémiques (glycémie à jeun  $\geq$  5,6 mmol/L et < 7,8 mmol/L). En dépit d'interruptions de traitements plus fréquentes dans le groupe de patients traités par Acarbose (31 % contre 19 % dans le groupe placebo), l'évolution vers le diabète a été significativement réduite (32 % contre 42 % dans le groupe placebo, risque relatif de 0,75 (IC 95 % 0,63-0,90) (150).

### IV.3. Efficacité indirecte liée à la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire associés

Les recommandations ANAES (4) sur le suivi du patient diabétique de type 2 ont largement insisté sur l'importance du dépistage et de la prise en charge des facteurs de risque associés. L'adoption d'une approche multifactorielle et, dans le futur, d'une approche basée sur le calcul du risque cardio-vasculaire global est préconisée.

Il semble alors logique d'attendre du dépistage une prise en charge plus précoce, plus agressive de ces facteurs de risque se traduisant par des bénéfices de morbi-mortalité à long terme.

Plusieurs essais d'interventions ont montré l'importance de ce type d'approche. La démonstration la plus claire aujourd'hui concerne l'hypertension artérielle et les résultats de l'étude ancillaire UKPDS de 1998 (151) dans laquelle 1 448 patients ont été randomisés en deux groupes ayant des objectifs tensionnels différents. La corrélation entre risque cardio-vasculaire et valeur tensionnelle a été confirmée (une augmentation de 10 mmHg a été associée à une augmentation de 15 % de survenue d'évènements cardio-vasculaires). Le critère combiné de complications liées au diabète a été réduit de manière significative de 24 %, les accidents vasculaires cérébraux diminués de 44 % et la mortalité de 32 %. Dans le cas des dyslipidémies, la démonstration est moins claire puisqu'elle s'appuie sur des essais de prévention secondaire menés en population générale et dans lesquels des analyses par sous-groupes de patients diabétiques ont été réalisées *a posteriori* (dans l'étude 4S (152) portant sur 202 diabétiques une réduction du risque de 55 % a été observée, supérieure à celle du groupe de non-diabétiques (32%) ; dans l'étude CARE (153) portant sur 586 diabétiques, la diminution était de 25 %, équivalente à celle des non-diabétiques).

L'essai européen ADDITION (137) comporte une approche multifactorielle et devrait confirmer les résultats de l'étude UKPDS avec en plus le traitement intensif des anomalies lipidiques. Il ne semble pas exister d'essai d'intervention comparant la prise en charge de patients diabétique à partir du risque cardio-vasculaire global par rapport à une approche définie suivant chacun des facteurs pris individuellement.

### IV.4. Efficacité économique du dépistage

#### IV.4.1. Définition de l'évaluation économique

Elle consiste à comparer les coûts d'une maladie au résultat d'une intervention (ici le dépistage). Trois types d'évaluation existent :

- **l'analyse coût/efficacité** : les effets sur la santé sont mesurés en termes physiques (décès évités, nombre d'années de vie gagnées, amélioration des paramètres biologiques) et comparés aux coûts. Les résultats dépendent des critères d'efficacité choisis ;
- **l'analyse coût/utilité** : conduit à mesurer l'effet sur la santé par différents indicateurs d'utilité ou de satisfaction. Un indicateur souvent utilisé est le QALY (*Quality Adjusted Life Years*), c'est-à-dire le nombre d'années de vie gagnées, ajusté par la qualité de la vie ;
- **l'analyse coût/bénéfices ou coût/avantages** : elle consiste à affecter une valeur aux effets appelés bénéfices ou avantages. Elle assimile le surplus social obtenu à un bénéfice net actualisé. La difficulté d'attribution d'une valeur monétaire au bénéfice conduit souvent les évaluateurs à mesurer le bénéfice uniquement par les coûts évités.

— *Remarques*

- Dans le cas du diabète, l'importance des dépenses de santé associées est à la fois liée à la forte prévalence de cette affection dans la population, et à l'importance des dépenses de santé engendrées par les complications micro et macrovasculaires, qui s'accompagnent également d'arrêts de travail et de décès prématurés (41).
- L'existence de pathologies associées rend difficile l'évaluation économique des conséquences strictes du diabète. Il n'est en effet pas justifié d'attribuer systématiquement la prise en charge de telle ou telle pathologie au diabète (154).
- La difficulté de mesure de l'intérêt économique d'un dépistage du diabète résulte du fait que ce dépistage précoce n'empêche pas la maladie d'apparaître. Il permet une prise en charge avancée qui devrait diminuer ou retarder l'apparition de certaines complications voire d'éviter des décès prématurés. Pour les mêmes raisons que les études cliniques, aucun essai randomisé n'a évalué les bénéfices d'un dépistage précoce sur le coût médical direct et indirect du traitement des diabétiques (155). Toutefois, en parvenant à estimer le risque pour un diabétique de développer une complication et à dater l'année de sa survenue (sans dépistage et avec un dépistage accompagné d'un suivi), il est possible de calculer les coûts évités par le dépistage.

Dans le cadre d'une politique de dépistage, le traitement intensif préconisé pour prévenir les complications entraînerait une augmentation des dépenses dans la population concernée. Ces coûts supplémentaires devraient alors être compensés par les économies attendues dans la prise en charge des complications. Quatre études ont effectué ce calcul : pour la population américaine, l'étude du CDC en 1998 (156) et celle de Lee en 2000 (157) pour les plus de 65 ans ; pour la population de Taïwan, celle de Chen en 2001 (158) ; et l'étude de Dana en 2000 (46) pour la population du Languedoc-Roussillon.

Ces études n'envisagent que le coût médical direct associé au diabète et à son dépistage (pas de prise en compte des arrêts de travail et de leurs conséquences sur la société en matière de perte de productivité ou de versement d'indemnités journalières).

#### IV.4.2. L'étude du CDC et ses prolongements

— *Méthodologie*

Réalisée en 1998, cette étude est la plus complète puisqu'elle évaluait les conséquences coût/efficacité (efficacité mesurée par le nombre d'années de vie gagnées et par le nombre de QALY gagnés) et coût/bénéfice (le bénéfice est évalué par les coûts évités) du dépistage du diabète de type 2. Elle était fondée sur les résultats scientifiques les plus récents au moment de sa réalisation (notamment l'étude UKPDS sur l'impact d'un suivi médical sur le taux d'HbA1c mais pas sur les conséquences en termes de réduction des complications qui se fondent sur DCCT). Il ne s'agissait pas d'un essai clinique randomisé mais d'une modélisation à partir d'une cohorte fictive qui procédait en deux temps :

- une population non diagnostiquée diabétique était sélectionnée sur un critère de dépistage opportuniste ou à partir de la pratique clinique ;
- une cohorte fictive de 10 000 individus diabétiques développait la maladie et ses complications.

Le modèle se basait sur des algorithmes de simulation dite semi-Markov Monte-Carlo.

— *Coût par cas dépisté et impact sur la qualité de vie*

Le coût par cas dépisté était d'autant plus élevé que les populations étaient jeunes, car il fallait dépister plus de personnes pour trouver un diabétique. Il variait de 524 \$ pour les plus de 65 ans à 5 933 \$ pour les 25-34 ans. Dans les populations d'origine africaine, ce coût variait de 460 \$ pour les populations de 65 ans ou plus à 5 864 \$ pour les populations de 25-34 ans.

Le dépistage précoce avait un impact modéré sur l'accroissement de la durée de vie. Par contre, il diminuait fortement le taux d'incidence des complications : de 26 % pour la pathologie rénale, de 35 % pour la cécité et de 22 % pour l'amputation.

Le nombre d'années de vie gagnées grâce au dépistage était donc plus faible (0,02 an par individu) que le gain de qualité de vie obtenu grâce au dépistage (valorisé à 0,08 année d'amélioration de la qualité de vie par individu). Ainsi, pour sauver une année de vie il fallait dépenser 236 449 \$, alors que pour améliorer la qualité de vie des individus dépistés d'une année (QALY), il fallait dépenser 56 649 \$.

Le dépistage non ciblé du diabète apparaissait très coûteux par rapport à d'autres programmes de dépistage. Il semblait plus coût/efficace de dépister des populations jeunes bénéficiant d'années de vie sauvées plus importantes. Ainsi, chez les 25-34 ans, le coût par année de vie sauvée diminuait à 35 768 \$, et le coût par QALY sauvé à 13 376 \$.

Un ciblage sur la population d'origine africaine améliorerait encore ce résultat avec un coût par année de vie sauvée de 2 219 \$ et de 822 \$ par QALY.

Parmi les études de sensibilité effectuées, l'accroissement de la prévalence de la population non diagnostiquée améliorerait le résultat. Cela militait en faveur d'un ciblage des populations vers celles ayant des taux de diabète non diagnostiqué les plus élevés. La mise en place d'un traitement basé seulement sur le régime et l'exercice améliorerait également le résultat coût/efficacité.

— *Discussion*

Lorsque la prise de décision concernant la mise en œuvre du dépistage s'appuie sur ce type de travaux, elle dépend du prix que la société est prête à payer par QALY ou année de vie gagnée. Ainsi Engelgau (159) soulignait qu'aux États-Unis, les interventions de dépistage ayant un coût par QALY inférieur à 20 000 \$ devaient être adoptées, celles de 20 000 \$ à 100 000 \$ devaient restreindre la population cible (ce qui est le cas pour le diabète) et celles supérieures à 100 000 \$ ne devaient pas être adoptées. En France, une telle règle de décision n'existe pas.

Cette partie de l'étude est comparable avec celle de Chen (158) qui, à partir d'une cohorte fictive de 30 000 individus à Taïwan et un dépistage de la population réalisé deux fois par an, mesurait un coût par année de vie sauvée à 26 750 \$ et à 17 833 \$ par QALY. La différence avec les résultats américains s'explique par des taux de réduction des complications supérieurs à ceux de l'étude américaine (réduction de l'incidence des complications rénales de 65 %, de la cécité de 30 %, et des amputations de 32 %) pour 2 dépistages par an. Les taux d'incidence des complications étaient également beaucoup plus faibles (*tableau 25*) ce qui réduisait fortement les coûts de traitement des individus dépistés. Chen s'est fondé sur les résultats de DCCT et de UKPDS en les ajustant à sa population et sur 30 ans de suivi.

**Tableau 25.** Comparaison de l'étude du CDC, 1998 (156) avec celle de Chen, 2001 (158).

|               | CDC, âge $\geq$ 25 ans | Chen, âge $\geq$ 30 ans |
|---------------|------------------------|-------------------------|
| <b>Cécité</b> |                        |                         |

|   |        |        |
|---|--------|--------|
| Incidence cumulative sans dépistage     | 9,1 %  | 4,37 % |
| Incidence cumulative avec dépistage     | 5,9 %  | 3,06 % |
| Pourcentage de réduction                | 35 %   | 30 %   |
| <b>Complications rénales</b>            |        |        |
| Incidence cumulative sans dépistage     | 3,5 %  | 0,54 % |
| Incidence cumulative avec dépistage     | 2,6 %  | 0,19 % |
| Pourcentage de réduction                | 26 %   | 65 %   |
| <b>Amputations</b>                      |        |        |
| Incidence cumulative sans dépistage     | 4,6 %  | 1,43 % |
| Incidence cumulative avec dépistage     | 3,6 %  | 0,97 % |
| Pourcentage de réduction                | 22 %   | 32 %   |
| <b>Complications cardio-vasculaires</b> |        |        |
| Incidence cumulative sans dépistage     | 42,2 % | NC     |
| Incidence cumulative avec dépistage     | 42,3 % | NC     |
| Pourcentage de réduction                | 0      |        |

Tableau élaboré par nos soins à partir des sources citées.

L'étude de Chen (158) ne retrouvait pas les meilleurs résultats pour les populations les plus jeunes comme le CDC. Pour un dépistage effectué 5 fois par an, le coût par année de vie sauvée était plus faible pour le groupe des 40-49 ans (coût par année de vie sauvée de 11 400 \$ et 7 600 \$ par QALY). Il était également plus faible dans le groupe des 50-59 ans que dans celui des 30-39 ans (11 842 \$ par année de vie et 8 881 \$ par QALY, contre 17 238 \$ et 9 193 \$ pour les 30-39 ans). Pour les populations plus âgées (au-delà de 60 ans), le coût par année de vie sauvée et QALY était, comme dans le CDC, le plus élevé.

#### — Coût/bénéfice

Les études coût/bénéfice associent une valeur monétaire aux bénéfices sanitaires. Devant la difficulté de donner une valeur au fait d'éviter des décès prématurés ou aux années de vie gagnées, le bénéfice sanitaire est le plus souvent mesuré par les coûts médicaux qu'il permet d'éviter. Il s'agit alors d'une analyse du coût d'une action comparé aux coûts évités (la mesure du bénéfice). Ce calcul a été effectué par le CDC en 1998 (156), par Lee en 2000 (157) et par l'étude actuarielle réalisée en Languedoc-Roussillon (160).

Le *tableau 26* résume les données pour ces 3 études.

**Tableau 26.** Comparaison des coûts évités grâce au dépistage.

| Étude                         | Tranches d'âge dépistées | Durée observée                    | Coût évités (+) ou surcoût (-) par diabétique liés au dépistage | Remarques  |
|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|---|--|
| CDC, 1998, USA<br>(156)       | 25-34                    | Jusqu'au décès,<br>maximum 95 ans | -1 275 \$   | Taux de réussite<br>100 % Pas de baisse<br>complications<br>macrovasculaires |
|                               | 35-44                    |                                   | +1 358 \$   |  |
|                               | 45-54                    |                                   | +3 280 \$   |  |
|                               | + 65                     |                                   | +4 587 \$   |  |
| Lee, 2000, Wisconsin<br>(157) | + 65                     | Jusqu'au décès                    | - 619 \$  | Réduction 30 %<br>complications<br>cardio-vasculaires et<br>30 % coût suivi  |
| Fromentin,<br>France<br>(160) | 2001<br>45-54            | 21 ans après dépistage            | -20 000 €   | Taux de réussite<br>50 %<br>Suivi conforme à<br>celui de l'ANAES             |

Pour le CDC, les coûts supplémentaires engendrés par le dépistage puis le suivi des populations diabétiques sur les 5 années étaient toujours supérieurs aux coûts évités liés au retardement et à la diminution des complications, sauf pour les populations jeunes.

Cependant, ce modèle ne prenait pas en compte les diminutions de coût liées à la réduction des complications macrovasculaires, ni des coûts indirects (arrêts de travail) ; il sous-estimait donc les coûts évités.

L'étude réalisée par Lee (157) a repris les conclusions de l'étude du CDC et s'est intéressée uniquement à la population de plus de 65 ans, en intégrant les résultats de l'étude UKPDS sur la réduction des complications cardio-vasculaires. L'objectif des auteurs était d'estimer les coûts et les économies d'un dépistage du diabète dans une population âgée du Wisconsin. La méthodologie d'approche de la population diabétique était différente de celle du CDC, puisque les individus de plus de 65 ans faisant partie de Medicare recevaient une brochure d'information, dans laquelle on leur recommandait de se présenter à une journée de dépistage s'ils présentaient un facteur de risque (y compris l'âge). Le test utilisé était également différent (glycémie sanguine aléatoire seuil = (120 mg/dl). Si le résultat était positif, la personne devait contacter un médecin, elle était éventuellement relancée par téléphone.

Le coût par cas dépisté apparaissait plus faible puisque 32 diabétiques étaient dépistés pour un coût de 3 200 \$, soit 100 \$ par diabétique dépisté (à comparer aux 524 \$ des plus de 65 ans pour l'étude du CDC). L'avantage de ce modèle est qu'il repose sur des données réelles pour le dépistage, même si le coût des autres étapes a été modélisé à partir des données du CDC. Contrairement à l'étude du CDC, il est supposé que le dépistage précoce des diabétiques permet de réduire le coût du traitement dans les 5 années qui suivent le début de la maladie et ce, en donnant un régime approprié aux diabétiques.

Ce modèle était fondé sur des hypothèses fortes puisqu'il supposait que la population diagnostiquée suivait des traitements intensifs permettant de réduire fortement le risque de complications cardio-vasculaires. Il supposait également un faible coût par cas dépisté et une réduction des dépenses médicales liée à une prise en charge précoce (33 % de réduction des dépenses médicales), ce qui diverge des autres études publiées révélant une augmentation des dépenses (pour la France voir l'étude actuarielle de Bacon & Woodrow (46)). Les données disponibles sur l'analyse française (160) ne comportent que peu de détails, mais elle utilisait les résultats en termes de diminution des complications de l'étude UKPDS et les appliquait aux données de consommations de soins françaises.

Même si les résultats français présentent un rapport coût/bénéfice plus élevé (qui reste faible : - 952 € par an en moyenne et par diabétique, et concentration de ces coûts évités 9 ans après le dépistage), ces modèles révèlent que la limite coût/bénéfice était très sensible aux hypothèses sur le suivi médical après le dépistage et sur la réduction du risque cardio-vasculaire.

#### IV.4.3. Bilan sur le bénéfice économique du dépistage

Ces études économiques ne permettent pas de conclure en faveur ou en défaveur d'une politique du dépistage du diabète, pour 5 raisons.

- L'absence de prise en compte de certains coûts : en restant du point de vue du financeur, les études n'incluent pas tous les coûts indirects liés à la maladie qui sont essentiellement les indemnités journalières versées mais aussi le manque à gagner en termes de cotisations versées à la Sécurité sociale ou d'impôts (161). Lorsqu'on étend la perspective à la société dans son ensemble, le coût lié aux pertes de productivité doit être pris en compte, ainsi que les baisses de niveaux de consommation liées à la maladie. Enfin les coûts intangibles qui concernent le renoncement à une carrière, le coût psychologique de la maladie et les difficultés dans le travail domestique ne sont pas intégrés, même lorsque les QALY sont évoqués.
- La sensibilité des résultats aux critères d'efficacité retenus (résultats différents lorsqu'on raisonne en termes de QALY gagnés ou de coûts évités), et aux classes d'âge retenues pour le dépistage.
- Les coûts évités issus des études sont proches des coûts du dépistage et ne permettent pas de conclure sur un gain économique net associé au dépistage.
- Le dépistage n'était réalisé qu'une fois et n'était pas renouvelé, un modèle par vagues successives aurait été plus réaliste mais diminuait le bénéfice (on dépiste de moins en moins d'individus).
- Il est extrêmement difficile d'extrapoler les résultats obtenus par un pays à un autre en matière de dépistage. En effet, les résultats dépendent fortement de l'adhésion des populations et donc d'aspects culturels.

Brown (59) a montré qu'il existait un surcoût de consommation de soins important dans l'année suivant le diagnostic du diabète. On peut s'attendre en cas de mise en place d'un dépistage à un effet du même type en France : le dépistage engendre une augmentation brutale du coût de prise en charge des nouveaux diabétiques dépistés (46).

Le risque de non-participation au dépistage par de nombreux individus, lié à des réticences psychologiques (étiquetage diabétique) ou économiques (risque de payer une surprime d'assurance dans le cas d'un achat immobilier par exemple), est un

facteur à prendre en compte. La population dépistée peut aussi être celle qui est la plus compliant pour le suivi. Dans ce cas, le bénéfice n'est pas lié au dépistage lui-même, mais au comportement de la population qui a été dépistée et qui, du fait qu'elle prête une attention particulière à sa santé, est plus à même de respecter les recommandations médicales (159). Enfin, Engelgau rappelle que la population dépistée a plus de chance d'être celle ayant la phase asymptomatique la plus longue ou la progression de la maladie la plus lente (159).

Une fois le diagnostic porté, la compliance des individus au régime et à l'exercice physique (161) ou au traitement médical n'est pas acquise, et la difficulté du contrôle glycémique sur le long terme est soulignée (162). Le HCSP (1) et l'ANAES recommandent un programme d'éducation à la santé (hygiène de vie concernant le comportement alimentaire et l'activité sportive). Néanmoins, ces différents conseils sont peu suivis quand la pathologie n'est pas encore déclarée et que les complications ne sont pas apparues car ils sont fréquemment perçus comme diminuant la qualité de vie.

Par ailleurs, les pratiques inappropriées des médecins en matière de suivi, difficiles à modifier, contribueraient à augmenter le coût du suivi et conduiraient à diminuer le bénéfice (163, 164). Les études analysées ne tiennent pas compte de ces dimensions. On ne peut exclure que ces aspects, difficilement mesurables, aient néanmoins un effet de diminution du bénéfice attendu du dépistage.

**En l'absence de données comparatives directes, l'efficacité du dépistage du diabète ne peut être appréciée que de manière indirecte au travers de trois principaux effets.**

**1- Chez le diabétique de type 2, l'efficacité du bon contrôle glycémique a été clairement démontrée sur la prévention des complications spécifiques microvasculaires de la maladie. Le maintien après 4 ans du bénéfice acquis, malgré la progression de la maladie et l'exposition à des niveaux plus élevés d'hyperglycémie, démontré chez le diabétique de type 1 et considéré comme pouvant s'appliquer au diabète de type 2, est un argument fort en faveur d'une prise en charge précoce de la maladie. La question de l'action éventuelle d'un traitement efficace, administré précocement, sur l'infléchissement de la maladie reste toujours posée.**

**2- Les résultats positifs des essais de prévention primaire portant sur des populations d'intolérants au glucose vont dans ce sens et confortent l'intérêt du repérage des anomalies de la glycorégulation associé au dépistage des sujets diabétiques.**

**3- L'efficacité du contrôle glycémique est moins clair sur la prévention des événements cardio-vasculaires et la réduction de la mortalité liée au diabète. Toutefois, les effets indirects favorables liés à la prise en charge adaptée au diabète des facteurs de risque cardio-vasculaire associés et obtenus grâce au dépistage du diabète doivent être pris en compte.**

**Au total, d'un point de vue clinique, l'efficacité des traitements justifie la prise en charge précoce et le dépistage du diabète de type 2. En revanche, les études économiques, de par leurs limites (absence de prise en compte de la totalité des coûts, absence de renouvellement du dépistage, forte sensibilité aux hypothèses retenues), la difficulté de transposer les résultats à la France, et le caractère proche des coûts du dépistage et des coûts évités, ne permettent pas de conclure en faveur ou en défaveur d'une politique de dépistage.**

## V. EXISTENCE DE TESTS ET MÉTHODES ADAPTÉS AU DÉPISTAGE

### V.1. Tests disponibles

Différentes méthodes d'évaluation de la glycorégulation ou de mesures de la glycémie sont disponibles pour le dépistage, le diagnostic et la surveillance des patients diabétiques.

La glycémie à jeun est l'index validé du diagnostic, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est l'index de la surveillance du contrôle glycémique du diabète.

Les différents tests ont été revus et évalués dans une perspective de dépistage (c'est-à-dire en prenant en compte les considérations pratiques de recours et d'utilisation de ces tests, leurs contraintes et leur acceptabilité par les patients).

Les résultats des études d'évaluation de la performance diagnostique des tests doivent être interprétés de manière prudente et en particulier discutés par rapport au test de référence utilisé. En effet, le test d'HGPO a été employé dans la plupart de ces études alors que ce test n'est plus recommandé aujourd'hui de manière systématique pour le diagnostic. L'absence de données correspondant aux nouveaux critères et le manque de recul depuis ce changement représentent des limites importantes pour l'évaluation des tests. Deux études (165,166) présentent un intérêt particulier dans la mesure où elles ont utilisé comme référence le critère de présence (étude transversale d'Engelgau (165)) ou de survenue de complications microvasculaires (étude transversale et longitudinale de McCance (166)). Ces résultats offrant un intérêt particulier sont présentés de manière distincte.

#### V.1.1. Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)

##### — Description du test

Un apport alimentaire normoglycémique d'au moins 200 g d'hydrate de carbone dans les 3 jours qui précèdent le test doit être respecté. Les traitements interférant sur la glycémie doivent si possible être arrêtés : corticoïdes, œstrogènes, diurétiques, inhibiteurs calciques, bêta-bloquants, aspirine, IMAO, quinine, dysopyramide, perhexiline. Le test doit être précédé par un jeûne de 8 à 14 heures.

L'épreuve doit être effectuée le matin, le sujet étant à jeun depuis la veille.

La quantité de glucose à ingérer (75 g pour un adulte) doit être diluée dans 250 à 300 ml d'eau et doit être bue en 5 à 10 minutes.

Pendant l'épreuve le patient doit être maintenu au repos strict, allongé si possible, il ne doit ni fumer, ni s'alimenter.

Les prélèvements sanguins sont réalisés à T0, T30, T60, T90, T120 minutes. C'est la valeur à 2 heures qui est prise en compte pour le test. Dans le cas où le dosage n'est pas effectué sur-le-champ, le recueil doit se faire dans des tubes contenant du fluorure de sodium (6 mg/L, sang total) et centrifugé immédiatement, le plasma doit être ensuite conservé dans de la glace jusqu'à ce que la mesure soit réalisée. En pratique, seuls les prélèvements à T0 et T120 sont réalisés.

Valeurs normales et anormales (les valeurs sont définies pour des mesures sur sang veineux plasmatique) :

- normales : < 1,40 g/L (7,8 mmol/L)

- anormales :  $\geq$  1,40 g/L ( $\geq$  7,8 mmol/L)

- Diabète de type 2 :  $\geq$  2,0 g/L ( $\geq$  11,1 mmol/L)

- Intolérance au glucose (IGT) : 1,40-2,0 g/L (7,8-11,1 mmol/L)

— *Reproductibilité*

Le test d'HGPO est un test faiblement reproductible (169,170). C'est la raison pour laquelle lorsque ce test est utilisé pour le diagnostic, un deuxième test est nécessaire pour confirmer le diagnostic de diabète.

L'analyse des composantes de la variance intra-individuelle montre que la source de variation la plus importante est liée aux variations biologiques, de loin par rapport aux variations liées à la technique (170). L'étude plus récente de Mooy (171), portant sur un sous-échantillon de 555 sujets de l'étude Hoorn, confirme ces résultats et montre aussi une variabilité plus élevée de la glycémie à 2 heures par rapport à la glycémie à jeun. Deux tests d'HGPO avaient été réalisés à 2 et 6 semaines d'intervalle. Les coefficients de variations (CV) ont été de 16,6 % (CV biologique) et 16,7 % (CV biologique + CV technique) pour la glycémie à 2 heures ; 6,3 % (CV biologique) et 6,4 % (CV biologique + CV technique) pour la glycémie initiale à jeun. Des valeurs plutôt plus basses ont également été observées lors du deuxième test. La différence (test 1 moins test 2) a en effet été de 0,12 (IC 95 % 0,01-0,23) (171). Plusieurs interprétations sont possibles : effet de régression vers la moyenne, respect des conditions de test lors de la deuxième épreuve, suivi de régime entre les deux épreuves, moindre stress lors du deuxième test. Dans cette même étude, le taux global de concordance des deux épreuves était de 91 % pour un résultat normal, 48 % pour un cas d'intolérance au glucose et 78 % pour un diabète.

Des résultats similaires ont été observés dans l'étude de Ko de 1998 (172) menée sur 212 Chinois. Le taux global de reproductibilité a été de 65,6 % (95 % chez les sujets normaux, 44 % chez les intolérants au glucose et 59 % chez les diabétiques).

Les principaux facteurs de modifications identifiés comme à l'origine des fluctuations sont le régime alimentaire (anormal quand déficit en hydrates de carbone : moins de 150 g/j), l'alcool, le stress, l'activité physique (anormal si absence), la prise de médicaments (glucocorticoïdes).

— *Efficacité diagnostique*

Le test a longtemps constitué le test de référence des études épidémiologiques et le test de confirmation du diagnostic, peu de données existent concernant la performance du test.

