

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DU DIABÈTE DE TYPE 2 (DIABÈTE NON INSULINO-DEPENDANT)

ARGUMENTAIRE

GROUPE DE TRAVAIL

Monsieur le Professeur Serge HALIMI, Président du Groupe, Endocrinologue-Diabétologue, GRENOBLE
Monsieur le Docteur Guy ROSTOKER, Chargé de Projet Agence du Médicament, SAINT-DENIS
Monsieur le Professeur Jean-Jacques ALTMAN, Endocrinologue-Diabétologue, PARIS
Monsieur le Docteur Claude ATTALI, Médecin Généraliste, EPINAY SOUS SENART
Monsieur le Professeur Jacques BEAUNE, Cardiologue, LYON
Madame le Docteur Chantal BELORGEY-BISMUT, Agence du Médicament, SAINT-DENIS
Madame le Docteur Anne-Marie BOULDOUYRE-MAGNIER, Médecin Généraliste, PARIS
Monsieur le Professeur Daniel CORDONNIER, Néphrologue, GRENOBLE
Madame le Docteur Catherine DENIS, Agence du Médicament, SAINT-DENIS
Madame le Docteur Lise DURANTEAU, Agence du Médicament, SAINT-DENIS
Monsieur le Professeur André GRIMALDI, Endocrinologue-Diabétologue, PARIS
Monsieur le Professeur Pierre-Jean GUILLAUSSÉAU, Endocrinologue-Diabétologue, PARIS
Madame le Docteur Françoise KOENIG, Ophtalmologiste, SAINT-ETIENNE
Monsieur le Professeur Gilbert LAGRUE, Tabacologue, CRETEIL
Monsieur le Professeur Louis MONNIER, Endocrinologue-Diabétologue, MONTPELLIER
Monsieur le Professeur Jacques ORGIAZZI, Endocrinologue-Diabétologue, PIERRE BENITE
Monsieur le Professeur Marc RAUCOULES-AIME, Anesthésiste-Réanimateur, NICE
Monsieur le Docteur Henri SALTIEL, Endocrinologue-Diabétologue, PARIS
Monsieur le Docteur Dominique SIMON, Endocrinologue-Diabétologue, CRETEIL
Monsieur le Docteur Michel VARROUD-VIAL, Endocrinologue-Diabétologue, VILLENEUVE SAINT GEORGES

GROUPE DE LECTURE

Docteur Guy ABITBOL, Cardiologue, PARIS
Docteur Charles ABOULKER, Radiologue, QUINCY SOUS SENART
Docteur Pierre ANOUCHIAN, Médecin Généraliste, PONT DE CHERUY
Professeur Michel APARICIO, Néphrologue, Hôpital Pellegrin, BORDEAUX
Docteur Pierre ATLAN, Médecin Généraliste, PARIS
Docteur Jean-Pierre AUBERT, Médecin Généraliste, PARIS
Docteur Norbert BALARAC, Diabétologue-Endocrinologue, Institut Arnaud Tzanck, SAINT- LAURENT DU VAR
Docteur Marie-Hélène BERNARD, Diabétologue-Endocrinologue, LYON
Professeur François BERTHEZENE, Diabétologue-Endocrinologue, Hôpital de l'Antiquaille, LYON
Docteur Emmanuel BISOT, Médecin Généraliste, COULLONS
Professeur Philippe BONNET, Anesthésiste, Hôpital Tenon, PARIS
Docteur Jean-Michel BORYS, Diabétologue-Endocrinologue, ARMENTIERES
Docteur Jean-Louis BOUCHET, Néphrologue, Dialyse Saint-Augustin, BORDEAUX

Professeur Jacques BRINGER, Diabétologue-Endocrinologue, Hôpital Lapeyronie, MONTPELLIER
Professeur Jean-Marcel BRUN, Diabétologue-Endocrinologue, Hôpital du Bocage, DIJON
Professeur Bertrand CANIVET, Diabétologue-Endocrinologue, CHU, NICE
Docteur Jean-Pierre CAPPOEN, Diabétologue-Endocrinologue, LILLE
Professeur Alain CASTAIGNE, Cardiologue, CHU Henri Mondor, CRETEIL
Docteur Isabelle CASTANO, Agence du Médicament, SAINT-DENIS
Docteur Eric CHABASSOL, Neurologue, PARIS
Docteur Gérard CHABRIER, Diabétologue-Endocrinologue, STRASBOURG
Docteur Jean-Paul CHANTEREAU, Médecin Généraliste, LA ROCHELLE
Docteur Dominique CHAUVEAU, Néphrologue, Hôpital Necker, PARIS
Docteur Didier CHERUBINI, Médecin Généraliste, QUINCY SOUS SENART
Docteur Claude A. CLEMENT, Médecin Généraliste, SERVIAN
Docteur Joël COGNEAU Médecin Généraliste 37170 CHAMBRAY LES TOURS
Docteur Claude COLAS, Diabétologue-Endocrinologue, PARIS
Docteur Michel COLETTI, Médecin Généraliste, VIROFLAY
Docteur François DANY, Cardiologue, LIMOGES
Docteur Jean-Louis DEMAUX, Médecin Généraliste, BORDEAUX
Docteur Catherine DENIS, Agence du Médicament, SAINT-DENIS
Professeur Patrice DETEIX, Néphrologue, CHU, CLERMONT-FERRAND
Docteur Michel DORE, Médecin Généraliste, CHELLES
Docteur Pierre DUCIMETIERE, INSERM, Hôpital Broussais, PARIS
Docteur François DUMEL, Médecin Généraliste, AUDINCOURT
Docteur Jean-Pierre DUPASQUIER, Médecin Généraliste, LYON
Docteur Lise DURANTEAU, Agence du Médicament, SAINT-DENIS
Professeur Vincent DURLACH, Diabétologue-Endocrinologue, Hôpital Robert Debré, REIMS
Professeur Alain DUROCHER, ANAES, PARIS
Professeur Philippe DUVALDESTIN, Anesthésiste, CHU HENRI MONDOR, CRETEIL
Docteur Evelynne ESCHWEGE, INSERM, VILLEJUIF
Professeur Pierre FONTAINE, Diabétologue-Endocrinologue, USNA, LILLE
Docteur Catherine GERNEZ-LESTRADET, Diabétologue-Endocrinologue, DOLE
Docteur Michel GERSON, Diabétologue-Endocrinologue, Hôpital Jacques Monod, LE HAVRE
Professeur H. GIN, Diabétologue-Endocrinologue, CHU, BORDEAUX
Docteur Philippe GIRAL, Diabétologue-Endocrinologue, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS
Docteur Gérard GOURNAY, Cardiologue, Hôpital privé Claude Galien, QUINCY SOUS SENART
Docteur François GUEYFFIER, Cardiologue, Hôpital Cardiologique, LYON
Docteur Marthe GROS, Médecin Généraliste, MONTEUX
Docteur Raymond GRYPAN, Cardiologue, CH Intercommunal, MONTREUIL
Docteur Françoise GUILLON-METZ, Diabétologue-Endocrinologue, CAEN
Professeur Bernard JACOTOT, Nutrition, maladie des lipides, Hôpital Henri Mondor, CRETEIL
Docteur Pierre KLOTZ, Médecin Généraliste, ALTKIRCH
Docteur Olivier KOURILSKY, Néphrologue, Centre hospitalier Louise Michel, EVRY
Docteur Jean LAUDET, Service de Médecine Interne, Hôpital Vaugirard, PARIS
Docteur Gilbert LE FEVRE, Médecin Généraliste, EPINAY SUR ORGE
Docteur Gérard LE ROUX, Médecin Généraliste, EPINAY SOUS SENART
Docteur Michel MALINSKY, Diabétologue-Endocrinologue, CHR BEAUREGARD, THIONVILLE
Docteur Nicole MANDERIEUX, Ophtalmologiste, PARIS
Docteur Hervé MAISONNEUVE, ANAES

Docteur MARTIN, Médecin Généraliste, MONTGERON
Professeur Jacques MASSOL, Endocrinologue, CHU BESANÇON
Professeur Didier MATHIEU, Radiologue, CHU HENRI MONDOR, CRETEIL
Docteur Bruno MEYRAND, Médecin Généraliste, SAINT-GALMIER
Docteur Hugues MILON, Cardiologue, Hôpital de la Croix Rousse, LYON
Professeur MOLIMARD, Tabacologue, Centre Hospitalier Paul Guiraud, VILLEJUIF
Docteur Philippe MORTAL, Médecin Généraliste, PARIS
Professeur Philippe MOULIN, Diabétologue-Endocrinologue, Hôpital de l'Antiquaille, LYON
Docteur Daniel MOUROUX, Diabétologue-Endocrinologue, MARSEILLE
Docteur Jean-Michel N'GUYEN, Agence du Médicament, SAINT-DENIS
Docteur Emile OLAYA, Médecin Généraliste, ANNONAY
Professeur Philippe PASSA, Diabétologue-Endocrinologue, Hôpital Saint-Louis, PARIS
Professeur Michel PINGET, Diabétologue-Endocrinologue, CHU, STRASBOURG
Docteur Thierry PIROLA, Médecin Généraliste, GRENOBLE
Docteur Pierre RAZONGLES, Médecin Généraliste, TOULOUSE
Professeur Gérard SAID, Neurologue, Hôpital Bicêtre, LE KREMLIN BICETRE
Docteur Rémy SEBBAH, Médecin Généraliste, MARSEILLE
Professeur Gisèle SOUBRANNE, Ophtalmologiste, CH intercommunal, CRETEIL
Professeur Jean-Pierre TAUBER, Diabétologue-Endocrinologue, Hôpital Rangueil, TOULOUSE
Docteur René THIBON, Médecin Généraliste, NIMES
Docteur Pablo URENA, Néphrologue, Clinique de L'orangerie, AUBERVILLIERS
Professeur Philippe VAGUE, Diabétologue-Endocrinologue, CHU la Timone, MARSEILLE

COMITE DE VALIDATION

Monsieur le Docteur ABADIE, Agence du Médicament
Monsieur le Professeur ALEXANDRE, Agence du Médicament
Madame le Docteur Chantal BELORGEY-BISMUT, Agence du Médicament
Monsieur le Professeur Jean-François BERGMANN, PARIS
Monsieur le Professeur Gilles BOUVENOT, MARSEILLE
Monsieur le Docteur Bruno CAMELLI, PARIS
Monsieur le Professeur Charles CAULIN, PARIS
Madame le Docteur Dominique COSTAGLIOLA, PARIS
Monsieur le Professeur Bernard DUPUIS, LILLE
Monsieur le Docteur Frédéric FLEURETTE, Agence du Médicament
Monsieur le Professeur Loïc GUILLEVIN, BOBIGNY
Monsieur le Docteur Gilles PAINAUD, TOURS
Monsieur le Professeur Thierry POYNARD, PARIS
Monsieur le Docteur Alain RAUSS, Agence du Médicament
Monsieur le Docteur Guy ROSTOKER, Agence du Médicament
Monsieur le Docteur Olivier WONG, PARIS

SECRETARIAT ADMINISTRATIF

Coordinatrice : Madame Hélène de TURCKHEIM

Mademoiselle Nathalie CAILLEUX

Mademoiselle Christelle GARNON

Mademoiselle Dominique LETRANGE

Madame Patricia ROUSSEL

SOMMAIRE

PRINCIPAUX MESSAGES	p 8
RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	p 11
METHODOLOGIE	p 11
PREAMBULE	p 12
1. INTRODUCTION ET GENERALITÉS	p 13
1.1. EPIDÉMIOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2 ET CRITÈRES DIAGNOSTIQUES	P 13
1.1.1 Prévalence du diabète de type 2	
1.1.2 Incidence du diabète de type 2	
1.2 CRITÈRES DIAGNOSTIQUES	P 15
1.3 HISTOIRE NATURELLE DU DIABÈTE DE TYPE 2	P 16
1.4 PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2	P 16
1.4.1 Généralités	
1.4.2 Anomalies de la sécrétion d'insuline	
1.4.3 Anomalies de l'action d'insuline	
1.4.4 Anomalies à l'origine du diabète de type 2	
1.4.5 Mécanisme de la détérioration progressive de l'insulinosecrétion	
1.4.6 Mécanismes à l'origine de la microangiopathie et de la macroangiopathie du diabète de type 2	
2. MOTIFS ET PRINCIPES DU TRAITEMENT	p 19
3. LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT	p 20
3.1 LA PRÉVENTION OU LA STABILISATION DE LA MICROANGIOPATHIE DIABÉTIQUE	P 20
3.2 LA PRÉVENTION OU LA STABILISATION DE LA MACROANGIOPATHIE	P 20
3.3 MODULATION DES OBJECTIFS DU TRAITEMENT	P 21
3.4 CAS DU SUJET ÂGÉ	P 21
4. DIETETIQUE ET HYGIENE DE VIE	p 21
5. LES ANTI-DIABETIQUES ORAUX	p 23

5.1 GÉNÉRALITÉS	P 23
5.2 LES SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS ET LES INSULINOSÉCRÉTAGOGUES .	P 23
5.2.1 Pharmacologie	
5.2.2 Essais thérapeutiques	
5.2.3 Effets indésirables	
5.2.4 Autres insulinosécrétagogues	
5.3 LA METFORMINE	P 25
5.3.1 Pharmacologie	
5.3.2 Essais thérapeutiques	
5.3.3 Effets indésirables	
5.4 LES INHIBITEURS DES ALPHAGLUCOSIDASES INTESTINALES : L'ACARBOSE ET LE MIGLITOL	P 27
5.4.1 Pharmacologie	
5.4.2 Essais thérapeutiques	
5.4.3 Effets indésirables	
6. TRAITEMENT PAR L'INSULINE DU DIABETE DE TYPE 2 ..	p 28
6.1 LORS DE LA DÉCOUVERTE DU DIABÈTE : INSULINOTHERAPIE COMME TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION	P 28
6.2 LORS DES SITUATIONS D'URGENCE	P 30
6.3 INDICATIONS DIFFÉRÉES ET DÉFINITIVES	P 30
6.3.1 Insulinothérapie intensive transitoire	
6.3.2 Insulinothérapie conventionnelle	
6.3.3 Place de l'association insuline-sulfamide hypoglycémiant	
7. STRATEGIE THERAPEUTIQUE POUR OBTENIR LA NORMALISATION GLYCEMIQUE	p 33
7.1 LE TRAITEMENT INITIAL	P 33
7.2 LE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE PREMIÈRE INTENTION	P 33
7.3 ÉCHEC DE LA MONOTHÉRAPIE INITIALEMENT CHOISIE (échec primaire)	p 34
7.4 INDICATIONS DES TRITHÉRAPIES PAR ANTIDIABÉTIQUES ORAUX	P 35
7.5 RÉGIME THÉRAPEUTIQUE COMBINANT LES ANTIDIABÉTIQUES ORAUX ET L'INSULINE SEMI-LENTE VESPÉRALE DITE "BEDTIME"	P 35
7.6 ECHEC SECONDAIRE : ÉCHAPPEMENT SECONDAIRE AUX DIFFÉRENTES MONOTHÉRAPIES	P 36
7.7 LE SUJET ÂGÉ	P 36

8 TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DES FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE ASSOCIES	p 37
8.1 DYSLIPIDÉMIE	P 37
8.1.1 Généralités	
8.1.2 Recommandations pour la prévention cardiovasculaire primaire	
8.1.3 Recommandations pour la prévention cardiovasculaire secondaire	
8.2 HYPERTENSION ARTÉRIELLE	P 41
8.3 TABAGISME	P 42
9. TRAITEMENT DES COMPLICATIONS DU DIABETE	p 46
9.1 LA RÉTINOPATHIE	P 46
9.1.1 Généralités	
9.1.2 Prévention de la rétinopathie diabétique	
9.1.3 Traitement de la rétinopathie diabétique	
9.1.4 Les recommandations générales	
9.2 LA NÉPHROPATHIE	P 49
9.2.1 Généralités	
9.2.2 Prévention de la microangiopathie rénale	
9.2.3 Traitement de la microangiopathie rénale	
9.3 LE DIABÉTIQUE CARDIAQUE	P 52
9.3.1 Pathologie coronaire	
9.3.2 Pathologie myocardique et insuffisance cardiaque	
9.3.3 Fibrillation auriculaire	
9.3.4 Pathologie vasculaire périphérique	
10. LES PRÉCAUTIONS LORS DE L'ANESTHÉSIE ET DE LA RÉALISATION D'EXAMENS RADIOLOGIQUES AVEC PRODUITS DE CONTRASTE IODES	p 57
10.1 ANESTHÉSIE	P 57
10.2 EXAMENS RADIOLOGIQUES AVEC PRODUITS DE CONTRASTES IODÉS	P 59
11. DIABETE DE TYPE 2 : INFECTIONS ET MALADIES INTERCURRENTES SEVERES	p 60
12. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES	

HYPOGLYCEMIES IATROGENES	p 60
TABLEAUX ET ANNEXES	p 61
BIBLIOGRAPHIE	p 87

Principaux messages du traitement médicamenteux du diabète de type 2

Le diabète de type 2 (défini par une glycémie après un jeûne de 8 heures $> 1,26$ g/l (7mmol/l) ou une glycémie > 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose représente une véritable épidémie liée à la transformation du mode de vie et à l'allongement de l'espérance de vie. La morbidité et la mortalité cardiovasculaires y sont multipliées par un facteur 2 à 3 ; plus de 35 % des diabétiques de type 2 présentent une rétinopathie après 20 ans d'évolution. Le diabète de type 2 est aujourd'hui la première cause de mise en dialyse en France. Le diagnostic de diabète de type 2 est malheureusement, à l'heure actuelle, trop tardif : 50 % des patients récemment diagnostiqués présentent déjà des complications micro ou macrovasculaires.

Le diabète de type 2 est caractérisé par une altération de l'insulinosécrétion et des anomalies des effets de l'insuline sur ses tissus cible (insulinosensibilité). C'est une maladie chronique et évolutive dans le temps.

Les objectifs du traitement visent :

- d'une part, à maintenir l'équilibre glycémique et tensionnel pour prévenir ou stabiliser la microangiopathie. (Recommandation de grade A)*
- d'autre part, à lutter contre les différents facteurs de risque vasculaire qui jouent un rôle déterminant dans la constitution de la macroangiopathie (HTA, dyslipidémie, tabagisme, déséquilibre glycémique) (Recommandation de grade B).*

Le traitement initial du diabète de type 2 doit toujours reposer sur le régime et les modifications des habitudes de vie (exercice physique), dont l'effet sera apprécié au bout six mois (Recommandation de grade A).

Ces règles hygiéno-diététiques seront poursuivies indéfiniment avec la même rigueur durant le traitement médicamenteux (Recommandation de grade A).

Dans la forme commune du diabète de type 2, la mise à un traitement par insuline n'est pas recommandée lors de la découverte de la maladie (Accord professionnel).

Chez les sujets avec surpoids important (indice de masse corporelle > 28 kg/m²), l'utilisation de la metformine en monothérapie est recommandée comme traitement de première intention de normalisation glycémique (Recommandation de grade B).

Chez les sujets sans surpoids ou avec surpoids modéré (indice de masse corporelle < 28 kg/m²), il est proposé de laisser en libre choix pour le traitement de première intention de normalisation glycémique les sulfamides hypoglycémiant (SH) (et les molécules apparentées), la metformine et les inhibiteurs des alphasglucosidases (Accord professionnel). Le choix de la classe thérapeutique dépend de l'âge, des comorbidités et du degré d'hyperglycémie. En situation d'hyperglycémie importante, les sulfamides

hypoglycémiants et la metformine seront privilégiés (Recommandation de grade B).

Une majoration progressive des posologies, quelle que soit la classe thérapeutique utilisée sera entreprise par paliers d'une durée le plus souvent ≥ 4 semaines (Accord professionnel).

Chez tous les patients, l'effet du traitement médicamenteux de première intention sera évalué à 3 mois et à 6 mois en mesurant l'hémoglobine glyquée (HbA1c) (Recommandation de grade B).

Lorsque la valeur de l' HbA1c se situe entre 6,5 % et 8 %, une modification du traitement peut être envisagée en prenant en compte l'âge du patient, l'ancienneté du diabète, ses comorbidités et le rapport avantages / inconvénients d'un changement de traitement (Accord professionnel).

Lorsque la valeur de l'HbA1c est > 8 %, une réévaluation de la stratégie thérapeutique doit habituellement être envisagée en prenant compte l'âge du patient, l'ancienneté du diabète, ses comorbidités (Accord professionnel).

Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, l'objectif glycémique doit être adapté à l'âge physiologique, aux pathologies associées et à l'ancienneté du diabète. Les sulfamides hypoglycémiants à 1/2 vie longue (carbutamide/glucidoral®) et à forme galénique de type libération prolongée (glizipide LP/Ozidia®) ne sont pas indiqués du fait du risque majoré d'accidents hypoglycémiques souvent très sévères observés à ces âges (Recommandation de grade A).

La prudence est recommandée dans l'utilisation de metformine et des des hypoglycémiants chez le sujet âgé : une surveillance régulière de la fonction rénale (dosage de la créatinine plasmatique) est nécessaire (Recommandation de grade C).

Chez le sujet âgé, quel que soit la classe thérapeutique choisie, la posologie initiale sera la plus basse possible ; l'augmentation des posologies sera progressive et très prudente. La durée des paliers posologiques sera prolongée et au minimum d'un mois (Accord professionnel).

Le diabète de type 2 est une maladie évolutive au fil des années avec détérioration progressive du contrôle glycémique, qui justifie les associations des différentes classes médicamenteuses entre elles et le recours à l'insulinothérapie chez les patients devenus insulino-requérants (Accord professionnel).

L'utilisation des bêta-bloquants, des diurétiques ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion est recommandée en traitement de première intention de l'hypertension artérielle (Recommandation de grade B).

L'aide à l'arrêt du tabac sera proposée à tous les patients tabagiques. Le traitement des patients dépendants fera appel prioritairement aux dispositifs transdermiques de nicotine (Accord professionnel).

La prévention et le traitement de la microangiopathie diabétique (rétinopathie et néphropathie) reposent sur un équilibre glycémique et un contrôle tensionnel stricts (Recommandation de grade A).

