

## **L'unité de recherche Inserm 21 "Recherches statistiques"**

Directrice : Évelyne Eschwège

Les équipes qui composent l'unité, depuis janvier 1986, se sont constituées progressivement autour d'un thème central, la maladie diabétique, et se sont depuis ouvertes à des domaines voisins tels que nutrition et pathologies liées à l'alcoolisation. Comme pour les autres équipes issues de l'École de Villejuif, fondée par Daniel Schwartz, qui se sont successivement constituées en unités de recherche distinctes, sa vocation est l'épidémiologie, avec une orientation vers la recherche clinique et les essais thérapeutiques. Elle travaille sur cinq axes de recherche.

### **Épidémiologie générale, santé publique et diabète en France et dans les pays en développement**

Maladie chronique fréquente, invalidante et coûteuse, touchant à la plupart des grands systèmes et disciplines, le diabète constitue un champ remarquable de recherches épidémiologiques et cliniques. À partir de différentes sources de données qu'il a fallu identifier, obtenir et évaluer, l'équipe a pu caractériser le diabète en France, dans le temps et l'espace : en 1980, la prévalence globale du diabète était évaluée à près de 2%, soit environ un million de sujets atteints. Ces estimations laissent supposer que ce nombre a doublé en 15 ans. L'incidence, encore inférieure à 1/1000, paraît stable depuis 1979. De nouvelles études épidémiologiques, comme celle destinée à évaluer l'incidence du diabète juvénile pour laquelle il semble exister une forte décroissance du nord au sud de l'Europe, doivent conduire à mieux cerner les facteurs environnementaux et génétiques, et à évaluer l'ampleur du problème en termes de santé publique, dans le but d'une meilleure prise en charge sociale et thérapeutique. La connaissance des filières de soins et des comportements médicaux constitue le préalable à l'utilisation des données sanitaires de routine, visant à la surveillance épidémiologique du diabète, thème de recherche européen que l'unité développe dans le cadre de l'action concertée "Eurodiab".

Le diabète non insulino-dépendant, forme la plus répandue, et souvent asymptomatique, apparaît comme une maladie liée à l'industrialisation rapide, comme cela a pu être montré en Tunisie et en Guadeloupe, avec la collaboration de l'unité. L'étude d'une autre forme de diabète, récemment décrite en milieu tropical, et qui semble liée à la présence de glucosides cyanogénétiques dans les racines de manioc, va être abordée au Niger et en Côte d'Ivoire.

### **Recherche clinique et essais thérapeutiques**

Grâce à ses liens privilégiés avec les grands services hospitaliers de diabétologie et en particulier celui de l'Hôtel-Dieu de Paris, l'unité a pu développer une véritable recherche clinique dont les différents aspects – diagnostic, étiologie, traitement – ont surtout été étudiés à travers les complications dégénératives qui constituent, mises à part les contraintes de l'insulinothérapie, le handicap inéluctable de tous les diabétiques. Nous avons particulièrement analysé le retentissement du trouble métabolique sur l'atteinte athéromateuse des gros vaisseaux à travers les études prospectives parisiennes du groupe de recherches sur l'épidémiologie de l'athérosclérose (Grea) ; à côté des facteurs classiques, l'hyperinsulinisme apparaît comme un facteur important du risque coronarien mortel. Ses liens avec le métabolisme glucidolipidique constituent une voie de recherche à visées physiopathologique et thérapeutique.

En ce qui concerne les traitements, de multiples expérimentations ont été (ou sont) menées par l'unité. Ils visent à évaluer soit l'intérêt au sens large de différentes modalités de l'insulinothérapie ou de moyens de contrôle métabolique, soit l'efficacité d'agents dont nous pensons qu'ils peuvent modifier la genèse ou l'évolution de la micro-angiopathie. Une mention particulière doit être faite de l'essai d'un immuno-modulateur, la ciclosporine, versus placebo, qui a permis de démontrer le rôle du désordre immunologique dans la survenue du diabète insulino-dépendant, et d'envisager la possibilité de guérison de ce type de diabète.

L'expérience accumulée à l'occasion de la quinzaine d'essais imaginés et conduits par l'unité lui a permis d'acquérir un savoir-faire dans l'évaluation contrôlée des traitements ; formalisation et application à des situations exceptionnelles constituent une recherche appliquée originale. Aussi, nous intéressons-nous à une méthodologie de conduite des essais multicentriques ou au long cours,

à la recherche et au contrôle des facteurs de variabilité des mesures, et avons-nous pris la charge d'essais de médicaments dans l'infection par le VIH (sida).