Seules 2 études, ayant utilisé comme référence la survenue de rétinopathie, peuvent être prises en compte pour évaluer la sensibilité et spécificité du test d'HGPO (165,166). Les résultats montrent qu'au seuil de 11,1mmol/L la sensibilité varie de 51 % (165) à 87,5 % (166) et la spécificité de 75,8 % (166) à 89 % (165).

Ces résultats plutôt satisfaisants doivent être relativisés dans la mesure où ils ne reposent que sur une seule mesure et que la reproductibilité du test d'HGPO est mauvaise.

— *Considérations pratiques*

Le test d'HGPO est un test non physiologique, lourd, contraignant pour le patient et mal accepté. Il est long et nécessite des ressources importantes en personnel.

Lorsque le test était recommandé pour le diagnostic, il n'était pratiqué et proposé par les médecins que dans un faible nombre de cas. Il était souvent refusé par les patients. Dans les études de dépistage où le test devait être réalisé pour confirmer le diagnostic, le taux de refus était important.

L'hyperglycémie provoquée par voie orale présente cependant un intérêt théorique pour le dépistage de sujets sans anomalies de la glycémie à jeun, à risque cardiovasculaire. Il est d'ailleurs préconisé dans les recommandations australiennes (173), lorsque la glycémie est supérieure ou égale à 0,99 g/L (5,5 mmol/L) et inférieure à 1,26 g/L (7,0 mmol/L).

**Le test d'HGPO est un test trop contraignant pour être adapté à un dépistage.**

V.1.2. Glycémie à jeun sur plasma veineux

— *Description du test*

Le prélèvement doit être effectué après un jeûne calorique de 8 heures au minimum.

Le sang veineux est recueilli le plus souvent sur anticoagulant (héparine de lithium, plus rarement oxalate). L'addition d'un antiglycolytique (fluorure de sodium ou iodoacétate) est nécessaire en cas d'analyse différée car la glycolyse induite par les éléments figurés du sang peut diminuer, *in vitro*, le glucose sanguin d'environ 10 % par heure de conservation. Une conservation dans la glace, après centrifugation, est aussi nécessaire pour préserver de ce déclin. Ces conditions de recueil et de conservation sont essentielles, leur non-respect augmente la variabilité des mesures.

Les valeurs plasmatiques veineuses sont supérieures de 15 % à celles du sang total (facteur de conversion recommandé par l'OMS).

Les glycémies sur sang veineux sont de 7 % plus faibles que celles sur sang artériel.

Le dosage de la glycémie de sang veineux plasmatique, indépendant de l'hématocrite, constitue la référence.

— *Méthode de mesure*

Les méthodes non spécifiques sont peu utilisées :

- méthodes réductimétriques vis-à-vis des métaux lourds Somogyi-Nelson, Folin-Wu, Benedict, ferri-cyanide (Hagedorn-Jensen) ;
- méthodes furfuraliques à l'ortho-toluidine.

Les méthodes enzymatiques sont les plus courantes.

Les enzymes utilisés sont la glucose oxydase, l'hexokinase ou la glucose deshydrogénase. L'hexokinase conduit à des valeurs légèrement plus élevées que la glucose oxydase. Cette dernière représente la méthode de référence.

— *Reproductibilité*

- Variabilité intra-individuelle

La variabilité liée à la technique est faible. Les coefficients de variation des analyses réalisées au laboratoire à partir de méthodes enzymatiques sont inférieurs à 2,5 % (167).

La variabilité biologique n'est cependant pas négligeable et justifie la pratique d'un deuxième test pour confirmer le diagnostic. Le CV est cependant plus faible que pour la glycémie à 2 heures (cf. résultats de l'étude de Mooy (171) page 79). Plusieurs facteurs à l'origine de la variabilité des mesures ont été identifiés :

- les variations diurnes : dans l'étude américaine NHANES III (1988-1994) (175) les sujets étaient randomisés en deux groupes, dans un groupe le test était réalisé le matin et dans l'autre l'après-midi. Des valeurs significativement plus élevées ont été observées le matin (moyenne de 0,97 g/L (5,41 mmol/L) par rapport à l'après-midi (moyenne de 0,92 g/L (5,12 mmol/L). Cette différence n'est pas négligeable. La prévalence de cas détectés le matin est le double de celle de l'après-midi. Il faut prendre un seuil à 1,14 g/L (6,3 mmol/L) l'après-midi pour obtenir la même prévalence que le matin avec 1,26 g/L (7 mmol/L) ;
- les variations liées au non-respect du jeûne : un strict respect des conditions de jeûne doit être garanti. Les fluctuations des mesures sont en grande partie liées au non-respect de ces conditions ;
- les variations liées à l'exercice physique, au stress, à la consommation d'alcool, aux interférences médicamenteuses, à l'alimentation (comme pour le test d'HGPO).
  - Variabilité inter-individuelle

Des variations suivant l'âge, le sexe, l'origine ethnique ont été mises en évidence.

Ces facteurs peuvent avoir influencé les résultats des études de performance du test. Ainsi, des valeurs de sensibilité plutôt plus élevées ont été rapportées lorsque les populations étaient sélectionnées à risque élevé ou à forte prévalence (*tableau 27*).

#### — *Efficacité diagnostique*

L'hétérogénéité des études et en particulier des populations d'études peut expliquer en partie les différents résultats.

Au seuil de 1,40 g/L (7,8 mmol/L), ancien seuil diagnostique, la sensibilité du test ne dépasse pas 52 % (21-52 %). Au nouveau seuil diagnostique de 1,26 g/L (7,0 mmol/L) la sensibilité est améliorée mais reste modeste. Les valeurs fluctuent entre 39 % et 78 % (en dehors de la revue de Finch portant sur 13 études dans laquelle les valeurs extrêmes sont de 25 % et 91 %). Les valeurs les plus fréquentes sont situées entre 50 et 60 %. Le seuil optimal varie suivant les études entre 0,95 g/L (5,3 mmol/L) et 1,29 g/L (7,2 mmol/L).

Ces résultats plutôt médiocres doivent être interprétés avec prudence puisque la référence du diagnostic était basée sur le test HGPO.

Les résultats des 2 études ayant analysé le critère de présence ou de survenue de rétinopathie sont plus favorables. Suivant Engelgau (165), au seuil de 6,9 mmol/L et de 7,8 mmol/L la sensibilité est de 57 % et 49 % respectivement, la spécificité de 88 % et 91 % respectivement. Dans l'étude de McCance (166), au seuil de 6,8 mmol/L la sensibilité est de 81,2 % et la spécificité de 77,1 %. Le seuil optimal est à 7,2 mmol/L (sensibilité de 81,3 % et spécificité de 80,4 %).

**La performance du test de la glycémie à jeun sur plasma veineux, appréciée à partir des complications microvasculaires, est bonne, satisfaisante pour un test de dépistage.**

**Le prélèvement et l'analyse au laboratoire garantissent le respect des conditions de réalisation du test.**

**Le test de la glycémie à jeun sur plasma veineux est en outre un test simple, fiable, relativement bien accepté par les patients, malgré la contrainte du jeûne qui n'est pas toujours respectée et principale source des fluctuations. Ces caractéristiques en font un test adapté au dépistage opportuniste.**

**Tableau 27.** Études de la valeur diagnostique de la glycémie à jeun sur plasma veineux.

| Étude/auteurs                  | Année   | Méthode   | Population  | Référence | Résultats  |   |   |
|--------------------------------|---------|---|---|-----------|--|---|---|
| DECODE, 1999<br>(176)          |         | 20 études transversales<br>17 en population générale<br>3 en milieu professionnel | Européenne<br>H : 18 918<br>F : 10 190<br>Age moyen 53,7 ans                                    | HGPO      | Seuil (mmol)<br>optima l = 6,2<br>7<br>7,8         | Sens.<br>69,6 %<br>49,0 %<br>29,8 %         | Spécif.<br>90,0 %<br>98,2 %<br>99,7 %           |
| Finch, 1990 (177)              |         | 13 études transversales   | Polynésienne<br>Effectif variant de 202-1718<br>Age > 20 ans                                    | HGPO      | Seuil (mmol)<br>7<br>7,8                           | Sens.<br>25-9 1%<br>22-91 %                 | Spécif.<br>95,7-99,7 %<br>94,5-99,8 %           |
| Mannucci, 1999 (178)           | 1996-98 | Transversale  | Italienne<br>Sélectionnée (obèses)<br>Total 528 (H : 83 F : 445)                                | HGPO      | Seuil (mmol/l)<br>optimal = 6,1<br>7               | Sens.<br>89,6 %<br>56,7 %                   | Spécif.<br>90 %<br>100 %                        |
| Chang, 1998 (179)              | 1988-96 | Transversale  | Chinoise taïwanaise<br>Population générale<br>5 303 (H : 2 974 F : 2 329)<br>≥ 20 ans           | HGPO      | Seuil (mmol/l)<br>6,0<br>6,25<br>6,6<br>7          | Sens.<br>67,8 %<br>57,6 %<br>49,5 %<br>40 % | Spécif.<br>93,3 %<br>96,1 %<br>98,2 %<br>99 %   |
| Lee, 1997 (180)                | 1989-92 | Rétrospective   | Singapourienne<br>Population sélectionnée (hôpital)<br>Total 865 (H : 502 F : 363)<br>18-67 ans | HGPO      | Seuil (mmol/l)<br>optimal = 5,7<br>6,0<br>7<br>7,8 | Sens.<br>80 %<br>68,7 %<br>56,4 %<br>40,9 % | Spécif.<br>90,9 %<br>93,5 %<br>98,3 %<br>98,8 % |
| Rodriguez-Moran, 2001<br>(181) | 1996-97 | Transversale  | Mexicaine<br>Population générale<br>Total 712 (H : 285 F : 427)<br>> 30 ans                     | HGPO      | Seuil (mmol/l)<br>optimal = 6,1<br>7,0             | Sens.<br>98,5 %<br>60 %                     | Spécif.<br>92,5 %<br>94,3 %                     |
| Hwu, 2001 (182)                | 1994-95 | Transversale  | Chinoise taïwanaise<br>Population sélectionnée à risque<br>245 (H : 171 F : 74)                 | HGPO      | Seuil (mmol/l)<br>optimal = 5,8<br>7,0             | Sens.<br>80,6 %<br>42,6 %                   | Spécif.<br>85,6 %<br>98,3 %                     |

**Tableau 27 (suite).** Études de la valeur diagnostique de la glycémie à jeun sur plasma veineux.

| Étude/auteurs        | Année                 | Méthode   | Population  | Référence    | Résultats   |        |         |      |       |
|----------------------|-----------------------|---|---|--------------|---|--------|---------|------|-------|
|                      |                       |   |   |              | Seuil (mmol/l)  | Sens   | Spécif. |      |       |
| Engelgau, 1997 (165) | 1991-94               | Transversale  | Égyptienne<br>Population générale<br>1 018 ≥ 20 ans   | Rétinopathie | Seuil (mmol/l)  | Sens   | Spécif. |      |       |
|                      |                       |   |   |              | 6,9   | 57 %   | 88 %    |      |       |
|                      |                       |   |   |              | 7,8   | 49 %   | 91 %    |      |       |
| Ko, 1998 (183)       |                       | Transversale  | Chinoise<br>Population sélectionnée<br>à haut risque<br>2 877 (H : 565 F : 2 312)<br>âge moyen 36 ans | HGPO         | Seuil optimal : 5,8 mmol/l<br>Sens. 85 % spécif. 84 % |        |         |      |       |
| Wiener, 1998 (184)   |                       | Transversale<br>Prélèvement capillaire                | Anglaise<br>Population sélectionnée à risque<br>401 (208 hommes ; 193 femmes)<br>> 13 ans             | HGPO         | Seuil (mmol/l)  | Sens.  | Spécif. |      |       |
|                      |                       |   |   |              | 6,0 (6,1)   | 90 %   | 66 %    |      |       |
|                      |                       |   |   |              | 6,9 (7,0)   | 78 %   | 88 %    |      |       |
|                      |                       |   |   |              | 7,9 (7,8)   | 52 %   | 96 %    |      |       |
|                      |                       |   |   |              | ( ) valeur plasmatique correspondante                 |        |         |      |       |
| Davies, 1993 (185).  |                       | Transversale<br><i>Isle of Ely study</i>              | Anglaise<br>Population générale<br>442  | HGPO         | Seuil (mmol/l)  | Sens.  | Spécif. |      |       |
|                      |                       |   |   |              | 5,5   | 96 %   | 28 %    |      |       |
|                      |                       |   |   |              | 6,0   | 65 %   | 64 %    |      |       |
|                      |                       |   |   |              | 6,5   | 61 %   | 88 %    |      |       |
|                      |                       |   |   |              | 7,0   | 39 %   | 97 %    |      |       |
| Larsson, 1995 (125)  | 1986-87<br>et 1991-91 | Transversale (2 enquêtes de<br>dépistage par mailing) | Suédoise<br>Femmes 1 896<br>Âge 55-57 ans   | HGPO         | Seuil (mmol/l)  | Sens.  | Spécif. |      |       |
|                      |                       |   |   |              | optimal = 5,3   | 77,4 % | 77 %    |      |       |
|                      |                       |   |   |              | 6,0   | 53,5 % | 97,1 %  |      |       |
|                      |                       |   |   |              | 6,7   | 36,6 % | 99,5 %  |      |       |
| Modan, 1994 (186)    |                       | Transversale  | Israélienne (2 316)<br>US (2 035)<br>Population générale<br>40-69 ans                                 | HGPO         | Seuil (mmol/l)  | Sens.  | Spécif. |      |       |
|                      |                       |   |   |              |   | I      | US      | I    | US    |
|                      |                       |   |   |              | 5,5   | 95 %   | 83 %    | 45 % | 76 %  |
|                      |                       |   |   |              | 6,1   | 81 %   | 65 %    | 84 % | 93 %  |
|                      |                       |   |   |              | 7,2   | 49 %   | 42 %    | 99%  | 100 % |

**Tableau 27 (suite).** Études de la valeur diagnostique de la glycémie à jeun sur plasma veineux.

| Étude/auteurs            | Année     | Méthode   | Population   | Référence       | Résultats   |        |             |       |       |
|--------------------------|-----------|---|--|-----------------|---|--------|-------------|-------|-------|
| Clements, 1994 (187)     | 1985      | Transversale<br><i>Wadena City Study</i>                            | US (caucasienne)<br>Population générale<br>389 + 63 diabétiques connus<br>≥ 20 ans | Diabètes connus | Seuil (mmol/l)  | Sens.  | Spécif.     |       |       |
|                          |           |   |  |                 | optimal = 6,4   | 95,2 % | 97,4 %      |       |       |
|                          |           |   |  |                 | 6,0   | 53,5 % | 97,1 %      |       |       |
|                          |           |   |  |                 | 7,2   | 74,6 % | 100 %       |       |       |
| Cockram, 1992 (188)      |           | Transversale  | Chinoise<br>Population sélectionnée<br>Total 680 (H : 252 F : 428)<br>14-92 ans    | HGPO            | Seuil (mmol/l)  | Sens.  | Spécif.     |       |       |
|                          |           |   |  |                 | optimal = 5,6   | 86 %   | 87 %        |       |       |
|                          |           |   |  |                 | 7,0   | 57 %   | 98,5 %      |       |       |
|                          |           |   |  |                 | 7,8   | 40 %   | 99 %        |       |       |
| Blunt, 1991 (189)        | 1984-1987 | Transversale (analyse des survivants de la cohorte Rancho Bernardo) | US caucasienne<br>Total 1 851 (H : 801 F : 1 050)<br>Âge 50-79 ans                 | HGPO            | Sensibilité   |        | Spécificité |       |       |
|                          |           |   |  |                 | Âge   | 50/64  | 65/79       | 50/64 | 65/79 |
|                          |           |   |  |                 | Seuil (mmol/)   |        |             |       |       |
|                          |           |   |  |                 | 6,1   | 88 %   | 60 %        | 87 %  | 80 %  |
|                          |           |   |  |                 | 7,8   | 31 %   | 21 %        | 99 %  | 100 % |
|                          |           |   |  |                 | pas d'augmentation de la glycémie à jeun avec l'âge, augmentation de la glycémie à 2 heures avec l'âge (6,6 à 50-64 ans et 8,2 à 65-79) |        |             |       |       |
| D'Alessandro, 1990 (190) | 1981-1987 | Transversale<br>(1 <sup>er</sup> échantillon)                       | Française<br>Population sélectionnée (centre de dépistage)<br>300 (H 44 %)         | HGPO            | Seuil (mmol/l)  | Sens.  | Spécif.     |       |       |
|                          |           |   |  |                 | optimal = 7,2   | 64,7 % | 97,5 %      |       |       |
|                          |           |   |  |                 | 6,1   | 76,5 % | 77,4 %      |       |       |
|                          |           |   |  |                 | 6,8   | 70,6 % | 91,5 %      |       |       |

### V.1.3. Glycémie capillaire au hasard

#### — *Description du test et méthode de mesure*

Le prélèvement s'effectue par microponction au bout du doigt, le plus souvent quel que soit le délai par rapport à la dernière prise alimentaire. La mesure de la glycémie est réalisée de manière extemporanée par des glucomètres à bandelettes.

Les valeurs capillaires sont supérieures aux valeurs veineuses et inférieures mais proches des valeurs artérielles (cf. tableau 1). Les mesures sont aussi sensibles à l'hématocrite, à la viscosité du sang, et dépendent des solutions de calibrage (les glucomètres sont calibrés en tenant compte des valeurs moyennes de l'hématocrite).

La simplicité du prélèvement et de la mesure lui permet d'être utilisé en ambulatoire, en dehors du laboratoire, et en fait le mode de surveillance habituel de la glycémie des patients diabétiques.

La fiabilité du test a essentiellement été étudiée chez le diabétique et dans un contexte de suivi, il a été peu étudié en population générale, dans un contexte de dépistage.

#### — *Efficacité diagnostique*

Sur les 7 études prises en compte, 4 ont été réalisées en population générale dont 2 dans les populations à prévalence élevée (Qiao (191), Papoz (192)) et 2 en population sélectionnée (Puavilai (193), Andersson (194)) (tableau 28).

Les mesures ont toutes été effectuées en ambulatoire, en utilisant des glucomètres et des lectures par réflectométrie. Seule l'étude de Simmons comportait un dosage effectué au laboratoire (195).

La difficulté rencontrée pouvant affecter les résultats était le refus fréquent du test HGPO pour les sujets ayant eu un test négatif. Dans le cas de l'étude de Papoz (192) et de Simmons (195), le test d'HGPO a été pratiqué sur un échantillon de négatifs. Dans l'étude de Bourn (197) seuls 44 % des négatifs ont accepté le test d'HGPO (pour 87 % des positifs). Pour contourner cette difficulté (sous-estimation des faux négatifs par non-évaluation des négatifs), dans l'étude d'Andersson (194), un suivi de 3 ans a été réalisé et la référence correspondait aux cas de diabète observés au cours de cette période et lors du nouveau dépistage après 3 ans.

Les résultats sont assez favorables, proches de ceux de la glycémie à jeun, mais restent très variables, dépendant des populations étudiées et des seuils pris en compte. La sensibilité varie de 43 % (étude de Papoz en Nouvelle-Calédonie, seuil de 6 mmol/L pour un test à jeun et 7,8 mmol/L pour un test non à jeun (192)) à 83 % (étude de Puavilai, seuil de 6,0 mmol/L (193)). Des différences sont également mises en évidence suivant l'âge et la durée du jeûne chez Engalgau (196) ou encore suivant le sexe chez Qiao (191).

Comme pour la glycémie à jeun, ces résultats n'ont qu'une portée limitée pour apprécier la réelle valeur diagnostique du test puisque le test de référence était l'HGPO. Par rapport à la glycémie à jeun, la référence par le test d'HGPO peut favoriser la glycémie réalisée au hasard (la glycémie postprandiale se rapproche de la glycémie à 2 heures).

**La valeur diagnostique du test de la glycémie capillaire au hasard est proche de celle de la glycémie à jeun. Les données de la littérature sont encore insuffisantes pour déterminer le seuil optimal de positivité pour le dépistage.**

**Le test de glycémie capillaire au hasard est simple et bien accepté par les patients, puisqu'il ne nécessite pas de déplacement au laboratoire ni de conditions de jeûne. Ces caractéristiques en font un test adapté pour un dépistage communautaire ou pour la médecine du travail, où il peut être utilisé comme alternative à la glycémie veineuse.**

**Tableau 28.** Études d'évaluation de l'efficacité diagnostique de la glycémie capillaire au hasard.

| Auteurs              | Année   | Méthode  | Population   | Référence   | Résultats   |
|----------------------|---------|--|--|---|---|
| Qiao, 1995 (191)     | 1990-91 | Transversale<br>Glucomètre (réflectométrie)                    | Finlandaise<br>Population générale, prévalence de diabète élevée (8,5 %)<br>745 (1 008 éligibles)<br>H : 456 F : 552<br>Âge > 55 ans | HGPO (OMS 1985)   | Seuil optimal 6,2 mmol/L :<br>Sensibilité 63 % (H 79 % / F 40 %)<br>Spécificité 92 %  |
| Puavilai, 2001 (193) | 1996-97 | Transversale<br>Glucomètre (réflectométrie)                    | Thaïlandaise<br>Population sélectionnée avec facteurs de risque<br>H : 164 F : 684<br>Âge : 16-76 ans                                | HGPO et glycémie à jeun (ADA 1997)  | Seuil de 7 mmol/L<br>Sensibilité 83 %<br>Spécificité 56 %   |
| Engelgau, 1995 (196) | 1992-93 | Transversale<br>Glucomètre (mesure par réflectométrie)         | Egyptienne<br>Population générale<br>828 (H 40 %)<br>≥ 20 ans  | HGPO et glycémie à jeun (OMS 1985)  | Seuil optimal différent suivant l'âge (∨ avec l'âge) et suivant le délai par rapport à la prise alimentaire (↔ quand le délai ∨)                                    |
| Simmons, 1994 (195)  | 1994    | Transversale<br><i>Coventry study</i><br>Dosage en laboratoire | Population générale<br>7 000<br>3 425 Européens<br>3 469 Asiatiques<br>Âge > 18 ans  | HGPO (OMS 85)<br>(réalisée sur un échantillon de 10 % des négatifs)         | Au seuil de 7 mmol/L<br>Dans la population européenne<br>Sensibilité 52 % (IC 95 % 44 %-60 %)<br>Dans la population asiatique<br>Sensibilité 68 % (IC 95 % 61-76 %) |
| Bourn, 1992 (197)    | 1989-90 | Transversale<br>Glucomètre (réflectométrie)                    | Australienne<br>Population générale<br>1 184 (contactés), 286 (2 tests glycémie et HGPO)<br>Âge : 39-79 ans                          | HGPO (OMS 1985)<br>(réalisée chez 87,5 % des positifs et 44 % des négatifs) | Au seuil de 7,8 mmol/L, chez les 40-69 ans<br>Sensibilité 45 % (IC 95 % 16 %-75 %)<br>Spécificité 87% (IC 85 % 82 %-95 %)   |

**Tableau 28 (suite)** . Études d'évaluation de l'efficacité diagnostique de la glycémie capillaire au hasard.

| <b>Auteurs</b>        | <b>Année</b> | <b>Méthode</b>   | <b>Population</b>  | <b>Référence</b>  | <b>Résultats</b>   |
|-----------------------|--------------|--|--|---|--|
| Andersson, 1993 (194) | 1983-87      | Cohorte, suivi à 3 ans<br>Analyse à l'entrée et à 3 ans<br>Glucomètre (reflectométrie) | Suédoise<br>Population sélectionnée (bilan de santé)<br>3 268 (H : 1 590 F : 1 678)<br>Âge : 35-64 ans | Diabète au cours des 3<br>ans de suivi (HGPO<br>OMS 85 ou 2 glycémies<br>à jeun > 6,7 mmol/L) | Au seuil de 8 mmol/L<br>À l'entrée            À 3 ans<br>Sensibilité : 69 %    73 %<br>Spécificité : 95 %    95 %                |
| Papoz, 1996 (192)     | 1991         | Transversale<br>Glucomètre   | Nouvelle-Calédonie<br>Population générale<br>Prévalence élevée (8,5 %)<br>9 390<br>Age : 30-59 ans     | HGPO<br>(réalisé chez 424<br>positifs et un<br>échantillon de 517<br>négatifs)                | Aux seuils de 6 mmol/L si test réalisé<br>à jeun et 7,8 mmol/L si test non à<br>jeun<br>Sensibilité = 43 %<br>Spécificité = 99 % |

#### V.1.4. Glycosurie

— *Description du test et méthode de mesure*

La recherche de glucose dans les urines se prête facilement à des dépistages. Certaines études ont été réalisées avec ce test au cours des années 1970. En Angleterre, en 1991, la recherche de glycosurie tous les 3 ans était recommandée pour le dépistage du diabète de type 2 par le *Department of Health*.

La recherche s'effectue actuellement par l'emploi de bandelettes réactives à la glucose oxydase, sur des urines fraîches provenant d'une miction ou des urines de 24 heures sans addition de conservateur.

Physiologiquement aucune glycosurie ne doit être décelée. Le seuil d'excrétion rénale de glucose est élevé, 1,78 g/L (9,9 mmol/L), et peut être modifié par l'âge (diminue avec l'âge) ou de manière transitoire (grossesse, prises médicamenteuses de salicylés, vitamine C, L-Dopa).

— *Efficacité diagnostique*

Comme pour l'évaluation de la glycémie capillaire, l'absence de réalisation du test de contrôle sur l'ensemble de la population d'étude ne permet pas d'estimer correctement la performance diagnostique (dans le cas où le test diagnostique d'HGPO n'a été pratiqué que sur un échantillon de négatifs, les valeurs de sensibilité et spécificité ont cependant bien été calculées après extrapolation du nombre de faux négatifs et vrais négatifs à partir des estimations obtenues sur l'échantillon).

La sensibilité est faible, varie de 18 % à 57 % (67 % dans le cas de détections de traces), alors que la spécificité est élevée ( $\geq 98$  %) (*tableau 29*). L'étude de Hanson retrouve des valeurs plus élevées mais porte sur une population à risque élevé (Indiens Pimas) (198). La faible sensibilité du test est liée au seuil d'excrétion rénale élevé de glucose.

**Le test de la glycosurie simple, bien accepté par les patients, pourrait facilement être employé comme test de dépistage communautaire. Cependant la faible sensibilité du test (et donc le nombre élevé de faux négatifs) ne permet pas de le recommander pour un dépistage.**

**Tableau 29.** Études d'évaluation de l'efficacité diagnostique de la glycosurie.

| Auteurs                  | Année   | Méthode   | Population  | Référence  | Résultats  |                         |
|--------------------------|---------|---|---|--|--|-------------------------|
| Davies, 1993 (185)       |         | Transversale<br><i>Ely study</i> (UK)<br>Clinistix<br>Test postprandial               | Anglaise<br>Population générale<br>442<br>Age : 45-70 ans   | HGPO (OMS 85)  | Sensibilité : 43 %<br>Spécificité : 98 %                 |                         |
| Friderichsen, 1997 (199) | 1990    | Transversale<br>Clinistix<br>Test postprandial  | Danemark<br>Population générale<br>3 041<br>Age : 45-76 ans   | HGPO (OMS 85) si<br>glycosurie et chez 106<br>négatifs                                       | Sensibilité : 21 %<br>Spécificité : 99 %                 |                         |
| Chaisiri, 1997 (200)     | 1995    | Transversale<br>Uristix   | Taiwanaise<br>Population générale<br>277<br>Age : 30-74 ans   | HGPO   | Sensibilité : 18 %<br>Spécificité : 99 %                 |                         |
| Andersson, 1997 (194)    | 1983-87 | Cohorte, suivi à 3 ans<br>Analyse à l'inclusion et à 3 ans<br><i>Redia test strip</i> | Suédoise<br>Population sélectionnée<br>(bilan de santé)<br>3 268 (H : 1 590 F : 1 678)<br>Âge : 35-64 ans | Diabète au cours des 3<br>ans de suivi (HGPO<br>OMS 85 ou 2 glycémie<br>à jeun > 6,7 mmol/L) | A l'entrée<br>Sensibilité : 18 %<br>Spécificité : 99 %   | A 3 ans<br>23 %<br>99 % |
| Hanson, 1993 (198)       | 1991    | Transversale<br>Ames labstix  | Indiens Pimas<br>237<br>Age > 15 ans  | HGPO (OMS 85)  | Seuil traces<br>Sensibilité : 65 %<br>Spécificité : 99 % | ≥ 1+<br>57 %<br>99 %    |

#### V.1.5. Hémoglobine glyquée (HbA1c)

Reflet de l'équilibre glycémique des 2 derniers mois, l'hémoglobine glyquée est utilisée comme marqueur de surveillance de l'évolution du diabète et de son traitement.