Le traitement de la dyslipidémie fait appel en prévention cardiovasculaire primaire et secondaire, aux statines en cas d'hyper LDL-cholestérolémie (isolée ou associée à une hypertriglycémie < 3 g/l) (Recommandation de grade B) et aux fibrates en cas d'anomalie prédominante des triglycérides (> 3 g/l) isolée ou associée à une hypercholestérolémie (Accord professionnel).

L'aspirine à la dose de 75 mg à 160 mg/jour est recommandée en prévention cardiovasculaire primaire et secondaire chez les diabétiques hypertendus, dyslipidémiques, coronariens et artériopathiques (Accord professionnel).

L'utilisation de bêta-bloquants est recommandée chez le diabétique de type 2 coronarien et après infarctus du myocarde (Recommandation de grade A).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont recommandés chez le diabétique de type 2 insuffisant cardiaque et après infarctus du myocarde (Accord professionnel).

Des précautions particulières doivent être prises pour les patients diabétiques de type 2 devant avoir un examen radiologique avec injection de produits de contraste iodés ou ceux devant subir une anesthésie (Accord professionnel).

RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Elle a été réalisée par interrogation des banques de données MEDLINE, PASCAL et COCHRANE.

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Celle-ci a consisté en une analyse systématique des sommaires de revues générales (Lancet, British medical Journal, New England Journal of Medicine, JAMA, Annals of Internal Medicine, American Journal of Medicine) et de revues spécialisées définies par le président du groupe (Diabetes Care, Diabetologia, Diabetes, Diabète et Métabolisme), pendant la période du 30 mars 1998 au 15 novembre 1998.

La recherche bibliographique automatisée s'est basée sur les mots clés suivants :

noninsulin dependent diabetes mellitus / diet therapy / guidelines / consensus statement / treatment / drug therapy / randomized controlled trials / hypoglycemic agents / sulfonylurea / metformin / acarbose / miglitol / insulin / anti-hypertensive agents / pathophysiology / hyperlipidemia / smoking / retinopathy / nephropathy / cardiovascular disease / coronary heart disease / arteriosclerotic vascular disease / risk factors.

650 articles ont été sélectionnés et analysés.

METHODOLOGIE

L'argumentaire et les recommandations sur le traitement médicamenteux du diabète de type 2 ont été établis par le groupe de travail selon la méthodologie proposée par l'ANDEM (ANDEM : les recommandations pour la pratique clinique : base méthodologique pour leur réalisation en France - 1997). Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique figurant dans la classification proposée par l'ANDEM. (Cf Tableau infra). Lors de données de la littérature insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été basées sur un accord professionnel fort.

FORCE DES RECOMMANDATIONS

Niveau de preuve scientifique		Grade des recommandations
I	- Plusieurs grands essais comparatifs randomisés avec résultats indiscutables - Méta-analyse	A
II	- Plusieurs petits essais comparatifs randomisés ou résultats incertains	B
III	- Essais comparatifs non randomisés avec groupes de sujets contrôles contemporains - Suivi de cohorte	C
IV	- Essais comparatifs non randomisés avec groupes de sujets contrôles historiques - Etudes cas-témoins	
V	- Pas de groupes de sujets contrôles, séries de patients	

PREAMBULE

Les domaines suivants du thème “Traitement médicamenteux du diabète de type 2” n’ont pas été traités :

- Contraception et traitement hormonal substitutif de la ménopause
- Traitement médicamenteux durant la grossesse
- Les vaccinations
- Prise en charge des neuropathies

Il est conseillé aux lecteurs de se reporter au travail de l’ANAES (Agence Nationale d’Accréditation et d’Evaluation en Santé) qui a trait au “Suivi du patient diabétique de type 2 non compliqué”. Ce travail est complémentaire de celui portant sur le “Traitement médicamenteux du diabète de type 2”.

Dans l’attente du travail de l’ANAES sur “Le traitement hygiéno-diététique”, un chapitre concernant cette approche thérapeutique essentielle du diabète de type 2 a été introduit.

Afin de permettre une utilisation rationnelle des différentes classes thérapeutiques, un rappel sur la physiopathologie du diabète de type 2 est apparu nécessaire au groupe de travail. Un rappel sur l’épidémiologie et l’histoire naturelle du diabète de type 2 est aussi apparu nécessaire afin de mieux appréhender l’intérêt de la prise en charge thérapeutique.

Les propositions établies par le groupe de travail sur “Le traitement médicamenteux du diabète de type 2” se sont largement appuyées sur les résultats de la grande étude prospective britannique UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) récemment publiés qui est un essai thérapeutique avec haut niveau de preuve scientifique (de type I).

De 1977 à 1991, 4 075 diabétiques de type 2 ont été recrutés dans une étude organisée par l’United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Cet essai multicentrique prospectif comparatif randomisé avait pour objectif de savoir si le maintien d’un équilibre glycémique réduisait la morbidité et la mortalité du diabète de type 2 et de connaître le traitement le plus adapté (régime seul, insuline ou sulfamides hypoglycémiants ou biguanides en sus du régime). Les patients ont été affectés initialement par tirage au sort à l’un des 4 groupes :

- conseils diététiques,
- conseils diététiques plus insuline ultralente associée à l’insuline rapide si nécessaire pour obtenir l’objectif glycémique,
- conseils diététiques plus sulfamides hypoglycémiants (chlorpropamide ou glibenclamide ou glipizide)
- conseils diététiques plus metformine.

Les données de dix années (en moyenne) de suivi viennent d’être publiées et analysées en intention de traitement (1)(2).

1. INTRODUCTION ET GENERALITES

Le diabète de type 2 est une maladie lourde de conséquences par ses complications. C'est pourquoi il constitue un problème de santé publique dont le poids humain et économique va croissant (3). En effet, ses complications en font une maladie dont la morbidité et mortalité sont fortement accrues par rapport à la population générale. Pour les complications cardio-vasculaires, le risque est multiplié par un facteur 2 à 3, plus encore pour la femme diabétique. Le diabète de type 2 est la première cause de mise en dialyse en France, à l'heure actuelle, et le risque d'amputation de membre est multiplié par 10. Enfin, les complications oculaires en font une des premières causes de cécité ou d'acuité visuelle très altérée (4). De plus, on estime à environ 7 années le retard au diagnostic dans cette affection. Aux Etats-Unis, des études longitudinales de suivi de sujets ayant été diagnostiqués comme diabétiques sur un test d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) pathologique, ont montré que le délai moyen entre la découverte biologique et le diagnostic clinique de diabète de type 2 est de 10 années. Dans ces conditions, les complications micro et macro-vasculaires commencent à se développer avant que le diagnostic de diabète de type 2 n'ait été porté, expliquant en grande partie la morbidité considérable de cette affection (5) (6).

Ainsi, la rétinopathie est d'emblée présente chez 10 à 29 % des patients au moment du diagnostic clinique de diabète. Une protéinurie est détectée chez 10 à 37 % des sujets au moment du diagnostic. Quant aux complications macro-vasculaires, elles débutent encore plus précocement dès le stade de l'intolérance au glucose. Ainsi aux Etats-Unis, la prévalence des coronaropathies est de 18 %, des artériopathies périphériques de 10 %, des neuropathies de 9 % chez les diabétiques non dépistés systématiquement. Des chiffres beaucoup plus alarmants sont trouvés en Finlande, 59 % pour les anomalies cardiaques et 20 % pour les artériopathies périphériques (5) (6) (7).

De plus, cette affection s'associe fréquemment à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire qu'il convient de traiter. Parmi les adultes porteurs d'un diabète de type 2 non diagnostiqué, 61 % déjà sont hypertendus, 50 % hypercholestérolémiques, 30 % hypertriglycéridémiques. Une fois le diabète diagnostiqué, 50 % à 74 % sont hypertendus et 38 % à 60 % selon les pays sont porteurs d'une dyslipidémie (3) (5) (6) (7).

Ces données expliquent pourquoi les critères diagnostiques de diabète ayant prévalu jusqu'alors (glycémie $\geq 1,4$ g/l) ont dû être révisés à la baisse car ils ont contribué au retard de prise en charge de cette affection (Tableau I). Cette modification des critères diagnostiques conduit aussi à une révision de la classification des diabètes et à une réévaluation des données épidémiologiques. **La précocité du diagnostic et de la prise en charge ainsi que la globalité des actions thérapeutiques conditionneront à l'avenir le pronostic de ces patients.**

1.1. EPIDÉMIOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2 ET CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

1.1.1. Prévalence du diabète de type 2

La prévalence est définie comme le rapport à un instant donné du nombre de cas observés dans une population au nombre total d'individus de cette population.

Dans le monde, la prévalence du diabète de type 2 varie de 1 % en Afrique, prévalence la plus faible, à 4

% en Amérique du Nord, prévalence la plus élevée (cf tableau infra), représentant un total de près de 120 millions de diabétiques de type 2. A côté de difficultés méthodologiques et pratiques d'évaluation et de diagnostic (cf tableau infra), ces variations s'expliquent par les différences de durée de vie, d'environnement, de mode de vie, et enfin de patrimoine génétique.

A l'intérieur de l'Europe, les prévalences du diabète de type 2 varient beaucoup : de 2,4% dans l'Europe du Nord, à 4,1 % en Europe du Sud (Grèce, Italie, Portugal, Espagne) (cf tableau ci-dessous). En France, une étude récente portant sur 5 000 adultes âgés de 30 à 64 ans retrouvait, avec les critères OMS une fréquence de 1 % de diabétiques de type 2 traités par hypoglycémifiants oraux et 0,7 % de sujets sous régime seul. (4) (6) (8) (9).

Prévalence (%) du diabète de type 2 estimée en 1997 dans les différents continents (9)

Afrique	Asie	Amérique Latine	Océanie	Amérique du Nord
1,00	1,83	2,62	3,07	4,13

Prévalences (%) du diabète de type 2 estimées en 1997 en Europe (9)

- France, Belgique, Royaume-Uni, Irlande	1,4 % à 2,1 %
- Europe de l'Est et pays de l'ex-Yougoslavie	2,5 %
- Suisse, Autriche, Allemagne, Suède	plus de 3 %
- Europe du Sud, Europe du Grand Nord	plus de 4 %

Au total, en Europe, on peut donc estimer qu'il y a un peu plus de 21 millions de diabétiques de type 2. En outre, les perspectives établies pour l'année 2010 montrent que l'on peut s'attendre à 100 % de plus de sujets atteints en Asie, 80 % en Afrique et Amérique latine, 50 % en Europe, 30 % dans le continent nord-américain et 40 % en océanie. Le nombre total de diabétiques de type 2 dans le monde pourrait passer de 115 millions en 1995 à 147 millions en l'an 2000 et 215 millions en 2010. **Le diabète de type 2 représente donc une "véritable épidémie" liée à la fois à la transformation du mode de vie, en particulier dans les pays en développement, et à l'allongement de la durée de vie (9).**

En France, la prévalence du diabète de type 2 serait de l'ordre de 2,2%. Les estimations faites à partir des données des enquêtes décennales de l'INSEE sur la santé et la consommation de soins médicaux (morbidité déclarée) donnent des valeurs de 1 % en 1970, 2,4 % en 1980 et 2,2 % en 1991. Les enquêtes en médecine libérale en 1975 et 1983 donnent des chiffres voisins de 2,2 % et 2,3 % respectivement. Quant aux données de vente des agents hypoglycémifiants oraux, elles conduisent à des valeurs un peu plus faibles qui s'élèvent avec les années de 1,1 à 1,5 et 1,9 en 1976, 1983 et 1989 respectivement. Enfin, l'enquête faite à partir du Régime Général de l'Assurance Maladie en 1994 donne un taux de 1,8 %. Au total, on pouvait donc estimer à environ 1 250 000 en 1995, le nombre de diabétiques de type 2 en France. Compte tenu des habitudes de dépistage en France, où 3/5 des diabétiques sont diagnostiqués à l'occasion d'un examen systématique, et du fait que le dosage de la glycémie représente plus de 8 % de la totalité des

examens biologiques demandés, soit 24,3 millions de déterminations pour une seule année, on estime qu'il est peu probable qu'une proportion importante de diabétiques de type 2 soit méconnue. Tous âges confondus, on a pu estimer, à la fin des années 80, dans la population générale, suivant les critères OMS, à environ 0,4% la part du diabète non diagnostiqué en France, soit environ 250 000 personnes.

Il est à signaler que l'étude MONICA effectuée sur trois départements français à partir des listes électorales en 1995-1997 sur une population de 35 à 65 ans retrouve une prévalence de 5,2 % de diabète de type 2 avec les critères OMS (9bis). Si l'on considère les tendances temporelles, l'augmentation actuelle du nombre de cas incidents tels que déclarés au titre des Affections Longue Durée à la Sécurité Sociale, et l'arrivée de la génération du "baby-boom" à la cinquantaine, on peut s'attendre - dans les conditions actuelles de dépistage - à un accroissement notable du nombre absolu de diabétiques de type 2 vers l'an 2000. Dans l'ensemble de la population cet accroissement pourrait être d'au moins 10 % (9).

1.1.2. Incidence du diabète de type 2

En ce qui concerne l'incidence du diabète de type 2, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas diagnostiqués par unité de temps - en général l'année - rapporté à la population surveillée pendant le même temps, il n'existe que très peu de données : l'incidence chez les sujets de 50 ans et plus sont de l'ordre de 0,4 à 0,6 % par an en Europe, de 0,9 % aux Etats-Unis. Dans les groupes de population "exposée", ces incidences peuvent s'élever à 5 % par an (Indiens Pima de plus de 15 ans). Seules les données d'incidence peuvent permettre de reconnaître des modifications dans la fréquence de survenue du diabète, d'en rechercher les causes puis de proposer et d'évaluer les mesures pour les neutraliser (9).

1.2. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Une nouvelle classification du diabète a été proposée par l'ADA (American Diabetic Association) (10). Cette classification différencie quatre grands types de diabète :

- le diabète de type 1 (anciennement insulino-dépendant)
- le diabète de type 2 (anciennement non insulino-dépendant)
- les autres types de diabète
- le diabète gestationnel

De nouveaux critères diagnostiques ont été proposés en juin 1997 par l'American Diabetic Association (ADA) au vu des études épidémiologiques qui ont permis de corréler les niveaux de la glycémie et le risque de survenue ultérieure d'une microangiopathie (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), de complications cardiovasculaires (coronaropathie et artérite des membres inférieurs) (10) (11) (12) (13) (14) (15). **Avec les nouveaux critères proposés par l'American Diabetic Association, la prévalence des sujets diabétiques de type 2 serait en France de 2,6%, en extrapolant les résultats de la cohorte DESIR (16). Ces nouveaux critères viennent d'être retenus par l'Organisation Mondiale de la Santé (16 bis), l'ALFEDIAM (16 ter) l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) (Tableau I).**

1.3. HISTOIRE NATURELLE DU DIABÈTE DE TYPE 2

Les complications cardiovasculaires sont la principale cause de décès des patients atteints de diabète de type 2 : la morbidité et la mortalité cardiovasculaire y sont multipliées par un facteur 2 à 3 (4). Selon les séries de 1 % à 25 % des patients diabétiques de type 2 présenteraient après 20 ans d'évolution de leur maladie une néphropathie qui va évoluer vers l'insuffisance rénale chronique terminale en l'absence de traitement : la perte annuelle moyenne de débit de filtration glomérulaire est alors identique à celle de la néphropathie du diabète de type 1 (de 10 à 15/ml/min) (17).

A ce jour, le diabète de type 2 représente la première étiologie d'insuffisance rénale chronique terminale aux Etats-Unis, en Grande Bretagne et au Japon affectant respectivement 30% (Etats-Unis et Grande Bretagne) et 28 % (Japon) des hémodialysés (18). **La fréquence des mises en dialyse liée aux néphropathies du diabète n'a cessé de croître en France au cours des dix dernières années, passant de 6,9 % en 1989 à 13,1 % des urémies terminales en 1997 ;** les études Urémédiab 1 et 2 ont montré que 90 % des diabétiques en hémodialyse sont des " type 2". L'incidence est supérieure dans les DOM-TOM (19) (20).

Après 25 années d'évolution, une polyneuropathie atteindrait dans certaines séries jusqu'à 45 % des patients (21). Une neuropathie végétative affecterait 15 % des diabétiques de type 2 après 10 ans d'évolution (22). **Enfin, 35 à 50 % des diabétiques de type 2 développent une rétinopathie après 20 ans d'évolution de l'affection** (21) (23) (24).

1.4. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2

1.4.1. Généralités

La connaissance de la physiopathologie du diabète de type 2 est essentielle pour une utilisation rationnelle des thérapeutiques.

Le diabète de type 2 est une maladie caractérisée par deux types d'anomalies: des altérations de l'insulinosécrétion et des anomalies des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinosensibilité). C'est une maladie multifactorielle : concourent à son développement et à son évolution des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux qui affectent l'insulinosécrétion et l'action de l'insuline (25).

Des formes monogéniques, liées à une mutation portant sur un seul gène ont été décrites à l'origine dans la plupart des cas d'une insulino-pénie comme dans les diabètes de type MODY ou les diabètes mitochondriaux (26) (27) (28) (29). Elles représentent moins de 5 % de l'ensemble de tous les diabètes de type 2, et semblent indépendantes des facteurs liés à l'environnement. Les données sont en revanche plus complexes pour la majorité des diabètes de type 2 ou formes communes, qui ne semblent pas liés à une mutation unique mais à l'action réciproque de facteurs génétiques et environnementaux.

L'environnement des pays occidentaux, mais aussi actuellement celui des pays en voie de développement comporte deux facteurs pathogènes : des apports alimentaires énergétiques élevés, avec une ration importante en graisses, et une diminution notable des dépenses physiques (activités locomotrices, thermorégulatrices, etc.), source d'une augmentation du poids voire d'une obésité importante, qui, avec la sédentarité, est à l'origine d'une diminution de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles, muscles

principalement (ou insulino-résistance). L'effet délétère de l'environnement s'exerce probablement de manière préférentielle chez certains patients porteurs de mutations des gènes de protéines impliquées dans la régulation de l'énergie (récepteur bêta-3 adrénergique, FABP-2, etc.) (30) (31) (32) (33). Cette insulino-résistance est cependant insuffisante à elle seule au développement de troubles de la glycorégulation ou d'un diabète franc. Face à une augmentation des besoins, les cellules bêta normales répondent en effet par une majoration de la production d'insuline qui peut atteindre trois à quatre fois celle d'un sujet normal, voir six à huit fois celle-ci (34). Tel est le cas de grande majorité des obèses dont la glycorégulation reste ainsi normale.

Des altérations de l'insulinosécrétion définies comme une incapacité génétiquement programmée de s'adapter à une augmentation des besoins caractérisent le diabète de type 2 dans sa forme commune (34). Ce sont elles qui sont responsables des troubles de la glycorégulation et du diabète. L'insulino-résistance primitive n'entraîne pas en outre la dysfonction insulaire caractéristique du diabète de type 2, en dépit de la sollicitation importante des cellules bêta du pancréas vue plus haut (35) (36) (37) (38).

Des études d'intervention, qui visaient à restituer à l'organisme un niveau de besoins en insuline normal et donc au pancréas un niveau de sécrétion compatible avec ses propres limites, ont porté sur les apports énergétiques (régime hypocalorique), et sur l'activité physique (programme de réadaptation physique). Pour la plupart d'entre-elles, elles ont montré une réduction du nombre de conversions en diabète franc des intolérances au glucose, forme de début du diabète de type 2 (39).

1.4.2. Anomalies de la sécrétion d'insuline

Des anomalies de la sécrétion d'insuline sont observées chez les patients atteints de diabète de type 2, avec une détérioration progressive de la sécrétion d'insuline avec la durée d'évolution de la maladie (40). Ces anomalies ont été plus facilement mises en évidence avec la mise au point du dosage immunoradiométrique de l'insuline et des peptides apparentés sécrétés par la cellule bêta : pro-insuline et pro-insulines clivées (en position 32-33 et en position 64-65) (41). Les altérations de l'insulinosécrétion observées dans le diabète de type 2 sont multiples : perte de la phase précoce de l'insulinosécrétion après administration par voie intraveineuse de glucose (42) (43), disparition de l'effet potentialisateur de glucose sur l'insulinosécrétion induite par d'autres sécrétagogues (45) (46), diminution de l'insuline vraie et augmentation de la pro-insuline totale et des pro-insulines clivées (47), perte de la pulsativité de l'insulinosécrétion (48) (49). Une diminution quantitative, à la fois en termes relatifs et absolus de l'insuline, a également été mise en évidence dans le diabète de type 2. Des valeurs basales anormalement normales de l'insulinémie ont pu être observées en présence de glycémies élevées, ce qui traduit le déficit de l'insulinosécrétion. Des sujets témoins appariés ont en effet des insulinémies 5 à 6 fois plus élevées lorsqu'on élève leur glycémie au niveau observé chez les patients diabétiques étudiés (50). Le dosage immunoradiométrique a montré l'existence d'une insulino-pénie vraie en réponse à une charge en glucose chez les patients atteints d'un diabète de type 2. La réponse est similaire que les patients soient ou non obèses (51) (52) (53).

Le mécanisme moléculaire de ces altérations n'est pas connu à l'heure actuelle sauf dans quelques variétés de diabètes monogéniques. L'hypothèse du rôle de l'environnement *in utero* et notamment celui des effets d'une dénutrition calorico-azotée sur le développement du pancréas a été émise à partir d'études épidémiologiques (54) (55) (56).

1.4.3. Anomalies de l'action d'insuline

Une diminution de l'action périphérique de l'insuline (ou insulino-résistance) est observée chez les diabétiques de type 2 (57), et concerne principalement les muscles squelettiques et le foie (58). Les muscles squelettiques sont le principal site d'utilisation du glucose après apport exogène, 30 % par oxydation et 70 % par stockage sous forme de glycogène (59).

La résistance à l'insuline est liée à un défaut d'activation de la glycogène synthétase (60) (61), ainsi qu'à une augmentation de la disponibilité en acides gras libres (58). L'hyperproduction glucosée hépatique est liée à une augmentation de la néoglucogénèse (62), et une augmentation de la disponibilité en acides gras libres (63).