### **Recherche sur l'évaluation de l'atteinte rétinienne en diabétologie**

La rétine constitue un organe de choix pour déterminer la gravité de la micro-angiopathie. Grâce à l'angiofluorographie rétinienne, nous avons montré que les lésions les plus précoces, témoins de l'atteinte microvasculaire, peuvent être mesurées, comptées, comparées au cours du temps. La recherche les concernant a été initiée par deux longs et volumineux essais thérapeutiques (4 000 angiographies du fond d'œil réalisées sur 910 patients, suivis de trois à huit ans), fondés sur l'évolution de la rétinopathie diabétique débutante, et visant à tester l'efficacité versus placebo de différents agents antiagrégants plaquettaires (aspirine et dipyridamole, ticlopidine). Hormis le mérite d'avoir conclu positivement ces essais, la masse d'information réunie nous permet actuellement d'aborder l'histoire naturelle de la rétinopathie pré-proliférative, et notamment de modéliser l'évolution d'un signe précoce : les micro-anévrysmes et leur turn-over. À l'occasion d'un nouvel essai testant les effets d'un inhibiteur de l'aldose réductase, l'évolution des premiers signes de la rétinopathie est explorée par une triple investigation : détermination du turn-over des micro-anévrysmes, analyse des courbes fluorométriques du fond d'œil, et étude de la vision des couleurs. Le choix délibéré de ces critères de jugement, encore éloignés sinon étrangers à la pratique clinique, et qui nécessitent un traitement informatique et statistique lourd, s'inscrit dans la perspective d'essais thérapeutiques à vocation de plus en plus préventive.

### **Recherches en sciences du comportement et de l'éducation pour la santé appliquée au diabète**

Les sociétés actuelles sont de plus en plus concernées par les maladies chroniques, en raison des progrès de la technologie médicale, des victoires sur les maladies infectieuses et des changements démographiques. Les dimensions psychologiques, sociales et comportementales de la prise en charge des maladies sont mal connues : le diabète, affection chronique qui nécessite que le malade joue un rôle actif dans son traitement, constitue donc un champ de recherche privilégié. Aussi, le diagnostic éducatif, le développement et l'évaluation rigoureuse de programmes d'éducation sanitaire, dont les objectifs principaux sont la prise en charge par le sujet de son (ou de ses) traitement(s) dans le cadre quotidien, sont actuellement mis en place par l'unité.

### **Épidémiologie clinique des maladies hépatiques et des pathologies liées à l'alcool**

La cirrhose biliaire primitive, maladie chronique caractérisée par la destruction des canaux biliaires, conduit à des lésions hépatiques pouvant être dues à l'accumulation d'acides biliaires endogènes cytotoxiques. Nous avons montré que l'administration chronique d'acide ursodésoxycholique, en induisant des modifications qualitatives du pool des acides biliaires endogènes, pouvait constituer un traitement efficace de la maladie. Cela nous a conduit à mettre en place un essai contrôlé multicentrique francophone.

À l'échelon épidémiologique, l'utilisation des indicateurs biologiques de l'alcoolisme, essentiellement la gamma glutamyl transférase (GGT) ou, mieux, l'association GGT/volume globulaire moyen, représente un intérêt indéniable. Cependant, la trop grande sensibilité de la glutamyl transférase, sa faible spécificité, l'absence de relation entre l'augmentation de l'activité et la quantité d'alcool ingéré, témoignent des limites de son utilisation. Aussi cherchons-nous à caractériser de "nouveaux" indicateurs de l'alcoolisme : transferrine modifiée, transaminases mitochondriales, dans une population tout-venant.

La fréquence de survenue de la cirrhose chez les consommateurs excessifs d'alcool en France est de l'ordre de 20%. Des facteurs associés à l'alcool paraissent donc nécessaires pour qu'une cirrhose se constitue : parmi ceux-ci, une susceptibilité génétique pourrait être l'un des facteurs déterminants. Pour mieux comprendre les mécanismes de toxicité hépatique de l'alcool et les facteurs de risque de survenue de cirrhose, une première étude est centrée sur les enzymes du catabolisme de l'alcool, alcool déshydrogénase et aldéhyde déshydrogénase, comme facteurs de risque de la cirrhose alcoolique. L'objectif d'une seconde étude est d'estimer la prévalence des antigènes HLA et des marqueurs du virus de l'hépatite B chez des patients ayant une hépatopathie d'origine alcoolique et de rechercher une association antigènes HLA-cirrhose.

La formation par et pour la recherche est assurée principalement à travers deux DEA, celui de statistique et santé (Joseph Lelouch) où l'un des chercheurs (Laure Papoz) est responsable du module sur la mesure en recherche biomédicale et de celui de pharmacocinétique fondamentale et clinique (A Serradimigni, G Meyniel) où deux chercheurs sont responsables, l'un de la coordination scientifique du DEA (Georges Bouvenot), l'autre de l'option "pharmacologie clinique orientée vers les

essais thérapeutiques" (Evelyne Eschwège). L'unité assure en outre une rubrique hebdomadaire de formation aux essais dans le Quotidien du médecin.