##### — *Description du test*

Le dosage de l'hémoglobine glyquée ne nécessite pas de conditions particulières. Il est de ce fait plus physiologique et mieux accepté que la glycémie à jeun. Le prélèvement est généralement de sang veineux, éventuellement capillaire. Le recueil se fait de préférence sur EDTA, héparine, fluorure/oxalate ou mélange ACD.

Trois types de techniques de dosage de l'HbA1c existent :

- les méthodes immunologiques (techniques immunoturbidimétriques, technique d'immuno-inhibition, techniques Elisa) sont en augmentation, utilisées par 15 % des laboratoires en 1995, par 45 % en 2000 ;
- les méthodes de dosage par électrophorèse sont, elles, en diminution ;
- les méthodes par chromatographie d'échanges d'ions parmi lesquelles on distingue : la chromatographie manuelle (non recommandable), la chromatographie liquide haute pression (CLHP) utilisées de manière stable et la chromatographie liquide basse pression (CLBP) utilisée de manière croissante.

Il est également possible d'obtenir un résultat d'HbA1c, calculé à partir de l'hémoglobine glyquée totale par méthode d'affinité (acide boronique et ses dérivés)

Le manque de standardisation des méthodes de dosage de l'hémoglobine glyquée a depuis longtemps représenté un obstacle majeur à toute recommandation de son utilisation pour une pratique de dépistage ou de diagnostic. Dans ces conditions, il n'est pas possible de définir de seuil standard. Cette hétérogénéité gêne aussi la comparaison des études.

Une standardisation internationale (IFCC) est en cours de mise en place. L'évolution des pratiques est prise en compte par les recommandations de la Société Française de Biologie Clinique (SFBC) (202).

##### — *Justesse et reproductibilité*

###### **Garanties de justesse et de reproductibilité apportées par la standardisation : (2)**

Justesse : les résultats des techniques standardisées donnent un écart maximum de 15 % par rapport à la valeur cible (pour les techniques non standardisées cet écart peut aller jusqu'à 60 %).

Tests de reproductibilité inter-laboratoires : les méthodes standardisées ont des coefficients de variation inter-laboratoires faibles, environ 5 %. En 1995, au cours de l'enquête nationale de contrôle qualité, un coefficient de variation global de 20,2 % avait été retrouvé, avec des écarts pour une même méthode variant de 3,2 % à 29,5 % (203).

### **Variabilité entre sujets**

Les résultats de l'étude de Kilpatrick (204) réalisée sur 12 sujets non diabétiques ont mis en évidence une forte variabilité entre sujets, représentant 85 % de la variance totale. Ces résultats ont également été observés dans l'étude Telecom de 1999 (205). Dans cette étude portant sur 202 sujets non diabétiques à risque élevé, un faible coefficient de corrélation intra-classe (rapport variance inter-sujets/variance inter-sujets + variance intra-sujets) a été retrouvé (0,35 contre 0,67 pour la glycémie à jeun). L'analyse par sous-groupes suivant le délai entre mesures a montré que la reproductibilité était meilleure lorsque la 2<sup>e</sup> mesure était effectuée à moins de 120 jours (durée de vie des érythrocytes) : le coefficient de corrélation intra-classe était de 0,61 pour 0,28 lorsque les deux mesures sont faites à plus de 120 jours d'intervalle.

### **Variations physiologiques**

La valeur de l'hémoglobine glyquée est indépendante des variations journalières de la glycémie et n'est affectée ni par l'exercice, ni par l'ingestion récente de sucre. Le jeûne est sans incidence. L'hémoglobine glyquée augmenterait très légèrement avec l'âge chez les sujets sains, les variations retrouvées sont faibles, de l'ordre de 0,6 % entre 20 et 70 ans (168,206).

### **Causes d'interférences**

Les résultats du dosage de l'hémoglobine glyquée peuvent être modifiés par certains facteurs ou dans certaines conditions physiopathologiques :

- anomalies du métabolisme de l'hémoglobine (hémoglobinopathies, hémolyse, splénectomie) ;
- fixation d'autres substances sur l'hémoglobine (substances glucidiques, aspirine, acétaldéhyde au cours de l'éthylisme chronique, dérivés de l'urée au cours de l'insuffisance rénale) ;
- l'hypertriglycéridémie pouvait également interférer sur le plan analytique, avec des méthodes anciennes peu spécifiques (notamment dosage de l'HbA1 globale).

#### — *Efficacité diagnostique*

Seules les études ayant mesuré l'HbA1c ont été retenues.

L'absence de standardisation des méthodes gêne la comparaison des résultats.

Les études, réalisées après 1990, ont le plus souvent utilisé la méthode de chromatographie liquide haute pression (CLHP). Plus de la moitié des études (6 sur 10) portent sur une population sélectionnée (population de bilan de santé ou adressée pour confirmation diagnostique).

Le test est caractérisé par des valeurs de sensibilité et spécificité assez proches des valeurs observées pour la glycémie à jeun et une assez forte spécificité (à l'exception de l'étude de Papoz). Les résultats ont pu être favorisés par la population sélectionnée. Le seuil optimal est proche de 6 %.

Les résultats des 2 études ayant analysé le critère de présence ou de survenue de rétinopathie sont satisfaisants :

- étude d'Engelgau (165), sensibilité de 51 % et spécificité de 84 % au seuil de 6,4 % (46 %, 89 % respectivement au seuil de 7,1 %) ;
- étude de McCance (166), sensibilité de 78,1 % et spécificité de 80,4 % au seuil de 7 %.

**Le dosage de l'hémoglobine glyquée, marqueur d'efficacité et de suivi du traitement du diabète, est un test simple, non contraignant et bien accepté par les patients.**

**Il faudra encore attendre la standardisation des méthodes pour confirmer les résultats plutôt favorables de la performance diagnostique observée avec les données actuelles et le recommander pour le dépistage.**

**De plus, son coût est actuellement supérieur à celui des mesures de glycémies (cotation à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) : B10 pour la glycémie à jeun soit 2,68 € et B60 pour l'hémoglobine glyquée soit 16,1 €).**

**Tableau 30.** Études d'évaluation de la valeur diagnostique de mesure de l'hémoglobine glyquée.

| Auteurs                  | Année   | Méthode   | Population  | Référence                     | Résultats              |               |                  |
|--------------------------|---------|---|---|-------------------------------|------------------------|---------------|------------------|
| D'Alessandro, 1990 (190) | 1981-87 | Transversale<br>(1 <sup>er</sup> échantillon)<br>Chromatographie basse pression | Française<br>Population sélectionnée (centre de dépistage)<br>300 (44 % hommes)                       | HGPO (OMS 85)                 | Seuil                  | Sens.         | Spécif.          |
|                          |         |   |   |                               | optimal = 6,2 %        | 58,8 %        | 94 %             |
|                          |         |   |   |                               | 5,8 %                  | 70,6 %        | 86,2 %           |
|                          |         |   |   |                               | 6,4 %                  | 52,9 %        | 96,5 %           |
| Engelgau, 1997 (165)     | 1991-94 | Transversale<br>(Chromatographie Pierce)  | Egyptienne<br>Population générale, non-exclusion<br>diabétiques connu,<br>1 018<br>≥ 20 ans           | Rétinopathie                  | Seuil                  | Sens.         | Spécif.          |
|                          |         |   |   |                               | 6,4 %                  | 51 %          | 84 %             |
|                          |         |   |   |                               | 7,1 %                  | 46 %          | 89 %             |
| Ko, 1998 (183)           |         | Transversale  | Chinoise<br>Population sélectionnée<br>à haut risque<br>2 877 (H : 565 F : 2 312)<br>Âge moyen 36 ans | HGPO (OMS 85)                 | Seuil<br>optimal 6,1 % | Sens.<br>78 % | Spécif .<br>79 % |
| Hwu, 2001 (182)          | 1994-95 | Transversale<br>HbA1c (CLHP)  | Chinoise taïwanaise<br>Population sélectionnée à risque<br>189  | HGPO (OMS 85)                 | Seuil                  | Sens.         | Spécif.          |
|                          |         |   |   |                               | optimal 6,2 %          | 72,1 %        | 70,3 %           |
|                          |         |   |   |                               | 6,0 %                  | 79,8 %        | 61,9 %           |
|                          |         |   |   |                               | 6,5 %                  | 62,8 %        | 72,9 %           |
| Rohlfing, 2000 (207)     | 1988-94 | Transversale<br>NHANES III<br>HbA1c (CLHP)                                      | US<br>Population générale<br>6 559  | Glycémie à jeun<br>(ADA 1997) | Seuil                  | Sens.         | Spécif .         |
|                          |         |   |   |                               | optimal 6,1 %          | 63,2 %        | 97,4 %           |
|                          |         |   |   |                               | 5,6 %                  | 83,4 %        | 84,4 %           |
|                          |         |   |   |                               | 6,5 %                  | 42,8 %        | 99,6 %           |

**Tableau 30 (suite).** Études d'évaluation de la valeur diagnostique de mesure de l'hémoglobine glyquée.

| Auteurs                | Année   | Méthode                      | Population  | Référence                                | Résultats  |       |         |
|------------------------|---------|------------------------------|---|--|--|-------|---------|
| Shirasaya, 1999 (208)  | 1993-94 | Transversale<br>HbA1c (CLHP) | Japonaise<br>Population sélectionnée (bilan de santé)<br>891 hommes de plus de 26 ans                                 | HGPO et<br>glycémie à jeun<br>(OMS 80)   | Seuil  | Sens. | Spécif. |
|                        |         |                              |   |  | optimal 5,6 %  | 84 %  | 79 %    |
|                        |         |                              |   |  | 5,3 %  | 87 %  | 58 %    |
|                        |         |                              |   |  | 76 %   | 91 %  |         |
| Tanaka, 2001 (209)     | 1995-99 | Transversale<br>HbA1c (CLHP) | Japonaise<br>Population sélectionnée à risque<br>866 (H : 569 F : 297)<br>Âge > 20 ans                                | HGPO (OMS 99)                            | Seuil  | Sens. | Spécif. |
|                        |         |                              |   |  | optimal = 5,9 %  | 76 %  | 86 %    |
|                        |         |                              |   |  | 6,5 %  | 49 %  | 98 %    |
| Wiener, 1998 (184)     |         | Transversale<br>HbA1c (CLHP) | Anglaise<br>Population sélectionnée à risque<br>401 (208 hommes ; 193 femmes)<br>> 13 ans                             | HGPO (OMS 85)                            | Seuil  | Sens. | Spécif. |
|                        |         |                              |   |  | 5,0 %  | 84 %  | 70 %    |
|                        |         |                              |   |  | 5,5 %  | 64 %  | 91 %    |
|                        |         |                              |   |  | 6,0 %  | 51 %  | 98 %    |
|                        |         |                              |   |  | 41 %   | 100 % |         |
| Yamanouchi, 1991 (210) |         | Transversale<br>HbA1c (CLHP) | Population générale<br>1 174  | HGPO (NDDG<br>1979 et OMS 80)            | Seuil  | Sens. | Spécif. |
|                        |         |                              |   |  | 5,6 %  | 82 %  | 65 %    |
|                        |         |                              |   |  | 6,0 %  | 72 %  | 83 %    |
|                        |         |                              |   |  | 6,2 %  | 68 %  | 93 %    |
|                        |         |                              |   |  | 62 %   | 96 %  |         |
| Edelman, 2002 (211)    | 1999    | Transversale                 | US ( <i>Durham Veteran affairs medical center</i> )<br>1 231 (45-64 ans)<br>(glycémie à jeun sur 160 cas HbA1c < 6 %) | Glycémie à jeun<br>≥ 7 mmol/L            | Au seuil de 6,0 %<br>sensibilité 89 % ; spécificité 84 % |       |         |
| Papoz, 2000 (212)      |         | Transversale                 | Ile de la Réunion<br>Population générale<br>1 580<br>Age 30-69 ans  | HGPO et<br>glycémie à jeun<br>(ADA 1997) | Au seuil de 6,0 %<br>sensibilité 93 %, spécificité 74 %  |       |         |

#### V.1.6. Dosage des fructosamines

Le test consiste en la mesure de la concentration en protéines glyquées du plasma. Le dosage des fructosamines permet d'apprécier l'équilibre glycémique sur 2 à 4 semaines.

— *Caractéristiques du test*

Le dosage des fructosamines ne nécessite pas de conditions particulières (en particulier de jeûne). Le dosage est réalisé sur plasma.

La méthode de dosage actuelle utilise la réduction en milieu alcalin du nitrobleu de tétrazolium par les fructosamines.

Les valeurs de référence chez un sujet sain, non diabétique, varient entre 200 et 265  $\mu\text{mol/L}$  (213).

Les principales causes d'erreurs sont liées à une hémolyse importante du prélèvement et/ou à une concentration élevée en bilirubine.

— *Efficacité diagnostique*

Les valeurs de sensibilité des études diffèrent largement et ne permettent pas de sélectionner un seuil optimal. Elles ont aussi été réalisées sur des populations sélectionnées (*tableau 31*).

**Les données concernant le dosage des fructosamines sont insuffisantes pour estimer la valeur diagnostique du dosage des fructosamines et son intérêt pour le dépistage du diabète.**

**Tableau 31.** Études d'évaluation de la valeur diagnostique de mesure des fructosamines.

| Auteurs                  | Année   | Méthode                             | Population  | Référence                              | Résultats   |
|--------------------------|---------|-------------------------------------|---|--|---|
| Ko, 1998 (183)           |         | Transversale                        | Chinoise<br>Population sélectionnée<br>à haut risque<br>2 877 (H : 565 F : 2 312)<br>Age moyen 36 ans                     | HGPO (OMS 85)                          | Seuil optimal = 255µmol/L :<br>sensibilité 75 % et spécificité 77 %   |
| Shima, 1989 (214)        |         | Transversale<br>Automate Cobas Mira | Japonaise<br>Bilan de santé<br>302<br>Age 22-72 ans   | HGPO                                   | Seuil moy + 2 SD :<br>sensibilité 53 % spécificité 97 %   |
| Salemans, 1987 (215)     | 1987    | Transversale<br>Automate Roche      | Hollandaise<br>Population sélectionnée à risque de<br>diabète (183), diabète gestationnel<br>(250) et groupe témoin (184) | HGPO                                   | Seuil 250 µmol/L :<br>sensibilité 67 % spécificité 96 %   |
| Guillausseau, 1990 (216) |         | Transversale                        | Française<br>Population sélectionnée<br>144   | HGPO (OMS 85)                          | Seuil moy + 2 SD :<br>sensibilité 19 % spécificité 97 %   |
| Swai, 1988 (217)         |         | Transversale<br>Méthode de Hindle   | Tanzanienne<br>Population générale<br>613<br>> 14 ans   | HGPO (OMS 85)                          | Seuil moy + 2 SD :<br>sensibilité 22 % spécificité 99 %   |
| Croxson, 1991 (218)      |         | Transversale                        | Anglaise<br>Population sélectionnée âgée > 65 ans<br>264  | HGPO modifié<br>(OMS 85)               | Seuil 192 µmol/L :<br>sensibilité 74 % spécificité 95 %   |
| Shirasaya, 1999 (208)    | 1993-94 | Transversale<br>Automate Roche      | Japonaise<br>Population sélectionnée (bilan de<br>santé)<br>891 hommes de plus de 26 ans                                  | HGPO et<br>glycémie à jeun<br>(OMS 80) | Seuil                    Sens.            Spécif.<br>optim 256 µmol/L    70 %            80 %<br>243 µmol/L            84 %            51 %<br>269 µmol/L            54 %            93 %   |
| Yamanouchi, 1991 (210)   |         | Transversale<br>Automate (Roche)    | Population générale<br>1 174  | HGPO (NDDG<br>1979 et OMS 80)          | Seuil                    Sens.            Spécif.<br>260 µmol/L            88 %            54 %<br>270 µmol/L            80 %            68 %<br>280 µmol/L            72 %            83 % |

#### V.1.7. Comparaison des tests

Certaines études ont évalué et comparé plusieurs tests (*tableau 32*), en particulier, la glycémie à jeun et le dosage de l'hémoglobine glyquée. Le calcul des aires sous la courbe des courbes ROC a été utilisé pour les comparaisons.

Les résultats des 2 études (165,166) ayant utilisé comme critère de référence la présence de rétinopathie montrent que les trois tests (HGPO, glycémie à jeun et HbA1c) ont une valeur prédictive de complications microvasculaires sensiblement équivalente. Ces études ont été réalisées sur des populations à risque élevé (égyptienne et Indiens Pimas) mais la généralisation des résultats à d'autres populations est possible dans la mesure où l'histoire naturelle de la maladie n'est pas différente suivant les populations. Les résultats d'une étude réalisée en population générale en Australie ont été communiqués récemment (219). L'objectif de l'étude était d'étudier les seuils diagnostiques de diabète à partir des relations des valeurs de la glycémie à jeun, de la glycémie à 2 heures (test HGPO), de l'hémoglobine glyquée avec la rétinopathie et la microalbuminurie. Pour la glycémie à jeun un seuil proche du seuil actuel a été retrouvé (1,28 g/L (7,1 mmol/L)), pour l'hémoglobine glyquée le seuil était de 6,0 % et pour la glycémie à deux heures 2,36 g/L (13,1 mmol/L). Sans que ne soient analysées les sensibilité, spécificité des trois tests, les résultats sont plutôt en faveur de la glycémie à jeun ou du dosage de l'hémoglobine glyquée.

Deux études japonaises ont comparé la glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée et les fructosamines. Cette dernière mesure s'est révélée moins performante.

Pour la comparaison de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée, seule une étude indique une différence en faveur de la glycémie à jeun (mais les aires sous la courbe n'ont pas été calculées). Dans l'étude de Hanson (198) où la glycosurie était évaluée, la supériorité des autres tests (glycémie à jeun et dosage d'hémoglobine glyquée) est claire.

|  |
|--|
| <b>Les quelques études de comparaison des tests : glycémie à jeun, dosage de l'hémoglobine glyquée, test HGPO ne font pas ressortir de différences notables.</b> |
|--|



**Tableau 32 (suite).** Études de comparaison des différents tests.

| <b>Auteurs</b>           | <b>Année</b> | <b>Méthode</b>  | <b>Population</b>  | <b>Référence</b>                    | <b>Résultats</b>   |
|--------------------------|--------------|---|--|-------------------------------------|--|
| D'Alessandro, 1990 (190) | 1981-87      | Transversale<br>(1 <sup>er</sup> échantillon)<br>Glycémie à jeun,<br>HbA1c<br>(chromatographie<br>basse pression) | Française<br>Population sélectionnée (centre<br>de dépistage)<br>300 (44 % hommes)       | HGPO (OMS 85)                       | AUC non calculées mais graphiquement glycémie > HbA1c  |
| Shirasaya, 1999 (208)    | 1993-94      | Transversale<br>Glycémie à jeun,<br>HbA1c, fructosamines  | Japonaise<br>Population sélectionnée (bilan<br>de santé)<br>891 hommes de plus de 26 ans | HGPO et glycémie<br>à jeun (OMS 80) | Glycémie à jeun = HbA1c<br>Glycémie à jeun > Fructosamines (p < 0,05)<br>HbA1c = fructosamines |

AUC : aires sous la courbe, glyc : glycémie

## V.2. Utilisation de questionnaires, calcul de score de risque

Les principaux marqueurs de risque du diabète de type 2 sont facilement identifiables, pour la plupart obtenue à partir de l'interrogatoire de patients. C'est la raison pour laquelle des questionnaires ont donc été développés dans le but de dépister des populations à haut risque. Il peut s'agir d'autoquestionnaires remplis par les individus, ou de questionnaires remplis par un médecin, ou encore d'un autoquestionnaire revu ou complété par un médecin. Un score est parfois calculé. Dans ce cas, un seuil est alors défini pour déterminer l'appartenance au groupe à risque (ou la probabilité de diabète). Les avantages procurés par les questionnaires (simplicité d'emploi, pratiques, bonne acceptabilité des individus) les rendent particulièrement intéressants dans le cadre d'un dépistage communautaire pour sélectionner la population cible. Ils ne remplacent par les tests biologiques qui devront être réalisés pour confirmer le dépistage ou le diagnostic suivant la stratégie mise en place.

### — *Le questionnaire ADA*

La première version du questionnaire a été développée en 1993 sans avoir été validée. Deux études publiées ont montré des résultats médiocres : Burden (221) (sensibilité 69 %, spécificité 46 %) et Duncan (222) (sensibilité 59 %, spécificité 34 %). Cette version comportait des questions relatives aux symptômes de diabète.

Les données de l'étude NHANES II ont ensuite été utilisées pour mettre au point un nouveau questionnaire (sans les questions relatives aux symptômes). Le groupe à risque était défini à partir de 5 facteurs : âge ( $\geq 45$  ans) et obésité, ou sédentarité ou antécédents familiaux ou antécédents d'enfants de poids de naissance élevé (128). L'absence de facteurs nécessitant une évaluation médicale (hypertension artérielle, anomalies lipidiques, intolérance au glucose, diabète gestationnel) était volontaire pour permettre l'évaluation d'individus non suivis. La performance du test a été réalisée sur la même population d'étude. L'utilisation de ce questionnaire dans l'étude de Ruige (127) a donné des résultats moins bons.

Après une nouvelle adaptation, le questionnaire « *Take the test. Know the score* » a été utilisé dans un programme d'éducation et de dépistage communautaire aux États-Unis (223). Les seuils choisis pour la positivité du test (glycémie 1,10 g/L) (6,1 mmol/L) ne correspondaient pas au seuil défini pour le diabète, mais pour l'hyperglycémie modérée à jeun. La population ayant accepté la mesure de la glycémie était aussi sélectionnée (396/1 000). En dehors d'une spécificité de 35 %, plus faible que dans l'étude de Herman (65 %), une sensibilité du même ordre (80 % contre 79 % dans l'étude de Herman) a été retrouvée (128).

### — *Les autres questionnaires*

Le questionnaire développé par Ruige à partir de l'étude Hoorn (127) comporte des items relatifs aux symptômes (soif, douleur à la marche, dyspnée d'effort) et des items relatifs aux facteurs de risque (âge, obésité antécédents familiaux, traitement antihypertenseur). Ce questionnaire et celui de Herman sont meilleurs que le premier questionnaire de l'ADA. Par rapport au questionnaire de Herman, celui de Ruige possède un score.

Des questionnaires ont été développés par Baan à partir de l'étude Rotterdam et validés dans l'étude Hoorn (224).

Griffin (225) a construit un score de risque de diabète (*Cambridge risk score*) à partir des données de l'étude de Ely. Son calcul se fait par informatique. La performance du score a été à nouveau testée auprès d'une population large et représentative (*EPI of Cancer Norfolk Cohort*), la référence utilisée étant l'hémoglobine glyquée (226).

— *Le questionnaire utilisé dans le programme de dépistage de la région Centre*

Un questionnaire comportant 4 items a été associé à la lettre de proposition de dépistage dans le programme lancé dans l'un des deux départements pilotes du programme de dépistage de la région Centre (département du Loir-et-Cher). L'objectif est d'inciter les personnes invitées à venir se faire dépister et de sélectionner les personnes dépistées en fonction de leur risque.

|   | 1 point                             | 2 points                            | 5 points                    |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Vous êtes âgé                                 | De 45 à 50 ans                      | De 50 à 60 ans                      | De 60 à 70 ans              |
| Vous êtes                                     | Mince                               | Un peu enveloppé                    | Assez ou très enveloppé     |
| Y a-t-il des diabétiques dans votre famille   | Aucun                               | Parent(s) éloigné(s)                | Père/mère/sœur/frère enfant |
| Votre activité physique (ex. : marche rapide) | ½ heure au moins 5 fois par semaine | ½ heure au moins 3 fois par semaine | Aucune                      |

Les réponses seront utilisées pour tester la faisabilité et l'intérêt de ce type d'approche (le questionnaire n'étant pas associé à la lettre de contact dans l'autre département, une comparaison du taux de participation entre les deux départements pourra être effectuée). On peut regretter que ce questionnaire n'ait pas fait l'objet d'une validation préalable.

**Comparés à l'efficacité des tests biologiques, les questionnaires sont moins performants pour le dépistage des sujets diabétiques et ne peuvent en l'état leur être substitués. En revanche leur utilisation pour sélectionner la population cible (celle à qui un test biologique de dépistage serait proposé) pourrait être envisagée, en particulier dans le cas d'un dépistage communautaire.**

**Les données restent cependant encore insuffisantes. Il est nécessaire de réaliser des développements complémentaires, en particulier :**

- adaptation aux conditions prévues d'utilisation (communautaire, opportuniste, contrôle par des professionnels de santé) ;
- validation et test sur une population française.

**Tableau 33.** Évaluation des questionnaires.

| Auteurs             | Population   | Questionnaire   | Diagnostic   | Résultats  |
|---------------------|--|---|--|--|
| Herman, 1995 (128)  | NHANES II<br>3 384<br>(164 diabétiques)  | Age, sexe, antécédents familiaux, antécédents gros bébés, sédentarité   | HGPO et glycémie à jeun (OMS 85)                                       | Sensibilité = 79 %<br>Spécificité = 65 %<br>VPP = 10 % (129/1 269)   |
| Knudson, 1998 (223) | Population générale<br>1 000 dépistés<br>396 suivi complet   | ADA dernière version (sujet à risque si score $\geq 10$ )   | Glycémie à jeun $\geq 6,1$ mmol/L<br>Glycémie au hasard $> 8,8$ mmol/L | Sensibilité = 80 % (caucasiens 73 %)<br>Spécificité = 35 % (caucasiens 41 %)<br>VPP = 12 % (caucasiens 13 %)   |
| Baan, 1999 (224)    | 1) Élaboration du questionnaire sur la population de l'étude Rotterdam<br>1 016 (55-75 ans)<br>2) Validation et comparaison des questionnaires sur la population de l'étude Hoorn<br>2 364 (50-74 ans) | Élaboration de 3 questionnaires à partir des données de l'étude Rotterdam :<br>PM1 : âge, sexe, traitement antihypertenseur, physique<br>PM2 : PM1 + antécédents familiaux, activité physique<br>PM3 : mesure PA et tour de taille, tour de hanches | HGPO (OMS 85)  | Meilleurs questionnaires PM1 et PM2<br>Sensibilité = 78 % (PM1) / 73 % (PM2)<br>Spécificité = 55 % (PM1) / 55 % (PM2)<br>VPP = 8 % (PM1) / 7 % (PM2)<br>AUC : PM 2 > PM1 |
| Ruige, 1997 (127)   | Développement du questionnaire sur la population Hoorn<br>2 364 (50-74 ans)<br>Test<br>786 (45-74 ans)   | Élaboration d'un questionnaire (SR-Q) à partir des données de l'étude Hoorn<br>Test et comparaison du questionnaire à ceux de l'ADA (AD-Q) et de Herman (CT-Q)  | HGPO (OMS 85)  | SR-Q (> 5)      CT-Q      ADA-Q (> 3)<br>Sens.      72 %      72 %      59 %<br>Spéc.      56 %      55 %      57 %<br>PPV      6,5 %      6,4 %      5,6 %              |
| Griffin, 2000 (225) | Développement du score à partir de l'étude de Ely (UK)<br>1 077 (40-64 ans)<br>Test et validation à partir de l'étude de Wessex (UK)<br>Nouveaux dg (197)<br>(40-64 ans)                               | Modélisation du risque de diabète, évaluation de la performance d'un score. Facteurs retenus : âge, sexe, IMC, antécédents familiaux, traitement antihypertenseur ou corticoïdes, tabac   | HGPO (OMS 85)  | Au seuil optimal<br>Sens. : 77 %<br>Spéc. : 72 %<br>VPP : 11 %   |
| Park, 2002 (226)    |  | Étude de la valeur prédictive d'hyperglycémie   | Valeur d'HbA1c   | HbA1c > 7 % sens.  |

PA : pression artérielle

## VI. POSSIBILITES DE MISE EN ŒUVRE DE PROGRAMMES DE DÉPISTAGE

### VI.1. Faisabilité des programmes de dépistage

L'efficacité du dépistage dépend de la faisabilité des modalités choisies et de son rendement (population sélectionnée, modalités de contact, taux de participation, nombre de cas détectés, nombre de cas suivis, nombre de cas traités).