1.4.4. Anomalies à l'origine du diabète de type 2

Des études se sont attachées à déterminer quelle était l'anomalie originelle du diabète de type 2. Les résultats sont en faveur d'une origine pancréatique dans la plupart des travaux européens (64) (65) (66) (67), mais aussi nord américains (68) (69) (70). Des anomalies de l'insulinosensibilité ont aussi été mises en évidence dans des populations particulières non caucasiennes (mexicano-américains, indiens Pima) (71) (72) (73) coexistant dans certains cas avec une altération de l'insulinosécrétion (74) (75).

1.4.5. Mécanisme de la détérioration progressive de l'insulinosécrétion

Les mécanismes qui conduisent chez les patients atteints d'un diabète de type 2 à une détérioration progressive de l'insulinosécrétion ne sont pas connus avec certitude. L'hypothèse de la glucotoxicité est reconnue comme la plus vraisemblable actuellement, sur des données expérimentales (76) (77). Le caractère irréversible des effets de la glucotoxicité pourrait quant à lui être lié à la glycosylation de protéines impliquées dans la régulation de l'insulinosécrétion, comme le produit du gène promoteur de l'insuline.

Il existe des données expérimentales convergentes en ce sens (78) (79).

Ces données suggèrent qu'un dépistage et une correction très précoces des anomalies de la glycorégulation, avec un contrôle méticuleux et précoce de l'hyperglycémie, permettraient non seulement d'éviter la microangiopathie mais aussi l'auto-aggravation du déficit insulaire et l'évolution vers l'insulinorequérance.

1.4.6. Mécanismes à l'origine de la microangiopathie et de la macroangiopathie du diabète de type 2

Les complications microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) sont la conséquence d'une toxicité directe du glucose, avec amplification des voies métaboliques intracellulaires habituellement accessoires (glyco-oxydation protéinique, voie du sorbitol, voie de l'hexosamine, activation de la protéine Kinase C par la synthèse de novo du diacyl glycerol....) (80). **La constitution de la macroangiopathie diabétique (maladie coronarienne, artérite), ferait intervenir l'hypertension artérielle, des anomalies lipidiques complexes, la toxicité vasculaire du glucose, et éventuellement l'insulino-résistance (80). La macroangiopathie diabétique est considérablement aggravée par le tabagisme (81).** Il existe dans la littérature un argumentaire important pour penser que le tabac exerce aussi un effet délétère et aggravant sur la microangiopathie.

2. MOTIFS ET PRINCIPES DU TRAITEMENT

Le diabète de type 2 est une maladie chronique, évolutive dans le temps avec une détérioration progressive du contrôle glycémique, en pleine expansion épidémiologique à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importante, notamment cardiovasculaire et rénale.

Jusqu'il y a peu, nous ne disposions pas encore des résultats de l'étude prospective anglaise United Kingdom Prospective Diabetes Study (40) de normalisation glycémique concernant les paramètres de la morbi-mortalité. Par analogie avec l'étude d'intervention par insulinothérapie intensive dans le diabète de type I (82) (83), il apparaissait probable qu'un contrôle glycémique strict soit capable de prévenir la survenue de la microangiopathie ou de stabiliser celle-ci une fois déclarée. Les résultats de l'étude prospective japonaise randomisée d'insulinothérapie chez des diabétiques de type 2 avec poids normal, militaient fortement pour cette analogie (84). Une modélisation mathématique d'intervention thérapeutique visant un contrôle glycémique strict plaidait pour la capacité d'une telle stratégie dans la prévention et le traitement de la microangiopathie ; cette stratégie apparaissait d'autant plus efficace qu'instituée tôt dans le cours de la maladie (85).

Les résultats récemment publiés de l'étude United Kingdom Prospective Study (UKPDS) viennent de confirmer le rôle toxique du glucose dans la survenue de la microangiopathie du diabète de type 2 et le bénéfice des stratégies de traitement visant à assurer l'équilibre glycémique : l'amélioration glycémique permet de réduire fortement le risque de survenue de la microangiopathie diabétique et de stabiliser celle-ci, une fois qu'elle s'est constituée (Tableau II) (1) (2). Au vu de ces différentes études, la prévention et le traitement de la microangiopathie diabétique reposent sur la normalisation glycémique (Recommandations de grade A). En outre, l'étude UKPDS vient de montrer qu'un contrôle tensionnel strict ($PA < 144/82\text{mmHg}$), quelle que soit la classe des médicaments anti-hypertenseurs, était capable de réduire le risque de survenue d'une microangiopathie diabétique ou de stabiliser celle-ci une fois qu'elle s'est constituée (86) (87).

Mais le diabète de type 2 est une maladie particulière par l'athéromatose précoce et sévère des gros vaisseaux. Cette macroangiopathie est multifactorielle : y concourent l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le déséquilibre glycémique et le tabagisme (6) (88).

La prévention et le traitement de la macroangiopathie reposent sur la prise en charge la plus précoce et la correction la plus parfaite possible des cofacteurs de la macroangiopathie (hypertension artérielle, dyslipidémie, hyperglycémie, tabagisme) (Recommandations de grade B).

Une modélisation mathématique de l'effet d'intervention spécifique sur ces cofacteurs de risque montre que seule la prise en charge simultanée et optimale de ceux-ci serait capable de réduire la morbi-mortalité et de rapprocher l'espérance de vie de celle du non diabétique (89) (Recommandations de grade B).

Le groupe de travail propose donc une prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 :

- Précoce ;
- Globale, portant sur la normalisation de la glycémie et la correction de l'ensemble des facteurs de risques vasculaires amendables ;
- Modulée selon l'importance et l'ancienneté de la maladie, l'âge physiologique et les comorbidités ;

- Adaptée à chaque malade et nécessitant sa participation active ;
- Faisant appel à la complémentarité autour du malade des différents intervenants de santé : médecin généraliste, diabétologue, cardiologue, ophtalmologiste, néphrologue, angiologue, neurologue, diététicien(ne), pédicure spécialisé en diabétologie, infirmier(ière) ayant une compétence en diabétologie.

3. LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT

Le groupe de travail, se fondant sur :

- 1/ les recommandations de l'ANAES, "Suivi du patient diabétique de type 2 non compliqué, 1999",
- 2/ les résultats de l'étude de prévention des complications du diabète de type 1 par l'insulinothérapie (82), sur les récents résultats de l'étude d'intervention UKPDS (1) (2) (86) (87) et sur l'étude contrôlée prospective japonaise du traitement intensif du diabète de type 2 par insuline (84),
- 3/ les propositions des experts britanniques (89 bis), européens (90), et de l'Association Américaine du Diabète (91),

propose de planifier les objectifs du traitement autour de la prévention de la microangiopathie et de la macroangiopathie diabétique (**Tableau III**).

3.1. LA PRÉVENTION OU LA STABILISATION DE LA MICROANGIOPATHIE DIABÉTIQUE NÉCESSITENT :

- **une normalisation glycémique avec une HbA1c < 6,5 %** (pour une limite supérieure des sujets normaux < 5,5 %). (Recommandation de grade A)
- **un contrôle tensionnel strict. L'objectif est une PA 140/80 mmHg ; ce niveau de pression artérielle est proposé à partir des résultats des études UKPDS 35 (PA 144/82 mmHg) et HOT (139/81 mmHg)(87), (92),** (Recommandation de grade A)
- **un arrêt du tabac** (Recommandation de grade C)

3.2. LA PRÉVENTION OU LA STABILISATION DE LA MACROANGIOPATHIE IMPOSENT À CÔTÉ DU CONTRÔLE GLYCÉMIQUE, LA CORRECTION DES FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE ASSOCIÉS QUI JOUENT UN RÔLE DÉTERMINANT DANS SA SURVENUE (88) (6) (87) (92) (93) :

- Pression artérielle : 140 / 80 mmHg ; (Recommandation de grade A)
- Cholestérol total : 2 g / l (5,2 mmol/l) (Recommandations de grade B)
- LDL-cholestérol : < 1g/l (2,5 mmol/l)
- HDL-cholestérol : ≥ 0,45 g/l (1,2 mmol/l) Recommandations
- Triglycérides : < 1,5 g / l (1,7 mmol/l) de grade B
- Exercice physique régulier
- Arrêt du tabac

- Objectifs glycémiques identiques : HbA1c 6, 5 %
- Indice de masse corporelle
(IMC = poids (kg) / Taille² (m))
Homme et Femme < 25 kg/m²

3.3. MODULATION DES OBJECTIFS DU TRAITEMENT

Ces objectifs sont à moduler en fonction de l'âge physiologique, de l'ancienneté du diabète, des comorbidités, de l'adhérence du malade au traitement, du degré de participation du patient pour la prise en charge de sa maladie. Les objectifs de traitement doivent être individualisés pour chaque patient.

3.4. CAS DU SUJET ÂGÉ

Les objectifs du traitement doivent être discutés en fonction de l'âge physiologique, des pathologies associées et surtout du risque majoré de complications iatrogènes observés à cet âge.

Le groupe de travail sur le traitement médicamenteux du diabète de type 2 recommande la lecture de la Recommandation et Références de l'ANAES intitulé "Suivi du patient diabétique de type 2 non compliqué" qui aborde ce thème de façon approfondie.

4. DIETETIQUE ET HYGIENE DE VIE

Il est indispensable de promouvoir la prise en charge non médicamenteuse du diabète. Les difficultés évidentes de cette prise en charge demandent des efforts constants de la part du patient comme de son médecin. **L'activité physique et la planification alimentaire, le "régime", sont des mots que l'on devrait écrire en premier sur l'ordonnance à chaque fois que l'on en rédige une,** pour que cela ne se transforme pas en simple renouvellement des médicaments.

Aux Etats-Unis, il y a environ 100 ans, un tiers de l'énergie nécessaire à l'agriculture était à l'origine musculaire. Aujourd'hui, ce chiffre s'est effondré à 1 %. En France, en 10 ans, l'argent dépensé pour les anti-diabétiques oraux est passé de 420 à 1020 millions de francs. La négligence de la forme physique conduit à un syndrome de sédentarité, avec hypo-kinésie, faible endurance cardio-respiratoire, excès de tissu adipeux et à des maladies métaboliques fréquemment associées. A l'opposé, on a démontré que la forme physique et l'activité régulière :

1. Améliorent cliniquement la respiration, les fonctions musculaires et articulaires, diminuent les dépôts de graisse, en particulier abdominale, liés à l'insulinorésistance et ses conséquences, avec fréquemment une perte de poids. Elles diminuent la pression artérielle de repos comme à l'effort.

2. Biologiquement :

- a) Améliorent la sensibilité à l'insuline, par exemple en augmentant la synthèse et l'utilisation du glycogène, l'activité des transporteurs du glucose ou sa phosphorylation.

- b) Induisent un profil lipidique anti-athéromateux avec augmentation de l'HDL et diminution des triglycérides.
- c) Augmentent la fibrinolyse.
- d) Dans certaines études à court terme, l'incidence du diabète de type 2 est réduite.

Il faut considérer l'activité physique comme une thérapeutique supplémentaire capable de prévenir et de soigner les maladies cardio-vasculaires et métaboliques. De plus, cette activité contribue à la réinsertion sociale et psychologique de tous et augmente l'autonomie des personnes âgées. Bien entendu, l'activité physique doit être adaptée dans son type, sa quantité et son intensité. Harmonieusement répartis, les efforts se transforment rapidement en plaisir et doivent s'inscrire dans la durée. Ces caractéristiques, malgré leurs difficultés pratiques d'application dans le monde moderne et les quelques dangers potentiels (hypoglycémies, soucis cardio-vasculaires en cas d'exercice violent chez l'adulte peu entraîné) ne peuvent en aucun cas contrebalancer l'absolue nécessité d'une telle stratégie (91) (94).

L'autre intervention prioritaire concerne le régime. **Les mauvaises habitudes alimentaires envahissent tout le champ diététique.** Au plan quantitatif, les calories sont excédentaires, au plan qualitatif, les acides gras saturés sont consommés de manière prédominante et les fibres de plus en plus limitées. **Globalement, les habitudes occidentales d'alimentation sont désastreuses : nourriture dite rapide, boissons hyper-sucrées ... Des efforts considérables sont nécessaires parce que ces habitudes sont ancrées profondément dans le terreau culturel, familial, social, voire religieux et les aspects hédonistiques ne peuvent être négligés.** De nombreux toxiques alimentaires existent, qu'il conviendrait d'éradiquer. Il faudrait aussi limiter la consommation d'alcool ; **quant au tabac, il joue un rôle délétère majeur au niveau vasculaire.** La prise en charge de l'aide à l'arrêt du tabac est détaillée dans un chapitre particulier. Il a été démontré que grâce à l'aide de programmes éducatifs, il est possible chez des diabétiques de type 2 pléthoriques d'améliorer l'observance du régime et par-delà d'améliorer l'équilibre glycémique et de réduire la consommation des antidiabétiques oraux. **A la lumière de ces constatations, nos efforts pour améliorer la prise en charge diététique doivent être poursuivis et sûrement simplifiés pour être acceptables par le malade.**

L'alimentation du diabétique devrait répondre aux quatre objectifs suivants définis dans les recommandations de l'Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques (ALFEDIAM) :

- 1/ assurer un apport nutritionnel équilibré et adapté à chaque cas,
 - 2/ éviter ou minimiser les fluctuations glycémiques,
 - 3/ participer au contrôle des facteurs de risque,
 - 4/ aider à réduire l'évolution des complications micro et macrovasculaires.
- (95).

LE LECTEUR, DANS L'ATTENTE DE LA PARUTION D'UN TEXTE DE RECOMMANDATION SUR LES PRINCIPES DIÉTÉTIQUES DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2, EN COURS D'ÉLABORATION PAR L'ANAES, TROUVERA EN ANNEXE UN TEXTE SUR CE SUJET.

Faire la liste des difficultés rencontrées pour mettre en place des mesures hygiéno-diététiques est nécessaire pour les surmonter. Ces difficultés ne doivent en aucun cas décourager le médecin. Il y

a plus de 10 ans, une étude très spectaculaire chez les aborigènes d'Australie avait montré qu'un retour aux valeurs traditionnelles (cueillettes, exercice physique ...) améliorerait de façon très significative le métabolisme hydrocarboné et lipidique des personnes déjà diabétiques. Il est certainement possible de trouver un compromis agréable et applicable pour inclure les "traditions" des siècles passés tout en profitant des progrès de la médecine moderne et du style de vie actuel. Ce pari doit absolument être relevé pour les décades à venir, pour véritablement prévenir le diabète de type 2, et pour ne pas se trouver dans l'impossibilité de le traiter, une fois déclaré.

Les principes diététiques dans le diabète de type 2 sont présentés en **Annexe 1**.

5. LES ANTI-DIABÉTIQUES ORAUX

5.1. GÉNÉRALITÉS

Trois classes d'anti-diabétiques oraux exerçant des effets hypoglycémiants par des mécanismes d'action différents sont à la disposition des cliniciens prenant en charge des diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par le seul régime :

- Les sulfamides hypoglycémiants et les insulinosécrétagogues
- Les biguanides (la metformine)
- Les inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales représentés en France par l'acarbose et le miglitol.

5.2. LES SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS ET LES INSULINO-SÉCRÉTAGOGUES

5.2.1. Pharmacologie

Les sulfamides hypoglycémiants stimulent la sécrétion d'insuline sans influencer sa synthèse (96). Les effets extrapancréatiques des sulfamides hypoglycémiants demeurent actuellement hypothétiques (96).

Les sulfamides hypoglycémiants se lient à un récepteur spécifique présent sur la membrane des cellules bêta-pancréatiques. La liaison des sulfonylurées à leur récepteurs spécifiques entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP dépendant de la cellule bêta-pancréatique source d'une dépolarisation membranaire et de l'ouverture secondaire des canaux calciques. L'afflux de calcium dans le cytoplasme des cellules bêta-pancréatiques induit l'exocytose des vésicules contenant l'insuline d'une façon similaire à celle observée après stimulation par le glucose (97).

Les sulfamides hypoglycémiants ont une structure de base de sulfonylurée et sont entièrement absorbés au niveau digestif. Il s'agit de médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (96). Selon leur polarité et leur liposolubilité, l'on distingue les sulfamides de première génération de ceux de seconde génération, doués de propriétés hypoglycémiantes plus puissantes (96) (97). Les sulfamides hypoglycémiants sont métabolisés dans le foie et excrétés principalement dans les urines (96) (97). La demi-vie plasmatique ne reflète pas la durée de l'effet hypoglycémiant (demi-vie biologique ou durée d'action) (96) (97). Le Tableau IV résume leurs principales caractéristiques pharmacologiques. **De nombreux médicaments interagissent avec les sulfamides hypoglycémiants et sont capables de potentialiser (Tableau V) ou d'antagoniser leur action (Tableau VI).** Les sulfamides hypoglycémiants sont contre-indiqués durant la grossesse et l'allaitement.

5.2.2. Essais thérapeutiques

Plusieurs études prospectives randomisées contre placebo ou contre régime seul ont montré la capacité des sulfamides hypoglycémiants de première et de deuxième génération, à améliorer l'équilibre glycémique au cours du diabète de type 2 incomplètement corrigé par le régime seul : l'administration prolongée (3 mois à 6 ans) réduit la glycémie à jeun et post-prandiale de 0,5 g/l à 0,9 g/l (3 à 5 mmol/l) et diminue l'hémoglobine glyquée de 6 à 20% par rapport à sa valeur de base (98), (99) (100), (Tableau VII a et b). Plusieurs études ont comparé la puissance des différentes molécules de sulfamides hypoglycémiants entre elles et ont conclu à une efficacité similaire des différents produits (Tableau VIIb) (101) (102) (103).

L'étude UKPDS ayant inclu 3 867 patients a montré sur un suivi moyen de dix années que les sulfamides hypoglycémiants (glibenclamide, chlorpropamide, glipizide) étaient capables, chez les diabétiques de type 2 sans surpoids ou avec surpoids modéré (IMC < 28 kg/m²) en abaissant l'hémoglobine glyquée aux alentours de 7 % , de réduire de 25 % le risque de survenue de la microangiopathie diabétique (intervalle de confiance (IC) : 7 % - 40 %) et de réduire de 67 % le risque de doublement de la créatinine plasmatique (RR : 0,26) (1) (Tableau II).

On ne dispose d'aucune étude ayant montré l'efficacité de l'administration d'une deuxième molécule de sulfamide hypoglycémiant lorsqu'un premier produit de cette classe s'est révélé inefficace.

L'échec primaire du traitement par sulfamides hypoglycémiants est habituellement défini par une glycémie à jeun > 1,45 g/l (> 8 mmol/l) , associé à une hémoglobine glyquée >8%. Cet échec primaire peut être lié à certaines situations cliniques amendables : déséquilibre du diabète par une infection intercurrente (etc) ou utilisation de médicaments qui antagonisent l'action des sulfamides (Tableau VI). Cet échec primaire affecterait 25 à 30 % des patients (97).

L'échec secondaire est défini dans l'étude UKPDS par une glycémie à jeun > 2,7g/l (> 15 mmol/l) ou l'apparition de symptômes d'hyperglycémie (104). Il toucherait 5 à 10 % par an des patients initialement répondeurs aux sulfamides hypoglycémiants ; la fréquence d'un tel phénomène pourrait varier selon les molécules (105). L'échec secondaire affectait dans l'étude prospective UKPDS 44% des patients initialement répondeurs aux sulfonyle-urées après 6 années de suivi (104).

Dans ces situations d'échec secondaire, l'administration combinée de sulfamides hypoglycémiants et de metformine, d'acarbose ou d'insuline peut être proposée (80) (97) (106).

5.2.3. Effets indésirables

Des effets indésirables sont observés chez 3 à 4 % des patients recevant des sulfamides hypoglycémiants : réactions cutanées (0,1 %), troubles gastro-duodénaux (1 à 3 %) ; les complications hématologiques sont rares : 0,1 % (anémie hémolytique, thrombopénie, agranulocytose) (96). **L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus grave associé à l'utilisation des sulfamides hypoglycémiants.** Dans l'étude UKPDS, avec un suivi de dix années, 16 % des patients traités par chlorpropamide et 21 % de ceux recevant du glibenclamide ont présenté un ou plusieurs épisodes hypoglycémiques (1).

Les sujets âgés et les patients avec une insuffisance rénale sont les plus exposés aux accidents hypoglycémiques (96) (107).

Les autres facteurs de risque de survenue d'accidents hypoglycémiques identifiés sont : la prise de

boissons alcoolisées, la suppression d'un repas, un exercice physique inhabituel, la malnutrition, la prise de médicaments potentialisateurs, une hyperglycémie modérée avant traitement, un non respect de la majoration progressive des doses de sulfamides hypoglycémiants, une hépatopathie (Tableau VIII). Les hypoglycémies apparaissent plus nombreuses et plus sévères avec le glibenclamide. **Les épisodes hypoglycémiques surviennent plus souvent avec les sulfamides à durée d'action longue et lors d'utilisation de formes galéniques retards à libération prolongée** (96) (97) (107).

Au cours de l'insuffisance rénale, du fait de leur pharmacologie, il est recommandé d'utiliser le tolbutamide, le gliclazide, le glipizide en utilisant la posologie minima efficace pour éviter la survenue d'accidents hypoglycémiques (108).

Les hypoglycémies graves sous sulfamides hypoglycémiantes sont néanmoins rares avec une incidence annuelle de 2 pour 10 000 (96). Dans l'étude UKPDS portant sur dix années, 0,6 % des 1 234 patients traités par sulfamides hypoglycémiantes ont présenté une hypoglycémie sévère (1). Ces hypoglycémies graves sont grevées d'une lourde mortalité (5 à 10 %) et de séquelles cérébrales importantes (5 à 10 %) (107) (Tableau IX).

Le groupe de travail insiste sur l'importance de la reconnaissance des "petites" hypoglycémies à distance des repas, se traduisant par des fringales ou des malaises mineurs. Ces "petites" hypoglycémies signifient un surdosage en sulfamides hypoglycémiantes qui justifie une adaptation posologique allant jusqu'au retrait du sulfamide, la recherche d'interactions médicamenteuses potentialisatrices (tableau V) et une réévaluation clinique afin d'identifier les facteurs favorisant la survenue de tels épisodes (tableau VIII).

Le groupe de travail rappelle la gravité potentielle des hypoglycémies des sulfamides hypoglycémiantes à durée d'action longue et à forme galénique retard. **Le groupe de travail considère que la prévention des épisodes d'hypoglycémie iatrogène est un des éléments essentiels du traitement médicamenteux du diabète de type 2.**

5.2.4. Autres insulinosécrétagogues

Le repaglinide (Novonorm®) est une molécule apparentée aux sulfamides. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est courte (1 heure). Peu d'informations sont actuellement disponibles sur l'utilisation du repaglinide chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal. Cinq études prospectives randomisées ont montré une efficacité similaire du repaglinide et des sulfamides hypoglycémiantes (glibenclamide, glipizide, gliclazide) sur le taux d'hémoglobine glyquée et la glycémie à jeun dans le diabète de type 2 (dossier d'AMM).

L'on ne dispose pas d'informations sur la capacité du repaglinide à prévenir ou à stabiliser la microangiopathie diabétique.

5.3. LA METFORMINE

5.3.1. Pharmacologie

La metformine (diméthylbiguanide) est utilisée depuis 1957 comme agent anti-diabétique. Les autres biguanides (phenformine) ne sont plus commercialisés. L'absorption intestinale de la metformine est incomplète, concernant 70 à 80 % de la dose ingérée. La metformine se distribue rapidement dans son espace de diffusion et s'accumule dans le tube digestif, les glandes salivaires et le rein. La metformine ne se lie pas aux protéines plasmatiques et est éliminée par voie rénale sous forme inchangée. L'acarbose diminue l'absorption intestinale de la metformine alors que la cimetidine inhibe sa sécrétion tubulaire rénale. Les biguanides sont contre-indiqués durant la grossesse et l'allaitement (110).

Les mécanismes d'action de la metformine demeurent encore incertains à ce jour :

- La metformine réduirait de 9 à 30 % la production hépatique de glucose en agissant principalement sur la voie de la néoglucogenèse.

- La metformine pourrait augmenter l'utilisation périphérique du glucose à l'état basal et sous stimulation insulinique.

La metformine améliore le métabolisme lipidique et diminue la synthèse de l'inhibiteur de la fibrinolyse PAI-1 (110).

5.3.2. Essais thérapeutiques

Comme traitement pharmacologique de première intention chez des diabétiques de type 2, incomplètement contrôlés par le régime seul, la metformine en monothérapie administrée à la dose de 0,5g à 3g/j durant 6 à 8 mois a été montrée dans 5 études prospectives randomisées contre placebo (4 études avec groupe parallèle, 1 étude en cross-over) capable d'abaisser significativement la glycémie à jeun, (en moyenne de 20 %) et le taux d'hémoglobine glyquée (en moyenne de 15 %) par rapport aux valeurs basales, sans entraîner de prise de poids (Tableau X) (111) (112) (113) (114) (115). Dans ces études, la metformine améliore significativement la glycémie post-prandiale ou l'HGPO. Elle ne modifie pas l'insulinémie (114), ou la réduit (115). L'amélioration du contrôle glycémique sous metformine est observée aussi bien chez les sujets diabétiques avec surpoids que chez les diabétiques sans surpoids (110).

Dans la situation clinique de traitement pharmacologique de première intention, la méta-analyse de Campbell et Howlett, qui a sélectionné 11 études comparatives, montre une efficacité identique de la metformine et des sulfamides hypoglycémisants chez les patients diabétiques de type 2 avec et sans surpoids (116). **L'étude prospective d'intervention UKPDS ayant inclu 1 704 patients avec un suivi de dix ans, a montré que la metformine en monothérapie était capable, de réduire chez le diabétique avec surpoids important (indice de masse corporelle > 28) le risque de survenue de la microangiopathie diabétique (de 32 %, intervalle de confiance 13 % - 47 %), d'infarctus du myocarde (de 39 %, RR : 0,59, p < 0.01) et des autres complications macrovasculaires (de 30 %, intervalle de confiance 5 % - 48 %) comparativement au régime seul (2) (Tableau II).**

Au cours du diabète de type 2 incomplètement contrôlé par les sulfamides hypoglycémisants associés au régime, l'administration complémentaire de metformine permet d'améliorer l'équilibre glycémique comme l'ont démontré trois études prospectives contre placebo (2 études avec groupes parallèles, 1 étude en cross-over) (tableau XI) (114) (117) (118).

L'équilibre glycémique obtenu par l'association sulfamides hypoglycémisants-metformine est similaire à celui réalisé sous insulinothérapie, dans deux études prospectives contrôlées effectuées sur des petits effectifs mais sans gain de poids contrairement à l'insuline (119) (120).

Dans ces différents essais contrôlés d'intervention pharmacologique de première ou de deuxième intention, la metformine améliore les perturbations du bilan lipidique: les taux de triglycérides, de cholestérol total et le LDL cholestérol s'abaissent (110).

L'adjonction de metformine peut améliorer l'équilibre glycémique de patients diabétiques de type 2 non équilibré sous insuline comme le montre les résultats de l'étude prospective contre placebo de Giugliano (121).

5.3.3. Effets indésirables

Les principaux effets secondaires rencontrés en pratique courante sont digestifs (anorexie, nausées, troubles du transit, diarrhée, goût métallique dans la bouche) . Ils sont prévenus par la majoration progressive des

posologies et la prise de metformine avec des aliments ou juste après les repas (110). En cas de troubles digestifs persistants, le groupe de travail recommande d'essayer les différentes metformines commercialisées qui diffèrent dans leur forme galénique, leur dosage et leurs principes actifs [(Stagid®(embonate de metformine), (Glucinan®), (metformine), (Glucophage) (chlorhydrate de metformine), (génériques de la metformine...)]

L'effet indésirable le plus grave des biguanides est l'acidose lactique. Son incidence était élevée avec la phenformine actuellement retirée du marché : 0,4/ 1000 patients - année ; **l'incidence de cet accident est faible avec la metformine 0,024 / 1000 patients - année** (1 patient-année = 1 patient traité pendant une année par 1 molécule donnée) (Gan, 1992). L'acidose lactique malgré des mesures adaptées de réanimation est grevée d'une lourde mortalité variant de 30 à 50 % (107) (122).

L'analyse des observations publiées dans la littérature montre que ces accidents sont survenus lors de prescription inopportune de metformine dans des situations cliniques qui contre-indiquent normalement son usage (Pharmacovigilance, Agence du Médicament) (Tableau XII).

Ces situations sont caractérisées par :

1°) Une prolongation de la demi-vie du médicament liée à une insuffisance rénale organique ou fonctionnelle : insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire apprécié par la formule de Cockcroft <60 ml/min), insuffisance cardiaque et hépato-cellulaire ; administration de produits de contraste radiologique iodés (122) (123) (124) (Pharmacovigilance, Agence du Médicament).

2°) Un trouble de l'extraction hépatique des lactates : insuffisance hépato-cellulaire, alcoolisme aigu ou chronique (122) (123) (124) (Pharmacovigilance, Agence du Médicament).

3°) Une production exagérée de lactate : anesthésie générale ou loco-régionale, affections respiratoires aiguës et chroniques, acidose métabolique chronique et aiguë, choc, hypovolémie, infections sévères, cardiopathie ischémique évolutive, poussée d'artérite (122) (123) (124) (Pharmacovigilance, Agence du Médicament).

Ces situations cliniques à risque d'acidose lactique doivent conduire à l'arrêt ou à l'abstention de prescription de metformine (122) (123) (124). Le groupe de travail rappelle que ces situations représentent des contre-indications établies par l'AMM, qui doivent être scrupuleusement respectées par les prescripteurs.

5.4. LES INHIBITEURS DES ALPHAGLUCOSIDASES INTESTINALES : L'ACARBOSE ET LE MIGLITOL

5.4.1. Pharmacologie

Il s'agit de pseudo-tetrasaccharides d'origine bactérienne. Ces analogues structuraux des oligo saccharides alimentaires inhibent de façon compétitive et réversible les alphaglucosidases de la bordure en brosse de l'intestin grêle (glucoamylase, maltase, isomaltase et sucrase). Les inhibiteurs des alphaglucosidases

intestinales ralentissent le clivage enzymatique des sucres alimentaires en mono et disaccharides qui sont alors absorbés dans l'iléon. L'absorption du glucose après un repas est ainsi retardée dans le temps. Les inhibiteurs des alphaglucosidases sont essentiellement actifs sur l'hyperglycémie post-prandiale. L'acarbose n'est pas absorbé par le tractus digestif à la différence du miglitol (125).

5.4.2. Essais thérapeutiques

Comme traitement de première intention chez les diabétiques de type 2 incomplètement contrôlés par le régime seul, l'acarbose et le miglitol ont été montrés dans des études prospectives randomisées contre placebo, capables de réduire en moyenne la glycémie post prandiale de 0,54 g/l (3 mmol/l) et d'abaisser l'hémoglobine glyquée de 2% à 29 % par rapport à sa valeur de base. La diminution de la glycémie à jeun observée en fin d'étude est d'environ 0,18 g/l (1 mmol/l) (126) (127) (128) (129) (130) (131) (132) (133) (134) (135) (Tableau XIIIa et XIIIb).

Dans la situation de traitement pharmacologique de première intention après échec du régime seul, l'acarbose et le miglitol ont été montrés dans plusieurs études comme aussi efficaces que les sulfamides hypoglycémiantes ou la metformine pour abaisser la glycémie post-prandiale et l'hémoglobine glyquée (135bis) (136) (137) (138) (139) (140) (141) (Miglitol, dossier d'AMM). Dans les situations d'échecs secondaires du traitement par sulfamides hypoglycémiantes, plusieurs études contrôlées ont montré que l'adjonction d'acarbose ou de miglitol permettait d'améliorer le contrôle glycémique (126) (135).

Enfin, une étude prospective randomisée durant 1 an comprenant 277 patients traités par sulfamides (n=103), biguanides (n=83) ou insuline (n=91) a montré que l'adjonction d'acarbose améliorait l'équilibre glycémique en comparaison à un placebo (132).

5.4.3. Effets indésirables

Les principaux effets secondaires des inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales sont digestifs, liés à l'arrivée d'oligosaccharides dans le colon, favorisant la croissance bactérienne et à la présence de substance osmotiquement actives dans la lumière intestinale; les manifestations cliniques, qui affectent dans certaines séries jusqu'à 50 % des patients, sont représentées par des flatulences, un météorisme et de la diarrhée. La majoration progressive de la posologie limite ces effets secondaires. L'acarbose peut être utilisé chez l'insuffisant rénal lorsque le débit de filtration glomérulaire est > 25 ml/min. L'acarbose et le miglitol n'induisent pas d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés seuls. L'acarbose et le miglitol sont contre-indiqués durant la grossesse et l'allaitement (Dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché), (125).

6. TRAITEMENT PAR L'INSULINE DU DIABETE DE TYPE 2

6.1. LORS DE LA DÉCOUVERTE DU DIABÈTE : INSULINOTHÉRAPIE COMME TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION

La mise à l'insuline du diabétique de type 2 ne se pose pratiquement pas lors de la découverte d'un diabète non compliqué.

L'essai multicentrique prospectif comparatif randomisé de l'University Group Diabetes Program (UGDP) réalisé entre 1969 et 1971 a inclu 4 groupes, dont un traité par l'insuline à dose fixe et un par l'insuline à dose variable (afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal). 1 027 diabétiques adultes non insulino-dépendants ont participé à l'essai (142). Dans les groupes insuline seulement 11,6 % (doses variables) à 28,3 % des patients (doses fixes) avaient un mauvais équilibre glycémique, alors que le pourcentage était de 40,7 % dans le groupe contrôle ayant reçu des conseils diététiques. Seuls, les patients recevant de l'insuline à dose variable ont conservé une glycémie moyenne stable aux environs de 6-10 mmol/l au cours des 6 ans de suivi. Cette étude est antérieure à l'utilisation de l'hémoglobine glyquée pour le suivi de l'équilibre glycémique.

Malgré un équilibre glycémique meilleur dans le groupe traité par insuline à dose variable, la mortalité totale et la mortalité de cause cardio-vasculaire n'ont pas été significativement différentes du groupe ayant reçu des conseils diététiques (142).

De 1977 à 1991, 4 075 diabétiques de type 2 ont été recrutés dans une étude organisée par l'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (143). Cet essai multicentrique prospectif comparatif randomisé avait pour objectif de savoir si le maintien d'un équilibre glycémique réduisait la morbidité et la mortalité du diabète de type 2 et de connaître le traitement le plus adapté (régime seul, insuline ou sulfamides hypoglycémiants ou biguanides en sus du régime). Les patients ont été affectés initialement par tirage au sort à l'un des 4 groupes :

- conseils diététiques,
- conseils diététiques plus insuline ultralente associée à l'insuline rapide si nécessaire pour obtenir l'objectif glycémique,
- conseils diététiques plus sulfamides hypoglycémiants (chlorpropamide, glibenclamide ou glipizide)
- conseils diététiques plus metformine.

Les données de dix années de suivi moyen analysées en intention de traitement viennent d'être publiées (1) (2).

Si la glycémie à jeun est plus basse sous insuline, en revanche, l'hémoglobine glyquée est identique dans les 3 groupes traités de façon intensive. Un renforcement du traitement (insulinothérapie, sulfamides hypoglycémiants ou metformine tirés au sort) s'est avéré nécessaire au fil des années dans les 3 groupes recevant un traitement pharmacologique, pour atteindre les objectifs du contrôle glycémique ainsi que dans environ la moitié des malades du groupe traité initialement par régime seul. **Un gain de poids important a été noté dans le groupe traité par insuline, supérieur à celui observé dans le groupe recevant des sulfamides. Le nombre d'épisodes hypoglycémiques était plus important dans le groupe insuline comparativement au groupe recevant des sulfamides.** Le groupe de patients traités par metformine a présenté le moindre gain de poids et le moins d'épisodes hypoglycémiques. (1) (2). **La réduction du risque de survenue d'une complication microangiopathique est identique sous sulfamide hypoglycémiant et sous insulinothérapie (- 25% intervalle de confiance : (-) 7 % - (-) 40 %) comme la diminution du risque d'aggravation de la fonction rénale (- 67 %, RR : 0,26) chez le diabétique de type 2 sans surpoids et avec surpoids modéré (IMC < 28 (1). Il n'existe donc aucune supériorité de l'insulinothérapie dans le diabète de type 2 vis-à-vis des sulfamides hypoglycémiants en ce qui concerne l'équilibre glycémique et la prévention de la morbidité.**

Au vu des données de l'étude UKPDS, le groupe de travail ne recommande donc pas la mise sous insuline lors de la découverte d'un diabète de type 2 tant chez le sujet avec poids normal que chez le sujet avec surpoids (Recommandation de grade B).

6.2. LORS DES SITUATIONS D'URGENCE

Les mises à l'insuline se font dans un contexte d'urgence immédiate ou à très court terme. Ces situations aiguës conduisent à une insulinothérapie dont la nécessité doit être réévaluée après l'épisode aigu (144).

* Les indications indiscutables sont :

- la survenue d'une cétose,
- la survenue d'un coma hyperosmolaire,
- la grossesse, si le bon contrôle glycémique n'est pas obtenu par la diététique seule.

* Les autres situations nécessitant l'insulinothérapie à court terme, souvent transitoire, sont les suivantes :

- les infections sévères,
- l'existence d'une neuropathie et/ou d'une artériopathie compliquée avec déséquilibre glycémique,
- les interventions chirurgicales,
- les contre-indications transitoires à un traitement oral (certaines explorations radiologiques)
- la mise en route d'un traitement hyperglycémiant (corticothérapie),
- les complications aiguës vasculaires qui nécessitent un bon contrôle du diabète et qui contre-indiquent les traitements oraux (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artérite sévère en poussée).

6.3. INDICATIONS DIFFÉRÉES ET DÉFINITIVES

Chaque année, 5 à 10 % des diabétiques deviennent insulino-requérants. Cette mise à l'insuline est justifiée devant un échec du régime diététique associé à l'exercice physique et au traitement anti-diabétique maximal par voie orale.

Ceci nécessite d'avoir vérifié l'utilisation d'un traitement oral maximal (association metformine-sulfamides hypoglycémiant-inhibiteurs des alphaglycosidases), associé à une diététique adaptée. Il faut aussi avoir vérifié l'observance du traitement et éliminé les causes de déséquilibre du diabète nécessitant un traitement spécifique et dont la correction pourrait amener une amélioration du contrôle métabolique (infections ORL, stomatologiques, urinaires...) (145).

La situation est simple, lorsqu'il existe une perte de poids avec persistance de signes d'hyperglycémie malgré un traitement oral maximal associé à une diététique bien suivie, qu'il s'agisse d'un sujet :

- jeune, présentant des complications. Il faut alors évoquer le diagnostic de diabète de type I d'évolution lente,
- chez qui s'impose, après un infarctus du myocarde, une prévention secondaire,
- âgé avec un diabète très déséquilibré et une contre-indication aux antidiabétiques oraux (144) (145) (146).

Chez les patients obèses ne respectant pas les conseils diététiques et ne pratiquant pas de sport, ayant une faible adhésion du traitement, il faut éviter la mise sous insuline. Le plus souvent, l'insulinothérapie chez ces patients conduit à une prise de poids excessive, à une augmentation des

besoins en insuline et à un déséquilibre glycémique (144) (145) (146).

Dans les autres cas, les indications sont plus difficiles à poser. Actuellement, on ne dispose que d'une étude randomisée prospective à long terme japonaise, sur un faible nombre de patients (n=110) qui a évalué chez le diabétique de type 2 avec indice de masse corporelle faible :

- la tolérance glycémique,
- l'efficacité dans la prévention des accidents cardiovasculaires,
- la prévention ou la stabilisation de la microangiopathie

Cette étude conclut au bénéfice de l'insulinothérapie sur ce groupe bien précis de patients (84).

Ses conclusions ne peuvent être appliquées aux diabètes de type 2 avec poids normal ou avec surpoids.

Pour les patients mis sous insuline, trois schémas thérapeutiques sont possibles :

- insulinothérapie intensive transitoire,
- insulinothérapie associée au régime,
- antidiabétiques oraux associés à l'insulinothérapie.

6.3.1. Insulinothérapie intensive transitoire

Deux à trois semaines de normoglycémie obtenue par perfusion continue sous-cutanée d'insuline peuvent conduire à une augmentation significative de la sécrétion endogène d'insuline et une diminution de la résistance à l'insuline. Il n'existe pas d'étude comparative prospective randomisée validant l'intérêt de cette méthode par rapport à l'insulinothérapie conventionnelle (145) (146).

6.3.2. Insulinothérapie conventionnelle

Peu d'études sont consacrées au traitement par insuline seule, des diabètes de type 2.

L'étude ABCD, portant sur 890 cas, publiée en 1997, révèle qu'après ajustement pour l'âge, la durée du diabète et les taux d'hémoglobine glyquée à l'entrée de l'étude, le traitement par insuline est associé à un pourcentage plus élevé de rétinopathie (85% versus 58 %), de néphropathie (albuminurie dans 27 % versus 18 %), et de neuropathie (63 % versus 49 %) qu'un traitement par antidiabétiques oraux. La raison de cette fréquence plus élevée de complications sous insuline n'est pas claire. En effet, dans cette étude, il n'a pas été constaté d'augmentation de l'indice de masse corporelle, de la pression artérielle ou d'apparition d'anomalies lipidiques sous insuline par rapport au groupe sulfamides. Dans l'état actuel des connaissances, il est impossible de connaître la part du mauvais équilibre antérieur du diabète et celle d'un éventuel effet délétère de l'insuline sur les vaisseaux, indépendamment de son effet sur le contrôle glycémique (147).

6.3.3. Place de l'association insuline-sulfamide hypoglycémiant

Sous insulinothérapie intensive, l'insulinosécrétion endogène peut être améliorée et l'insulinorésistance diminue. Les effets sont beaucoup moins nets en administration conventionnelle : la glycémie est plus rarement normalisée. **Il est recommandé actuellement d'utiliser des associations d'insuline et d'antidiabétiques oraux dont les mécanismes d'action diffèrent, afin d'obtenir un équilibre glycémique dans des conditions de sécurité maximale.** L'effet favorable de l'association insuline / sulfamides hypoglycémiant semble surtout lié à la stimulation de la sécrétion endogène d'insuline : les

meilleures réponses semblent obtenues chez les patients qui ont encore une sécrétion endogène (145) (146).

Trois méta-analyses récentes (portant pour partie sur les mêmes essais thérapeutiques) ont permis de sélectionner les études randomisées et de regrouper un nombre relativement important de patients (148) (149) (150). Cependant, la plupart des études sont de durée relativement courte (inférieure à 6 mois). Seuls cinq essais portaient sur une période de 46 à 52 semaines. Dans la mesure où la stimulation de l'insulinosécrétion par les sulfamides hypoglycémiant diminue avec le temps, on pourrait s'attendre à un moindre bénéfice de l'association à long terme. Dans de nombreuses études la dose d'insuline n'a pas été adaptée en fonction de l'objectif glycémique. Enfin, les modalités d'administration de l'insuline n'ont pas toujours été analysées.

La publication de Peters analyse :

- 8 études cas témoins comparant 91 patients sous insuline plus placebo et 93 patients sous insuline plus hypoglycémiant par voie orale,
- 14 études comparant les deux séquences thérapeutiques chez les mêmes patients (148).

Pugh sélectionne 17 études dont 13 sont en double insu regroupant 354 patients (149).

La méta-analyse de Johnson regroupe 16 études comprenant 351 patients. Dans cette dernière méta-analyse, ont été incluses les seules études randomisées, comparatives en double aveugle avec groupe placebo (150).

Les deux dernières méta-analyses montrent une amélioration significative de l'équilibre glycémique évalué sur les concentrations de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée, malgré une diminution significative des doses d'insuline administrée (149) (150). Néanmoins, le contrôle de la glycémie n'est pas atteint dans toutes les études.