Plusieurs expériences de dépistage ont été réalisées depuis 30 ans. Seuls les résultats des études concernant des populations caucasiennes sont rapportés. La grande majorité sont des études anglo-saxonnes et près de la moitié américaines (tableau 34). En France, les données publiées sont extrêmement limitées, anciennes, de qualité méthodologique médiocre. Le problème tient aussi à l'absence de publications de données concernant les pratiques de dépistage du diabète de type 2 (comme par exemple le dépistage réalisé dans les centres de santé). Les données analysées ne concernent que l'évaluation de la faisabilité ou le rendement du programme de dépistage. Les données de suivi d'efficacité (critères de morbi-mortalité) n'existent pas. Au cours de ces expériences, différents tests ont été employés : recherche de glycosurie, test de glycémie à jeun ou glycémie capillaire au hasard, questionnaires, campagne d'information. La majorité des études communautaires étaient réalisées en population générale. Dans les études opportunistes, le dépistage était ciblé (suivant l'âge).

#### — *Taux de participation*

Le taux de participation n'est précisé que dans la moitié des cas. Les taux ont été généralement assez faibles et une forte variabilité existe entre les études (9 %-96 %). Les facteurs le plus souvent identifiés comme influençant la participation sont l'âge (avec une meilleure participation des sujets plus âgés), le sexe (meilleure participation des femmes) (197,227,228). La participation était également meilleure (54 %-79,2 %) lorsque le test (glycosurie, glycémie capillaire) était pratiqué au domicile.

#### — *Rendement (nombre de diagnostics/nombre de dépistés)*

La difficulté rencontrée pour comparer et utiliser les résultats de ces études est celle de l'hétérogénéité des populations d'études et des systèmes de santé. Indépendamment de ces aspects, l'origine des variations des résultats observés fait intervenir le mode de dépistage (communautaire ou opportuniste), le type de test ou la méthode utilisée (questionnaires, glycémie capillaire au hasard ou à jeun, glycosurie). Le test semble jouer un rôle essentiel. Dans le cas de la recherche de glycosurie le ratio est toujours faible (le résultat médian du nombre de cas détectés par nombre de cas dépistés est dans les 5 études de 0,66 % (0,34 % - 0,96 %)). Avec la glycémie (glycémie à jeun ou glycémie capillaire au hasard), le rendement est meilleur, la médiane étant de 1,08 % (0,3 %-11,4 %). De moins bons résultats sont observés dans le cas de dépistages communautaires, non ciblés : Abernethy (229) (0,78 %), Newman (230) (0,3 %), Moses (231) (0,28 %) ou de dépistages non ciblés en médecine du travail : Rand (232) (0,32 %) ou encore chez des bénéficiaires d'assurances de santé : Mold (233) (0,34 %).

**Tableau 34.** Rendement des études de dépistage.

| Auteurs               | Année   | Type de dépistage  | Test dépistage  | Test dg  | Taux de participation | N dépistés | N positifs | N dg  | N dg/N dépistés |
|-----------------------|---------|--|---|----------|-----------------------|------------|------------|-------|-----------------|
| Kent, 1968 (234)      | 1964    | US<br>Communautaire (4 ans)<br>Population générale                               | Glycémie capillaire   | HGPO     | -                     | 250 938    | 9 682      | 5 370 | 2,14 %          |
| Abernethy, 1977 (229) | 1974    | Nouvelle-Zélande<br>Communautaire<br>Participants foire (2 jours)                | Glycémie<br>Seuil 6,7 mmol/L  | HGPO     | 15 %                  | 3 212      | 120        | 25    | 0,78 %          |
| Knudson, 1998 (223)   |         | US<br>Communautaire<br>Population générale                                       | Questionnaire   | Glycémie | -                     | 1 000      | 264        | 28    | 2,8 %           |
| Newman, 1994 (230)    | 1988-92 | US<br>Communautaire (4 ans)<br>Population générale                               | Questionnaire et glycémie capillaire,<br>Seuils 6,4 mmol/L à jeun<br>8,9 mmol/L au hasard | HGPO     | -                     | 2 016      | 148        | 6     | 0,3 %           |
| Solomon, 1977 (235)   | 1974    | US<br>Communautaire ( <i>via</i><br>pharmacies) 1 semaine<br>Population à risque | Glycosurie  | ND       | 10 %                  | 3 409      | 164        | 22    | 0,65 %          |
| Singh, 1994 (236)     | 1992    | RU<br>Communautaire (6 mois)<br>Population générale                              | Campagne d'information  | ND       | -                     | -          | 41         | 7     | -               |
| Orzech, 1971 (237)    | 1968    | US<br>Communautaire<br>Population générale                                       | Glycosurie ou glycémie (prélèvement veineux ou capillaire)                                | HGPO     | -                     | 559        | 164        | 42    | 7,51 %          |
| Moses, 1985 (231)     | 1984    | Australie<br>Communautaire (18 mois)<br>Population générale                      | Glycémie capillaire<br>Seuil 8 mmol/L   | ND       | -                     | 23 228     | 860        | 64    | 0,28 %          |

Principes de dépistage du diabète de type 2

**Tableau 34 (suite).** Rendement des études de dépistage.

| Auteurs                | Année         | Type de dépistage                                    | Test dépistage  | Test dg                        | Taux de participation | N dépistés | N positifs                 | N dg      | N dg/N dépistés |
|------------------------|---------------|--|---|--------------------------------|-----------------------|------------|----------------------------|-----------|-----------------|
| Bernard, 1970 (238)    | 1970          | US<br>Communautaire (3 jours)<br>Population générale | Glycémie capillaire<br>Seuil 7,2 mmol/l   | HGPO                           | -                     | 3 031      | 72                         | 52        | 1,08 %          |
| McGregor, 1995 (239)   |               | US<br>Communautaire<br>> 60 ans                      | Questionnaire   | Glycémie à jeun et autres si + | 4,7 %                 | 349        | 181                        | 11        | 3,15 %          |
| Falkenberg, 1988 (240) |               | Suède<br>Communautaire<br>50-59 ans                  | Glycémie capillaire à 2 heures (recueil sur papier buvard au domicile) seuil 7,1 mmol/L | HGPO                           | 74 %                  | 688        | 52                         | 14        | 2,03 %          |
| Rand, 1974 (232)       |               | RU<br>Médecine du travail<br>18-74 ans               | Glycémie capillaire à 2 heures, seuil 6,7 mmol/L et questionnaire                       | HGPO                           | -                     | 4 048      | 267<br>(glycémie seule 67) | 13<br>(7) | 0,32 %          |
| Davies, 1991 (241)     |               | RU<br>Registre de patients<br>45-70 ans              | Glycosurie (enquête postale)  | HGPO                           | 79,2 %                | 2 363      | 29                         | 8         | 0,34 %          |
| Davies, 1994 (227)     | 30 mois après | RU<br>Registre de patients<br>45-70 ans              | Glycosurie (enquête postale)  | HGPO                           | 72,5 %                | 2 249      | 52                         | 10        | 0,44 %          |
| Davies, 1993 (185)     |               | RU<br>Registre de patients<br>45-70 ans              | Glycosurie (enquête postale)  | HGPO                           | 75 %                  | 10 348     | 343                        | 99        | 0,96 %          |
| Davies, 1999 (242)     |               | RU<br>Registre de patients<br>35-70 ans              | Glycosurie (enquête postale)  | HGPO                           | 54 %                  | 1 991      | 64                         | 17        | 0,8 %           |

**Tableau 34 (suite).** Rendement des études de dépistage.

| Auteurs                 | Année   | Type de dépistage   | Test dépistage                          | Test dg                              | Taux de participation | N dépistés | N positifs                           | N dg                               | N dg/N dépistés |
|-------------------------|---------|---|---|--------------------------------------|-----------------------|------------|--------------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| Mold, 1998 (233)        | 1994    | US<br>Bénéficiaires d'une assurance santé (6 semaines)<br>> 25 ans                  | Glycémie à jeun                         | ND                                   | 9 %                   | 8 818      | 176                                  | 30                                 | 0,34 %          |
| Worrall, 1994 (243)     | 1994    | Canada<br>Sélection à partir d'un registre 20% des patients d'âge > 40 ans (6 mois) | Glycémie à jeun                         | Glycémie ou HGPO                     | -                     | 1 767      | 48                                   | 19                                 | 1,08 %          |
| Bourn, 1992 (197)       | 1989    | Nouvelle-Zélande<br>Registre de patients<br>Age 39-79 ans                           | Glycémie capillaire                     | HGPO (3 tests)                       | 57 %                  | 651        | 28                                   | 5 (1 test)<br>2 (3 tests)          | 0,77 %          |
| Edelman, 2002 (211)     | 1999    | US<br>Centre de santé (30 mois)<br>45-64 ans  | HbA1c seuil 6%                          | Glycémie à jeun (7 mmol/L)           | -                     | 1 253      | 258                                  | 55                                 | 4,3 %           |
| Bullimor, 1997 (244)    |         | RU<br>Registre de patients<br>Age > 50 ans  | Glycosurie (domicile)                   | Glycémie +/- HbA1c                   | 69,4 %                | 1 204      | 32                                   | 8                                  | 0,66 %          |
| Andersson, 1992 (194)   | 1983    | Suède<br>Centre de santé (5 ans)<br>35-64 ans                                       | Glycémie capillaire et glycosurie       | 2 glycémies à jeun $\geq 6,7$ mmol/L | 85 %                  | 3 268      | 234 glycémie<br>220 glycosurie<br>42 | 66 glycémie<br>64 glycosurie<br>20 | 2,02 %          |
| Buysschaert, 2001 (245) | 1995-98 | Belgique<br>Patients (MG) 4 ans<br>Facteurs de risque                               | Glycémie capillaire<br>Seuil 5,5 mmol/L | Glycémie à jeun +/- HGPO             | -                     | 9 340      | 5 195                                | 1 067                              | 11,4 %          |

**Tableau 34 (suite).** Rendement des études de dépistage.

| Auteurs                              | Année   | Type de dépistage                                    | Test dépistage  | Test dg                     | Taux de participation | N dépistés | N positifs                                   | N dg  | N dg/N dépistés |
|--------------------------------------|---------|--|---|-----------------------------|-----------------------|------------|--|-------|-----------------|
| Welborn, 1997<br>(246)               | 1994-95 | Australie<br>Patients (MG)<br>> 40 ans               | Questionnaire<br>Si facteurs de risque $\geq 2$<br>Glycémie au hasard<br>Seuil 5,5 mmol/L | HGPO                        | 96 %                  | 50 859     | Questionnaire<br>24 305<br>glycémie<br>8 648 | 1 013 | 1,99 %          |
| Lawrence, 2001<br>(247)              |         | RU<br>Registre de patients<br>Age > 45 ans           | Glycémie à jeun<br>Seuil 6,1 mmol/L   | Glycémie à jeun ou<br>HGPO* | 35 %                  | 876        | 60   | 15    | 1,71 %          |
| Hagström, 2002<br>(248)              | 1999    | Suède<br>Cabinet médical (1 an)<br>Age $\geq 40$ ans | Glycémie au hasard<br>Seuil 6,7 mmol/L  | 2 glycémies<br>capillaires  |                       | 249        | 72   | 18    | 7,2 %           |
| Governor 2001<br>Janklow's,<br>(228) | 2001    | US<br>Communautaire (1 mois)<br>Population générale  | Glycémie au hasard<br>Seuil 1,09 g/L à jeun<br>Seuil 1,40 g/L non à jeun                  | ND                          | -                     | 28 856     | 2 519  | ND    | ND              |

RU : Royaume –Uni ; ND : non défini - \*Glycémie à jeun si 1<sup>er</sup> test > 7 mmol/L et HGPO si glycémie à jeun entre 6,1 et 7,0 mmol/L

## VI.2. Possibilité de suivi du dépistage

La mise en place d'un programme de dépistage comporte aussi la définition de la fréquence du suivi des sujets négatifs. Un dépistage ne peut avoir en effet d'intérêt que s'il peut être renouvelé régulièrement. Il convient aussi de s'assurer des possibilités de suivi des sujets ayant un test positif, un dépistage n'ayant d'intérêt que si les sujets dépistés sont diagnostiqués et pris en charge.

### — *Suivi des sujets négatifs au premier test de dépistage*

En théorie, pour un sujet négatif, la durée préconisée pour pratiquer un test de dépistage est celle pour laquelle la probabilité de détecter la maladie est égale à la probabilité initiale (au-delà de ce délai la prévalence de cas méconnus est identique). Dans le cas du diabète, il faut aussi éviter que dans l'intervalle de temps la maladie ne soit apparue et ait progressé vers des complications. En contrepartie positive du nombre de cas dépistés plus important, la réduction de l'intervalle augmente aussi le coût du dépistage et le nombre de faux positifs.

Les données de la littérature permettant de déterminer la période optimale entre deux tests sont très limitées. Deux études réalisées au Royaume-Uni ont été retrouvées. Les deux études de Davies (227,241) ont été réalisées à 30 mois d'intervalle. Dans les deux cas, le dépistage par recherche de glycosurie a été organisé suivant les mêmes modalités (contact des individus par courrier, test de glycosurie à pratiquer 1 heure après le principal repas, test HGPO proposé dans le cas de glycosurie positive).

Le taux de participation au deuxième test s'est avéré moins bon qu'au premier test (72,5 % contre 79,2 %). Au total, 2 249 personnes ont participé. Une meilleure participation a été observée chez les sujets plus âgés (81,5 % chez les 65-70 ans, 60,6 % chez les 45-50 ans) et chez les femmes (75,1 %) par rapport aux hommes (69,6 %). Par rapport au premier dépistage, la prévalence de cas diagnostiqués après 30 mois a été plus faible (0,44 % contre 0,72 %).

Compte tenu de la faible sensibilité du test de glycosurie, les résultats de cette étude sont difficilement extrapolables à un autre test. Il est en effet impossible de différencier les vrais nouveaux diabètes de ceux non dépistés au premier test car n'ayant pas atteint le seuil d'excrétion rénale.

L'étude du suivi de la cohorte de Ely au Royaume-Uni apporte aussi quelques éléments. L'étude a débuté en 1990 et concernait 1 122 sujets âgés de 40 à 64 ans auxquels était proposé un test d'HGPO. Le deuxième test d'HGPO pratiqué en moyenne après 4,5 ans sur 937 sujets a permis de détecter 26 nouveaux cas de diabète. La prévalence diagnostiquée après 4,5 ans était de 2,8 %, plus faible qu'après le premier test (4,5 %). Les résultats sont difficilement généralisables : un seul test était pratiqué (pour le dépistage et pour le diagnostic) et le taux de participation de 75 % est bien plus élevé que celui habituellement observé dans les autres études avec ce test.

### — *Suivi des sujets ayant eu un test positif*

Dans la plupart des programmes de dépistage communautaire, lorsque le test de dépistage est positif le sujet est renvoyé à son médecin traitant qui se charge de la confirmation du diagnostic et de la prise en charge ultérieure. Dans le cas du dépistage opportuniste, le

médecin se charge de la confirmation du diagnostic. Parmi les études mentionnées précédemment (cf VI.1), certaines ont comporté le suivi des sujets ayant eu un test positif. Il apparaît que ces derniers n'ont pas été toujours motivés pour poursuivre les tests de confirmation du diagnostic : le test de confirmation chez les sujets ayant un test positif varie entre 50 % (232,233,235) et 75 % (234,247). Dans l'étude de Mold (233), parmi les sujets ayant consulté, 1/3 ont reçu des conseils ou un traitement, déclaré non suivi par 1 sujet sur 10.

### **VI.3. Conséquences des modalités sur le coût**

Si l'on postule la nécessité du dépistage, il faut alors trouver le moyen de dépister le maximum de cas dans une population donnée, pour le coût le plus faible possible. Les critères permettant de mieux cadrer la population (par des facteurs de risque par exemple) améliorent généralement le ratio coût/efficacité du dépistage car ils réduisent le coût du test (moins de personnes) et permettent d'augmenter le nombre de personnes dépistées. Néanmoins le problème du choix collectif reste ici posé, car une partie entière de la population, même si elle représente un risque plus faible, n'est pas testée.

Le coût par cas dépisté est l'indicateur le plus utilisé, la collectivité devant évaluer sa propension à payer un tel coût par cas dépisté. Ce choix se fait sur la valeur absolue du dépistage qui doit être comparée à d'autres modalités de dépistage ou à d'autres types d'interventions.

Dans cette perspective, le modèle australien est le plus complet (249). Il se fondait sur une simulation dans laquelle un test de glycémie à jeun, suivi d'une hyperglycémie provoquée, était proposé lors d'une visite chez le médecin pour les habitants de Victoria. Ce modèle analysait les résultats par cas dépisté avec trois modalités différentes de coûts :

- le coût total : les individus vont chez le médecin spécifiquement pour le dépistage du diabète, le coût comprend donc la consultation du médecin et le coût du test plus d'autres tests éventuels et visites pour établir le diagnostic ;
- le coût partiel : à l'occasion d'une visite médicale, le médecin propose au patient de se faire tester ; le coût comprend le test initial et les autres tests éventuels ou visites pour établir le diagnostic, mais n'inclut pas la visite initiale chez le médecin ;
- le coût marginal : le médecin prescrit le test à l'occasion d'un autre examen nécessitant d'être à jeun (ex. cholestérol) ; dans ce cas, le coût ne comprend que le test spécifique.

Cette étude montrait la variation importante du coût par cas dépisté obtenu en ciblant la population et en proposant le test à l'occasion ou non d'autres recours aux soins. Le résultat était également très différent lorsque l'on incluait dans le résultat les IGT dépistés (*tableau 35*).

**Tableau 35.** Simulation du coût par cas dépisté en Australie d'après Easton, 1999 (249).

| Type de coût  | Coût par diabétique dépisté,<br>\$ australiens | Coût par diabétique et IGT<br>dépisté |
|---|--|---------------------------------------|
| Tous les habitants de Victoria de plus de 45 ans :                                |  |                                       |
| Coût total  | 3 252  | 792                                   |
| Coût partiel  | 1 822  | 454                                   |
| Coût marginal   | 170  | 63                                    |
| Tous les habitants de Victoria obèses de plus de 45 ans :                         |  |                                       |
| Coût total  | 1 895  | 471                                   |
| Coût partiel  | 1 067  | 275                                   |
| Coût marginal   | 111  | 49                                    |
| Tous les habitants de Victoria de plus de 45 ans et d'origine italienne :         |  |                                       |
| Coût total  | 1 927  | 479                                   |
| Coût partiel  | 1 084  | 279                                   |
| Coût marginal   | 112  | 49                                    |
| Tous les habitants de Victoria de plus de 45 ans, obèses et d'origine italienne : |  |                                       |
| Coût total  | 1 190  | 305                                   |
| Coût partiel  | 675  | 183                                   |
| Coût marginal   | 80   | 42                                    |

L'étude indiquait que le rapport coût/efficacité était d'autant meilleur lorsque la population était ciblée et que le test était effectué à l'occasion d'autres actes médicaux. Ce résultat n'intégrait pas les coûts fixes des campagnes de dépistage et se fondait sur l'hypothèse d'une participation des populations cibles de 100 % ce qui, dans la pratique, est loin d'être le cas (*tableau 36*). L'étude concluait sur la nécessité de prendre en compte les bénéfices associés au dépistage.

L'étude du CDC en 1998 (156) avait conclu dans le même sens sur l'intérêt économique de cibler les populations (critères d'âge et d'ethnie retenus).

L'analyse du coût partiel ou marginal n'a de sens que si on considère qu'une combinaison de tests (non spécifiques au diabète) pourrait produire un maximum de bénéfices (159).

Trois facteurs interviennent dans le coût par cas dépisté : la sélection de la population initiale à laquelle on propose le test, le mode de contact de cette population et enfin la sensibilité et la spécificité du test lui-même. La part du coût revenant à chacun de ces facteurs n'est pas détaillée dans les études (*tableau 36*).

**Tableau 36.** Comparaison du coût par cas dépisté et de la participation au dépistage.

| <b>Auteur, année, pays</b>                | <b>Population</b>  | <b>Mode de contact</b>                                    | <b>Techniques</b>  | <b>Coût par cas dépisté</b> | <b>Nombre de diabétiques et rapport diabétiques/population</b>  | <b>Taux de participation</b>                                    | <b>Remarques</b>  |
|---|--|---|--|-----------------------------|---|---|---|
| Lawrenson, 1993 (250)<br>Nouvelle-Zélande | Dépistage dans trois communautés rurales. Dépistage proposé à tous les plus de 40 ans dans la communauté maorie, les obèses BMI > 30 et antécédents familiaux (total 10 677) | Dépistage mis en place dans école, magasins vides, salles | -Test capillaire glucose aléatoire<br>-HGPO si +                           | 1 500 \$ NZD                | 56<br><br><b>Population initiale :</b><br>0,52 %<br><br><b>Population testée :</b><br>tout venant : 1 %<br>avec facteur de risque : 1,22 %                      | 52,3 %<br><br>5 589 personnes (4 585 avec un facteur de risque) |   |
| O'Connor, 2001 (251)<br>USA               | Dépistage à partir de patients hospitalisés (469 personnes à haut risque et non dépistées avant)   | Voie postale (+ 2 relances)                               | -Test glucose aléatoire  | 4 064 \$                    | 5 diabétiques<br><br>11 IGT<br><br><b>Population initiale :</b><br>diabète 1 %<br>IGT 2,3 %<br><br><b>Population testée :</b><br>diabète 2,43 %<br>IGT : 5,33 % | 43,9 %  | Coûts élevés proviennent des tests et du faible nombre de diabétiques dépistés (population déjà hospitalisée dont on peut supposer qu'une part élevée a déjà été dépistée, d'où faible rendement) |
| Bullimore, 1997 (244)                     | Personnes de plus de 50 ans en médecine générale (1 736)   | Envoi d'une lettre et du test                             | Self test urinaire puis test glycémie aléatoire et HbA1c pour les positifs | 78,25 £                     | 8 diabétiques<br><br><b>Population initiale :</b><br>0,46 %<br><b>Population testée :</b><br>0,66 %   | 69,4 %  |   |

**Tableau 36 (suite).** Comparaison du coût par cas dépisté et de la participation au dépistage.

| Auteur, année, pays               | Population  | Mode de contact   | Techniques  | Coût par cas dépisté            | Nombre de diabétiques et rapport diabétiques/population   | Taux de participation | Remarques                               |
|-----------------------------------|---|---|---|---------------------------------|---|-----------------------|---|
| Lee, 2000 (157) USA               | Population âgée de plus de 65 ans du Wisconsin non diagnostiquée diabétique (12 357 individus)  | Brochure d'information, conseil de participation à une journée de dépistage                             | -Glycémie sanguine aléatoire  | 100 \$                          | 32 diabétiques<br><b>Population initiale :</b> 0,26 %<br><b>Population testée :</b> 3,8 %   | 6,7 %                 |   |
| Gill ,1996 (252) UK               | Toute personne de 40 à 75 ans venant se faire hospitaliser dans la <i>chiropody clinic</i> (traitement des pieds) et n'étant pas connue diabétique (1 443 patients) | -Remise d'un test d'urine<br>- Contact avec hôpital si +  | -Self test urine, 2 heures après le repas<br>-HGPO si +   | 34,46 £ coût du test uniquement | 4 diabétiques<br><b>Population initiale :</b> 0,28 %<br><b>Population testée :</b> 0,38 %   | 83 %                  | Coût faible car coût du test uniquement |
| Friderichsen, 1997 (199) Danemark | Envoi du test à 2 917 personnes dans la municipalité de Rinkobing   | -Envoi du test par la poste<br>-Lettre de rappel au bout de 3 mois<br>-Publicité dans les médias locaux | -Self test urine, 2 heures après le repas<br>-HGPO si +   | 3 155 DKK                       | 15 diabétiques<br>0 IGT<br><b>Population initiale :</b> diabète : 0,51 %<br>IGT : 0 %<br><b>Population testée :</b> diabète : 0,67 %<br>IGT : 0 % | 76,8 %                |   |
| Carter, 2000 (253) USA            | Personnes contactées dans le cadre du travail (1 200 personnes)   | -Bouche-à-oreille -e-mail<br>-Test effectué sur lieu de travail   | Test glucose et fructosamines sanguins, capillaire par un appareil destiné à l'usage à domicile | 147,8 \$                        | 34 diabétiques<br><b>Population initiale :</b> diabète : 2,83 %<br><b>Population testée :</b> diabète : 12,3 %                                    | 23 %                  |   |

Le taux de détection des diabétiques est variable selon le test utilisé et la population cibles ; par contre, le coût du dépistage est beaucoup plus faible dans ces populations ciblées. Les résultats sont toutefois très hétérogènes.

Le coût par cas dépisté est acceptable ou non lorsqu'on le considère du point de vue du coût d'opportunité. Il convient alors de déterminer la dépense totale liée au dépistage et voir si ces fonds ne pourraient pas être utilisés pour un usage alternatif plus pertinent (dans le domaine du diabète ou de la santé).

**Les données de la littérature concernent essentiellement des expériences étrangères dont les contextes épidémiologiques, économiques et socioculturels ne sont pas extrapolables à la situation française. Ces données restent aussi incomplètes voire absentes comme dans le cas de l'évaluation de la périodicité.**

**En conséquence, l'analyse de la littérature ne permet pas de sélectionner un mode de dépistage plus performant ou plus adapté au dépistage mais souligne l'importance de la prise en charge et de la qualité du suivi des sujets positifs pour confirmer le diagnostic et traiter les patients dépistés.**

---

## RECOMMANDATIONS EXISTANTES ET ÉTUDES EN COURS

---

### I. RECRUTEMENT ET SÉLECTION DE LA POPULATION

**L'ensemble des recommandations existantes (annexe 3, tableau 45) est en faveur d'un dépistage opportuniste** (1,9,173,254-257). La justification repose essentiellement sur des considérations économiques.

La modalité la plus fréquente est un dépistage *généralisé à partir de 45 ans* (50 ans pour la Nouvelle-Zélande, 55 ans en Australie) *et ciblé* sur des facteurs de risque (un facteur de risque seulement est nécessaire) *avant 45 ans* (50 ans pour la Nouvelle-Zélande, 55 ans pour l'Australie) (9,173,254-256). Seules les premières recommandations françaises du HCSP (1) et la Belgique (257) sont en faveur d'un dépistage ciblé sur les facteurs de risque.

Dans l'étude ADDITION le dépistage est proposé aux patients inscrits sur des registres dans les trois pays participants (Danemark, Angleterre, Pays-Bas). Le dépistage est ciblé dans deux pays. Au Danemark, la sélection des patients se fait à partir d'un questionnaire patient. En Angleterre, un score est calculé à partir du dossier informatisé du patient (score de Griffin). Aux Pays-Bas, le dépistage est proposé à tous les patients de la tranche d'âge concernée (40-69 ans).

Le programme de dépistage de la région Centre est un dépistage communautaire non ciblé proposé à tous les sujets de la tranche d'âge 45-69 ans.

### II. TEST DE DÉPISTAGE

**La glycémie à jeun est recommandée par l'ensemble des recommandations existantes.** Elle est complétée par un dosage d'HbA1c ou de fructosamines en Nouvelle-Zélande (255).

Le test sélectionné pour le dépistage dans l'étude ADDITION est la glycémie capillaire (le seuil choisi est de 5,5 mmol/L et devrait être revu après les 500 premiers patients).

Dans le programme de dépistage de la région Centre le test est celui de la glycémie à jeun effectuée au laboratoire. Dans le cas d'un test positif (glycémie  $\geq 7$  mmol/L (1,26 g/L) ), une confirmation du diagnostic est réalisée sur prescription du médecin traitant.

### III. SUIVI

Aux États-Unis (9), au Canada (254), en Nouvelle-Zélande (255) et en Australie (173), un suivi tous les 3 ans, plus fréquent chez les sujets à risque, est recommandé. En France (256) le suivi préconisé est défini entre 3 à 5 ans, plus rapproché (annuel) chez les sujets à risque.

Le programme de dépistage de la région Centre : aucune précision n'est apportée sur la fréquence de suivi du dépistage des sujets négatifs. Pour les sujets dont la glycémie est  $\geq 1,10$  g/L (6,0 mmol/L), le laboratoire invite la personne concernée à aborder ces résultats avec son médecin traitant lors de la prochaine consultation. Quel que soit le résultat, celui-ci est toujours adressé au médecin traitant (sous réserve qu'il y ait médecin traitant).

#### **IV. ASSOCIATION A UN DÉPISTAGE SIMULTANE DES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE**

Parmi les recommandations existantes, cette éventualité n'est abordée qu'en Belgique où le dépistage du diabète de type 2 n'est recommandé que dans le cadre du dépistage multiple des facteurs de risque cardio-vasculaire.

Le programme de dépistage de la région Centre ne porte que sur le dépistage du diabète qui représente le seul objectif.

---

## PROPOSITIONS DE MODALITÉS DE DÉPISTAGE

---

En l'absence de données fiables, représentatives et détaillées sur la prévalence du diabète méconnu, sur les caractéristiques de la population non dépistée, sur l'efficacité du dépistage réalisé aujourd'hui en France, des propositions ont été élaborées à partir de l'avis des membres du groupe de travail. Elles ont été ensuite confrontées et modifiées en fonction des avis des membres du groupe de lecture sollicités à deux reprises.

Avant la mise en œuvre définitive du programme de dépistage, la réalisation d'études complémentaires est apparue aussi souhaitable et est présentée en perspective de ce travail.

### I. MODALITÉS DE RECRUTEMENT ET DE SÉLECTION DE LA POPULATION

#### — Proposition

Dépistage opportuniste d'une population ciblée correspondant aux sujets de plus de 45 ans ayant au moins un des marqueurs de risque suivants (en plus de l'âge) :

- origine non caucasienne et/ou migrant ;
- marqueurs du syndrome métabolique :
  - excès pondéral mesuré à partir de l'IMC, défini comme  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>,
  - hypertension artérielle (pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg ou pression artérielle diastolique  $\geq 90$  mmHg ou hypertension artérielle traitée),
  - HdL-cholestérol  $\leq 0,35$  g/L (0,9 mmol/L), triglycérides  $\geq 2$  g/L (2,3 mmol/L), dyslipidémie traitée ;
- antécédents :
  - diabète temporairement induit (consensus d'experts),
  - diabète gestationnel ou enfant de poids de naissance  $> 4$  kg,
  - diabète familial.

Cette modalité doit être renforcée dans les populations en situation de précarité, par un dépistage communautaire (avec ou sans autre facteur de risque).

#### — Rationnel

La question du choix du mode de recrutement dépend en partie des caractéristiques des patients diabétiques méconnus et de leur suivi médical.

- S'agit-il de patients déjà suivis, mettant en évidence une insuffisance de dépistage opportuniste et permettant de justifier la proposition de dépistage opportuniste ?
- S'agit-il de sujets non suivis médicalement, n'ayant pas accès aux soins ou n'utilisant pas ou insuffisamment le recours aux soins, permettant de justifier la proposition de dépistage communautaire de ces patients ?

Une étude rétrospective sur les bases de données de remboursements de l'assurance Maladie de l'EPAS, portant sur 62 896 sujets, apporte un premier élément de réponse à la première question. Les résultats de cette étude montrent en effet que le pourcentage de sujets non diabétiques âgés de 40 ans ou plus, ayant eu au moins un contact médical en

2000 et en 2001, et ayant eu une ou plusieurs glycémies en 2000 ou 2001 était de 60 % (59,4-60,6). La proportion d'entre eux ayant une glycémie ou une hospitalisation (et dans ce cas probablement une glycémie effectuée à l'hôpital et non enregistrée par l'assurance maladie) était de 68 % (67,5-68,5). Ces résultats confirment l'habitude des pratiques de glycémies (deuxième examen biologique le plus prescrit après la numération formule sanguine), lorsqu'un contact médical a lieu. L'interprétation de ces données laisse cependant suggérer une insuffisance de prise en charge des glycémies positives (résultats non pris en compte par le patient ou le médecin, absence de confirmation du diagnostic). Les données ne permettent pas de savoir si ces glycémies sont pratiquées chez les individus les plus à risque.

Tout en reconnaissant qu'il devait être associé à un suivi du dépistage, le groupe de travail a retenu néanmoins le dépistage opportuniste, conforté par deux autres arguments :

- la prévalence du diabète connu et la prévalence estimée du diabète méconnu ne sont pas suffisantes pour justifier un dépistage systématique communautaire généralisé à l'ensemble de la population d'une tranche d'âge donnée ;
- les conclusions des études économiques sont plutôt en faveur du dépistage opportuniste.

Le choix du renforcement du dépistage opportuniste par un dépistage communautaire ne peut être justifié par des données objectives mais repose sur les *hypothèses* suivantes :

- plus forte prévalence de diabète : ventes d'antidiabétiques oraux plus élevées dans les officines des quartiers dits « défavorisés » (Varroud-Vial communication orale), prévalence de diabète de type 2 dans le département de Seine-Saint-Denis la plus élevée des départements français de métropole (données CNAMTS) ;
- morbidité et mortalité liées au diabète plus élevées dans les catégories socio-professionnelles défavorisées en France (cf I.3.2. Mortalités (258) ;
- plus forte proportion de migrants (à risque plus élevé) en situation de précarité par rapport à la proportion de migrants dans la population générale ;
- non-recours au soins, suivi médical plus difficile, retard au diagnostic et absence de dépistage.

Ces raisons semblent justifier aussi un dépistage généralisé sans recherche d'autre facteur de risque, plus adapté de ce fait au mode de recrutement communautaire.

Pour l'âge, les données de prévalence montrent que la prévalence augmente de manière relativement constante à partir de 40 ans et il est difficile de sélectionner un autre seuil à risque (cf. tableau 15). Le retard au diagnostic et l'âge moyen au diagnostic ont été utilisés pour déterminer le seuil de 45 ans : l'âge moyen au diagnostic peut être estimé à 57 ans et il est admis dans la littérature internationale que le retard au diagnostic est de l'ordre de 10 ans (cf. page 29). L'âge de 47 ans n'étant pas facile à retenir en pratique, le choix s'opère entre 45 ans et 50 ans. Le risque plus élevé dans la population ciblée communautaire (origine ethnique à risque, migrants) conduit à retenir le seuil de 45 ans choisi aussi dans la plupart des recommandations.

## II. TEST DE DÉPISTAGE

### — Proposition

Dans le cas du dépistage opportuniste, le test de dépistage est une glycémie sur plasma veineux à jeun réalisée au laboratoire. En cas de positivité, un deuxième test devra être pratiqué pour confirmer le diagnostic.

Dans le cas du dépistage systématique communautaire des populations défavorisées, le choix entre la glycémie veineuse à jeun (au laboratoire) et la glycémie capillaire au hasard (en dehors du laboratoire) dépendra des modalités de contact définies. Les deux tests peuvent être employés. Les seuils de positivité proposés pour la glycémie capillaire sont de 1,50 g/L (8,4 mmol/L) si le prélèvement a été fait moins de 2 heures après le dernier repas et de 1,20 g/L (6,7 mmol/L) s'il a été fait plus de 2 heures après le dernier repas. En cas de positivité, le diagnostic devra être confirmé par deux mesures de glycémie sur plasma veineux à jeun au laboratoire).

L'utilisation de lecteurs de glycémie devra suivre impérativement les règles établies par l'AFSSAPS pour éviter le risque de transmission de maladies infectieuses (réglementation en annexe 4).

### — Rationnel

La glycémie veineuse plasmatique à jeun, pratiquée au laboratoire, est le test de référence choisi pour établir le diagnostic du diabète. La glycémie capillaire représente une alternative possible lorsque les conditions ne permettent pas de se rendre facilement au laboratoire ou pour augmenter le rendement du dépistage. Les données sont encore insuffisantes mais devraient être prochainement complétées par les résultats des études en cours qui permettront de mieux connaître les valeurs de sensibilité et spécificité du test capillaire ainsi que de rechercher le seuil optimal dans une perspective de dépistage.

## III. MODALITÉS DE SUIVI

### — Proposition

Un suivi tous les 3 ans est recommandé chez les sujets négatifs,

Un suivi annuel est recommandé dans le cas d'hyperglycémie modérée à jeun ou chez les sujets présentant un risque jugé cliniquement élevé (suivant les marqueurs de risque associés).

Un contact médical doit être réalisé chez les sujets positifs pour permettre de confirmer le diagnostic en faisant pratiquer un test de glycémie veineuse à jeun dans le cas de test de dépistage par glycémie veineuse à jeun, ou deux tests de glycémie veineuse à jeun dans le cas d'un test de dépistage par glycémie capillaire.

### — Rationnel

La prévalence du diabète diagnostiqué en France est moins élevée que dans d'autres pays comme aux États-Unis par exemple, où la surveillance de la glycémie est recommandée tous les 3 ans. Par ailleurs, les glycémies sont fréquemment prescrites. Enfin, le risque de

survenue de complications au cours d'une période de 3 ans suivant un examen négatif est considéré comme faible. En effet, comme l'indique l'étude de Jarrett (77), les premières lésions de rétinopathie apparaissent après 5 ans d'évolution du diabète.

#### **IV. ASSOCIATION A UN DÉPISTAGE SIMULTANE DES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE**

— *Proposition*

Le dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaire devrait être associé au dépistage du diabète de type 2, en particulier dans le cas du dépistage opportuniste.

— *Rationnel*

Plusieurs arguments sont en faveur d'un dépistage coordonné du diabète et des facteurs de risque cardio-vasculaire :

- certains marqueurs de risque du diabète sont aussi des facteurs de risque cardio-vasculaire (facteurs du syndrome métabolique, tabac) ;
- la longue période asymptomatique du diabète qui précède la survenue de complications est considérée comme à risque cardio-vasculaire ;
- un dépistage simultané permet d'évaluer le risque cardio-vasculaire global ;
- la prise en charge et les recommandations de prévention des facteurs de risque sont communes (lutte contre le surpoids et l'obésité, lutte contre la sédentarité, lutte contre le tabagisme) ;
- le dépistage multiple a un intérêt économique puisqu'il permet de réaliser un dépistage au coût marginal.

**Les modalités de programme de dépistage du diabète de type 2 retenues par le groupe de travail sont :**

**- pour le recrutement et la sélection de la population, un dépistage opportuniste ciblé des sujets de plus de 45 ans ayant au moins un marqueur de risque de diabète, associé à un dépistage communautaire des sujets de plus de 45 ans en situation de précarité. Des efforts concernant la prise en charge et le suivi des patients ayant un test positif apparaissent nécessaires ;**

**- pour le test à utiliser : dans le cas du dépistage opportuniste, la glycémie sur plasma veineux à jeun, au laboratoire, est recommandée. Dans le cas du dépistage communautaire, les deux mesures, glycémie veineuse à jeun ou glycémie capillaire au hasard, peuvent être employées. Le choix est déterminé par les circonstances du dépistage envisagées. En l'absence de données, des valeurs seuils de 1,20 g/L (6,7 mmol/L) et 1,50 g/L (8,4 mmol/L) suivant le délai écoulé par rapport au dernier repas ont été proposées pour le test capillaire de manière arbitraire et devront être révisées en fonction des nouvelles données ;**

**- pour le suivi : chez les sujets négatifs, le test doit être renouvelé tous les 3 ans. Une surveillance annuelle est recommandée chez les sujets ayant une hyperglycémie modérée à jeun. Un suivi plus rapproché (entre 1 et 3 ans) peut être envisagé chez les sujets présentant un risque jugé cliniquement élevé (suivant les marqueurs de risque associés). Chez les sujets positifs, un contact avec un médecin doit être réalisé et doit conduire à la prescription d'un deuxième test de glycémie veineuse à jeun lorsque ce test aura été pratiqué pour le dépistage, et de deux tests de glycémie veineuse à jeun lorsque la glycémie capillaire aura été pratiquée pour le dépistage ;**

**- le dépistage simultané du diabète et des facteurs de risque cardio-vasculaire devrait être recommandé. La mesure de la glycémie à jeun au laboratoire présente dans ce cas l'avantage de pouvoir être associée à un bilan lipidique (avec une durée de jeûne de 12 heures).**

---

## PERSPECTIVES

---

### I. ÉTUDES DE FAISABILITE

Il est apparu souhaitable que puissent être vérifiées les hypothèses sur lesquelles sont bâties ces propositions avant la mise en place du programme de dépistage et que soient réalisées les études pilotes suivantes.

#### I.1. Étude de prévalence du diabète méconnu

Une étude menée sur les populations en situation de précarité, dont l'objectif serait d'estimer la prévalence du diabète méconnu, les caractéristiques des patients (cliniques, socio-économiques, niveau d'éducation) et la consommation de soins (fréquence, modalités, type, circonstances) est à encourager.

Ces résultats devront être comparés à ceux d'une population témoin (non défavorisée) ou représentative (étude en population générale permettant d'estimer et caractériser les patients diabétiques méconnus). Sans être représentatifs de la situation française, les résultats de l'expérience menée dans les deux départements de la région Centre pourront être utiles à la comparaison (la population d'expérience n'étant *a priori* pas représentée par des populations défavorisées). Des données concernant la prise en charge (accès aux soins et qualité du suivi) devraient être recueillies (la prise en charge devant être associée au diagnostic précoce, les efforts de dépistage doivent s'accompagner d'une prise en charge correcte).

#### I.2. Étude de pratique des glycémies

Une étude dont l'objectif serait d'évaluer les modes de prescription (qui prescrit, à qui, quand, comment) et de suivi des glycémies réalisées. Les résultats permettraient de compléter les données de l'assurance maladie en évaluant l'efficacité du dépistage effectué en routine aujourd'hui et les besoins d'améliorations.

### II. ÉTUDES A VISÉE DE RECHERCHE

#### II.1. Validation de questionnaires, scores, définition et mesure de la sédentarité

L'utilisation de questionnaires et de scores de risque de diabète de type 2 serait potentiellement utile en pratique pour sélectionner la population cible et en particulier pour le dépistage communautaire. Les questionnaires disponibles n'ont pas été testés sur une population française. Une étude de validation et adaptation à la population française des questionnaires existants (questionnaire ADA, *Finish Diabetes risk score...*) devrait donc être réalisée.

L'absence d'indicateur de mesure et de définition de la sédentarité rend discutable l'utilisation de ce facteur pour sélectionner la population à risque (cf. page 52). Des recherches comportant les mesures de reproductibilité, sensibilité et spécificité des outils, réalisées sur des populations françaises, devraient être favorisées (par exemple

développement de scores à partir de questionnaires, tests, validation et comparaison de plusieurs définitions de la sédentarité).

## **II.2. Valeur diagnostique de la glycémie capillaire au hasard**

Une étude pilote de la valeur diagnostique de la glycémie capillaire au hasard et de la recherche de seuils adaptés au dépistage serait utile.

## **III. ÉVALUATION DU PROGRAMME DE DÉPISTAGE**

### **III.1. Objectifs**

La mise en place d'un programme d'évaluation devrait être intégrée de manière systématique au programme de dépistage, les objectifs étant :

- de vérifier la faisabilité et le respect du programme en réalisant les ajustements éventuellement nécessaires ;
- d'évaluer l'efficacité du dépistage ;
- de justifier les dépenses consacrées (notion de coût d'opportunité).

### **III.2. Méthodologie**

#### III.2.1. Approche

La méthode recommandée est l'approche comparative plutôt que la simple analyse descriptive. L'absence de groupe contrôle ne permet pas en effet d'évaluer l'efficacité du dépistage. Cette exigence représente une réelle difficulté (problème d'éthique, de faisabilité et contrainte économique).

#### III.2.2. Durée d'étude

Par ailleurs, l'efficacité du dépistage doit aussi être évaluée à long terme et la durée nécessaire (d'un minimum de 10 ans) représente un deuxième obstacle majeur.

#### III.2.3. Critères d'évaluation

Trois types de critères d'évaluation peuvent être différenciés suivant les objectifs.

##### — *Critères techniques de réalisation du programme de dépistage*

Ces critères permettent d'étudier la faisabilité et le respect du programme de dépistage. Ils ne nécessitent pas une approche comparative.

Données :

- population concernée ( $N_1$ ) ;
- population contactée ( $N_2$ ) ;
- population testée ( $N_3$ ) ;
  - nombre de tests positifs ( $N_4$ ) ;
  - nombre de sujets ayant eu 2 tests ( $N_5$ ) ;

- nombre de cas diagnostiqués ( $N_6$ ) ;
- nombre de cas diagnostiqués et traités ( $N_7$ ) ;
- données individuelles relatives aux circonstances de dépistage (dépistage opportuniste ou communautaire, modalités d'accès aux soins, facteurs de risque), au suivi du dépistage (confirmation du diagnostic, prise en charge et suivi). Le recueil de ces données sur un échantillon doit être prévu.

Analyse :

- participation, par rapport à la population concernée ( $N_3/N_1$ ) ou par rapport à la population contactée ( $N_3/N_2$ ) ;
- pourcentage de sujets dépistés ( $N_4/N_3$ ) ;
- rendement ou nombre de cas dépistés par cas diagnostiqués ( $N_3/N_6$ ) ;
- compliance, adhésion des participants ;
- pourcentage de sujets dépistés positifs ayant réalisé le test de confirmation ( $N_5/N_4$ ) ;
- pourcentage de sujets diagnostiqués et traités ( $N_7/N_3$ ). Ce pourcentage peut être comparé au pourcentage de sujets diagnostiqués et traités dans la population témoin (non testée =  $N_1 - N_3$ ) ;
- prise en charge des patients diagnostiqués (accès aux soins, qualité du suivi) ;
- la comparaison des sujets volontaires par rapport à des sujets réfractaires (à partir d'un échantillon de réfractaires) devrait être prévue. L'objectif serait de valider le choix du mode de dépistage, de vérifier l'atteinte de la cible et d'étudier les barrières au dépistage.

— *Analyse du coût*

Ce critère technique permettra d'indiquer le rendement du dépistage d'un point de vue économique en étudiant le coût par cas diagnostiqué et/ou dépisté :

— *Critères d'efficacité*

Ces critères nécessitent une approche comparative. Sont différenciés :

- les critères d'efficacité à court terme, qui sont plutôt des marqueurs indirects. Ils permettent de vérifier l'avance du diagnostic obtenu grâce au dépistage :
  - âge moyen au diagnostic,
  - niveau moyen d'HbA1c au diagnostic,
  - prévalence des complications au diagnostic ;
- les critères d'efficacité à long terme qui sont les indicateurs de morbi-mortalité. Il s'agit des complications microvasculaires et macrovasculaires, de la mortalité liée au diabète et de la mortalité globale.

**La réalisation d'études pilotes serait souhaitable. Leur objectif serait de vérifier les hypothèses sur lesquelles reposent les propositions émises par le groupe d'experts et de vérifier la faisabilité d'un tel programme.**

**La mise en place du programme de dépistage selon les modalités retenues devrait également être accompagnée d'une détermination du coût par cas dépisté nécessitant de renseigner les effectifs de la population de plus de 45 ans défavorisée et le critère de détermination de cette population (bénéficiaires de la CMU ou niveau de revenu inférieur à un seuil) ainsi que les effectifs de population de plus de 45 ans présentant un ou plusieurs facteurs de risque du diabète.**



## ANNEXE 1. DONNÉES INTERNATIONALES OMS DE PRÉVALENCE DU DIABÈTE DE TYPE 2

**Tableau 37.** Prévalence du diabète de type 2 suivant le sexe et l'origine ethnique dans la tranche d'âge 30-64 ans (source OMS).

| Continents          |                       | Homme                                  | Femme                                  |
|---------------------|-----------------------|--|--|
| Population          | Sous-groupe           | Prévalence ajustée sur l'âge (IC 95 %) | Prévalence ajustée sur l'âge (IC 95 %) |
| <b>Afrique/Asie</b> |                       |  |  |
| Arabes              | Tunisie               | 8,8 % (6,7-10,9)                       | 7,9 % (6,2-9,7)                        |
|                     | Oman                  | 13,9 % (11,8-16,1)                     | 14,4 % (12,5-16,3)                     |
| Bantu               | Tanzani               |  |  |
|                     | Dar es-Salaam         | 3,3 % (1,6-6,1)                        | 0,9 % (0,2-2,7)                        |
|                     | Waluguru              | 1,3 % (0,6-2,5)                        | 0,9 % (0,4-1,8)                        |
|                     | Mara                  | 1,0 % (0,1-3,5)                        | 0,4 % (0,0-2,2)                        |
|                     | Wachagga/Masai        | 0,9 % (0,3-2,0)                        | 0,7 % (0,2-1,6)                        |
| Créole              | Maurice               | 9,3 % (6,4-12,1)                       | 15,8 (12,7-18,9)                       |
| Chine               | Da Qing               | 1,6 % (1,3-1,8)                        | 1,6 % (1,3-1,8)                        |
| Inde                | Zone rurale           | 3,7 % (1,8-6,7)                        | 1,7 % (0,6-3,7)                        |
|                     | Zone urbaine          | 11,8 % (7,6-16,1)                      | 11,2 % (6,4-16,0)                      |
|                     | Sri Lanka             | 5,1 % (2,3-8,0)                        | 2,4 % (0,9-4,0)                        |
|                     | Afrique du Sud Durban | 14,4 % (11,2-17,7)                     | 20,8 % (17,7-23,8)                     |
|                     | Tanzanie hindous      | 11,8 % (8,6-14,9)                      | 9,9 % (6,9-12,9)                       |
|                     | Tanzanie musulmans    | 9,7 % (6,6-12,8)                       | 9,8 % (6,7-12,8)                       |
|                     | Singapour Fidji       |  |  |
|                     | Zone rurale           | 23 % (16,1-30,0)                       | 16,0 % (10,5-21,5)                     |
|                     | Zone urbaine          | 23,6 % (18,1-29,1)                     | 20,3 % (15,1-25,4)                     |
|                     | Malaisie              | 3,0 % (0,4-10,9)                       | 9,1 % (3,7-14,5)                       |
|                     | Thaïlande             | 5,1 % (3,0-7,1)                        | 6,8 % (4,7-8,9)                        |

**Tableau 37 (suite).** Prévalence du diabète de type 2 suivant le sexe et l'origine ethnique dans la tranche d'âge 30-64 ans (source OMS).

| Continents       |                              | Homme                                  | Femme                                  |
|------------------|------------------------------|--|--|
| Population       | Sous-groupe                  | Prévalence ajustée sur l'âge (IC 95 %) | Prévalence ajustée sur l'âge (IC 95 %) |
| <b>Amérique</b>  |                              |  |  |
| USA              | Indiens Pimas                | 49,4 % (44,2-54,6)                     | 51,1 % (47,1-55,1)                     |
| Brésil           | Sao Paulo                    | 7,0 % (5,2-8,9)                        | 8,9 % (7,1-10,7)                       |
| Colombie         | Bogota                       | 7,3 % (3,7-10,9)                       | 8,7 % (5,2-12,3)                       |
| USA              | Non hispaniques blancs       |  |  |
|                  | NHANES II                    | 5,0 % (4,3-5,8)                        | 7,2 % (6,4-8,0)                        |
|                  | San Antonio                  |  |  |
|                  | Revenu moyen                 | 8,4 % (4,7-12,0)                       | 7,8 % (4,8-10,8)                       |
|                  | Revenu élevé                 | 4,4 % (2,5-6,3)                        | 2,5 % (1,2-3,9)                        |
|                  | Non hispaniques noirs        |  |  |
|                  | NHANES II                    | 8,5 % (5,7-11,2)                       | 12,1 % (9,4-14,9)                      |
|                  | Hispaniques HANES            |  |  |
|                  | Mexicains                    | 14,0 % (11,9-16,1)                     | 14,2 % (12,4-16,0)                     |
|                  | Cubains                      | 11,8 % (9,0-14,5)                      | 4,5 % (2,5-6,4)                        |
|                  | Portoricains                 | 17,8 % (14,4-21,2)                     | 12,8 % (10,2-15,4)                     |
|                  | San Antonio                  |  |  |
|                  | Revenu faible                | 14,6 % (11,5-17,6)                     | 19,0 % (16,5-21,5)                     |
|                  | Revenu moyen                 | 16,7 % (12,0-21,5)                     | 12,1 % (8,4-15,7)                      |
|                  | Revenu élevé                 | 7,2 % (4,4-10,0)                       | 4,5 % (2,2-6,7)                        |
| <b>Pacifique</b> |                              |  |  |
| Australie        | Aborigène bourke             | 24,0 % (14,4-33,5)                     | 20,9 % (11,6-30,2)                     |
|                  | Aborigène purfleet/foster    | 14,0 % (5,2-30,6)                      | 21,9 % (8,8-45,0)                      |
| Polynésie        | Nouvelle-Calédonie           | 10,6 % (5,1-19,6)                      | 5,8 % (2,5-11,1)                       |
|                  | Ouest Samoa Zone rurale      | 2,1 % (6,6-14,8)                       | 5,9 % (3,1-8,7)                        |
|                  | Zone urbaine                 | 10,7 % (6,6-14,8)                      | 10,4 % (6,9-13,9)                      |
|                  | Nauru (2 <sup>e</sup> étude) | 41,2 % (36,2-46,1)                     | 41,5 % (36,8-46,1)                     |
|                  | Nauru (3 <sup>e</sup> étude) | 40,6 % (35,3-45,8)                     | 42 % (37,1-46,8)                       |

IC : intervalle de confiance

---

## **ANNEXE 2. ÉVALUATION DES MARQUEURS DE RISQUE DE DIABÈTE**

---

Tableau 38. Prévalence du diabète non diagnostiqué suivant l'âge

Tableau 39. Études ayant analysé l'association entre le tabac et le diabète de type 2

Tableau 40. Études ayant analysé l'association entre l'obésité ou la surcharge pondérale (à partir du critère d'IMC) et le diabète de type 2

Tableau 41. Études ayant analysé l'association entre l'hypertension artérielle et le diabète de type 2

Tableau 42. Études ayant analysé l'association entre les anomalies lipidiques et le diabète de type 2

Tableau 43. Études ayant analysé l'association entre les antécédents familiaux et le diabète de type 2