Les résultats dans la méta-analyse de Peters ne sont pas significatifs. Cette différence avec les deux autres méta-analyses pourrait être liée aux critères de sélection des articles : études non comparatives au placebo ou incluant la metformine comme antidiabétique oral.

Les épisodes d'hypoglycémie sont plus fréquents sous traitement mixte. La prise de poids est identique dans les deux groupes. L'évolution du profil des lipoprotéines n'a pas été étudiée.

A ce jour, il n'existe pas d'étude prospective randomisée comparative permettant d'affirmer que le traitement combiné évite ou retarde la survenue de la microangiopathie et la morbidité cardiovasculaire ainsi que la mortalité totale ou cardiovasculaire par rapport aux traitements conventionnels.

Les coûts de prise en charge d'un traitement combiné n'ont pas été, par ailleurs, évalués. Ceux-ci doivent tenir compte du prix des traitements (insuline plus antidiabétique oral), de l'hospitalisation pour l'instauration du traitement par l'insuline, du coût de l'infirmière si le patient ne peut réaliser les injections lui-même, mais aussi le coût des journées d'hospitalisation évitées par un meilleur contrôle du diabète (151).

En conclusion, l'association insuline plus sulfamides hypoglycémiant pourrait entraîner une amélioration

de l'équilibre glycémique et une réduction des besoins en insuline.

En l'absence de données sur la prévention ou la stabilisation de la microangiopathie et de la macroangiopathie, il faut régulièrement réévaluer l'efficacité du traitement et vérifier qu'il n'y a pas un échec de l'insulinothérapie qui peut être défini comme une aggravation de la surcharge pondérale, une croissance des besoins en insuline et un mauvais contrôle glycémique.

7. STRATEGIE THERAPEUTIQUE POUR OBTENIR LA NORMALISATION GLYCEMIQUE

7.1. LE TRAITEMENT INITIAL

A l'exception des très rares hyperglycémies symptomatiques graves sans cétose et des cétoles, le traitement initial doit toujours reposer sur le régime et la modification des habitudes de vie suivis sur plusieurs mois, idéalement six mois (Recommandation de grade A).

7.2. LE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE PREMIÈRE INTENTION

- Il est décidé devant un échec ou un effet incomplet du traitement hygiéno-diététique en tenant compte de :

- . L'âge physiologique
- . La présence de complications du diabète et de contre-indications à certaines molécules
- . Le poids
- . Le niveau du déséquilibre glycémique
- . L'ancienneté du diabète

- Le groupe de travail, au vu des données de la littérature et des pratiques professionnelles, recommande :

A) Chez les sujets avec surpoids important (indice de masse corporelle > 28 kg/m²), l'utilisation de la metformine en première intention (recommandation de grade B). Les résultats de l'étude UKPDS (2) montrent :

1°) A équilibre glycémique identique, comparativement aux patients sous insuline et traités par sulfamides hypoglycémisants, le gain de poids est moindre chez les patients traités par biguanides.

2°) Dans ce groupe de patients, la metformine est capable de réduire le risque de survenue de complications micro et macroangiopathiques ; cet effet bénéfique sur la macroangiopathie n'est pas retrouvé chez les patients traités par sulfamides hypoglycémisants ou insuline.

Ces recommandations sont présentées sous forme d'un arbre décisionnel en annexe 2 b.

B) Chez le sujet sans surpoids ou avec surpoids modéré (indice de masse corporelle < 28 kg/m²).

1°) **En cas d'hyperglycémie modeste (glycémie à jeun > 1,26 g/l et < 1,40 g/l), le groupe de travail recommande l'utilisation de metformine ou d'inhibiteurs des alphaglucosidases et déconseille l'utilisation de sulfamides hypoglycémiants du fait du risque très important d'hyperglycémies dans cette population de malades (accord professionnel).**

2°) **Chez le sujet sans surpoids ou avec surpoids modéré (IMC < 28 kg/m²) avec glycémie à jeun > 1,40 g/l, le groupe de travail a considéré qu'il n'existait pas de données formelles de la littérature démontrant la supériorité de la metformine, des sulfamides hypoglycémiants et des inhibiteurs des alphaglucosidases les uns vis-à-vis des autres. Le groupe de travail propose de laisser ces trois types de médicaments en libre choix. Le choix de la molécule dépendra de l'âge, des comorbidités, du degré d'hyperglycémie et de l'habitude des médecins dans le maniement des différentes molécules (Accord professionnel). En cas d'hyperglycémie franche, les sulfamides hypoglycémiants et la metformine seront privilégiés car ils ont montré leur capacité de prévention et de stabilisation de la microangiopathie (UKPDS) (Recommandation de grade B).**

Ces recommandations sont présentées sous forme d'arbre décisionnel en annexe 2 a.

C) Il est proposé une majoration progressive des posologies, quelle que soit la classe thérapeutique utilisée, par paliers de 2 à 4 semaines en appréciant l'effet du traitement sur l'équilibre glycémique (glycémie à jeun et postprandiale, complétée dans certains cas par un auto-contrôle glycémique) (Accord professionnel).

D) Si le praticien a choisi d'utiliser des sulfamides hypoglycémiants, le groupe de travail recommande, en cas d'hyperglycémie initiale modérée, une grande prudence dans l'ascension posologique et une surveillance glycémique renforcée (auto-contrôle glycémique et glycémie à 18 heures) (accord professionnel).

E) Le groupe de travail propose d'évaluer l'effet du traitement médicamenteux de première intention à 3 mois et à 6 mois en mesurant l'hémoglobine glyquée (HbA1c) (Recommandation de grade B).

F) Lorsque la valeur de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) se situe entre 6,5 % et 8 %, une modification du traitement peut être envisagée en prenant en compte l'âge du patient, ses co-morbidités, l'ancienneté du diabète et le rapport avantages/inconvénients d'un changement de traitement (accord professionnel) (Recommandations de l'ANAES). Une évaluation à ce stade de l'affection par un spécialiste en diabétologie est recommandée par le groupe de travail.

G) Lorsque la valeur de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) est > 8 % une réévaluation de la stratégie thérapeutique doit habituellement être envisagée en prenant compte de l'âge du patient, l'ancienneté du diabète et ses comorbidités (accord professionnel) (Recommandations de l'ANAES). Une évaluation à ce stade de l'affection par un spécialiste en diabétologie est recommandée par le groupe de travail.

7.3. ECHEC DE LA MONOTHÉRAPIE INITIALEMENT CHOISIE (ÉCHEC PRIMAIRE)

En cas d'inefficacité ou d'efficacité partielle de la classe thérapeutique initialement choisie, c'est-à-dire constatation d'un mauvais équilibre glycémique (apprécié par l'hémoglobine glyquée, à 6 mois : HbA1c > 6,5 % et < 8 %) en l'absence de facteur de déséquilibre du diabète retrouvé et après avoir décidé de l'intérêt de la modification du traitement, le groupe de travail propose :

Chez le sujet sans surpoids ou avec surpoids modéré (indice de masse corporelle < 28 kg/m²) :

. Lors d'utilisation initiale d'inhibiteurs des alphaglucosidases, de recourir à un sulfamide hypoglycémiant ou à la metformine (accord professionnel).

. En cas d'utilisation initiale de sulfamides hypoglycémiants ou de metformine, d'associer ces deux classes médicamenteuses (recommandation de grade C).

. Le groupe de travail déconseille en cas d'inefficacité d'un sulfamide hypoglycémiant à pleine posologie, d'essayer d'autres molécules de cette classe thérapeutique car la probabilité qu'une seconde molécule soit efficace est très faible (accord professionnel).

Chez le sujet avec surpoids important (indice de masse corporelle > 28 kg/m²) :

. Lors d'inefficacité ou d'efficacité partielle de la metformine, il est proposé d'associer des sulfamides hypoglycémiants (ou éventuellement des inhibiteurs des alphaglucosidases en cas d'hyperglycémie post-prandiale) sur une période de 6 mois (recommandation de grade C).

7.4. INDICATIONS DES TRITHÉRAPIES PAR ANTIDIABÉTIQUES ORAUX

- Lorsque les objectifs du contrôle glycémique ne sont pas atteints par la bithérapie sulfamides / metformine, le groupe de travail propose l'adjonction d'inhibiteurs des alphaglucosidases, dans le but de parfaire l'équilibre glycémique chez les patients ayant une hyperglycémie post-prandiale. L'effet de cette trithérapie sera évalué après 3 mois en dosant l'hémoglobine glyquée (HbA1c). En l'absence d'efficacité avérée, le groupe de travail recommande de ne pas poursuivre la trithérapie qui sera alors sans bénéfice et de recourir au palier thérapeutique supérieur (accord professionnel). Une prise en charge coordonnée diabétologue-médecin généraliste apparaît souhaitable à ce stade de la maladie diabétique.

7.5. RÉGIME THÉRAPEUTIQUE COMBINANT LES ANTIDIABÉTIQUES ORAUX ET L'INSULINE SEMI-LENTE VESPÉRALE (DITE "BED TIME")

Lorsque la trithérapie sulfamides hypoglycémiants - metformine - inhibiteurs des alphaglucosidases chez les patients avec hyperglycémie post-prandiale et lorsque la bithérapie sulfamides hypoglycémiants - metformine chez les autres patients ne permet pas d'obtenir un équilibre glycémique satisfaisant et que persiste une HbA1c élevée, le groupe de travail propose l'adjonction à l'association sulfamides-metformine, d'insuline semi-lente le soir, dite insuline "bed time" (en arrêtant la prise éventuelle d'inhibiteurs des alphaglucosidases) (149) (150) (152) (recommandations de grade C). En cas d'inefficacité de ces différentes mesures, (appréciées à 3 et 6 mois par la mesure de

l'HbA1c), l'indication d'un traitement par insuline fractionnée doit alors être envisagée (accord professionnel) (voir le chapitre 6.3). Chez les sujets sans surpoids ou avec surpoids modéré avec déséquilibre glycémique important, il est parfois nécessaire de recourir directement à l'insulinothérapie après échec de l'association sulfamides hypoglycémiants-metformine (accord professionnel). Une prise en charge coordonnée diabétologue-médecin généraliste apparaît souhaitable à ce stade de la maladie diabétique.

7.6. ECHEC SECONDAIRE : ÉCHAPPEMENT SECONDAIRE AUX DIFFÉRENTES THÉRAPIES

En cas d'inefficacité secondaire de la classe thérapeutique initialement choisie, c'est-à-dire constatation d'un échappement au traitement mis en évidence par un mauvais équilibre glycémique (hémoglobine glyquée HbA1c > 6,5 %), le groupe de travail propose, après réévaluation clinique à la recherche d'un facteur de déséquilibre du diabète et évaluation du rapport avantages/inconvénients d'un changement de traitement prenant notamment en compte l'âge, les comorbidités et l'ancienneté du diabète :

- Lors d'utilisation d'inhibiteurs des alphaglucosidases, chez les sujets sans surpoids ou avec surpoids modéré de recourir pour une période de 6 mois à un sulfamide hypoglycémiant ou à la metformine (accord professionnel)
- En cas d'utilisation de sulfamides hypoglycémians ou de metformine, d'associer ces deux classes médicamenteuses pour une période de 6 mois (recommandation de grade C)
- Lors d'utilisation de l'association sulfamides hypoglycémians - metformine, d'essayer l'adjonction d'un inhibiteur des alphaglucosidases (trithérapie) pour une période de 3 mois chez les patients avec hyperglycémie post-prandiale et déséquilibre glycémique modéré (accord professionnel)
- Lors d'échec de la trithérapie (en cas d'hyperglycémie post-prandiale), ou de la bithérapie dans les autres cas, de recourir à l'association metformine - sulfamides hypoglycémians et insuline semi-lente du soir dite "bed time" pour une période de 6 mois (recommandation de grade C).

L'effet des modifications thérapeutiques sera apprécié sur l'évolution de l' HbA1c.

Une évaluation à ce stade de l'affection par un diabétologue est recommandée par le groupe de travail.

7.7. LE SUJET ÂGÉ

- La prise en charge thérapeutique d'un patient diabétique de type 2 âgé doit prendre en compte :

- . Le risque majoré d'effets indésirables des thérapeutiques,
- . La réduction néphronique physiologique liée à l'âge, très souvent aggravée par une néphroangiosclérose (HTA) et les macro et microangiopathies diabétiques, surajoutées à l'origine d'une insuffisance rénale organique, appréciée au mieux en pratique courante par la formule de Cockcroft (formule définie en annexe 3).
- . L'évaluation des grandes fonctions physiologiques,
- . L'état nutritionnel et les conditions de vie, notamment le rythme alimentaire.

- L'objectif glycémique doit être adapté à l'âge et aux pathologies associées. Le groupe de travail insiste sur la contre-indication des sulfamides hypoglycémians à 1/2 vie longue (carbutamide-Glucidoral®) et à forme galénique de type libération prolongée (Glipizide - Ozidia®), chez le sujet âgé (> 65 ans) du fait du risque majoré d'accidents hypoglycémiques souvent très sévères à ces âges (recommandation de grade A).

- **Le groupe de travail recommande la plus grande prudence dans l'utilisation chez le sujet âgé de la metformine et des sulfamides hypoglycémisants**, qui nécessitent un strict respect de leurs contre-indications et une surveillance très régulière de la fonction rénale (dosage de la créatinine plasmatique) (recommandation de grade B).

- **Le groupe de travail rappelle la nécessité, quelle que soit la classe thérapeutique choisie, de débiter par des posologies réduites d'augmenter progressivement et très prudemment les posologies chez le sujet âgé** La durée des paliers sera prolongée et sera au minimum d'un mois (accord professionnel).

8. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DES FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE ASSOCIÉS

8.1. DYSLIPIDÉMIE

8.1.1. Généralités

Les principales anomalies lipidiques du diabète de type 2 sont représentées par une élévation des taux de VLDL, des LDL, des triglycérides et une baisse du HDL cholestérol (153).

Dans l'étude prospective d'intervention UKPDS, les facteurs de risque identifiés de survenue d'une maladie coronarienne étaient un taux bas de HDL-cholestérol, un taux élevé de LDL-cholestérol, une HTA, un mauvais équilibre glycémique et le tabagisme (154). Plusieurs études de cohortes (MRFIT, PORT, DIS, Nurse Health Study) ont retrouvé ces facteurs de risque de survenue de complications cardiovasculaires dans le diabète de type 2. Il est recommandé au lecteur de se reporter au travail de l'ANAES: "Suivi du patient diabétique de type 2".

Le rôle de l'augmentation des triglycérides et des anomalies de leur composition dans la survenue des complications cardiovasculaires du diabète de type 2 vient d'être démontré (153) (154) (155) (155bis).

Le taux et la composition des triglycérides, les taux de LDL ne diffèrent pas des valeurs des sujets normaux chez les diabétiques de type 2 bien équilibrés (155).

Le groupe de travail recommande donc comme première étape de la prise en charge de la dyslipidémie du diabète de type 2 d'obtenir un bon équilibre glycémique (Accord professionnel).

Certains anti-diabétiques oraux comme la metformine pourrait être intéressant dans cette situation (110). La réduction pondérale, l'éviction de l'alcool et les régimes appauvris en graisses animales sont des éléments important trop souvent négligés. L'arrêt du tabac, outre son intérêt pour la prévention de la macroangiopathie et de la microangiopathie rénale, améliore le bilan lipidique (156).

Chez la femme ménopausée, le traitement hormonal substitutif peut contribuer à l'amélioration du bilan lipidique (157) (158) (159).

Les statines (lovastatine, pravastatine, simvastatine) ont été montrées capables dans 3 études d'améliorer la dyslipidémie du diabète de type 2, de diminuer les taux de cholestérol total, de LDL cholestérol, d'apolipoprotéine B, de triglycérides et de VLDL (160) (161) (162). Dans une de ces études le HDL-Cholestérol augmentait. Les fibrates (gemfibrozil) diminuent les triglycérides et les VLDL et augmentent le HDL (162) (163).

Les données sur la prévention cardiovasculaire primaire demeurent à ce jour encore fragmentaires. Les résultats de la récente étude AFCAPS (164) de l'utilisation de la lovastatine durant 5 ans chez 6 605 patients avec HDL-cholestérol bas, montrent une réduction de 37 % des événements coronariens dans le groupe traité comparativement au placebo. L'analyse a posteriori, par sous-groupes, montre que le bénéfice est identique chez les patients ayant un diabète de type 2 (155 patients inclus) (164).

Les données sur la prévention cardiovasculaire secondaire sont plus nombreuses. Une récente analyse par sous-groupe de l'étude 4 S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) a montré que les patients diabétiques de type 2 avec LDL-cholestérol élevé bénéficiaient de l'administration de cette statine en prévention secondaire : 97 patients diabétiques (presque tous de type 2) ont reçu un placebo et 105 de la simvastatine (20 à 40 mg / jour). Après un suivi de 5,4 années, le risque d'accident cardio-vasculaire majeur était significativement réduit dans le groupe simvastatine de 55 % comparativement au placebo (165).

Des résultats similaires ont été publiés dans l'étude Care sur la prévention secondaire après infarctus du myocarde chez les patients avec hypercholestérolémie modérée (166). Chez les diabétiques, l'administration de pravastatine durant 5 ans réduit le risque d'événements coronariens majeurs de 25 % par rapport au placebo (166).

L'étude LIPID qui vient d'être publiée rapporte des résultats identiques avec la pravastatine : réduction de 24 % du risque de décès de cause cardio-vasculaire (166 bis), 386 diabétiques étaient inclus dans le groupe placebo et 396 traités par la pravastatine.

8.1.2. Recommandations pour la prévention cardiovasculaire primaire

. Cas des patients avec hyperLDLcholestérolémie.

A) Quelles anomalies du LDL-cholestérol justifient une intervention médicamenteuse ?

Le groupe de travail sur le traitement médicamenteux du diabète de type 2 propose de suivre les recommandations émises par le groupe de travail de l'ANAES sur le suivi du patient diabétique et recommande la lecture de son argumentaire.

Anomalies du LDL-cholestérol justifiant une intervention médicamenteuse chez le diabétique de type 2 non compliqué (selon l'ANAES)

Catégories de patients ayant une élévation du LDL-cholestérol	Valeur d'instauration du traitement médicamenteux
Prévention primaire des sujets ayant un autre facteur de risque, y compris l'âge	≥ 1,90 g/l (4,9 mmol/l)
Prévention primaire des sujets ayant au moins deux autres facteurs de risque, y compris l'âge	≥ 1,60 g/l (4,1 mmol/l)
Prévention primaire des sujets ayant au moins trois autres facteurs de risque, y compris l'âge	≥ 1,30 g/l (3,4 mmol/l)

1. Après mise en oeuvre des mesures diététiques et/ou des mesures médicamenteuses visant à améliorer le contrôle glycémique.
2. Facteurs de risque de maladie coronaire, à prendre en compte chez les sujets ayant une élévation du LDL-cholestérol.
 - âge : homme de 45 ans ou plus, femme de 55 ans ou plus, ou femme ayant une ménopause précoce sans estrogénothérapie substitutive.
 - antécédents familiaux de maladies coronaires précoces (infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin ; ou avant 65 ans chez la mère ou chez un parent féminin du premier degré) ; ou d'artériopathie quel que soit le siège.
 - tabagisme en cours
 - hypertension artérielle (PA supérieure ou égale à 140/190 mmHg ou traitement antihypertenseur en cours)
 - HDL-cholestérol inférieur à 0,35 g/l (0,9 mmol/l)
 - taux des triglycérides > 2g/l
 - présence d'une microalbuminurie
3. Facteur protecteur
 - HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/l (1,6 mmol/l) ; soustraire alors "un risque" au score et de niveau de risque

Le groupe de travail recommande une prise en charge non médicamenteuse renforcée (conseils diététiques, arrêt du tabac) et une intensification du contrôle glycémique des patients dont le LDL-cholestérol est situé entre 1 g/l et 1,30 g/l (166ter) (accord professionnel).

B) Lors de décision de traitement médicamenteux, quelles molécules choisir ?

Cette décision ne sera prise qu'après une phase prolongée d'intensification diététique et d'équilibration du diabète (idéalement de 3 à 6 mois) :

- Lors d'hypercholestérolémie et d'hyperlipidémie mixte (hyperLDLcholestérolémie associée à une hypertriglycémie 3 g/l), les résultats de l'étude de prévention primaire dans la population générale, AFCAPS (164), et les données d'études de normalisation des paramètres lipidiques (160) (161) (162) (166ter) **font recommander au groupe de travail la prescription de statines (recommandation de grade C).**

C) Quelles valeurs cibles des paramètres lipidiques à atteindre sous traitement ?

Idéalement, le but de l'intervention thérapeutique est d'abaisser le plus possible le risque cardiovasculaire lié à la dyslipidémie (accord professionnel).

L'évaluation du risque cardiovasculaire en fonction des paramètres lipidiques proposés par l'American Diabetic Association présentées ci-dessous sont apparus applicables en France au groupe de travail de l'ANAES.

**Risque cardiovasculaire en fonction des paramamètres lipidiques
(selon l'American Diabetic Association)**

Risque	LDL-cholestérol	HDL-cholestérol	Triglycérides
élevé	≥ 1,30	< 0,35	≥ 4
modéré	1 - 1,29	0,35 - 0,45	2 - 3,99
bas	< 1	> 0,45	< 2

Les valeurs sont exprimées en g/l

Les buts de l'intervention thérapeutique sont à moduler en fonction de l'âge, des autres facteurs de risque associés et des co-morbidités (Accord professionnel).

La modélisation mathématique du bénéfice vasculaire apporté par la modification des paramètres lipidiques actuellement rendu possible par certains logiciels peut être un outil très utile d'aide à la décision du médecin (Accord professionnel).

. Cas des patients avec hypertriglycémie importante isolée ou associée à une hypercholestérolémie.

- Lors d'hypertriglycémie importante (> 3 g/l) isolée ou associée à une hypercholestérolémie, l'utilisation de fibrates apparaît licite au vu des données de la Helsinki Heart Study (163) et de l'étude VAHIT (en cours de publication) (166ter) (Accord professionnel).