**Tableau 38.** Prévalence du diabète non diagnostiqué suivant l'âge.

| Auteurs                 | Étude                                | Année   | Méthode      | Population  | Âge   | Diagnostic               | Prévalence de diabète méconnu  |  |
|-------------------------|--------------------------------------|---------|--------------|---|-------|--------------------------|--|--|
| Costa, 1998 (81)        | Catalogne                            |         | Transversale | Espagnole<br>3 839                                | 30-89 | HGPO (1 test)            | 34-45 : 1,3 %<br>45-54 : 3,2 %<br>55-64 : 4,3 %<br>≥ 65 : 7,9 %                        |  |
| Forrest, 1986<br>(259)  | <i>Islington<br/>Diabetes Survey</i> |         | Transversale | Anglaise<br>(75% origine Europe du Nord)<br>1 040 | > 40  | HGPO (1 test)            | H<br>40-49 : -<br>50-59 : 3,6 %<br>60-69 : 3,1 %<br>70-79 : 5,6 %                      | F<br>1,0 %<br>1,9 %<br>1,6 %<br>5,1 %        |
| Garancini, 1995<br>(83) | CREMONA                              | 1990    | Transversale | Italie du Nord<br>2 618                           | > 44  | HGPO (1 test)            | H<br>45-54 : 1,5 %<br>55-64 : 1,5 %<br>65-74 : 4,5 %<br>> 75 : 1,8 %                   | F<br>1,2 %<br>2,0 %<br>4,5 %<br>9,0 %        |
| Harris, 1987 (82)       | NHANES II                            | 1976-80 | Transversale | US<br>15 357 interviews<br>3 772 HGPO             | 20-74 | 1) interview<br>2) HGPO  | H<br>20-44 : 0,5 %<br>45-54 : 3,3 %<br>55-64 : 4,1 %<br>65-74 : 10,0 %                 | F<br>0,8 %<br>4,8 %<br>8,6 %<br>8,2 %        |
| Harris, 1998<br>(260)   | NHANES III                           | 1988-94 | Transversale | US<br>2 844                                       | 40-74 | HGPO                     | 40-49 : 1,9 %<br>50-59 : 5,5 %<br>60-74 : 11,0 %                                       |  |
| Davies, 1991<br>(241)   | Ipswich                              |         | Transversale | Anglaise<br>1 196                                 | 45-70 | 1) glycosurie<br>2) HGPO | H<br>45-49 : 0,5 %<br>50-54 : 1,8 %<br>55-59 : 0,5 %<br>60-64 : 0,9 %<br>65-70 : 1,9 % | F<br>0,4 %<br>0,8 %<br>0,4 %<br>0 %<br>0,4 % |

**Tableau 38 (suite).** Prévalence du diabète non diagnostiqué suivant l'âge.

| Auteurs                | Étude                                      | Année   | Méthode      | Population             | Âge   | Diagnostic   | Prévalence de diabète méconnu                                   |       |
|------------------------|--|---------|--------------|------------------------|-------|--|---|-------|
| Mooy, 1995 (84)        | <i>Hoorn Study</i>                         | 1989-92 | Transversale | Hollandaise<br>2 484   | 50-74 | HGPO (1 test)  | H   | F     |
|                        |  |         |              |                        |       |  | 50-54 : 1,4 %   | 1,0 % |
|                        |  |         |              |                        |       |  | 55-59 : 5,7 %   | 2,1 % |
|                        |  |         |              |                        |       |  | 60-64 : 5,5 %   | 6,5 % |
|                        |  |         |              |                        |       |  | 70-74 : 9,0 %   | 9,9 % |
| Tuomilheto, 1991 (261) | FINMONICA                                  | 1987    | Transversale | Finlandaise<br>2 718   | 45-64 | HGPO (2 tests)   | H   | F     |
|                        |  |         |              |                        |       |  | 45-54 : 0,6 %   | 0,6 % |
|                        |  |         |              |                        |       |  | 55-64 : 1,4 %   | 2,6 % |
| Welborn, 1997 (246)    | <i>Australian Diabetes Screening Study</i> | 1994-95 | Transversale | Australienne<br>50 859 | > 40  | 1) Questionnaire<br>2) Glycémie au<br>hasard > 5,5 mmol/L<br>3) HGPO | 40-49 : 0,5 %<br>50-59 : 1,6 %<br>60-69 : 2,4 %<br>≥ 70 : 3,3 % |       |
| Yudkin, 1993 (262)     | <i>North London Study</i>                  |         | Transversale | Anglaise<br>1 919      | 40-75 | HGPO (1 test)  | H   | F     |
|                        |  |         |              |                        |       |  | 45-54 : 1,4   | 1,8 % |
|                        |  |         |              |                        |       |  | 55-60 : 3,8   | 1,4 % |
|                        |  |         |              |                        |       |  | 65-75 : 4,3 %   | 3,4 % |

Principes de dépistage du diabète de type 2

**Tableau 39.** Études ayant analysé l'association entre le tabac et le diabète de type 2.

| Auteurs              | Étude  | Année   | Méthode                               | Population  | Age   | Diagnostic   | Résultats RR (IC 95 %)   | Définition           |
|----------------------|--|---------|---------------------------------------|---|-------|--|--|----------------------|
| Baan, 1999 (224)     | Rotterdam                                      |         | Transversale                          | Hollandaise<br>1 016  | 55-75 | HGPO   | NS   | Fumeur vs non-fumeur |
| Cassano, 1992 (100)  | <i>Veteran Aging Study</i>                     | 1963-87 | Cohorte<br>Suivi 18 ans<br>(en cours) | US<br>1 972 hommes  | 22-80 | HGPO 100 g   | Ancien fumeur :<br>1,5 (1,0-2,4)<br>Fumeur : 1,1 (0,7-1,8)<br>ajustement âge, ratio tour de taille/<br>tour de hanches | Fumeur vs non-fumeur |
| Feskens, 1989 (92)   | <i>Zutphen Study</i>                           | 1960-85 | Cohorte<br>Suivi 25 ans               | Hollandaise<br>841 hommes   | 40-60 | HGPO   | 2,7 (1,1-6,6)<br>ajustement sur l'âge, alcool, régime,<br>activité physique, pli tricipital,<br>fréquence cardiaque    | Fumeur 0 versus 20   |
| Fujimoto, 1990 (263) | <i>Japanese-American Community Heart Study</i> |         | Transversale                          | Américaine<br>d'origine japonaise<br>219 hommes (68<br>diabétiques) |       | HGPO   | NS   | Fumeur vs non-fumeur |
| Kawakami, 1997 (93)  |  |         | Cohorte<br>Suivi 8 ans                | Japonaise<br>2 312 hommes   | 18-53 | Glycosurie, si<br>positive<br>glycémie à<br>jeun et si<br>≥ 6,1 mmol/L<br>HGPO | Non-fumeur vs<br>1-15c/j : 1,1 (0,3-4,3)<br>16-25 c/j : 3,3 (1,2-9,1)<br>> 25 c/j : 3,2 (1,1-9,8)                      |                      |
| Mooy, 1995 (84)      | <i>Hoorn Study</i>                             | 1989-92 | Transversale                          | Hollandaise<br>2 484  | 50-74 | HGPO   | NS   | Fumeur vs non-fumeur |
| Njolstad, 1998 (105) | <i>Finnmark study</i>                          | 1977-89 | Cohorte<br>Suivi 12 ans               | Norvégienne<br>1 1654 ND  | 35-52 | Questionnaire<br>et validation<br>médicale                                     | NS   | Fumeur vs non-fumeur |

Principes de dépistage du diabète de type 2

**Tableau 39 (suite).** Études ayant analysé l'association entre le tabac et le diabète de type 2.

| Auteurs                 | Étude                       | Année       | Méthode                   | Population                                | Age   | Diagnostic   | Résultats RR (IC 95 %)   | Définition   |
|-------------------------|-----------------------------|-------------|---------------------------|---|-------|--|--|--|
| Ohlson, 1988<br>(106)   | GOTHENBERG                  |             | Cohorte<br>Suivi 13,5 ans | Suède<br>766 hommes                       | 54    |  | NS   | Fumeur vs non-fumeur   |
| Qiao, 1999 (264)        | <i>Seven countries</i>      | 1959-<br>89 | Cohorte<br>Suivi 30 ans   | Finlandaise<br>663 survivants             | 49-59 | HGPO   | Survivants participants<br>0,36 (0,19-0,70)<br>Non participants (censurés)<br>1,20 (0,52-2,78) | Fumeur vs non-fumeur<br>Probable biais de censure<br>70 % cohorte décédée à 30 ans |
| Rimm, 1993 (94)         | <i>Nurses' Health Study</i> | 1976-<br>88 | Cohorte<br>Suivi 12 ans   | US<br>114 247 femmes                      | 30-55 | Auto-déclaration   | < 15 c/j : 0,9 (0,7-1,2)<br>15-24 cig/j : 1,2 (1,0-1,5)<br>≥25 cig/j : 1,5 (1,2-1,9)           | Référence : non-fumeur   |
| Rimm, 1995 (95)         |                             | 1986-<br>92 | Cohorte<br>Suivi 6 ans    | US employés<br>41 860 hommes              | 40-75 | Auto-déclaration   | < 15 c/j : 1,0 (0,4-3,0)<br>15-24 cig/j : 2,7 (1,6-4,6)<br>≥25 cig/j : 2,1 (1,2-3,7)           | Référence : non-fumeur   |
| Sugimori, 1998<br>(265) | MHTS Tokyo                  | 1976-<br>91 | Cohorte<br>Suivi 16 ans   | Japonaise<br>2 573                        | 18-69 | Glycémie à jeun<br>≥ 1,1 g/L<br>(6,0 mmol/L)                   | H : 1,37 (1,03-1,82)<br>F : NS   | Fumeur vs non-fumeur   |
| Todoroki, 1994<br>(96)  | FUKUOKA                     | 1986-<br>90 | Transversale              | Japonaise<br>2 407 hommes<br>(militaires) | 48-56 | HGPO   | 4,1 (1,8-9,3)  | Fumeur 0 versus 25   |
| Uchimoto, 1999<br>(266) |                             |             | Cohorte<br>Suivi 4-16 ans | Japonaise<br>6 250 hommes                 | 35-60 | Glycémie à jeun<br>(seuil 7<br>mmol/L) ou dg<br>par le médecin | 1,5 (1,1-1,9)  | Fumeur vs non-fumeur   |

**Tableau 40.** Études ayant analysé l'association entre l'obésité ou la surcharge pondérale (à partir du critère d'IMC) et le diabète de type 2.

| Auteurs                | Étude                                    | Année                    | Méthode                               | Population                | Âge   | Diagnostic  | Résultats RR (IC 95 %)   | Modalités d'analyse*  |
|------------------------|--|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------|-------|---|--|---|
| Baan, 1999 (224)       | Rotterdam                                | 1990-93                  | Transversale                          | Hollandaise<br>1 016      | 55-75 | HGPO  | 1,1 (1,04-1,16)<br>ajustement âge, sexe  | IMC < 30 / ≥ 30   |
| Carey, 1997 (99)       | <i>Nurses Health Study</i>               | 1986-94                  | Cohorte<br>Suivi 8 ans                | US<br>43 581 femmes       | 33-55 | Autodéclaration   | RR <sub>1</sub> : 11,2 (7,9-15),<br>RR <sub>2</sub> : 8,8 (6,2-12,5)<br>ajustement âge, parenté, tabac,<br>régime et exercice physique | Référence IMC 21<br>RR <sub>1</sub> : 30<br>RR <sub>2</sub> : 28                      |
| Cassano, 1992 (100)    | <i>Veteran Aging Study</i>               | 1963-<br>non<br>terminée | Cohorte<br>Suivi 18 ans<br>(en cours) | US<br>1 972 hommes        | 22-80 | HGPO 100 g  | 1,8 (1,1- 3,0)<br>ajustement âge, tabac, ratio<br>tour de taille/tour de hanches   | IMC < 24,6 (1 <sup>er</sup> tertile) <i>versus</i><br>≥ 26,9 (3 <sup>e</sup> tertile) |
| Colditz, 1995 (267)    | <i>Nurses' Health Study</i>              | 1976-90                  | Cohorte<br>Suivi 14 ans               | US<br>114 281<br>femmes   | 30-55 | Autodéclaration<br>Autosurveillance                       | [25-27] : 8,1 (6,2-10,5)<br>[27-29] : 15,8 (12,7-19,8)<br>Ajustement sur l'âge   | Référence < 22  |
| Feskens, 1989 (92)     | <i>Zutphen Study</i>                     | 1960-85                  | Cohorte<br>Suivi 25 ans               | Hollandaise<br>841 hommes | 40-60 | Autodéclaration<br>validation<br>médicale                 | 2,4 (1,3-4,4)<br>Analyse univariée   | IMC < 22,2 (1 <sup>er</sup> quartile) <i>versus</i><br>≥ 25,8 (dernier quartile)      |
| Ford, 1997 (268)       | NHANES I                                 | 1971-92                  | Cohorte<br>Suivi 20 ans               | US<br>8 545               | < 25  | Autodéclaration<br>Certificat décès<br>CR hospitalisation | [25-27] : 2,8 (1,6-4,9)<br>[27-29] : 4,6 (2,7-8,0)<br>[29-31] : 4,9 (2,8-8,6)<br>Ajustement sur l'âge                                  | Référence < 22  |
| Gurwitz, 1994 (269)    | <i>East Boston Senior Health project</i> | 1982-89                  | Cohorte<br>Suivi 6 ans                | US<br>2 737               | ≥ 65  | Nouveau traité par<br>antidiabétiques<br>oraux            | 2,4 (1,3-4,4)<br>ajustement âge, sexe, PA,<br>« taux sucre élevé », alcool,<br>activité physique                                       | Référence < 22  |
| Helmrich, 1991 (90)    | <i>University of Pennsylvania</i>        | 1962-76                  | Cohorte<br>Suivi 15 ans               | US<br>5 990 hommes        | 39-62 | Questionnaire et<br>validation<br>médicale                | [24-26] : 1,9<br>≥ 26 : 3,3<br>ajustement sur l'âge  | Référence < 24  |
| McPhillips, 1990 (110) | <i>Rancho Bernardo study</i>             | 1972-87                  | Cohorte<br>Suivi 11,9<br>ans          | US<br>1 847               | 40-79 | Glycémie à jeun<br>initiale, HGPO au<br>cours du suivi    | H 1,29 (1,01-1,65)<br>F 1,54 (1,28-1,85)   | 3,3kg/m <sup>2</sup> (augmentation de 1<br>écart-type)                                |

\* Valeurs d'IMC en kg/m<sup>2</sup>

**Tableau 40 (suite).** Études ayant analysé l'association entre l'obésité ou la surcharge pondérale (à partir du critère d'IMC) et le diabète de type 2.

| Auteurs              | Étude                               | Année   | Méthode                   | Population                   | Âge   | Diagnostic   | Résultats RR (IC 95 %)  | Modalités d'analyse*                                  |
|----------------------|-------------------------------------|---------|---------------------------|------------------------------|-------|--|---|---|
| Modan, 1994 (186)    | <i>Israël GOH Study</i>             |         | Cohorte<br>Suivi 10 ans   | Israélienne<br>2 140         | 28-57 | HGPO   | IMC initial : 2,4 (1,6-3,5)<br>IMC actuel : 1,2 (0,8-1,8)   | IMC < 23 vs ≥ 27                                      |
| Mykkänen, 1993 (102) | <i>Kuopio Study</i>                 | 1986-91 | Cohorte<br>Suivi 3,5 ans  | Finlandaise<br>892           | 65-74 | HGPO   | 2,1 (1,21-3,65)<br>analyse univariée  | IMC < 30 / ≥ 30                                       |
| Njolstad, 1998 (105) | Finmark                             | 1977-89 | Cohorte<br>Suivi 12 ans   | Norvégienne<br>11 654        | 35-52 | Questionnaire et validation médicale   | H : 2,09 (1,79-2,43)<br>F : 1,72 (1,57-1,88)<br>Ajustement âge, HTA traitée, PA, lipides, tabac, ethnique, activité, physique, glycémie | IMC (3kg/m <sup>2</sup> )                             |
| Shaten, 1993 (270)   | <i>MRFIT study</i>                  | 1973-76 | Cohorte<br>Suivi 5 ans    | US<br>6 438 hommes<br>+ FRCV | 35-57 | HGPO (1 heure) à l'inclusion<br>Glycémie à jeun pour le suivi, ou diabète traité | 2,21 (1,87-2,62)<br>Ajustement sur l'âge  | IMC (5kg/m <sup>2</sup> )                             |
| Shaper, 1997 (271)   | <i>British Regional Heart Study</i> | 1978-93 | Cohorte<br>Suivi 14,8 ans | Anglaise<br>7 735 hommes     | 40-59 | Questionnaire  | 9,7 (4,6-20,4)<br>Ajustement âge, tabac CSP, alcool, activité physique  | IMC < 20 vs ≥ 30                                      |
| Sugimori, 1998 (265) | MHTS Tokyo                          | 1976-91 | Cohorte<br>Suivi 16 ans   | Japonaise<br>2 573           | 18-69 | Glycémie à jeun ≥ 1,1 g/L (6,0 mmol/L)   | H : 1,28 (1,10-1,48)<br>F : NS<br>Ajustement sur 11 facteurs  | IMC < 21 vs ≥ 24                                      |
| Ruige, 1997 (127)    | Hoorn                               | 1989-92 | Transversale              | Hollandaise<br>2 364         | 50-74 | HGPO   | 2,4 (1,4-4,2)<br>ajusté sur l'âge et le sexe  | IMC < 26 vs > 30 chez l'homme, et vs 29 chez la femme |

\*Valeurs d'IMC en kg/m<sup>2</sup>

PA : pression artérielle. FRCV : facteur de risque cardio-vasculaire. CSP : catégorie socio-professionnelle

**Tableau 40 (suite).** Études ayant analysé l'association entre l'obésité ou la surcharge pondérale (à partir du critère d'IMC) et le diabète de type 2.

| Auteurs                   | Étude  | Année   | Méthode                 | Population                                   | Âge   | Diagnostic  | Résultats RR (IC 95 %)   | Définition obésité   |
|---------------------------|--|---------|-------------------------|--|-------|---|--|--|
| Chou, 1994<br>(101)       | <i>Kimmen Islands</i>                              | 1991    | Transversale            | Taiwanaise<br>3 236                          | > 30  | Glycémie à jeun et<br>HGPO si valeur<br>entre 5,6 et<br>7,8 mmol/L    | 1,96 (1,31-2,94)<br>Ajustement sur 16<br>facteurs              | IMC $\leq$ 27 chez l'homme<br>IMC $\leq$ 25 chez la femme                                |
| Todoroki, 1994<br>(96)    | Fukuoka  | 1986-90 | Transversale            | Japonaise<br>2 407<br>hommes<br>(militaires) | 49-56 | HGPO  | 4,6 (2,3-9,3)<br>Ajustement âge, alcool,<br>CSP, parenté       | IMC < 21,6 (1 <sup>er</sup> quintile)<br><i>versus</i> $\geq$ 25,5 (dernier<br>quintile) |
| Vanderpump,<br>1996 (109) | <i>Whickham Study</i>                              | 1972-92 | Cohorte<br>Suivi 20 ans | Anglaise<br>1 877                            | >18   | Glycémie à jeun   | H : 2,2 (1,5-3,3)<br>F : 1,8 (1,1-2,9)<br>Ajustement sur l'âge | IMC $\leq$ 95 <sup>e</sup> percentile  |
| Welborn, 1997<br>(246)    | <i>Australian<br/>Diabetes<br/>Screening Study</i> | 1994-95 | Transversale            | Australienne<br>50 859                       | > 40  | 1) Questionnaire,<br>2) Glycémie au<br>hasard > 5,5 mmol/L<br>3) HGPO | 2,2 (2,0-2,4)<br>ajusté sur l'âge                              | Surpoids ou obésité auto-<br>déclarée  |
| Edelman, 2002<br>(211)    |  | 1999    | Transversale            | US<br>1 253                                  | 45-64 | Glycémie à jeun<br>$\geq$ 7 mmol/L ou<br>HbA1c $\geq$ 7%              | 2,2 (1,1-4,2)  |  |

**Tableau 41.** Études ayant analysé l'association entre l'hypertension artérielle et le diabète de type 2.

| Auteurs                | Étude                                     | Année              | Méthode                            | Population  | Âge   | Diagnostic  | Résultats RR (IC 95 %)   | Définition de l'HTA  |
|------------------------|---|--------------------|------------------------------------|---|-------|---|--|--|
| Baan, 1999 (224)       | Rotterdam                                 | 1990-93            | Transversale                       | Hollandaise<br>1 016  | 55-75 | HGPO  | 1,6 (1,0-2,4)<br>ajusté sur l'âge et le sexe   | HTA traitée  |
| Chou, 1994 (101)       | <i>Kimmen Islands</i>                     | 1991               | Transversale                       | Taïwanaise<br>3 236   | > 30  | Glycémie à jeun et<br>HGPO si valeur entre<br>5,6 et 7,8 mmol/L | 1,7 (1,1-2,6)<br>Ajustement sur 16 facteurs  | HTA : > 160/95 mmHg  |
| Feskens, 1995 (272)    | <i>Finnish Dutch cohort Zutphen study</i> | 1960-90            | Cohorte<br>Suivi 30 ans            | Finlandaise et<br>hollandaise<br>708 évaluables à<br>30 ans | 40-60 | HGPO  | 2,18 (1,4-3,4)<br>ajusté sur l'âge   | HTA systolique > 140 mmHg<br>ou diastolique > 95mmHg ou<br>HTA traitée                     |
| Hayashi, 1999 (273)    | <i>Osaka Health Study</i>                 | 1981- non terminée | Cohorte<br>Suivi entre 5 et 16 ans | Japonaise<br>7 594 hommes<br>employés ND                    | 35-60 | Glycémie à jeun<br>> 7,0mmol/L ou<br>HGPO                       | 1,76 (1,43-2,16)<br>ajusté sur l'âge, IMC, alcool, tabac, activité physique, antécédents familiaux   | HTA systolique $\geq$ 140 mmHg<br>ou diastolique $\geq$ 90 mmHg<br>ou HTA traitée          |
| Helmrich, 1991 (90)    | <i>University of Pennsylvania</i>         | 1962-76            | Cohorte<br>Suivi 15 ans            | US<br>5 990 hommes<br>ND<br>anciens étudiants               | 39-62 | Questionnaire et<br>validation médicale                         | 1,75 (1,14-2,69)<br>ajusté sur l'âge, l'activité physique, les antécédents familiaux,  | Autodéclaration  |
| McPhillips, 1990 (110) | <i>Rancho Bernardo study</i>              | 1972-87            | Cohorte<br>Suivi 11,9 ans          | US<br>1 847   | 40-79 | Glycémie à jeun<br>initiale<br>HGPO au cours du<br>suivi        | Systolique<br>H :1,4 (1,10-1,78)<br>F : 1,32 (1,06-1,65)<br>Diastolique<br>H : 1,21 (0,97-1,51)<br>F : 1,14 (0,92-1,42)<br>Ajusté sur l'âge et l'IMC | Systolique<br>(parv 20,8 mmHg (1 écart-type))<br>Diastolique<br>(10,8 mmHg (1 écart-type)) |

HTA : hypertension artérielle

**Tableau 41 (suite).** Études ayant analysé l'association entre l'hypertension artérielle et le diabète de type 2.

| Auteurs              | Étude                                      | Année   | Méthode               | Population          | Âge   | Diagnostic  | Résultats RR (IC 95 %)   | Définition de l'HTA                   |
|----------------------|--|---------|-----------------------|---------------------|-------|---|--|---------------------------------------|
| Mykkänen, 1994 (274) | <i>Kuopio Study</i>                        | 1986-91 | Cohorte suivi 3,5 ans | Finlandaise 892     | 65-74 | HGPO  | 2,5 (1,4-4,7)<br>ajusté sur l'âge et le sexe   | HTA $\geq$ 160/95 mmHg ou HTA traitée |
| Njolstad, 1998 (105) | <i>Finnmark study</i>                      | 1977-89 | Cohorte Suivi 12 ans  | Norvégienne 11654   | 35-52 | Questionnaire et validation médicale                              | H : 1,98 (1,03-3,8)<br>F : 2,68 (1,53-4,67)<br>Ajustement âge, lipides, tabac, ethnie, activité physique, glycémie | HTA traitée (autodéclaration)         |
| Ruige, 1997 (127)    | Hoorn                                      | 1989-92 | Transversale          | Hollandaise 2 364   | 50-74 | HGPO  | 2,3 (1,5-3,5)<br>ajusté sur l'âge et le sexe   | HTA traitée (autodéclaration)         |
| Saad, 1990 (275)     | Indiens Pimas Arizona                      |         | Transversale          | Indiens Pimas 2 873 | 18-92 | HGPO  | 2,6 (2,0-3,2)<br>ajusté sur l'âge, le sexe, IMC  | HTA $\geq$ 160/95 mmHg ou HTA traitée |
| Sugimori, 1998 (265) | MHTS Tokyo                                 | 1976-91 | Cohorte Suivi 16 ans  | Japonaise 2573 ND   | 18-69 | Glycémie à jeun $\geq$ 1,1 g/L (6,0 mmol/L)                       | 1,61 (1,26-2,04)<br>ajusté sur 11 facteurs   | HTA $\geq$ 160/95 ou HTA traitée      |
| Welborn, 1997 (246)  | <i>Australian Diabetes Screening Study</i> | 1994-95 | Transversale          | Australienne 50 859 | > 40  | 1) Questionnaire<br>2) Glycémie au hasard > 5,5 mmol/L<br>3) HGPO | 2,2 (1,9-2,4)<br>ajusté sur l'âge  | HTA autodéclarée                      |
| Edelman, 2002 (211)  |  | 1999    | Transversale          | US 1 253            | 45-64 | Glycémie à jeun $\geq$ 7 mmol/L ou HbA1c > 7 %                    | 2,5 (1,3-4,6)  |                                       |

HTA : hypertension artérielle

**Tableau 42.** Études ayant analysé l'association entre les anomalies lipidiques et le diabète de type 2.

| Auteurs                | Étude                        | Année   | Méthode                      | Population  | Âge   | Diagnostic  | Résultats RR (IC 95 %)  | Définitions/seuils   |
|------------------------|------------------------------|---------|------------------------------|---|-------|---|---|--|
| Austin, 1995 (107)     | Kuopiohorte finlandaise)     | 1986-90 | Cas-témoins<br>Suivi 3,5 ans | Totale 204<br>136 témoins<br>68 diabétiques<br>(cohorte initiale) | 65-74 | HGPO  | TG : 2,31 (p < 0,05)<br>Total cholestérol : NS<br>HDL-cholestérol : NS  | Analyse par variables continues  |
| Baan, 1999 (224)       | Rotterdam                    | 1990-93 | Transversale                 | Hollandaise<br>1 016  | 55-75 | HGPO  | NS<br>ajusté sur l'âge et le sexe   | Traitement hypolipémiant   |
| Chou, 1994 (101)       | <i>Kimmen Islands</i>        | 1991    | Transversale                 | Taïwanaise<br>3 236   | > 30  | Glycémie à jeun et HGPO si valeur entre 5,6 et 7,8 mmol/L | Total cholestérol : 1,5 (1,2-1,8)<br>HDL-chol : 0,5 (0,3-1,0)<br>TG : 1,5 (1,2-1,8)<br>Ajustement sur 16 facteurs | Analyse par variables continues  |
| Feskens, 1989 (92)     | Zutphen                      | 1960-90 | Cohorte<br>Suivi 25 ans      | Hollandaise<br>841 hommes   | 40-60 | HGPO  | Total cholestérol : NS<br>Analyse univariée   | Analyse par variables continues  |
| McPhillips, 1990 (110) | <i>Rancho Bernardo study</i> | 1972-87 | Cohorte<br>Suivi 11,9 ans    | US<br>1 847   | 40-79 | Glycémie à jeun initiale<br>HGPO au cours du suivi        | Total cholestérol NS<br>TG<br>M 1,17 (0,98-1,40)<br>F 2,04 (1,6-2,6)<br>Ajusté sur l'âge et l'IMC                 | Cholestérol (par 35,3 mg/dl 1 écart-type))<br>Triglycérides (par 66,2 mg/dl 1 écart-type)) |
| Mykkänen, 1993 (102)   | <i>Kuopio study</i>          | 1986-91 | Cohorte<br>suivi 3,5 ans     | Finlandaise<br>892  | 65-74 | HGPO  | HDL-chol : 2,1 (1,2-3,6)<br>TG : 2,7 (1,5-4,6)<br>TG + HDL-chol : 10,3 (4-27)<br>Analyse univariée                | HDL-chol < 1,0 mmol/L<br>TG > 2,5 mmol/L   |

TG : triglycérides

**Tableau 42 (suite).** Études ayant analysé l'association entre les anomalies lipidiques et le diabète de type 2.

| Auteurs                | Étude                               | Année   | Méthode                   | Population               | Âge   | Diagnostic                                     | Résultats RR (IC 95 %)  | Définitions/seuils                   |
|------------------------|-------------------------------------|---------|---------------------------|--------------------------|-------|--|---|--------------------------------------|
| Njolstad, 1998 (105)   | Finnmark                            | 1977-89 | Cohorte<br>Suivi 12 ans   | Norvégienne<br>1 1654    | 35-52 | Questionnaire et validation médicale           | Total cholestérol : NS<br>TG : NS<br>HDL-chole : F 0,7 (0,6-0,9),<br>H NS<br>Ajusté sur l'âge | HDL-chole (par 0,3 mmol/L)           |
| Ohlson, 1988 (106)     | Gothenberg                          | 1967-80 | Cohorte<br>Suivi 13,5 ans | Suèdoise<br>766 hommes   | 54    | Autodéclaration, HGPO 100 g et glycémie à jeun | Total chol NS<br>TG : NS<br>Analyse multivariée   | Analyse variables continues          |
| Perry, 1995 (108)      | <i>British Regional Heart Study</i> | 1978-91 | Cohorte<br>Suivi 12,8 ans | Anglaise<br>7 577 hommes | 40-59 | Questionnaire<br>Glycémie capillaire initiale  | HDL-chole NS<br>TG : 2,8 (1,4-5,8)<br>Ajusté sur 8 facteurs                                   | 1 <sup>er</sup> vs dernier quintiles |
| Vanderpump, 1996 (109) | <i>Whickham Study</i>               | 1972-92 | Cohorte<br>Suivi 20 ans   | Anglaise<br>1 877        | >18   | Glycémie à jeun                                | Total cholestérol : NS<br>TG : M : NS - F : 2,8 (1,8-4,4)<br>Ajusté sur l'âge                 | </ ≥ 95 <sup>e</sup> percentile      |

TG : triglycérides. F : femme. H : homme

**Tableau 43.** Études ayant analysé l'association entre les antécédents familiaux et le diabète de type 2.

| Auteurs             | Étude                               | Année   | Méthode                  | Population   | Âge   | Diagnostic                           | Résultats RR (IC 95 %)                              | Définition   |
|---------------------|-------------------------------------|---------|--------------------------|--|-------|--------------------------------------|---|--|
| Baan, 1999 (224)    | Rotterdam                           | 1990-93 | Transversale             | Hollandaise<br>1 016   | 55-75 | HGPO                                 | 1,9 (1,25-30,1)<br>ajustement sur l'âge et le sexe  | Parenté 1 <sup>er</sup> degré (frère ou sœur)        |
| Costa, 1998 (81)    | Catalogne                           |         | Transversale             | Espagnole<br>3 839   | 30-89 | HGPO (1 test)                        | 45-54 ans : 2,8<br>55-64 ans : 4,8<br>pas d'IC 95 % | Frère, sœur, parents                                 |
| Grill, 1999 (276)   | <i>Stockholm Diabetes Programme</i> |         | Transversale             | Suèdoise<br>3 128 hommes<br>(1 622 avec et 1 506 sans antécédents) | 35-56 | HGPO                                 | 4,1 (2,1-8,3)<br>analyse univariée                  | Parenté 1 <sup>er</sup> degré (frère, sœur, parents) |
| Helmrich, 1991 (90) | <i>University of Pennsylvania</i>   | 1962-76 | Cohorte<br>Suivi 15 ans  | US<br>5 990 hommes<br>ND anciens étudiants                         | 39-62 | Questionnaire et validation médicale | 3,10 (1,37-7,01)<br>ajustement sur l'âge            | Liens de parenté non définis                         |
| Harris, 1987 (82)   | NHANES II                           | 1976-80 | Transversale             | US<br>15 357 interview<br>3 772 HGPO                               | 20-74 | HGPO                                 | 1,9 (dans la tranche d'âge 45-74)<br>pas d'IC 95 %  | Frère, sœur, parents                                 |
| Mykänen, 1993 (102) | Kuopio                              | 1986-91 | Cohorte<br>suivi 3,5 ans | Finlandaise<br>TAS<br>892  | 65-74 | HGPO                                 | 1,7 (1-2,9)<br>analyse univariée                    | Parents, frère ou sœur                               |

**Tableau 43 (suite).** Études ayant analysé l'association entre les antécédents familiaux et le diabète de type 2.

| Auteurs                 | Étude                                      | Année   | Méthode                 | Population                             | Âge   | Diagnostic   | Résultats RR (IC 95 %)                                 | Définition                   |
|-------------------------|--|---------|-------------------------|--|-------|--|--|------------------------------|
| Ruige, 1997<br>(127)    | Hoorn                                      | 1989-92 | Transversale            | Hollandaise<br>2 364                   | 50-74 | HGPO   | 1,9 (1,3-2,9)<br>ajustement sur l'âge et le sexe       | Parents, frère ou sœur       |
| Shaten, 1993<br>(270)   | MRFIT <i>study</i>                         | 1973-76 | Cohorte<br>Suivi 5 ans  | US<br>6 438 hommes<br>FRCV             | 35-57 | HGPO (1 heure) à l'inclusion<br>Glycémie à jeun pour le suivi, ou diabète traité | 2 (1,5-2,6)<br>ajustement sur l'âge                    | Liens de parenté non définis |
| Sugimori, 1998<br>(265) | MHTS Tokyo                                 | 1976-91 | Cohorte<br>Suivi 16 ans | Japonaise<br>2 573                     | 18-69 | Glycémie à jeun $\geq 1,1$ g/L (6,0 mmol/L)                                      | Significatif chez les hommes seulement : 1,7 (1,1-2,6) | Liens de parenté non définis |
| Todoroki, 1994<br>(96)  | Fukuoka                                    | 1986-90 | Transversale            | Japonaise<br>2 407 hommes (militaires) | 48-56 | HGPO   | 2,7 (1,1-6,6)  | Liens de parenté non définis |
| Welborn, 1997<br>(246)  | <i>Australian Diabetes Screening Study</i> | 1994-95 | Transversale            | Australienne<br>50 859                 | > 40  | 1) Questionnaire,<br>2) Glycémie au hasard > 5,5 mmol/L<br>3) HGPO               | 2,1 (1,9-2,5)<br>ajusté sur l'âge                      | Liens de parenté non définis |
| Edelman, 2002<br>(211)  |  | 1999    | Transversale            | US<br>1 253                            | 45-65 | Glycémie à jeun $\geq 7$ mmol/L ou HbA1c $\geq 7$ %                              | 1,7 (0,97-2,9)   | Liens de parenté non définis |

---

## ANNEXE 3. RECOMMANDATIONS EXISTANTES

---

**Tableau 45.** Recommandations existantes

| Source, année   |                  | Populations cibles   |
|---|------------------|--|
| Haut Comité de santé publique HCSP, 1998 (1)  | France           | <p>Systématique pour cas avec histoire familiale, à tout âge</p> <p>Systématique pour patients sédentaires avec surcharge pondérale (IMC &gt; 25) et porteurs de risques cardio-vasculaires et à tout âge.</p> <p>Femmes avec bébés de + de 4 kg et/ou antécédents obstétricaux.</p> <p>Pratiquer le dépistage de manière opportuniste.</p> <p>Expérimental pour les autres populations.</p> <p>Tests non précisés</p>   |
| Séminaire national Union régionale des caisses d'assurance maladie URCAM 1999 (256) | France           | <p>Dépistage tous les 3 à 5 ans chez les individus de plus de 45 ans ou ayant un parent diabétique au 1<sup>er</sup> degré ou appartenant à une ethnie à risque.</p> <p>Dépistage une fois par an en cas de facteurs de risque tels que HTA, surpoids, dyslipidémie modérée à jeun, antécédent de diabète gestationnel ou cortico-induit.</p> <p>Mode d'atteinte de la population : multiplication des lieux de dépistage professionnels de santé et médecine du travail, CMU, centres d'examen de santé, réseaux précarité, prisons.</p> <p>Tests glycémie à jeun à deux reprises</p>                                 |
| Direction générale de la santé, Belgique  | Belgique         | <p>Dépistage opportuniste, ciblé sur des populations à risque bien définies et associé au dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaire.</p> <p>Tests non précisés</p>  |
| <i>American Diabetes Association</i> ADA, 2002 (9)                                  | USA              | <p>Le dépistage doit être effectué dans un contexte médical et le dépistage communautaire risque d'échouer à toucher les populations les plus à risque et non dépistées.</p> <p>Test de glycémie veineuse à jeun tous les 3 ans chez les sujets de plus de 45 ans. Plus fréquemment en cas de facteurs de risque.</p>  |
| <i>Meltzer</i> , 1998 (254)   | Canada           | <p>Dépistage des sujets de plus de 45 ans ayant des facteurs de risque, renouvelé une fois tous les 3 ans.</p> <p>Personnes à risque pour qui le dépistage est supposé coût-efficace et/ou coût-bénéfique</p> <p>Test de glycémie à jeun.</p>  |
| Kenealy, 2000 (255)   | Nouvelle-Zélande | <p>Dépistage opportuniste systématique à l'occasion d'un contact avec un médecin généraliste ainsi que dans les centres de santé. Possibilité de dépistage dans les pharmacies ou chez les infirmières.</p> <p>Population ciblée de plus de 40 ans pour les non Européens et de plus de 50 ans pour les Européens en l'absence d'autres facteurs de risque : test tous les 3 ans ; plus de 30 ou 40 ans quand il existe un facteur de risque ; et toute population ayant IGT ou IFT, risque cardio-vasculaire ou diabète gestationnel : test tous les ans.</p> <p>Test glycémie à jeun puis HbA1c ou fructosamines</p> |
| <i>Australian Institute of Health and Welfare</i> AIHW, 1998 (277)                  | Australie        | <p>Dépistage opportuniste, population ciblée</p> <p>Glycémie à jeun, définition d'un algorithme pour modalités de confirmation du diagnostic ou de suivi des patients présentant des anomalies de la glycorégulation</p> <p>Périodicité tous les 3 ans</p>   |

---

## **ANNEXE 4. RECOMMANDATIONS AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ POUR L'UTILISATION PARTAGÉE DES LECTEURS DE GLYCÉMIE**

---

### **Mise à jour des recommandations du 23 mai 2002 aux professionnels de santé pour l'utilisation partagée des lecteurs de glycémie DIV-02-99**

Les recommandations sont identiques à celles du 23 mai 2002. La seule modification concerne la suppression de la liste des lecteurs puisque les délais impartis pour l'échange de certains d'entre eux sont écoulés.

Deux précisions supplémentaires suite aux remarques des utilisateurs :

- au point 5 des recommandations il faut comprendre que pour tous les lecteurs présents sur le marché, l'utilisation des solutions de contrôle en lieu et place d'échantillons sanguins devra être privilégiée en cas de manipulation des dispositifs par le patient lors des séances d'éducation ou dans le cadre de démonstrations.

- Concernant les lecteurs de glycémie mis à disposition des patients, comme par exemple le prêt pour l'autosurveillance du diabète gestationnel, il faut comprendre qu'ils ne doivent être prêtés qu'une seule fois, c'est à dire à un seul patient.

Texte complet des recommandations sur le site référencé ci-dessous :

**[www.agmed.sante.gouv.fr/htm/alertes/filalert/dv030101.pdf](http://www.agmed.sante.gouv.fr/htm/alertes/filalert/dv030101.pdf)**

---

## RÉFÉRENCES

---

1. Haut Comité de santé publique. Diabètes : prévention, dispositifs de soin et éducation du patient. Paris: HCSP; 1998.
2. Ministère délégué à la Santé. Programme d'actions de prévention et de prise en charge du diabète de type 2, 2002-2005. Paris: Ministère délégué à la Santé; 2001.
3. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 1999.
4. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2000.
5. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
6. Papoz L. Le diabète de type 2 dans les Dom-Tom : un effet pervers de la modernité. *BEH* 2002 ; (20-21) : 89-90.
7. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: WHO; 1999.
8. Drouin P, Blicke JF, Charbonnel B, Eschwège E, Guillausseau PJ, Plouin PF et al. Diagnostic et classification du diabète sucré : les nouveaux critères. *Diabet Med* 1999;25:72-83.
9. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002;25 (Suppl 1):1-100.
10. Wilson JMG, Jungner G. Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève: Organisation mondiale de la santé; 1970.
11. Association Française des Diabétiques, Cathelineau G. Directives pour les soins du diabète. Programme d'action pour la mise en œuvre de la Déclaration de Saint-Vincent en vue d'amélioration des soins du diabète, 29-30 avril 1991, WHO/EURO, Copenhague. Trad.française. PARIS: AFD; 1991.
12. Allemand H, Fender P. Un programme de santé publique pour une meilleur prise en charge des malades. *Diabetes Metab* 2000;26 (Suppl 6):7-9.
13. Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Fender P, Allemand H. L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine. *Diabetes Metab* 2000;26 (Suppl 6):11-24.
14. Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Guilhot J, Fender P et al. Prévalence et coût du diabète en France métropolitaine : quelles évolutions entre 1998 et 2000 ? *Rev Méd Ass Mal* 2002;33(4):257-65.
15. Simon D, Eschwège E. Données épidémiologiques sur le diabète de type 2. *BEH* 2002;20-21:86-7.
16. Detournay B, Cros S, Charbonnel B, Grimaldi A, Liard F, Cogneau J. Managing type 2 diabetes in France: the ECODIA survey. *Diabetes Metab* 2000;26(5):363-9.
17. Balkau B, Eschwège E. The diagnosis and classification of diabetes and impaired glucose regulation. Sous presse 2003.
18. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999;42(9):1050-4.
19. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997;20(12):1859-62.

20. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. *BMJ* 1998;317(7155):371-5.
21. Qiao Q, Nakagami T, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Balkau B, Iwamoto Y et al. Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia* 2000;43(12):1470-5.
22. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(8):1108-12.
23. Charles MA, Simon D, Balkau B, Eschwège E. Révision des critères diagnostiques du diabète. Les raisons et les conséquences. *Diabetes Metab* 1998;24(1):75-9.
24. Balkau B, Eschwège E, Tichet J, Marre M, The DESIR Study Group. Proposed criteria for the diagnosis of diabetes: evidence from a French epidemiological study (D.E.S.I.R.). *Diabetes Metab* 1997;23(5):428-34.
25. Gourdy P, Ruidavets JB, Ferrières J, Ducimetière P, Amouyel P, Arveiler D et al. Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in the middle-aged population of three French regions - The MONICA study 1995-97. *Diabetes Metab* 2001;27(3):347-58.
26. Lecomte P, Vol S, Cacès E, Lasfargues G, Combe H, Laurent S et al. Impaired fasting glycaemia and undiagnosed diabetes: prevalence, cardiovascular and behavioural risk factors. *Diabet Med* 2002;28(4):311-20.
27. Eschwège E, Isnard F. Un enjeu de santé publique. Le diabète de type 2 : l'explosion des données épidémiologiques. *Diab Nutr Facteurs Risque* 2002;7(59):137-40.
28. Delcourt C, Papoz L. Le diabète et ses complications dans la population française. Paris: Les Éditions INSERM; 1996.
29. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999;354(9179):617-21.
30. Balkau B, Bertrais S, Ducimetière P, Eschwège E. Is there a glycemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 1999;22(5):696-9.
31. Numéro spécial consacré au diabète. *BEH* 2002;(20-21) :85.
32. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
33. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KGMM. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002;19:708-23.
34. Charles MA, Balkau B, Vauzelle-Kervröedan F, Thibault N, Eschwège E. Revision of diagnostic criteria for diabetes (Comment). *Lancet* 1996;348(9042):1657-8.
35. Vauzelle-Kervröedan F, Delcourt C, Forhan A, Jouglu E, Hatton F, Papoz L. Analyse de la mortalité chez les patients diabétiques à partir des certificats de décès : une étude comparative des données françaises. *Diabetes Metab* 2000;26:66-73.
36. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley DR, Matthews DR et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
37. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991;34(12):877-90.
38. Silvera L, Simon D, Trutt B, Blanchon B, Parmentier M, Hecquard P. Description des diabétiques de type 2 d'Ile-de-France âgés de 70 ans et plus. *Diabetes Metab* 2000;26 (Suppl 6):69-76.

39. Ihaddadene K. Caractéristiques et suivi médical des personnes diabétiques traitées en France métropolitaine. Étude ENTRED sur 10 000 personnes affiliées au régime général. Rapport de stage DESS méthodologie et statistique en recherche biomédicale. Saint-Maurice: Institut national de veille sanitaire; 2002.
40. Davis TM, Stratton IM, Fox CJ, Holman RR, Turner RC. U.K. Prospective Diabetes Study 22. Effect of age at diagnosis on diabetic tissue damage during the first 6 years of NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20(9):1435-41.
41. Doucet J. Caractéristiques méthodologiques des évaluations économique de soins en diabétologie. *J Écon Méd* 1991;9(2):97-106.
42. Centers for Diseases Control, Songer TJ, Ettaro L. Publications and products studies on the cost of diabetes. Atlanta (GA): CDC; 1998.
43. Detournay B, Fagnani F, Pribil C, Eschwège E. Consommation de soins et de biens médicaux des diabétiques de type 2 en France en 1998. *Diabetes Metab* 2000;26(3):225-31.
44. Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Fender P, Allemand H. Le coût du diabète en France métropolitaine. *Diabetes Metab* 2000;26 (Suppl 6):25-38.
45. Marissal JP, Lebrun T, Saily JC, Laurent P, Comte S. Le coût des complications du diabète de type 2 en France. *J Écon Méd* 2000;18(3-4):163-77.
46. Dana S, Hansen J, Harvey D, Alder J, Jones C, Cunningham J. Modèle de gestion du diabète : prévisions financières. Rapport phase 3 préparé pour Rémy Fromentin directeur général de l'URCAM du Languedoc-Roussillon. Epsom Surrey: Deloitte & Touche; 2000.
47. Clouet F, Excler-Cavallier G, Christophe B, Masson F, Fasquel D. Évaluation des coûts du diabète de type 2 à Lyon en 1998. *J Écon Méd* 2001;19(7-9):503-12.
48. Parjoie R. Union régionale des caisses d'assurance maladie. Le diabète en région Champagne-Ardenne. Nancy: URCAM; 1998.
49. Petryck L, Douet C, Correze JR, Ouanhnon J. Suivi médical des diabétiques non insulino-dépendants de la population agricole du département de la Gironde. *Rev Méd Assur Mal* 1996;3:116-26.
50. Germanaud J, Quiniou AI, Janvier M, Dat A. Évaluation des modes de suivi du diabète non insulino-dépendant en région Centre. *Rev Méd Assur Mal* 1997;2:52-60.
51. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Incidences médico-sociales des 30 affections de longue durée de la liste (ALD 30) en 1998. Paris: CNAMTS; 2001.
52. Huse DM, Oster G, Killen AR, Lacey MJ, Colditz GA. The economic costs of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1989;262(19):2708-13.
53. Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Wagner EH. Patient-level estimates of the cost of complications in diabetes in a managed-care population. *Pharmacoeconomics* 1999;16(3):285-95.
54. Scaturro S, Fagot Campagna A, Vallier N, Isnard H, Varroud-Vial M, Simon D et al. Entred : caractéristiques des hospitalisations au cours du diabète traité. Saint-Maurice: Institut national de veille sanitaire; 2002.
55. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 1998-2000. Saint-Denis: AFSSAPS; 2002.
56. Passa P, Clement G. Évolution en 10 ans. (1985-1995) de la consommation des médicaments chez les diabétiques. (abstract). *Diabetes Metab* 1997;23 (Suppl 1):020.
57. Triomphe A, Flori YA, Hache C, Battais J. Les conséquences socio-économiques des maladies : l'exemple des complications du diabète. *J Écon Méd* 1993;11(2-3):107-21.
58. Selby JV, Ray GT, Zhang D, Colby CJ. Excess costs of medical care for patients with diabetes in a managed care population. *Diabetes Care* 1997;20(9):1396-402.

59. Brown JB, Nichols GA, Glauber HS, Bakst AW. Type 2 diabetes: incremental medical care costs during the first 8 years after diagnosis. *Diabetes Care* 1999;22(7):1116-24.
60. Brown JB, Pedula KL, Bakst AW. The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1999;159:1873-80.
61. Gilmer TP, O'Connor PJ, Manning WG, Rush WA. The cost to health plans of poor glycemic control. *Diabetes Care* 1997;20(12):1847-53.
62. O'Brien JA, Shomphe LA, Kavanagh PL, Raggio G, Caro JJ. Direct medical costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 1998;1122-8.
63. Nichols GA, Glauber HS, Brown JB. Type 2 diabetes: incremental medical care costs during the 8 years preceding diagnosis. *Diabetes Care* 2000;23(11):1654-9.
64. Persson U. The indirect costs of morbidity in type II diabetic patients. *Pharmacoeconomics* 1995;8 (Suppl 1):28-32.
65. Triomphe A, Flori YA, Costagliola D, Eschwège E. Le coût du diabète en France. *Rev Méd Assur Mal* 1988;3:7-11.
66. Testa MA, Simonson DC. Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled, double-blind trial. *JAMA* 1998;280(17):1490-6.
67. Olivera EM, Duhalde EP, Gagliardino JJ. Costs of temporary and permanent disability induced by diabetes. *Diabetes Care* 1991;14(7):593-6.
68. Halimi S, Benhamou PY, Charras H. Le coût du pied diabétique. *Diabetes Metab* 1993;19(5 Suppl):518-22.
69. de Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care* 1998;21(10):1686-90.
70. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett H et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(8):1113-8.
71. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Gareeboo H et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 1999;22(3):399-402.
72. Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, Rivellese AA, Riccardi G. Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose: a prospective analysis. *Diabetes Care* 1999;22(9):1490-3.
73. Wareham NJ, Byrne CD, Williams R, Day NE, Hales CN. Fasting proinsulin concentrations predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(2):262-70.
74. Gimeno SG, Ferreira SRG, Franco LJ, Iunes M. Comparison of glucose tolerance categories according to World Health Organization and American Diabetes Association diagnostic criteria in a population-based study in Brazil. The Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 1998;21(11):1889-92.
75. Eschwège E, Charles MA, Simon D, Thibault N, Balkau B. Reproducibility of the diagnosis of diabetes over a 30-month follow-up: the Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 2001;24(11):1941-4.
76. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15(7):815-9.
77. Jarrett RJ. Duration of non-insulin-dependent diabetes and development of retinopathy: analysis of possible risk factors. *Diabet Med JID* - 8500858 1986;3(3):261-3.
78. Gaster B, Hirsch B. The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 1998;158:134-40.

79. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991;151(6):1141-7.
80. Last JM. A dictionary of epidemiology. New York: Oxford University Press 2<sup>nd</sup> ed; 1988.
81. Costa A, Rios M, Casamitjana R, Gomis R, Conget I. High prevalence of abnormal glucose tolerance and metabolic disturbances in first degree relatives of NIDDM patients. A study in Catalonia, a mediterranean community. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;41(3):191-6.
82. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74 yr. *Diabetes* 1987;36(4):523-34.
83. Garancini MP, Calori G, Ruotolo G, Manara E, Izzo A, Ebbli E et al. Prevalence of NIDDM and impaired glucose tolerance in Italy: an OGTT based-population study. *Diabetologia* 1995;38(0):306-13.
84. Mooy JM, Grootenhuus PA, de Vries H, Valkenburg HA, Bouter LM, Kostense PJ et al. Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch caucasian population. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 1995;18(9):1270-3.
85. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX 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(4):537-44.
86. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. Diabetes prevention Program Group. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403.
87. Tuomilehto J. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344(0):1343-50.
88. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Krolewski AS et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991;338:774-8.
89. Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA* 1992;268:63-7.
90. Helmrigh SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;325(3):147-52.
91. Union régionale des caisses d'assurance maladie du Centre. Dépistage du diabète en région Centre. Cahier des charges. Centre: URCAM; 2002.
92. Feskens EJM, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1989;130(6):1101-8.
93. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Effects of smoking on the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Replication and extension in a Japanese cohort of male employees. *Am J Epidemiol* 1997;145(2):103-9.
94. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 1993;83(2):211-4.
95. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995;310(6979):555-9.
96. Todoroki I, Shinchi K, Kono S, Imanishi K. Lifestyle and glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese men. *Ann Epidemiol* 1994;4(5):363-8.
97. Sargeant LA, Sandhu MS. Cigarette smoking and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of prospective studies. In: EASD, ed. The European Association for the Study of Diabetes. (abstract) 38th EASD Annual meeting 1st-5th september. Budapest: Hungary; 2002. p. A74.
98. Balkau B, Charles MA, Sapinro D, Petrella A, Ratokozafy F, Arondel D. The DESIR Study Group. Can anthropometric measures be used as pre-screening tools for the metabolic anomalies diabetes and dyslipidemia? Paris: INSERM U258; 2002.
99. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1997;145(7):614-9.

100. Cassano PA, Rosner B, Vokonas PS, Weiss ST. Obesity and body fat distribution in relation to the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective cohort study of men in the normative aging study. *Am J Epidemiol* 1992;136(12):1474-86.
101. Chou P, Liao MJ, Tsai ST. Associated risk factors of diabetes in Kin-Hu, Kimmen. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;26:229-35.
102. Mykkänen L, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M. Cardiovascular disease risk factors as predictors of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects. *Diabetologia* 1993;36(6):553-9.
103. Société de Nutrition et de Diététique de Langue Française, Association Française d'Études et de Recherches sur l'Obésité, Association de Langue française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques. Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement de l'obésité. *Cah Nutr Diét* 1998;33 (Suppl 1):1-48.
104. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Diagnostic et traitement de l'hypertension artérielle de l'adulte de 20 à 80 ans. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANDEM; 1997.
105. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Sex differences in risk factors for clinical diabetes mellitus in a general population: a 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Am J Epidemiol* 1998;147(1):49-58.
106. Ohlson LO, Larsson B, Björntorp P, Eriksson H, Svardsudd K, Welin L et al. Risk factors for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Thirteen and one-half years of follow-up of the participants in a study of Swedish men born in 1913. *Diabetologia* 1988;31(11):798-805.
107. Austin MA, Mykkänen L, Kuusisto J, Edwards KL, Nelson C, Haffner SM et al. Prospective study of small LDLs as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus in elderly men and women. *Circulation* 1995;92(7):1770-8.
108. Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* 1995;310(6979):560-4.
109. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Rodgers H et al. The incidence of diabetes mellitus in an English community: a 20-year follow-up of the Wickham Survey. *Diabet Med* 1996;13(8):741-7.
110. McPhillips JB, Barrett-Connor E, Wingard DL. Cardiovascular disease risk factors prior to the diagnosis of impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus in a community of older adults. *Am J Epidemiol* 1990;131(3):443-53.
111. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Modalités de dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2000.
112. Phipps K, Barker DJP, Hales CND, Fall CH, Osmond C, Clark PMS. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia* 1993;36(3):225-8.
113. Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;133(3):176-82.
114. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ* 1996;312(7028):406-10.
115. Dabelea D, Pettitt DJ, Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care* 1999;22:944-50.