8.1.3. Recommandations pour la prévention cardiovasculaire secondaire

. Cas des patients avec hyperLDLcholestérolémie et triglycérides < 3g/l.

A) Quelles molécules utiliser ?

Le groupe de travail, au vu des données des études 4 S, CARE et LIPID, recommande l'utilisation de statines chez les patients avec LDL-cholestérol élevé (Recommandation de grade B).

B) Quelles anomalies du LDL-cholestérol justifient une intervention médicamenteuse ?

Selon les recommandations de l'ANDEM, **un LDL-cholestérol ≥ 1,30 g/l (3,4 mmol/l)** justifie un traitement médicamenteux.

C) Quels objectifs lipidiques atteindre sous traitement ?

Les objectifs du traitement sont ceux retenus par l'ANDEM : **LDL-cholestérol 1 g/l (2,6 mmol /l)**

. Cas des patients avec hypertriglycémie importante isolée ou associée à une hypercholestérolémie.

- Lors d'hypertriglycéridémie importante (> 3 g/l) isolée ou associée à une hypercholestérolémie, l'utilisation de fibrates est licite (166ter) (accord professionnel).

8.2. HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'hypertension artérielle (définie par une pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg à au moins trois consultations) est d'une grande fréquence au cours du diabète de type 2 affectant 40 à 60 % des malades (ANAES) (167). **Il s'agit d'un facteur de risque amendable de survenue d'une atteinte coronaire, d'accidents vasculaires cérébraux (154), et d'un facteur aggravant de la néphropathie, de la rétinopathie et de la cardiopathie diabétique (169) (170) (171).**

A côté d'un lien génétique fort entre diabète de type 2 et hypertension artérielle, un certain nombre de facteurs ou d'étiologies peuvent rendre compte de la survenue ou de l'aggravation d'une hypertension artérielle chez un diabétique : obésité, hypersécrétion freinable de catecholamines, néphropathies, notamment vasculaires, syndrome d'apnée du sommeil, tabagisme, alcoolisme.

En dehors du diabétique hypertendu et coronarien (voir le chapitre 9.3 : le diabétique cardiaque), le groupe de travail, au vu des données de la littérature et des recommandations de l'ANAES sur le traitement de l'hypertension artérielle, considère qu'il n'y a pas de donnée générale de prévention cardiovasculaire, de prévention ou d'intervention sur la microangiopathie permettant d'orienter le choix des molécules. Dans les grands essais sur l'hypertension artérielle dans la population générale, seuls les diurétiques et les bêta-bloquants ont démontré avec certitude une capacité de prévention des complications cardiovasculaires et de la survenue d'accidents vasculaires cérébraux au cours de l'hypertension artérielle. La méta-analyse sur données individuelles INDANA a montré que l'efficacité des diurétiques et des bêta-bloquants démontrée dans ces grands essais thérapeutiques sur l'hypertension artérielle dans la population générale était applicable au diabète de type 2 (168) (172) (173). La récente étude UKPDS a montré, sur un suivi moyen de 9 années, l'efficacité équivalente d'un bêta-bloquant (aténolol) et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril) pour abaisser la pression artérielle, réduire le risque de survenue de complications macrovasculaire et microvasculaire, et stabiliser la microangiopathie (86) (87).

L'étude UKPDS ayant inclu 1 148 patients diabétiques de type 2 hypertendus montre que, si le type de molécule n'influence pas le pronostic, par contre, l'objectif tensionnel assigné était discriminant pour réduire le risque de survenue de complications macrovasculaires et microangiopathiques (86) (87). Le groupe de patients avec contrôle tensionnel strict (TA 144/82 mmHg) présente un moindre risque de survenue de complications comparativement au groupe avec une pression artérielle moins bien contrôlée (TA : 154/87 mmHg). Un gain de 10 mm de Hg de systolique et de 5 mm de Hg de diastolique permet :

- Une réduction de 32 % du risque de mort liée au diabète (intervalle de confiance 6 % - 51 %), réduction de 44 % du risque d'accident vasculaire cérébral (intervalle de confiance 11 % - 65 %), réduction de 37 %, (intervalle de confiance 11 % - 56 %) du risque de la survenue de complications microangiopathiques dans le groupe avec contrôle tensionnel strict comparativement au groupe avec un contrôle tensionnel moins bon (87).

- Lors de contrôle tensionnel strict (TA : 144/82 mmHg), une réduction de 34 % du risque de détérioration de la rétinopathie est observée chez les patients avec microangiopathie constituée (intervalle de confiance : 11 % - 50 %) (87).

Ces résultats sont à mettre en parallèle avec ceux de l'étude HOT d'optimisation du contrôle tensionnel diastolique à l'aide de la félodipine qui comprenait 1 501 diabétiques : le risque d'événements cardiovasculaires majeurs était divisé par 2 dans le groupe où l'objectif tensionnel était une pression artérielle diastolique 80 mm Hg comparativement au groupe qui avait pour objectif une pression artérielle 90 mmHg (92).

- Le groupe de travail propose donc d'utiliser en première intention dans l'hypertension artérielle du diabète de type 2 un bêta-bloquant cardiosélectif ou un diurétique ou un IEC. En cas de contrôle tensionnel imparfait, d'associer deux classes médicamenteuses ou de remplacer une classe par une autre (Recommandation de grade B).

- Le groupe de travail insiste sur la difficulté de contrôler l'HTA au cours du diabète de type 2. Le recours à une polythérapie associant plusieurs classes médicamenteuses est souvent nécessaire. L'étude UKPDS a, en effet, démontré que 27 % à 31 % des patients traités selon le groupe, avaient besoin de 3 molécules anti-hypertensives ou plus, pour atteindre les objectifs tensionnels (86) (87). De même, il convient de rappeler l'importance du suivi du régime sans sel dans cette population de malades hypertendus (168).

- Le groupe de travail considère que le niveau tensionnel optimal pour prévenir la survenue de complications micro et macroangiopathiques ou éviter leur progression est actuellement non déterminé. Il propose un niveau de pression artérielle 140/80 mmHg établi à partir de celui observé dans les études UKPDS (144/82 mmHg) et HOT(138/81 mmHg) (Recommandation de grade A).

- Les résultats de l'étude HOT conduisent le groupe de travail à recommander l'administration d'aspirine (75 mg / jour) chez le diabétique hypertendu en prévention cardiovasculaire primaire (recommandation de grade C). Cette dose d'aspirine est capable de réduire de 36 % le risque de survenue d'infarctus du myocarde ($p < 0.005$) et de 15 % le risque de survenue d'accidents cardiovasculaires majeurs chez le diabétique de type 2 ($p < 0.05$)(92).

8.3. TABAGISME

Dans la population générale, le tabac, avant tout sous forme de cigarettes, est avec l'hypertension et l'hypercholestérolémie un des trois principaux facteurs de risque vasculaire. Il faut y ajouter, légèrement en retrait, mais également importants, la sédentarité, la surcharge pondérale, les différentes formes de diabète. Lorsque plusieurs de ces éléments sont présents, ils multiplient leurs effets nocifs. **Réduire l'ensemble des facteurs de risque vasculaire est un objectif prioritaire de Santé Publique : la prise en charge doit être globale, comme cela a été récemment souligné sous le nom de Risque Vasculaire Absolu.**

Parmi ces risques, le tabac est un de ceux dont le poids est le plus important. Son action nocive est double :

- D'une part, il est lui-même, par des mécanismes multiples, un facteur de risque vasculaire, contribuant

à la progression de l'athérosclérose et également à la survenue d'accidents cardiaques aigus par troubles du rythme et par thrombose artérielle.

- D'autre part, il agit également sur les autres facteurs de risque :

- . En majorant certaines perturbations lipidiques, en particulier la baisse du cholestérol HDL et l'oxydation des LDL,
- . En potentialisant les troubles de la glycorégulation et l'insulino-résistance,
- . Enfin en aggravant l'hypertension artérielle elle-même par l'action catécholaminergique de la nicotine.

Les relations entre les chiffres de la pression artérielle (PA) et la cigarette sont ambigus; si la PA systolique est prise à distance de cigarette ou en tout cas à plus de trois heures après la dernière cigarette, elle est légèrement mais significativement inférieure à celle des non fumeurs appariés ; par contre chaque cigarette fumée est suivie d'une élévation de la PA systolique et de la PA diastolique, qui va se prolonger pendant 30 à 40 minutes, avec parallèlement une accélération du pouls. Les enregistrements ambulatoires de la PA confirment ce fait. Ainsi le résultat global est-il une élévation de la somme des PA instantanées et donc du risque vasculaire. De plus, le tabac aggrave indirectement l'hypertension en réduisant les effets thérapeutiques de certains médicaments anti-hypertenseurs : la fumée de tabac, vraisemblablement par l'action de certains hydrocarbures, joue le rôle d'inducteur enzymatique et modifie ainsi le métabolisme de très nombreux médicaments (156).

Le tabac est un facteur amendable de survenue et d'aggravation de la macroangiopathie diabétique (174). Il joue aussi un rôle dans la survenue et l'aggravation de la microangiopathie rénale du diabète de type 2 (175). Son rôle dans la rétinopathie du diabète de type 2 est discuté.

En outre, le tabagisme favoriserait l'éclosion d'un diabète de type 2 chez les sujets intolérants au glucose (176) ainsi que chez le sujet normal (176 bis) ; enfin, le tabagisme induit une insulino-résistance, augmente le taux plasmatique des VLDL, des triglycérides, diminue le HDL-cholestérol: il aggrave ainsi l'hyperglycémie et la dyslipidémie des diabétiques. (177).

Il y a donc incompatibilité totale entre diabète et tabagisme ; et pourtant le pourcentage des diabétiques fumeurs reste élevé. Certains facteurs de risque vasculaire sont liés à des habitudes de vie, des comportements : réduire la surcharge pondérale, obtenir du sujet la pratique régulière d'un exercice physique et d'une alimentation équilibrée sont des objectifs qui devraient théoriquement être faciles à atteindre : mais il ne suffit pas de conseiller pour obtenir et changer un mode de vie, surtout s'il est ancien : pour le tabac, c'est encore plus difficile ! En effet, pour certains fumeurs la cigarette est une véritable drogue. **Le tabagisme est un comportement entretenu et renforcé par une dépendance, dont la nicotine est responsable. Les mécanismes comportementaux et pharmacologiques de cette dépendance sont les mêmes que ceux de toutes les drogues dites "dures" : héroïne, cocaïne...** On comprend ainsi les difficultés de l'arrêt du tabac. L'importance du tabagisme comme facteur de risque vasculaire étant bien établie, il aurait dû suffire d'avertir les patients et de leur conseiller d'arrêter de fumer pour régler ce problème ; l'expérience montre malheureusement qu'il n'en a rien été et les faits sont venus contredire l'optimisme initial : même la survenue d'une maladie grave liée au tabac par exemple un infarctus du myocarde n'entraîne un arrêt prolongé que dans 50 % des cas. Malgré les risques connus et expliqués, la moitié de ces malades reprennent leurs cigarettes dans les mois suivant leur accident, et faute de l'utilisation systématique de marqueurs du tabagisme, de nombreux arrêts allégués ne sont pas réels (156).

Cette situation a des causes multiples : ces notions sont récentes, datent de moins de dix ans ; elles n'ont pas encore été enseignées en faculté et sont encore largement méconnues du corps médical français. Si l'on compare l'importance médicale et sociale de la dépendance tabagique et l'intérêt porté à ce thème dans les congrès de cardiologie, de diabétologie, d'angiologie, d'hypertension artérielle, la discordance est éclatante : d'innombrables rapports et communications portent sur les autres facteurs de risque, mais rien ou presque rien n'apparaît sur la dépendance tabagique et les stratégies d'aide à l'arrêt du tabac.

Dans les nombreuses études multicentriques d'intervention réalisées ces dernières années, portant sur l'action d'anti-hypertenseurs ou d'hypocholestérolémiants, le facteur "tabac" n'est que peu ou pas pris en compte et en tout cas non quantifié. Sur le plan pratique la tabacologie ne doit plus être une simple consultation mais elle doit faire partie intégrante de la prise en charge du risque vasculaire : comme pour l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, les médecins impliqués doivent apprendre les éléments de base pour évaluer le tabagisme :

- analyse du comportement tabagique et des dépendances,
- utilisation systématique des marqueurs du tabagisme (la mesure CO dans l'air expiré est réalisée très simplement et immédiatement au cours de la consultation grâce à l'utilisation d'un "analyseur de CO" (appareil de la taille d'un dictaphone), dosage de la cotinine), malheureusement actuellement non remboursés.

Les médecins doivent donner les conseils indispensables pour l'aide à l'arrêt et la prévention des rechutes et adresser le fumeur aux tabacologues en cas de difficultés.

Le groupe de travail, au vu de l'ensemble des données de la littérature, recommande donc une politique d'information active des patients (et de leur famille) sur les méfaits du tabagisme et la mise en place de stratégies d'aide à l'arrêt du tabac (Recommandation de grade B).

Cinquante trois études en double aveugle comprenant 17 703 sujets dépendants ont comparé les gommes et les patchs de nicotine avec un placebo. La méta-analyse de ces essais montre un taux de réussite (sevrage sans rechute) à 12 semaines de 50 % (contre 20% pour le placebo) et à 12 mois de 19 % (contre 11 % pour le placebo) (178) (179).

Le groupe de travail, au vu des données scientifiques accumulées par la tabacologie au cours de la dernière décennie et des propositions de la conférence de consensus sur l'aide à l'arrêt du tabac, propose une approche par étape fondée sur l'évaluation de la dépendance et le travail en réseau de complémentarité (médecin traitant, centre de tabacologie) autour des malades. (156) (178) (179) (179 bis) (recommandations de grade B).

La première étape : elle comporte deux parties.

La première concerne la **sensibilisation par le médecin et les autres relais de santé publique (diététicienne, infirmière, association de malades, maison d'éducation sanitaire) du rôle néfaste du tabac pour le système cardiovasculaire et pour la microangiopathie diabétique**. Parallèlement, il convient au praticien d'informer les malades des possibilités thérapeutiques actuelles modernes et efficaces d'aide à l'arrêt du tabac. Cette étape a pour objectif essentiel de susciter ou de renforcer la motivation (156).

Il est souhaitable qu'à chaque entretien, le professionnel de santé s'enquière si le sujet est fumeur, le questionne sur son envie d'arrêter et lui propose une brochure (comme celle du CFES) sur l'aide à l'arrêt du tabac.

La deuxième partie comporte une analyse du degré réel de motivation à l'arrêt du tabac. **Entreprendre un sevrage sans une motivation profonde et réelle du malade est pratiquement toujours voué à l'échec.**

La deuxième étape.

est **l'évaluation de la dépendance pharmacologique envers la nicotine par le médecin traitant à l'aide du nouveau test de Fagerström**, qui comprend un questionnaire simple avec six items (Annexe 4).

Le test permet de classer les patients dans l'une des trois catégories suivantes :

- non ou peu dépendants, (50 % des fumeurs)
- dépendants, (20 % des fumeurs)
- fortement et très fortement dépendants qui représentent 30 % des fumeurs réguliers de cigarettes.

La troisième étape

est **l'aide à l'arrêt du tabac proprement dit. Ses modalités dépendant du score de dépendance et des comorbidités éventuelles** ("autres drogues", troubles psychiques).

Principes généraux

1°) Le ou la patient(e) est peu ou non dépendant(e) (≤ 4 points au test de Fagerström)

Un sevrage sans aide médicamenteuse est le plus souvent possible. Une relation de qualité médecin-traitant / malade, le soutien de l'entourage sont, à côté de la volonté du malade, des meilleurs gages de succès.

2°) Le ou la patient(e) est moyennement dépendant(e) (5 et 6 points au test de Fagerström)

Le traitement fera appel prioritairement aux dispositifs transdermiques de nicotine (timbres), qui seront prescrits à des patients dont l'état cardiovasculaire, rétinien et rénal est stabilisé (178) (179 bis) (recommandation de grade B). Ce traitement sera prescrit avec l'avis ferme de l'arrêt de la consommation de cigarettes. La durée totale de prescription est de 2 à 4 mois avec un schéma de décroissance progressive des posologies, conformément aux recommandations de l'Autorisation de Mise sur le Marché. La décroissance de la posologie des timbres est à moduler en fonction des symptômes et de la réponse au traitement. Les systèmes transdermiques de nicotine peuvent être utilisés chez les patients fumeurs atteints de cardiopathie ischémique stabilisée : ils sont apparus sûrs dans une étude prospective randomisée contre placebo, de 584 coronariens (180).

Les gommes à la nicotine représentent une alternative possible pour ces fumeurs moyennement dépendants. En cas d'inefficacité ou de difficulté du sevrage de cette catégorie de patients, le groupe de travail recommande une prise en charge secondaire spécialisée en centre de tabacologie (Accord professionnel).

3°) *Les cas complexes : le ou la patient(e) est fortement ou très fortement dépendant(e) (≥ 7 points au test de Fagerström)*

Il existe chez ces patients une dépendance physique et psychique, fréquemment associée à co-addiction pour l'alcool et à des troubles profonds de la personnalité, notamment à un terrain dépressif. **La prise en charge de ces patients est complexe, assurée au mieux dans des centres multidisciplinaires de tabacologie ou dans des centres orientés sur la prise en charge des addictions** (Accord professionnel). Le traitement fait impérativement appel aux dérivés de la nicotine, le plus souvent transdermiques, dont la posologie est au mieux adaptée sur les dosages de cotinine salivaire ou urinaire (156) (176bis) (178) (181).

Un traitement associé par psychotrope et prise en charge spécialisée psychiatrique est souvent nécessaire pour cette catégorie de patients.

La quatrième étape

est **la prévention des rechutes à long terme. Elle repose sur un suivi prolongé par le médecin traitant avec des entretiens réguliers**. L'utilisation de thérapies comportementales et cognitives peut être nécessaire chez certains patients. Ces thérapies apparaissent particulièrement efficaces à cette phase de la prise en charge de l'arrêt du tabac. Malheureusement, leur utilisation se heurte actuellement à de grandes difficultés, en particulier en raison de l'insuffisance des moyens alloués à l'hôpital et de l'absence de cotation spécifique en médecine libérale (156) (179bis).

9. TRAITEMENT DES COMPLICATIONS DU DIABÈTE

9.1. LA RÉTINOPATHIE

9.1.1. Généralités

La rétinopathie diabétique est une des microangiopathies majeures du diabète de type 2. Comme pour le diabète de type 1, deux types principaux de lésions s'associent pour provoquer diverses complications :

- . Territoires de non-perfusion rétinienne,
- . Dilatations et diffusions vasculaires.

La survenue d'une rétinopathie au cours du diabète de type 2 apparaît associée à un mauvais contrôle glycémique et à l'existence d'une hypertension artérielle (23) (170) (182).

9.1.2. Prévention de la rétinopathie diabétique

La prévention de la rétinopathie dans le diabète de type 2 repose sur :

- . **Le contrôle glycémique** selon les objectifs proposés au chapitre III et en utilisant la stratégie thérapeutique développée au chapitre VII.
- . **Un contrôle tensionnel strict** (chapitre 8.2)

Ces propositions reposent sur les résultats de deux études prospectives randomisées d'intervention dans le diabète de type 2 (recommandation de grade A).

L'étude UKPDS ayant inclu 4 209 patients montre qu'un meilleur contrôle glycémique obtenu par sulfamides hypoglycémiants, metformine ou insuline (associés à un régime) comparativement à un régime seul, avec une HbA1c entre 7 % et 7,4 % réduit le risque de survenue d'une rétinopathie après 10 ans d'évolution : la réduction du risque de survenue est de 25 % (intervalle de confiance : 7 % - 40 %) sous sulfamides hypoglycémiants et insuline et de 32 % sous metformine (intervalle de confiance 13 % - 47 %) (1) (2).

L'étude prospective randomisée de Kumamoto ayant inclu 110 patients montre qu'un contrôle glycémique strict par insulinothérapie intensive pluriquotidienne avec pour objectif une HbA1c < 6,5 %, réduit fortement le risque de survenue d'une rétinopathie ; cette complication après 6 années de suivi affecte 7,7 % des patients du groupe traité par l'insulinothérapie intensive, alors que 32 % des patients sous insulinothérapie conventionnelle présentent cette complication (84).

- L'étude UKPDS ayant inclu 1 148 patients montre en outre qu'un contrôle tensionnel strict (pression artérielle 144/82 mmHg) quel que soit le type de traitement anti-hypertenseur, (bêta-bloquant ou IEC) permet de réduire le risque de survenue d'une rétinopathie de 37 % (intervalle de confiance 11 % - 56 %) par rapport à un contrôle tensionnel plus "laxiste" (154/87 mmHg) (86) (87).

A l'exception de l'équilibration métabolique du diabète et du contrôle tensionnel strict, aucun autre traitement à visée préventive n'a démontré son efficacité dans le diabète de type 2 pour la prévention de la rétinopathie. Les études TIMAD et DAMAD menées dans les années 1980 et l'étude ETDRS plus récente n'ont pas apporté la preuve définitive de la capacité de l'aspirine et de la ticlopidine à prévenir la survenue de la rétinopathie diabétique (183) (184) (185).

9.1.3. Traitement de la rétinopathie diabétique

a) Le traitement ophtalmologique

La rétinopathie diabétique requiert un traitement ophtalmologique au stade des complications. Suivant l'extension, la gravité, la prédominance et les territoires atteints, on distingue différents tableaux :

- la rétinopathie proliférante, redoutable par les risques d'hémorragies intra-vitréennes et de décollement de rétine, voire de glaucome néovasculaire qu'elle fait courir au patient (dans les trois éventualités, la conséquence est la cécité).

- la maculopathie dont on distingue deux formes : la maculopathie oedémateuse et la maculopathie ischémique (186).

A ces stades compliqués, l'équilibration métabolique du diabète est une arme indispensable au bon résultat fonctionnel du traitement ophtalmologique. Lors de la découverte de ces complications, une phase d'équilibration du diabète doit être tentée pendant une durée limitée (trois mois). Les indications du traitement ophtalmologique reposent sur les données de l'angiopathie à la fluorescéine, comportant des clichés périphériques (rétinopathie proliférante) et des clichés maculaires tardifs (oedème maculaire) (186).

La rétinopathie diabétique proliférante nécessite la réalisation d'un traitement de photocoagulation panrétinienne au laser suivant la technique disséminée. En l'absence de prolifération néovasculaire sur l'angiographie, ce traitement n'a pas d'indication formelle. La présence de territoires d'ischémie profonde et étendue, sans prolifération, la connaissance du terrain (patient négligeant sa surveillance, équilibre instable, progression de l'ischémie sur deux examens rapprochés, autres complications de microangiopathie) peut moduler cette attitude (186).

L'oedème maculaire requiert un excellent équilibre du diabète avant traitement et pendant la phase de cicatrisation du traitement ophtalmologique. Comme pour la rétinopathie proliférante, les indications et la réalisation de celui-ci sont guidées par les données de l'angiographie à la fluorescéine. Un traitement local des anomalies vasculaires intrarétiniennes visualisées par l'angiographie, sera réalisé en cas :

- d'exsudats menaçant la fonction maculaire,
- d'oedème cystoïde constitué, en secteur localisé ou maculaire étendu.

Ce traitement sera, suivant la gravité du cas, complété d'impacts en quinconce (photocoagulation en grille) sur les territoires oedémateux. La photocoagulation panrétinienne n'a aucune indication dans le traitement de l'oedème maculaire, voire peut être dangereuse en majorant celui-ci.

La maculopathie ischémique n'a pour l'instant aucun traitement reconnu efficace par les techniques laser. En cas de baisse d'acuité visuelle trop importante, la prise en charge du patient se fera dans le cadre d'une rééducation de basse vision (186).

b) Le contrôle glycémique et tensionnel

Lors de rétinopathie constituée, le groupe de travail, au vu des données de la littérature (1) (2) (24) (84) (87) considère que l'obtention très progressive d'un bon contrôle glycémique selon le schéma proposé (chapitre VII) est nécessaire afin de stabiliser l'évolution de la rétinopathie, parallèlement à l'obtention d'un contrôle tensionnel strict et à la mise en place d'un traitement ophtalmologique spécifique (Recommandation de grade A).

Dans l'étude UKPDS (4 209 patients), un meilleur équilibre glycémique sous sulfamides hypoglycémiants, metformine ou insuline permet de réduire significativement après 9 à 12 ans d'évolution, le pourcentage de patients dont la rétinopathie s'est aggravée (1) (2).

L'étude japonaise de Kumamoto (1 10 patients) montre qu'une insulinothérapie intensive avec pour objectif une HbA1c < 6,5 % durant 6 ans, réduit le pourcentage de sujets présentant une aggravation de leur rétinopathie de 44 % (insulinothérapie conventionnelle) à 19,2 % (insulinothérapie intensive) (84).

L'étude UKPDS (1 148 patients) vient de montrer en outre que :

- un contrôle tensionnel strict (TA 144/82 mm de Hg) obtenu à l'aide d'un bêta-bloquant ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion permettait de réduire de 34 % (intervalle de confiance 11 % - 50 %) le risque d'aggravation de la rétinopathie comparativement à un contrôle tensionnel "plus laxiste de 154/87 mm Hg (86) (87).

Dans les rétinopathies proliférantes sévères, afin d'éviter le phénomène dit de re-entrée normoglycémique à l'origine d'ischémie-reperfusion rétinienne, [lié à une majoration du taux d'IgF1 (insuline-growth factor 1)] source d'aggravation parfois dramatique de la rétinopathie, le groupe de travail recommande de ne restaurer l'équilibre glycémique qu'après avoir contrôlé les phénomènes oculaires hémorragiques notamment par traitement Laser ; la normalisation glycémique devra être atteinte de façon très progressive (24) (187) (187bis) (Accord professionnel). Le groupe de travail considère que les travaux scandinaves suggérant la possible aggravation de la rétinopathie dans le diabète de type 2 par l'insulinothérapie correspondent à la description de phénomènes sus-décrits de re-entrée normoglycémique (188) (189) (Accord professionnel).

L'aspirine à la dose de 650 mg, au vu de l'étude prospective randomisée ETDRS, n'exerce aucun effet bénéfique ni délétère sur la rétinopathie diabétique constituée (185).

9.1.4. Recommandations générales

Le groupe de travail rappelle la nécessité d'un suivi régulier ophtalmologique des patients atteints de diabète 2 selon les recommandations formulées par l'ANAES et recommande que la prise en charge des patients atteints de rétinopathie fasse l'objet d'une étroite collaboration entre médecins généralistes, ophtalmologistes et diabétologues (accord professionnel).

9.2. LA NÉPHROPATHIE

9.2.1. Généralités

Le diabète de type 2 représente en France 13 % des mises en hémodialyse (20). Les facteurs de risque de développement d'une néphropathie sont présentés dans le tableau XIV.

Les mécanismes de la néphropathie du diabète de type 2 apparaissent plus complexes que ceux du diabète insulino-dépendant (169).

La néphropathie du diabète de type 2 associe à des degrés divers :

- des lésions de microangiopathie diabétique de mêmes mécanismes que dans la forme insulino-dépendante,
- une hyperfiltration rénale liée à l'obésité,
- un athérome rénal favorisé par la dyslipidémie, l'hypertension artérielle et le tabagisme,
- une atteinte interstitielle, fréquemment séquellaire d'infections urinaires hautes parfois latentes.

L'hypertension artérielle accompagne et aggrave la néphropathie du diabète de type 2 dont la vitesse d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est similaire à celle du diabète de type 1 (17) (169).

Le tabagisme a aussi été identifié comme un facteur favorisant la survenue de la néphropathie ; il est aggravant pour la microangiopathie rénale constituée du diabète de type 2 (175).

Le groupe de travail recommande une évaluation néphrologique des patients avec microalbuminurie et protéinurie (macroalbuminurie), du fait de la fréquence élevée de néphropathie glomérulaire non diabétique dans cette population et pour identifier les patients avec artériopathie rénale (prédominante) où les IEC

et les antagonistes des récepteurs AT1 de l' Angiotensine II sont contre-indiqués (190) (191) (Tableau XIV). Le groupe de travail rappelle que certaines artériopathies proximales sont accessibles à un geste de revascularisation endoluminale à l'origine d'une préservation néphronique.

9.2.2. Prévention de la microangiopathie rénale

La prévention de la survenue d'une microangiopathie rénale repose sur un contrôle glycémique strict (recommandation de grade A) selon les objectifs proposés au chapitre III. Cette assertion initialement fondée sur les résultats de l'étude contrôlée d'insulinothérapie intensive dans le diabète de type 1 (82) et de l'étude prospective randomisée japonaise de la prévention de la microangiopathie diabétique par l'insulino-thérapie dans le diabète de type 2 avec IMC faible (étude de Kunamoto ayant inclu 110 patients) (84), est confortée par les résultats de l'étude UKPDS (4 209 patients) : l'équilibre glycémique (HbA1c entre 7,1 % et 7,5 %) obtenu par sulfamides hypoglycémiants (ou insuline) chez les diabétiques de type 2 sans surpoids ou surpoids modéré et par la metformine chez les diabétiques de type 2 avec surpoids important, réduit de respectivement de 25 % (intervalle de confiance 7 % - 40 %) et 32 % (intervalle de confiance : 13 % - 47 %) le risque de survenue de la microangiopathie (1) (2).

L'étude UKPDS (1 148 patients) a montré qu'un contrôle tensionnel strict (PA < 144/82 mmHg) était capable de réduire de 37 % le risque de survenue d'une complication microangiopathique comparativement à un contrôle tensionnel plus "laxiste" (154/87 mmHg) (87). **Un contrôle tensionnel strict (voir chapitre III) est recommandé pour prévenir la microangiopathie rénale (recommandation de grade C).**

Les études épidémiologiques démontrant le lien entre tabagisme et survenue d'une microangiopathie rénale (cf supra) ont incité le groupe de travail à recommander le sevrage tabagique dans la stratégie de prévention de la néphropathie diabétique (accord professionnel).

9.2.3. Traitement de la microangiopathie rénale

a) Equilibre glycémique

Chez les patients présentant une atteinte rénale (microangiopathie avec microalbuminurie ou protéinurie), l'obtention d'un équilibre glycémique selon les critères définis au chapitre III est nécessaire afin de stabiliser la néphropathie ou de ralentir son évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale (recommandation de grade A). Cette recommandation s'appuie sur les résultats de deux études prospectives d'intervention, chez des patients diabétiques de type 2 avec néphropathie constituée : l'étude UKPDS avec les sulfamides hypoglycémiants et l'insuline chez des patients sans surpoids et l'étude d'insulinothérapie intensive chez des patients diabétiques de type 2 avec BMI faible et microangiopathie rénale (1) (84).

Dans l'étude UKPDS (3 867 patients), le contrôle glycémique (HbA1c entre 6,7 % et 7,2 %) obtenu par sulfamides hypoglycémiants ou insuline, réduit de 67 % (RR : 0,26) le risque de doublement de la créatinine plasmatique sur un suivi de 10 ans (1). Dans l'étude japonaise de Kunamoto (110 patients), 11,5 % des patients avec HbA1c à 7,1 % (et recevant une insulinothérapie intensive) aggravent leur néphropathie comparativement à 32 % de malades ayant une HbA1c à 9,4% et ayant une insulinothérapie conventionnelle (84).

Le groupe de travail propose de suivre la stratégie thérapeutique développée dans le chapitre VII pour

atteindre l'équilibre glycémique.

Le groupe de travail rappelle que la metformine est contre-indiquée lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 60 ml/min (formule de Cockcroft).

Au cours de l'insuffisance rénale, du fait de leur pharmacologie, il est recommandé d'utiliser comme sulfamide hypoglycémiant le tolbutamide, le glicazide ou le glipizide (en utilisant la posologie minimale efficace).

Lorsque le débit de filtration glomérulaire (formule de Cockcroft) est inférieur à 50 ml/min, l'utilisation des sulfamides hypoglycémiants devient périlleuse et le risque d'hypoglycémie iatrogène très important. Il est alors recommandé d'utiliser, selon le degré d'hyperglycémie, le régime, l'arcarbose et l'insuline.

b) Traitement anti-hypertenseur

Chez les patients normotendus diabétiques de type 2 avec microangiopathie rénale et microalbuminurie, l'on ne dispose que d'une seule étude prospective randomisée contre placebo ayant montré que l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (énalapril) chez 108 patients, était capable d'empêcher à la fois le développement d'une protéinurie (macroalbuminurie) et d'une altération de la fonction rénale avec un suivi sur 7 ans (192) (193).

Une autre étude randomisée contre placebo chez 103 patients a montré sur un suivi de 5 ans, la capacité de l'énalapril de diminuer significativement de 66 % le risque d'évolution de la microalbuminurie à la protéinurie vraie (7,7 % des patients dans le groupe énalapril ; 23,5 % des patients dans le groupe placebo) (193 bis).

Les deux études contrôlées IEC (ramipril, enalapril) contre placebo chez des patients diabétiques de type 2 hypertendus et microalbuminuriques, permettent seulement de tirer des conclusions sur l'intérêt d'un contrôle tensionnel (194) (195). Le groupe de travail considère que d'autres études contrôlées sont nécessaires et ne recommande pas l'administration d'IEC chez les patients diabétiques de type 2 normotendus et microalbuminuriques.

Les résultats de l'étude UKPDS 39 ont montré une capacité similaire du captopril et de l'aténol chez les diabétiques de type 2 hypertendus d'empêcher le passage de la microalbuminurie à la protéinurie (macroalbuminurie) (86).

Le groupe de travail recommande donc l'obtention d'un contrôle tensionnel strict chez l'hypertendu microalbuminurique en recourant à la stratégie médicamenteuse proposée pour l'hypertension commune. Chez les patients avec protéinurie (macroalbuminurie), l'obtention d'un équilibre tensionnel strict, pourrait être capable de ralentir l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale (17) (169).

On ne dispose d'aucune étude prospective-contrôlée sur la capacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à freiner l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale de la néphropathie du diabète de type 2 avec protéinurie (macroalbuminurie). Le groupe de travail considère que dans l'état actuel des connaissances, les résultats de l'étude prospective de Lewis dans la néphropathie du diabète de type 1 (196), ceux de l'étude de Maschio et du Ginsen Group dans les néphropathies glomérulaires non diabétiques (197) (198) (199) n'étaient pas transposables aux diabétiques de type 2 protéinuriques, même si une étude contrôlée récente sur un petit échantillon de malades a montré la

capacité des IEC d'influencer favorablement l'évolution du volume interstitiel rénal (200).

Chez les diabétiques de type 2 microalbuminuriques, protéinuriques, (macroalbuminuriques), ou ayant une insuffisance rénale, le groupe de travail, au vu des données de la littérature, recommande l'obtention d'un contrôle tensionnel strict pour ralentir l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale selon les modalités définies pour l'hypertension artérielle (recommandation de grade C).

c) Autres thérapeutiques

L'effet des hypolipémiants demeure hypothétique (201). Le groupe de travail recommande, chez les patients diabétiques de type 2 atteints de néphropathie, l'éviction du tabac néphrotoxique puissant, dont le rôle aggravant a été montré dans de nombreuses études épidémiologiques (175) (Accord professionnel). La recherche d'une exposition professionnelle aux solvants organiques doit faire partie de l'enquête néphrologique.

Enfin, la mise en oeuvre d'un régime hypoprotidique et désodé et ses modalités doit être encouragée mais appréciée au cas par cas (accord professionnel).

La potentialisation de l'action anti-protéinurique et néphroprotectrice de l'association IEC - inhibiteur calcique non dihydropyridine apparaît comme une voie de recherche pharmacologique très prometteuse (201 bis).

d) Recommandations générales

Le groupe de travail rappelle la nécessité d'un suivi régulier rénal chez les patients atteints de diabète de type 2 selon les recommandations formulées par l'ANAES et recommande que la prise en charge des patients atteints de néphropathie fasse l'objet d'une collaboration étroite entre médecins généralistes, néphrologues et diabétologues (Accord professionnel).

9. 3. LE DIABÉTIQUE CARDIAQUE ET VASCULAIRE

9.3.1. Pathologie coronaire

a) Généralités

- C'est la principale complication cardiovasculaire du diabète de type 2. Le dépistage de l'atteinte coronarienne dans le diabète de type 2 a fait l'objet de recommandations de l'ANAES : le groupe de travail recommande au lecteur de s'y reporter.

- L'exploration radiologique des coronaires justifie des précautions d'emploi, tant en ce qui concerne la prévention des épisodes d'insuffisance rénale aiguë iatrogénique, que l'utilisation des antidiabétiques oraux. Ces précautions d'emploi sont développées dans le chapitre X.

Le groupe de travail sur le traitement médicamenteux du diabète de type 2 rappelle :

- . que les diabétiques coronariens doivent faire l'objet d'une évaluation cardiologique spécialisée,
- . qu'en terme de réduction de la mortalité, ils peuvent tirer le même bénéfice que les non diabétiques des pontages aortocoronaires et des dilatations endoluminales avec pose de stent (réduction de la mortalité de

44 % après pontages aortocoronaires) (202) (203).

Le groupe de travail n'a pas abordé le problème de la fibrinolyse des infarctus du myocarde, qui est une activité médicale purement hospitalière.

b) Les â-bloquants

Les résultats de l'étude de la cohorte Helsinki Heart Study montrent l'intérêt de l'utilisation de bêta-bloquants chez les patients diabétiques de type 2 coronariens. En effet, dans cette cohorte de 2 723 diabétiques de type 2 (911 traités par â-bloquants et 1812 sans â-bloquants), la mortalité cardiovasculaire sous â-bloquants était réduite de 42 % après 3 années de suivi (mortalité : 7,8 % dans le groupe traité par bêta-bloquants et 14 % dans le groupe sans bêta-bloquants, $p < 0.005$). Le bénéfice étant maximum chez les patients les plus âgés et chez ceux ayant déjà eu un infarctus du myocarde (204).

Les résultats de la méta-analyse de Kendall montrent que ce sont les patients avec un diabète de type 2 qui bénéficient le plus des bêta-bloquants après un infarctus du myocarde : à court terme, la réduction du risque lié à la mortalité est de 13 % chez le non diabétique, de 37 % chez le diabétique ; ce bénéfice persiste à long terme : la réduction du risque lié à la mortalité est de 33 % chez les sujets non diabétiques, elle est de 48 % chez le diabétique de type 2 (205).

Le groupe de travail recommande donc l'utilisation de bêta-bloquants chez le diabétique de type 2 coronarien et après infarctus du myocarde (Recommandation de grade A).

c) Hypolipidémiants

Le lecteur se reportera au chapitre VIII.1 : dyslipidémie.

. Le groupe de travail recommande, au vu des études 4 S, CARE et LIPID, d'effectuer une prévention secondaire chez les patients diabétiques de type 2 coronariens avec LDL-cholestérol élevé $> 1,30$ g/l et triglycérides > 3 g/l par une statine (ayant l'AMM dans cette indication) (Recommandation de grade B).

. Chez les patients avec hypertriglycémie importante isolée (> 3 g/l) ou associée à une hypercholestérolémie, l'utilisation de fibrates est licite (accord professionnel).

d) Anti-agrégants plaquettaires

Une méta-analyse des essais thérapeutiques des anti-agrégants plaquettaires a montré leur capacité à réduire le risque de survenue d'infarctus du myocarde ou sa récurrence dans la population générale (206). L'on ne dispose pas d'analyse par sous-groupe de ces grands essais concernant le diabète de type 2. Les résultats des études EDTRS et DAMAD plaident aussi pour leur capacité de réduction de la mortalité cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 (en prévention primaire et secondaire). **Par analogie avec la population générale, le groupe de travail recommande l'utilisation d'aspirine à la dose de 75 mg à 160 mg/j chez le diabétique de type 2 coronarien en prévention primaire et secondaire (accord professionnel).**

e) Sevrage tabagique

Bien que l'on ne dispose pas d'étude prospective sur l'intérêt du sevrage tabagique chez le diabétique de type 2 coronarien, le groupe de travail considère que les données de la littérature concernant le coronarien tout venant sont applicables au diabétique de type 2 et **recommande d'entreprendre le sevrage des patients tabagiques** (accord professionnel). Le lecteur se reportera au chapitre : le sevrage tabagique. Le groupe de travail rappelle que les dispositifs transdermiques de nicotine (patch) peuvent être utilisés chez les patients coronariens stabilisés (180).

f) Equilibration du diabète et insulinothérapie après infarctus du myocarde

L'équilibration du diabète par insulinothérapie à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et dans les 3 mois suivant cet événement cardiovasculaire ont été montrés dans une étude prospective randomisée, capable de réduire la mortalité globale après 3 ans et demi de suivi (mortalité dans le groupe sans insuline : 44 % réduite à 33 % dans le groupe sous insulinothérapie transitoire) (207).

Le groupe de travail recommande donc au vu des résultats de l'étude DIGAMI d'entreprendre à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et éventuellement dans les 3 mois suivant cette complication, un contrôle glycémique strict par insulinothérapie pluriquotidienne (Recommandation de grade C).

g) Autres médicaments

Les données de l'étude GISSI-3 sur la capacité des IEC (lisinopril) de réduire la mortalité dans le post-infarctus (du myocarde) apparaissent transposables au diabétique de type 2. L'étude du sous-groupe des 2 790 diabétiques dont 2 294 de type 2, montre une réduction de la mortalité à 6 mois de 16,1 % (placebo) à 12,9 % lisinopril (OR : 0,77) (207bis) (Recommandation de grade C).

Les données sur l'efficacité et le bénéfice des dérivés nitrés et des antivitamines K (208) dans la population générale des coronariens semblent pouvoir s'appliquer aux diabétiques de type 2 (accord professionnel).

Chez le coronarien diabétique de type 2, comme chez le coronarien non diabétique, l'utilisation des inhibiteurs calciques bradycardisants non dihydropyridines (vérapamil, diltiazem) peut être envisagée en cas d'impossibilité d'administration de bêta-bloquants (accord professionnel) (209) (210) (211).

9.3.2. Pathologie myocardique et insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque congestive est deux fois plus fréquente chez le diabétique de sexe masculin et cinq fois plus fréquente chez la femme diabétique comparativement à la population non diabétique (88). Le groupe de travail rappelle la nécessité d'une évaluation cardiologique spécialisée à une recherche notamment d'une pathologie coronaire associée amendable, devant une insuffisance cardiaque chez le diabétique (cardiomyopathie ischémique). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont les premières molécules ayant démontré dans des essais contrôlés leur capacité à réduire la mortalité globale cardiovasculaire et le risque d'apparition de récurrence d'une insuffisance cardiaque sévère dans la population générale des insuffisants cardiaques. L'analyse par sous-groupes a montré leur aptitude à améliorer les paramètres cliniques et hémodynamiques chez les diabétiques de type 2 avec dysfonction systolique mais aussi diastolique isolée ou faisant suite à un infarctus du myocarde (Etude SOLVD avec l'Enalapril [4 228 patients]), (212), (Etude SAVE avec le captopril [2 231 patients]), (213).

Le groupe de travail recommande donc l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez le diabétique de type 2 insuffisant cardiaque (recommandation de grade B).

L'étude DIG (214) a montré dans la population générale des insuffisants cardiaques, une diminution des poussées d'insuffisance cardiaque chronique chez les patients traités par digoxine quelle que soit l'étiologie de la cardiopathie, que les patients soient en rythme sinusal (DIG) ou aient une fibrillation auriculaire. **Par analogie, le groupe de travail recommande l'utilisation de digoxine en cas d'insuffisance cardiaque chez un diabétique de type 2 (accord professionnel).**

Malgré l'absence d'essai contrôlé dans l'insuffisance cardiaque, les diurétiques doivent être utilisés dans les poussées congestives comme dans les phases stables de l'insuffisance cardiaque chronique. Les diurétiques de l'anse sont les plus utilisés. En phase chronique stable, la dose utile la plus faible devra être recherchée (Accord professionnel).