116. Fall CHD, Osmond C, Barker DJP, Clark PMS, Hales CN, Stirling Y et al. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *BMJ* 1995;310:428-32.
117. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(4):1401-6.
118. Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D et al. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year old born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ* 1997;315(7104):341-7.
119. Damm PD, Molsted-Pedersen LMP, Kühl CK. High incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in women with previous gestational diabetes mellitus (abstract). *Diabetologia* 1989;32:479A.
120. Hanson U, Persson B, Hartling SG, Binder C. Increased molar proinsulin to insulin ratio in women with previous gestational diabetes does not predict later impairment of glucose tolerance. *Diabetes Care* 1996;19:17-20.
121. O'Sullivan JB. The Boston gestational Diabetes Studies: review and perspectives. In: Sutherland HW, Stowers JM, Pearson DWM, ed. *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*. London: Springer-Verlag; 1989. p. 287-94.
122. Persson B, Hanson LI, Hartling SG, Binder C. Follow-up of women with previous GDM. Insulin, C-Peptide and proinsulin responses to oral glucose load. *Diabetes* 1991;276:1246-52.
123. Dérot MM, Deuil R, Eschwège E, Papoz L, Lebouc R. Poids de naissance des enfants et dépistage du diabète. *Diabète* 1972;20(3):157-63.
124. O'Sullivan JB, Mahan CM. Diabetes subsequent to the birth of a large baby: a 16-yr prospective study. *J Chrom Dis* 1980;33:37-45.
125. Larsson H, Ahrén B, Lindgärde F, Berglund G. Fasting blood glucose in determining the prevalence of diabetes in a large, homogeneous population of Caucasian middle-aged women. *J Intern Med* 1995;237(6):537-41.
126. McGuire V, Rauh MJ, Mueller BA, Hickock D. The risk of diabetes in a subsequent pregnancy associated with prior history of gestational diabetes or macrosomic infant. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996;10(1):64-72.
127. Ruige JB, de Neeling JN, Kostense PJ, Bouter LM, Heine RJ. Performance of an NIDDM screening questionnaire based on symptoms and risk factors. *Diabetes Care* 1997;20(4):491-6.
128. Herman WH, Smith PJ, Thompson TJ, Engelgau MM, Aubert RE. A new and simple questionnaire to identify people at increased risk for undiagnosed diabetes. *Diabetes Care* 1995;18(3):382-7.
129. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Odén A, Janson PO et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57(3):505-13.
130. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22(1):141-6.
131. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):165-9.
132. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil* 2000;3(2):101-5.
133. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.
134. Knattend GL, Klint CR, Goldner MG, Hawkins BS, Weisenfeld S, Kreines K. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII. Evaluation of insulin therapy: final report. *Diabetes* 1982;31 (Suppl 5):1-81.
135. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin

therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28(2):103-17.

136. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes. Cardiovascular events and correlates in the veterans affairs diabetes feasibility trial. *Arch Intern Med* 1997;157:181-8.

137. Lauritzen T, Griffin S, Borch-Johnsen K, Wareham NJ, Wolffenbuttel BH, Rutten G. The ADDITION study: proposed trial of the cost-effectiveness of an intensive multifactorial intervention on morbidity and mortality among people with Type 2 diabetes detected by screening. *Int J Obes Related Metab Dis* 2000;24 (Suppl 3):S6-11.

138. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53.

139. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.

140. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. The visiting Team for the Diabetes Control and Complication Trial Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *JAMA* 2002;287(19):2563-9.

141. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.

142. Wagner EH, Sandhu N, Newton KM, McCulloch DK, Ramsey SD, Grothaus LC. Effect of improved glycemic control on health care costs and utilization. *JAMA* 2001;285(2):182-9.

143. Eastman RC, Javitt JC, Herman WH, Dasbach EJ, Copley-Merriman C, Maier W et al. Model of complications of NIDDM. II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabetes Care* 1997;20(5):735-44.

144. Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P, Stevens R, Cull C et al. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). *BMJ* 2000;320:1373-8.

145. Steffens B. Cost-effective management of type 2 diabetes: providing quality care in a cost-constrained environment. *Am J Manag Care* 2000;6(13 Suppl):S697-703.

146. Demers D, Clark N, Tolzmann G, MacLean C, Benedini K, Farnham P et al. Computer simulated cost effectiveness of care management strategies on reduction of long-term sequelae in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Qual Manag Health Care* 1997;6(1):1-13.

147. Pogach L. Glycemic control and health care costs for patients with diabetes. (letter). *JAMA* 2001;285(15):1963-4.

148. The Diabetes Prevention Program. Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(4):623-34.

149. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403.

150. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-77.

151. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317(7160):703-13.

152. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-20.

153. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on cardiovascular events after myocardial infarction in patients

with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.

154. Detournay B, Vauzelle-Kervroedan F, Charles MA, Forhan A, Fagnani F, Fender P et al. Epidémiologie, prise en charge et coût du diabète de type 2 en France en 1998. *Diabetes Metab* 1999;25(4):356-65.

155. Engelgau MMV, Narayan KM. Finding undiagnosed type 2 diabetes: is it worth the effort? *Effect Clin Pract* 2001;4(6):281-3.

156. Center for Diseases Control. The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. *JAMA* 1998;280(20):1757-63.

157. Lee DS, Remington P, Madagame J, Blustein J. A cost analysis of community screening for diabetes in the central Wisconsin Medicare population (results from the MetaStar pilot project in Wausau). *Wisconsin Med J* 2000;99(3):39-43.

158. Workshop on Diabetes Economics and Better Care. Taipei, Taiwan. October 30-31, 1999. Proceedings. *Diab Res Clin Pract* 2001;54 (Suppl 1):S1-75.

159. Engelgau MMV, Narayan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(10):1563-80.

160. Union régionale des caisses d'assurance maladie, Fromentin MR, Ruault G. Le diabète de type 2. Une priorité nationale de santé publique. Situation et programme d'actions en Languedoc-Roussillon. Montpellier: URCAM Languedoc-Roussillon; 2001.

161. Gulliford MC. Design of cost-effective packages of care for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Int J Technol Assess Health Care* 1997;13(3):395-410.

162. Rabasa-Lhoret R, Avignon A, Monnier L, Chiasson JL. L'impact socio-économique du diabète sucré de type 2. *Sang Thromb Vais* 1999;11(8):587-95.

163. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Programme de santé publique sur la prise en charge du diabète de type 2. Évolution de la prise en charge des diabétiques non insulino traités entre 1998 et 2000. Données du régime général de l'assurance maladie. CNAMTS; 2002.

164. Noble ME, Zanni JL, Perrot A, ed. Union régionale des caisses d'assurance maladie. Le diabète en France et en Bourgogne : approche des coûts et des avantages attendus d'un dépistage et d'une prise en charge améliorée. Bourgogne: URCAM; 2001.

165. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA(1c) levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997;20(5):785-91.

166. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994;308(6940):1323-8.

167. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-53.

168. Desch G. Aspects biochimiques et analytiques du diagnostic et de la surveillance du diabète. *Méd Nucl* 2001;25(2):61-72.

169. McDonald GW, Fisher GF, Burnham C. Reproducibility of the oral glucose tolerance test. *Diabetes* 1965;14(8):473-80.

170. Beck H, Job D, Sebban C, Vignalou J. Reproductibilité de la mesure de la glycémie chez le sujet âgé. *Géront Clin* 1973;15:37-44.

171. Mooy JM, Grootenhuis PA, de Vries H, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM et al. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996;39(3):298-305.

172. Ko GTC, Chan JCN, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC et al. The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in

screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. *Ann Clin Biochemistry* 1998;35(Pt 1):62-7.

173. Evidence base guideline for case detection and diagnosis of type 2 diabetes. In : National evidence base guidelines for the management of type 2 diabetes mellitus. Part 3. Available from <http://www.diabetesaustralian.com>; 2001. p. 126-246.

174. Burrin JM, Alberti KG. What is blood glucose: can it be measured? *Diabet Med* 1990;7(3):199-206.

175. Troisi RJ, Cowie CC, Harris MI. Diurnal variation in fasting plasma glucose : implications for diagnosis of diabetes in patients examined in the afternoon. *JAMA* 2000;284(24):3157-9.

176. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. The DECODE-study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe*. *Diabetologia* 1999;42(6):647-54.

177. Finch CF, Zimmet PZ, Alberti KG. Determining diabetes prevalence: a rational basis for the use of fasting plasma glucose concentrations? *Diabet Med* 1990;7(7):603-10.

178. Mannucci E, Bardini G, Ognibene A, Rotella CM. Comparison of ADA and WHO screening methods for diabetes mellitus in obese patients. American Diabetes Association. *Diabet Med* 1999;16(7):579-85.

179. Chang CJ, Wu JS, Lu FH, Lee HL, Yang YC, Wen MJ. Fasting plasma glucose in screening for diabetes in the Taiwanese population. *Diabetes Care* 1998;21(11):1856-60.

180. Lee CH, Fook-Chong S. Evaluation of fasting plasma glucose as a screening test for diabetes mellitus in Singaporean adults. *Diabet Med* 1997;14(2):119-22.

181. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Fasting plasma glucose diagnostic criterion, proposed by the American Diabetes Association, has low sensitivity for diagnoses of diabetes in Mexican population. *J Diabetes Complications* 2001;15(4):171-3.

182. Hwu CM, Kwok CF, Ku B, I, Lin YT, Lee YS, Hsiao LC et al. Undiagnosed glucose intolerance encountered in clinical practice: reappraisal of the use of the oral glucose tolerance test. *Chin Med J* 2001;64(8):435-42.

183. Ko GTC, Chan JCN, Yeung VTF, Chow CC, Tsang LWW, Li JKY et al. Combined use of a fasting plasma glucose concentration and HbA1c or fructosamine predicts the likelihood of having diabetes in high-risk subjects. *Diabetes Care* 1998;21(8):1221-5.

184. Wiener K, Roberts NB. The relative merits of haemoglobin A1c and fasting plasma glucose as first-line diagnostic tests for diabetes mellitus in non-pregnant subjects. *Diabet Med* 1998;15(7):558-63.

185. Davies MJ, Williams DRR, Metcalfe J, Day JL. Community screening for non-insulin-dependent diabetes mellitus: self-testing for post-prandial glycosuria. *Quat J Med* 1993;86(10):677-84.

186. Modan M, Harris MI. Fasting plasma glucose in screening for NIDDM in the U.S. and Israel. *Diabetes Care* 1994;17(5):436-9.

187. Clements JP, French LR, Boen JR, Sprafka JM, Hedlund B, Goetz FC. A reassessment of fasting plasma glucose concentrations in population screening for diabetes mellitus in a community of northern European ancestry: the Wadena City Health Study. *Acta Diabetol* 1994;31(4):187-92.

188. Cockram CS, Lau JTF, Chan AYW, Woo J, Swaminathan R. Assessment of glucose tolerance test criteria for diagnosis of diabetes in Chinese subjects. *Diabetes Care* 1992;15(8):988-90.

189. Blunt BA, Barrett-Connor E, Wingard DL. Evaluation of fasting plasma glucose as screening test for NIDDM in older adults. Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1991;14(11):989-93.

190. D'Alessandro A, Simon D, Coignet MC, Cenée S, Giorgino R, Eschwège E. Évaluation de l'utilisation de l'hémoglobine A1c dans le dépistage du diabète sucré. *Diabetes Metab* 1990;16(3):213-9.

191. Qiao Q, Keinänen-Kiukaanniemi S, Rajala U, Uusimäki A, Kivela SL. Random capillary whole blood glucose test as a screening test for diabetes mellitus in a middle-aged population. *Scand J Clin Labo Invest* 1995;55(1):3-8.
192. Papoz L, Barny S, Simon D. Prevalence of diabetes mellitus in New Caledonia: ethnic and urban-rural differences. The CALDIA Study Group. *Am J Epidemiol* 1996;143(10):1018-24.
193. Puavilai G, Kheesukapan P, Chanprasertyotin S, Chantraraprasert S, Suwanvilakorn S, Nitiyanant W et al. Random capillary plasma glucose measurement in the screening of diabetes mellitus in high-risk subjects in Thailand. *Diab Res Clin Pract* 2001;51(2):125-31.
194. Andersson DKG, Lundblad E, Svärdsudd K. A model for early diagnosis of type 2 diabetes mellitus in primary health care. *Diabet Med* 1993;10(2):167-73.
195. Simmons D, Williams DRR. Random blood glucose as a screening test for diabetes in a biethnic population. *Diabet Med* 1994;11(9):830-5.
196. Engelgau MM, Thompson TJ, Smith PJ, Herman WH, Aubert RE, Gunter EW et al. Screening for diabetes mellitus in adults: the utility of random capillary blood glucose measurements. *Diabetes Care* 1995;18(4):463-6.
197. Bourn D, Mann J. Screening for non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in a Dunedin general practice: is it worth it? *N Z Med J* 1992;105:207-10.
198. Hanson RL, Nelson RG, McCance DR, Beart JA, Charles MA, Pettitt DJ et al. Comparison of screening tests for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1993;153(18):2133-40.
199. Friderichsen B, Maunsbach M. Glycosuric tests should not be employed in population screenings for NIDDM. *J Publ Health Med* 1997;19(1):55-60.
200. Chaisiri K, Pongpaew P, Tungtrongchitr R, Phonrat B, Kulleap S, Kuhathong C et al. Prevalence of abnormal glucose tolerance in Khon Kaen Province and validity of urine stick and fasting blood sugar as screening tools. *J Med Assoc Thailand* 1997;80(6):363-71.
201. Gillery P. Forces et limites du dosage de l'HbA<sub>1c</sub> : le point de vue du biologiste. In: *Journées de diabétologie*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2000. p. 195-201.
202. Gillery P, Bordas-Fonfrède M, Chapelle JP, Drouin P, Hue G, Lévy-Marchal C et al. HbA<sub>1c</sub> : concertation clinico-biologique pour la standardisation des méthodes de dosage. Rapport des experts de l'ALFEDIAM et de la SFBC. *Diabetes Metab* 1999;26:283-7.
203. Gillery P, Dumont G, Vassault A. Evaluation of GHb assays in France by national quality control surveys. *Diabetes Care* 1998;21(2):265-70.
204. Kilpatrick ES, Maylor PW, Keevil BG. Biological variation of glycated hemoglobin. Implications for diabetes screening and monitoring. *Diabetes Care* 1998;21(2):261-4.
205. Simon D, Senan C, Balkau B, Saint-Paul M, Thibult N, Eschwège E. Reproducibility of HbA<sub>1c</sub> in a healthy adult population: the Telecom study. *Diabetes Care* 1999;22(8):1361-3.
206. Kilpatrick ES, Dominiczak MH, Small M. The effects of ageing on glycation and the interpretation of glycaemic control in Type 2 diabetes. *Q J Med* 1996;89(4):307-12.
207. Rohlfing CL, Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, Madsen R, Harris MI et al. Use of GHb (HbA<sub>1c</sub>) in screening for undiagnosed diabetes in the U.S. population. *Diabetes Care* 2000;23(2):187-91.
208. Shirasaya K, Miyakawa M, Yoshida K, Takahashi E, Shimada N, Kondo T. Economic evaluation of alternative indicators for screening for diabetes mellitus. *Prev Med* 1999;29(2):79-86.
209. Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, Mokubo A, Asahina T, Hosokawa K et al. Usefulness of stable HbA<sub>1c</sub> for supportive marker to diagnose diabetes mellitus in Japanese subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;53(1):41-5.
210. Yamanouchi T, Akanuma Y, Toyota T, Kuzuya T, Kawai T, Kawazu S et al. Comparison of 1,5-anhydroglucitol, HbA<sub>1c</sub>, and fructosamine for detection of diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;40(1):52-7.

211. Edelman D, Edwards LJ, Olsen MK, Dudley TK, Stat DM, Harris AC et al. Screening for diabetes in an outpatient clinic population. *J Gen Intern Med* 2002;17:23-8.
212. Papoz L, Favier F, Clabe A, Sanchez A, Le Moullec N. GHb (HbA1c) is more sensitive than fasting blood glucose as a screening test for diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(8):1206-7.
213. Gillery P, Delattre J, Plaquet R, Stahl A. Standardisation du dosage des fructosamines. *Diabetes Metab* 1993;19:321-4.
214. Shima K, Abe F, Chikakiyo H, Ito N. The relative value of glycosylated albumin, hemoglobin A1c and fructosamine when screening for diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1989;7(4):243-50.
215. Salemans THB, van Dieijen-Visser MP, Brombacher PJ. The value of HbA1 and fructosamine in predicting impaired glucose tolerance-an alternative to OGTT to detect diabetes mellitus or gestational diabetes. *Ann Clin Biochem* 1987;24 ( Pt 5):447-52.
216. Guillausseau PJ, Charles MA, Paolaggi F, Timsit J, Chanson P, Peynet J et al. Comparison of HbA1 and fructosamine in diagnosis of glucose-tolerance abnormalities. *Diabetes Care* 1990;13(8):898-900.
217. Swai ABM, Harrison K, Chuwa LM, Makene W, McLarty D, Alberti KGMM. Screening for diabetes: does measurement of serum fructosamine help? *Diabet Med* 1988;5(7):648-52.
218. Croxson SCM, Absalom S, Burden AC. Fructosamine in diabetes screening of the elderly. *Ann Clin Biochem* 1991;28 ( Pt 3):279-82.
219. Tapp RJ, Shaw JE, Harper A, de Courten MP, Dunstan DW, McCarty D et al. Diagnostic criteria for diabetes: the relationship of retinopathy and microalbuminuria with glycaemia. (abstract) 38th EASD Annual meeting 1st-5th september. Budapest: Hungary; 2002.
220. Tsuji I, Nakamoto K, Hasegawa T, Hisashige A, Inawashiro H, Fukao A et al. Receiver operating characteristic analysis on fasting plasma glucose, HbA1c, and fructosamine on diabetes screening. *Diabetes Care* 1991;14(11):1075-7.
221. Burden ML, Burden AC. The American Diabetes Association screening questionnaire for diabetes: is it worthwhile in the U.K.? *Diabetes Care* 1994;17:97.
222. Duncan WE, Linville N, Clement S. Assessing risk factors when screening for diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1996;16:1403-4.
223. Knudson PE, Turner KJ, Sedore A, Weinstock RS. Utility of the American Diabetes Association risk test in a community screening program. *Diabetes Care* 1998;21(6):1029-31.
224. Baan CA, Ruige JB, Stolk RP, Witteman JCM, Dekker JM, Heine RJ et al. Performance of a predictive model to identify undiagnosed diabetes in a health care setting. *Diabetes Care* 1999;22(2):213-9.
225. Griffin SJ, Little PS, Hales CN, Kinmonth AL, Wareham NJ. Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice. *Diab Metab Res Rev* 2000;16(3):164-71.
226. Park PJ, Griffin SJ, Sargeant L, Warcham NJ. The performance of a risk score in predicting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2002;25(6):984-8.
227. Davies M, Day J. Screening for non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): how often should it be performed? *J Med Screen* 1994;1(2):78-81.
228. Governor Janklow's diabetes screening project. Summary report July 2001. South Dakota Department of Health; 2001.
229. Abernethy MH, Andre C, Beaven DW, Taylor HW, Welsh G. A random blood sugar diabetes detection survey. *N Z Med J* 1977;86(593):123-6.
230. Newman WP, Nelson R, Scheer K. Community screening for diabetes. Low detection rate in a low-risk population. *Diabetes Care* 1994;17(5):363-5.
231. Moses RG, Colagiuri S, Shannon AG. Effectiveness of mass screening for diabetes mellitus using random capillary blood glucose measurements. *Med J Aust* 1985;143(12-13):544-6.
232. Rand CG, Jackson RJ, Mackie CC. A method for the epidemiologic study of early diabetes. *Can Med Assoc J* 1974;111(12):1312-4.
233. Mold JW, Aspy CB, Lawler FH. Outcomes of an insurance company-sponsored multichannel

- chemistry screening initiative. *J Fam Pract* 1998;47(2):110-7.
234. Kent GT, Leonards JR. Analysis of tests for diabetes in 250,000 persons screened for diabetes using finger blood after a carbohydrate load. *Diabetes* 1968;17(5):274-80.
235. Solomon AC, Hoag SG, Kloesel WA. A community pharmacist-sponsored diabetes detection program. *J Am Pharm Assoc* 1977;17(3):161-3.
236. Singh BM, Prescott JJW, Guy R, Walford S, Murphy M, Wise PH. Effect of advertising on awareness of symptoms of diabetes among the general public: the British Diabetic Association Study. *BMJ* 1994;308:632-5.
237. Orzech EA, Mooney JH, Owen JA. Diabetes detection with a comparison of screening methods. *Diabetes* 1971;20:109-16.
238. Bernard JA. Diabetic screening program held in El Paso. Nov 19-21, 1970. *South West Med* 1970;2:33-4.
239. McGregor MS, Pinkham C, Ahroni JH, Herter CD, Doctor JD. The American Diabetes Association Risk Test for diabetes. *Diabetes Care* 1995;18(4):585-6.
240. Falkenberg M, von Schenck H. Screening for diabetes mellitus using a self-administered blood spottest mailed for analysis. *Practical Diabetes* 1988;5:159-60.
241. Davies M, Alban-Davies H, Cook C, Day J. Self testing for diabetes mellitus. *BMJ* 1991;303(6804):696-8.
242. Davies MJ, Ammari F, Sherriff C, Burden ML, Gujral J, Burden AC. Screening for Type 2 diabetes mellitus in the UK Indo-Asian population. *Diabet Med* 1999;16(2):131-7.
243. Worrall G. Screening the population for diabetes. (letter). *BMJ* 1994;308:1639.
244. Bullimore SP, Keyworth C. Finding diabetics-a method of screening in general practice. *Br J Gen Pract* 1997;47(419):371-4.
245. Buysschaert M, Vandenbroucke C, Barsoum S. A type 2 diabetes screening program by general practitioners in a Belgian at risk population. *Diabetes Metab* 2001;27(2 Pt 1):109-14.
246. Welborn TA, Reid CM, Marriott G. Australian Diabetes Screening Study: impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1997;46(12 Suppl 1):35-9.
247. Lawrence JM, Bennett P, Young A, Robinson AM. Screening for diabetes in general practice : cross sectional population study. *BMJ* 2001;323:548-51.
248. Hagström B, Mattsson B. Screening for diabetes in general practice. (letter). *BMJ* 2002;324:425-6.
249. Easton J, Segal L, editors. Centre for Health Program Evaluation. Screening for non-insulin dependent diabetes mellitus. Victoria: CHPE; 1999.
250. Lawrenson RA, Dunn PJ, Sceats J. Discover diabetes: screening for diabetes mellitus in the Waikato. *NZ Med J* 1993;106:522-4.
251. O'Connor PJ, Rush WA, Cherney LM, Pronk NP. Screening for diabetes mellitus in high-risk patients: cost, yield, and acceptability. *Effect Clin Pract* 2001;4(6):271-7.
252. Gill GV, Lishman M, Kaczmarczyk E, Tesfaye S. Targeted screening for diabetes in community chiropody clinics. *Q J Med* 1996;89(3):229-32.
253. Carter AW, Borchardt N, Cooney M, Greene D. Dual test diabetes screening project: screening for poor glycemic control in a large workplace population. *Diabetes Technol Ther* 2000;2(4):529-36.
254. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein HC, Lau D, Ludwig S et al. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *Can Med Assoc J* 1998;159 (8 Suppl):S1-29.
255. Kenealy T, Scragg R, Braatvedt G. Screening for type 2 diabetes in asymptomatic, non pregnant adults in New Zealand. Auckland: university of Auckland; 2000.

256. Union régionale des caisses d'assurance maladie. Recommandations pour le dépistage, la prise en charge, l'éducation et l'organisation des soins du diabète de type 2. Besançon: URCAM de Franche-Comté; 1999.
257. Ministère de la Communauté française, Centre de recherche opérationnelle en santé publique. Déclaration finale de la concertation sur l'opportunité et les modalités d'un dépistage du diabète. Bruxelles: 2002.
258. Péquinot F, Jouglu E, Le Toullec A. Mortalité attribuée au diabète en France. *BEH* 2002;20-21:91.
259. Forrest RD, Jackson CA, Yudkin JS. Glucose intolerance and hypertension in north London: the Islington Diabetes Survey. *Diabet Med* 1986;3(4):338-42.
260. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21(4):518-24.
261. Tuomilehto J, Korhonen HJ, Kartovaara L, Salomaa V, Stengard JH, Pitkämäen M. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the middle age population of three areas in Finland. *Int J Epidemiol* 1991;20:1010-17.
262. Yudkin JS, Forest RD, Jackson CA, Burnett SD, Gould MM. The prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in a British population. *Diabetes Care* 1993;16:1530.
263. Fujimoto WY, Leonetti DL, Bergstrom RW, Shuman WP, Wahl PW. Cigarette smoking, adiposity, non-insulin-dependent diabetes, and coronary heart disease in Japanese-American men. *Am J Med* 1990;89(6):761-71.
264. Qiao Q, Valle T, Nissinen A, Tuomilehto J. Smoking and the risk of diabetes in elderly Finnish men. Retrospective analysis of data from a 30-year follow-up study. *Diabetes Care* 1999;22(11):1821-6.
265. Sugimori H, Miyakawa M, Yoshida K, Izuno T, Takahashi E, Tanaka C et al. Health risk assessment for diabetes mellitus based on longitudinal analysis of MHTS database. *J Med Syst* 1998;22(1):27-32.
266. Uchimoto S, Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, Endo G, Fujii S et al. Impact of cigarette smoking on the incidence of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabet Med* 1999;16(11):951-5.
267. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122(7):481-6.
268. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997;146(3):214-22.
269. Gurwitz JH, Field TS, Glynn RJ, Manson JE, Avorn J, Taylor JO et al. Risk factors for non-insulin-dependent diabetes mellitus requiring treatment in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1994;42(12):1235-40.
270. Shaten BJ, Smith GD, Kuller LH, Neaton JD. Risk factors for the development of type II diabetes among men enrolled in the usual care group of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(10):1331-9.
271. Shaper AG, Wannamethee SG, Walker M. Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus in a cohort study of middle aged men. *BMJ* 1997;314(7090):1311-7.
272. Feskens EJM, Tuomilehto J, Stengard JH, Pekkanen J, Nissinen A, Kromhout D. Hypertension and overweight associated with hyperinsulinaemia and glucose tolerance: a longitudinal study of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetologia* 1995;38(7):839-47.
273. Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Endo G, Fujii S, Okada K. High normal blood pressure, hypertension, and the risk of type 2 diabetes in Japanese men. The Osaka Health Survey. *Diabetes Care* 1999;22(10):1683-7.
274. Mykkänen L, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M, Haffner SM. Increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in elderly hypertensive subjects. *J Hypertens* 1994;12(12):1425-32.

275. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. Insulin and hypertension. Relationship to obesity and glucose intolerance in Pima Indians. *Diabetes* 1990;39(11):1430-5.

276. Grill V, Persson G, Carlsson S, Norman A, Alvarsson M, Ostensson CG et al. Family history of diabetes in middle-aged Swedish men is a gender unrelated factor which associates with insulinopenia in newly diagnosed diabetic subjects. *Diabetologia* 1999;42(1):15-23.

277. Australian Institute of Health and Welfare. National health priority areas. Diabetes mellitus 1998. Canberra: AIHW; 1998.