L'adjonction d'anti-aldostérone vient d'être montrée efficace dans cette pathologie dans la population générale (étude RALES) (215) mais nécessite une grande prudence lors d'association aux IEC. Nous ne disposons pas d'analyses du sous-groupe des diabétiques de type 2 de l'étude RALES.

Deux études récentes (Carvedilol Study et CIBIS II (bisoprolol)) ont montré une réduction de la mortalité de 65 % avec des doses croissantes initialement faibles de bêta-bloquant (216) (217).

Nous ne disposons pas encore d'études de sous-groupes concernant les diabétiques de type 2 pour les études Carvedilol et CIBIS II.

Par analogie, le groupe de travail recommande l'utilisation du carvedilol chez le diabétique de type 2 insuffisant cardiaque dans les indications et conditions retenues par l'autorisation de mise sur le marché. Le traitement devra être mis en place prudemment et suivi en milieu hospitalier. (accord professionnel).

9.3.3. Fibrillation auriculaire

Le diabète est un facteur de risque de survenue d'accident vasculaire cérébral en cas de fibrillation auriculaire. Les autres facteurs de risques sont : un âge > 65 ans, un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou accident ischémique transitoire cérébral (AIT), une hypertension. Les anti-vitamines K, à la différence de l'aspirine, ont été montrées capables de réduire cette complication dans une méta-analyse, avec retour aux données originelles, regroupant 5 936 patients (218).

Sous AVK, la fréquence annuelle des accidents vasculaires cérébraux passe de 8,6 % à 2,8 % chez les patients diabétiques (réduction du risque de 68 %). L'aspirine réduit le risque de survenue d'AVC seulement chez les patients hypertendus (réduction du risque de 59 %) (218).

9.3.4. Pathologie vasculaire périphérique

Artériopathie des membres inférieurs, artériopathie carotidienne, accidents vasculaires cérébraux ischémiques, accidents ischémiques transitoires cérébraux.

a) Généralités

- Les complications vasculaires périphériques sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importante dans le diabète de type 2.
- Le dépistage de l'artériopathie carotidienne et des membres inférieurs fait l'objet de recommandations

de l'ANAES : le groupe de travail recommande au lecteur de s'y reporter.

- Les précautions d'emploi rappelées au chapitre X doivent être appliquées lors d'exploration radiologique avec produits de contraste iodés ou lors de geste de radiologie interventionnelle.

- Bien que l'on ne dispose pas d'étude prospective sur l'intérêt du sevrage tabagique chez le diabétique de type 2 vasculaire, le groupe de travail considère que les données de la littérature concernant le vasculaire tout venant sont applicables au diabétique de type 2 et recommande **d'entreprendre le sevrage des patients tabagiques** (accord professionnel).

b) Artériopathie des membres inférieurs

La méta-analyse des grands essais sur les anti-agrégants plaquettaires dans l'artériopathie des membres inférieurs regroupant 3 000 patients, a conclu que cette thérapeutique diminue le risque d'occlusion artérielle de 25 % à 16 % comparativement à un placebo (219).

L'on ne dispose pas d'analyse par sous-groupes de cette méta-analyse concernant le diabète de type 2. Bien que l'étude des Veterans américains (220) ait conclu à une inefficacité de l'association aspirine / dipyridamole pour prévenir la survenue d'une gangrène ou le décès chez le diabétique de type 2 avec artérite des membres inférieurs, **le groupe de travail a considéré que les résultats de la méta-analyse des anti-agrégants était applicable aux diabétiques de type 2 et recommande leur utilisation chez le diabétique de type 2 artéritique en prévention primaire et secondaire (Accord professionnel).**

Chez les patients ayant bénéficié d'un pontage veineux saphène fémoro-tibial, les résultats de l'étude prospective contrôlée de la ticlopidine (500 mg/j) semblent applicables au diabète de type 2 car 25 % des patients du groupe ticlopidine et du groupe placebo étaient des diabétiques de type 2 (221). Après deux années de suivi, le pourcentage de greffon perméable était de 82 % dans le groupe ticlopidine et de 63 % dans le groupe placebo.

Dans cette situation clinique où aucun bénéfice de l'association aspirine-dipyridamole n'a été démontré, l'utilisation de ticlopidine apparaît licite au groupe de travail dès que cette molécule aura obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication (Accord professionnel).

c) Artériopathie carotidienne

La méta-analyse des grands essais sur des anti-agrégants plaquettaires regroupant 10 000 patients montre une réduction du risque d'accident vasculaire cérébral constitué et d'accident ischémique transitoire de 22 % à 18 % sous cette thérapeutique (206). L'on ne dispose pas d'analyses par sous-groupes de cette méta-analyse concernant les diabétiques de type 2.

L'association aspirine-dipyridamole s'avère, dans l'étude des Veterans américains, efficace pour prévenir chez le diabétique de type 2 athéromateux la survenue d'accidents ischémiques transitoires cérébraux (AIT) et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) [réduction de l'incidence de 19 % (placebo) à 8 % (aspirine-dipyridamole)] (220).

L'analyse du sous-groupe des diabétiques (96% de type 2) de l'étude française AICLA montre une réduction significative de la fréquence des récurrences d'accidents vasculaires cérébraux sous aspirine (5%), et association aspirine-dipyridamole (7 %), comparativement à un placebo (25 %) (222).

Le groupe de travail recommande donc l'utilisation d'aspirine d'aspirine (75 mg/j à 160 mg/j) chez les diabétiques de type 2 athéromateux pour prévenir la survenue des accidents vasculaires cérébraux et éviter leur récurrence (prévention primaire et secondaire) (Recommandation de grade B).

10. LES PRÉCAUTIONS LORS DE L'ANESTHÉSIE ET DE LA RÉALISATION D'EXAMENS RADIOLOGIQUES AVEC PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS

10.1. ANESTHÉSIE

a) L'anesthésie locale ne justifie aucune précaution particulière concernant les traitements par anti-diabétiques oraux (accord professionnel)

b) Les facteurs de risques de survenue d'accidents anesthésiques chez les diabétiques sont :

- l'existence d'une insuffisance coronarienne (risque d'infarctus périopératoire),
- l'existence d'une hypertension artérielle (risque d'instabilité hémodynamique per-opératoire)
- l'existence d'une dysautonomie (risque d'hypotension ou de troubles du rythme cardiaque non contrôlés)
- l'existence d'une insuffisance rénale chronique (susceptible de s'aggraver surtout en cas d'hypovolémie périopératoire)
- l'existence d'une gastroplogie (risque de stase gastrique et d'inhalation à l'induction anesthésique)
- l'existence d'un stiff-joint syndrome (risque d'intubation difficile)

c) Chirurgie mineure et actes non chirurgicaux à visée diagnostique ou thérapeutique (endoscopie et radiologie interventionnelles)

La catégorie d'actes visés peut être réalisée sous anesthésie locorégionale, péridurale ou générale.

- **Pour les patients sous metformine : le médicament sera arrêté 48 heures avant l'intervention. La metformine sera réintroduite après l'intervention chirurgicale en l'absence de complications, après reprise de l'alimentation.** Ces mesures sont destinées à prévenir la survenue d'une acidose lactique favorisée par une insuffisance rénale aiguë ou une hypoxie aiguë per ou post-opératoires. L'équilibre glycémique sera assuré en période opératoire et post opératoire si nécessaire par de l'insuline ordinaire. (accord professionnel).
- Pour les patients sous sulfamides hypoglycémiant, deux protocoles sont le plus souvent réalisés :
 - Poursuite du schéma thérapeutique habituel de sulfamides hypoglycémiant associée à une perfusion de serum glucosé pendant et après l'intervention avec surveillance glycémique rapprochée ;

- Arrêt de la prise de sulfamide hypoglycémiant et perfusion de serum physiologique durant et après l'intervention avec surveillance glycémique (penser au risque d'hypoglycémie lié au comprimé de la veille) (accord professionnel).

- Pour les patients sous inhibiteurs des alphaglucosidases : pas de prise du médicament le matin de l'intervention (accord professionnel).

d) Chirurgie modérée ou majeure

Le recours à l'insulinothérapie (insuline ordinaire) par voie intraveineuse en perfusion continue ou en bolus et à une substitution glucosée est souvent nécessaire, justifiant une hospitalisation au moins la veille de l'intervention. L'insulinothérapie sera poursuivie en post-opératoire. Une surveillance glycémique rapprochée per et post-opératoire sera mise en place (accord professionnel). Quelque soit le type d'anesthésie :

- **Pour les patients sous metformine : le médicament sera arrêté 48 heures avant l'intervention. La metformine sera réintroduite au minimum 48 heures après l'intervention chirurgicale en l'absence de complications, après la phase aiguë et la reprise de l'alimentation.** Le contrôle glycémique sera assuré en période opératoire et post opératoire si nécessaire par de l'insuline. Ces mesures sont destinées à prévenir la survenue d'une acidose lactique favorisée par une insuffisance rénale aiguë ou une hypoxie aiguë per ou post-opératoires (recommandation de grade B).
- Pour les patients sous sulfamides hypoglycémiantes : il convient d'arrêter les sulfamides hypoglycémiantes la veille de l'intervention. Leur réintroduction pourra être effectuée lors de la reprise alimentaire et peut nécessiter l'intervention d'un diabétologue du fait de difficultés d'équilibration du diabète (accord professionnel).
- Pour les patients sous inhibiteurs des alphaglucosidases : cette médication ne sera réintroduite qu'après retour d'un transit intestinal normal. Le recours à une autre classe d'anti-diabétiques oraux peut être nécessaire du fait d'un déséquilibre du diabète induit par l'intervention (accord professionnel).

Ces recommandations ont été établies à partir des données de la pharmacovigilance et des dossiers d'AMM (Agence du Médicament) et des recommandations de l'ALFEDIAM "Diabète et anesthésie" (223).

- Les recommandations concernant l'arrêt des anti-diabétiques oraux ne s'appliquent pas à la chirurgie d'urgence où le risque vital ou fonctionnel prime.
- Une attention particulière doit être portée à l'installation des malades (points d'appui, en particulier talonnier) au cours des interventions chirurgicales.
- Les anesthésies loco-régionales sont déconseillées en cas de neuropathie périphérique avérée (risque accru de neuropathie post-chirurgicale).

10.2. EXAMENS RADIOLOGIQUES AVEC PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS

Afin d'éviter la survenue chez le diabétique de type 2 d'une insuffisance rénale aiguë iatrogénique secondaire à l'administration de produits de contraste iodés, il convient de :

- **Limitier l'indication aux seules explorations où il n'y a pas d'alternative d'imagerie possible (accord professionnel)**
- **D'avoir vérifié l'absence d'insuffisance rénale (dosage de la créatininémie), de protéinurie preexistantes et de déshydratation facteurs de risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë (accord professionnel)**
- **D'utiliser des produits de contraste radiologiques iodés non ioniques, de faible osmolarité (Recommandation de grade B)**
- **D'hydrater correctement les malades avant l'examen (prise d'eau bicarbonatée, ou perfusion de sérum physiologique et/ou de bicarbonate à 14 %).**

Un contrôle de la créatininémie à la recherche d'une altération de la fonction rénale est recommandé 48 heures, après la réalisation de l'examen.

- Précautions particulières lors d'utilisation de metformine :

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë déclenchée, par les produits de contraste risque d'entraîner chez les patients traités par metformine une acidose lactique.

Plusieurs observations documentées de la littérature et des relevés de pharmacovigilance ont montré la réalité de cette succession d'événements indésirables.

En conséquence, le groupe de travail insiste **sur la nécessité d'un respect strict des recommandations contenues dans le résumé des caractéristiques des produits (RCP) de l'AMM de la metformine : arrêt du médicament 48 heures avant l'examen radiologique en cas d'administration de produits de contraste radiologiques iodés. La réintroduction de la metformine sera réalisée en cas de normalité de la fonction rénale (appréciée par la formule de Cockcroft), le 3ème jour suivant l'exploration radiologique (Recommandation de grade B).**

- Prévention des accidents hypoglycémiques chez les patients traités par sulfamides hypoglycémians et apparentés et insuline, liés au jeûne requis par l'administration de produits de contraste.

Certains patients présentent à la suite du jeûne requis pour la réalisation d'examens radiologiques et /ou de l'altération transitoire de la fonction rénale qui résulte de l'injection de produit de contraste, une hypoglycémie iatrogène. Celle-ci sera prévenue par l'arrêt temporaire le jour de l'examen, de la prise de sulfamides hypoglycémians et la surveillance renforcée de la glycémie (accord professionnel).

11. DIABÈTE DE TYPE 2 : INFECTIONS ET MALADIES INTERCURRENTES SÉVÈRES

- Le diabète de type 2 représente un facteur de gravité au cours des infections bactériennes sévères (pneumopathies communautaires, infections urinaires hautes, etc...), dont il faut tenir compte dans la prise en charge thérapeutique de ces pathologies.

- Infections et maladies intercurrentes sévères (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, etc...) exposent :

. le diabétique de type 2 : à un déséquilibre glycémique qui peut justifier le recours à une insulinothérapie transitoire (cf. Paragraphe 6. 2),

. les patients traités par la metformine : à un risque iatrogène d'acidose lactique . Dans ces situations, ce médicament doit donc être arrêté.

. les patients traités par sulfamides hypoglycémiants et molécules apparentées à un risque d'hypoglycémie iatrogène, du fait des irrégularités des apports alimentaires de glucides dans ce type de situation.

En règle générale, une hospitalisation s'impose le plus souvent, avec surveillance glycémique au doigt et recours éventuel à l'insulino-thérapie transitoire (accord professionnel).

12. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES HYPOGLYCEMIES IATROGENES

- Le traitement bien conduit et bien équilibré du diabète de type 2 ne doit pas être à l'origine d'hypoglycémies répétées et doit par ailleurs éviter la survenue d'hypoglycémies sévères (224).

- L'appréciation du risque hypoglycémique, l'adaptation posologique très progressive des hypoglycémiants, la connaissance des interactions médicamenteuses des sulfamides hypoglycémiants et l'éducation du patient, sont les éléments principaux pour la prévention des accidents hypoglycémiques au cours du diabète de type 2 (224).

- Le malade doit être informé du risque hypoglycémique. Il doit avoir sur lui un double de l'ordonnance à montrer à tout médecin prescrivant des nouveaux médicaments afin de s'assurer de leur compatibilité avec les sulfamides hypoglycémiants. Il convient de demander au malade de ne pas prendre son comprimé de sulfamide hypoglycémiant s'il supprime un repas, ou s'il a une activité physique importante, même si cette mesure est insuffisante en raison de la durée d'action prolongée des sulfamides hypoglycémiants. En cas d'activité physique importante inhabituelle, le malade doit avoir sur lui des glucides d'absorption rapide et faire précéder l'exercice de la prise de glucides lents (Tableau IX) (224).

TABLEAUX & ANNEXES

TABLEAU I

Critères diagnostiques du diabète

Les anciens critères diagnostiques

(critères actualisés de l'Organisation Mondiale de la Santé) (WHO, Technical Report 1980)

Etait considéré comme diabétique, un sujet présentant à deux reprises :

- une glycémie à jeun supérieure à 1,40 g/l (7,8 mmol/l)
- ou une glycémie deux heures après la prise orale (charge) de 75 g de glucose supérieure à 2 g/l (11 mmol/l).

Les nouveaux critères proposés par l'American Diabetic Association (ADA) (Diabetes Care 1997) et retenus par l'ANAES (Agence Nationale pour l'Accréditation et l'Evaluation en Santé 1998) et l'ALFEDIAM (Diabète & Métabolisme 1999).

- Est considéré comme **diabétique**, un sujet présentant à deux reprises :
 - Une glycémie à jeun (depuis au moins 8 heures de jeune) $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l)
 - ou - une glycémie 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose > 2 g/l (11mmol/l)
- Est considéré comme **normal**, un sujet ayant :
 - une glycémie à jeun $< 1,10$ g/l ($< 6,1$ mmol)
- Sont considérés comme ayant une **glycorégulation anormale** :
 - les sujets ayant une hyperglycémie modérée à jeun : glycémie à jeun $> 1,10$ g/l et $< 1,26$ g/l ($> 6,1$ mmol/l et < 7 mmol /l)
 - les sujets ayant une intolérance au glucose :
glycémie à jeun $< 1,26$ g/l (7 mmol/l) et
glycémie deux heures après prise de 75 g de glucose $\geq 1,40$ g/l (7,6 mmol/l)
et < 2 g/l (11,1 mmol/l)

TABLEAU II - ETUDES PROSPECTIVES RANDOMISEES D'INTERVENTION GLYCEMIQUE DANS LE DIABETE DE TYPE II

Intitulé de l'étude	Pays	Durée de suivi	Traitement	Nombre de patients	Type de patients (index de la masse corporelle)	HBA1C finale	Principaux résultats sur la microangiopathie	Principaux résultats sur la macroangiopathie
UKPDS 33 (sujets sans surpoids et avec surpoids modéré) (IMC < 28) (réf. 1)	Angleterre	10 années	Régime seul	896	27,5	7,90%		
			Sulfamide hypoglycémiant (SH)	619	27	6,70%	réduction de 25 % du risque de survenue comparativement au régime seul (SH = insuline)	
			chlorpropamide glibenclamide	615	27,4	7,20%		
			Insulinothérapie	1156	27	7,10%	réduction de 67 % du risque de doublement de la créatinine plasmatique (SH = insuline)	-
UKPDS 34 (sujets avec surpoids important) (IMC > 28) (réf. 2)	Angleterre	10 années	régime seul	411	31,8	8%		
			metformine	342	31,6	7,40%	réduction de 32 % du risque de survenue comparativement au régime seul	réduction de 39 % du risque de survenue d'infarctus du myocarde réduction de 30 % du risque de survenue des autres complications macrovasculaires
Etude de KUNAMOTO (OHKUBO) (sujets avec IMC faible) (réf. 84)	Japon	6 années	Insulino-thérapie conventionnelle (2 injections/jour)	55	(19,2 - 21,2)	9,40%	survenue d'une rétinopathie 32 % des patients aggravation d'une rétinopathie 44 % des patients survenue d'une néphropathie 28 % des patients 32 % des patients	Non analysé par l'étude
			Insulino-thérapie intensive	55	(19,3 - 21,7)	7,10%	survenue d'une rétinopathie 7,7 % des patients aggravation d'une rétinopathie 19,2 % des patients survenue d'une néphropathie 7,7 % des patients aggravation d'une néphropathie 11,5 % des patients	

Tableau III

Objectifs thérapeutiques dans le diabète de type 2

Prévention et traitement de la microangiopathie diabétique :

- Normalisation glycémique définie par une HbA1c < 6,5 % (pour une limite supérieure des sujets normaux < 5,5 %) (recommandation de grade A).
- Contrôle tensionnel strict : pression artérielle < 140 / 80 mm Hg (recommandation de grade B).
- Arrêt du tabac (recommandation de grade C).

Prévention et traitement de la macroangiopathie diabétique (prise en charge précoce et correction la plus parfaite possible des cofacteurs de la macroangiopathie).

- Pression artérielle : < 140 / 80 mmHg ; (Recommandation de grade A)
 - Cholestérol total : < 2 g / l (5,2 mmol/l) (Recommandations de grade B)
 - LDL-cholestérol : < 1g/l (2,5 mmol/l)
 - HDL-cholestérol : >= 0,45 g/l (1,2 mmol/l)
 - Triglycérides : < 1,5 g / l (1,7 mmol/l)
 - Exercice physique régulier
 - Arrêt du tabac
 - Objectifs glycémiques identiques : HbA1c < 6,5 %
 - Indice de masse corporelle (IMC = poids (kg) / Taille² (m))
Homme et Femme < 25 kg/m²
- Recommandations
de grade B

TABLEAU IV : SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

Principe actif	Produit	Dosage	Dose/ jour mini/maxi	Demi-Vie/(Heures)	Durée d'action (Heures)	Elimination		Métabolites hépatiques
						Urine	Bile	
Première génération								
Tolbutamide	Dolipol®	cp à 500 mg	500 mg - 2000 mg	(4 - 6)	(6 - 12)	(+)	(mineure)	inactifs
Carbutamide	Glucidoral®	cp à 500 mg	500 mg - 1000 mg	45	(50 - 70)	(+)	(-)	inactifs
Deuxième génération								
Glibenclamide (glyburide)	Daonil® Hemi-Daonil® Daonil faible® Miglucan® Euglucan®	cp à 5 mg cp à 2,5 mg cp à 1,25 mg cp à 2,5 mg cp à 5 mg	1,25 - 15 mg	(5 - 10)	> 24 heures	(+)	(+)	modérément actifs
Gliclazide	Diamicron®	cp à 80 mg	80 mg - 240 mg	(8 - 20)	> 24 heures	(+)	(mineure)	inactifs
Glibornuride	Glutril®	cp à 25 mg sécables	12,5 - 75		8 (probablement > 40 h)	(+)	(-)	?
Glimepiride	Amarel®	cp à 1 mg cp à 2 mg cp à 3 mg cp à 4mg	1 mg - 6 mg	(5 - 8)	(probablement > 40 h)	(+)	(+)	modérément actifs (M1)
Glipizide	Glibenese® Minidiab® Ozidia®	cp à 5 mg sécables cp à 5 mg sécables cp osmotiques non sécables à 5 mg et 10 mg	2,5 - 15 mg 2,5 - 15 mg 5 - 20 mg	(2,5 - 4) (2,5 - 4) ?	(12 - 24) (12 - 24) (probablement > 40 h)	(+) (+) (+)	(-) (-) (-)	inactifs inactifs inactifs

TABLEAU V

Interactions médicamenteuses avec les sulfamides hypoglycémiants : potentialisation et risque de survenue d'hypoglycémies

Produit	Effet de l'association	Recommandations	Conduite à tenir
Miconazole (v o i e générale, gel buccal)	Augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.	Association contre-indiquée	
P h é n y l - butazone (v o i e générale)	Augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfamides (déplacement de leurs liaisons aux protéines plasmatiques et/ou diminution de leur élimination).	Associations déconseillées	Utiliser de préférence un autre anti-inflammatoire moins interactif, sinon prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance ; adapter s'il y a lieu la posologie pendant le traitement par l'anti-inflammatoire et après son arrêt.
Alcool	Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition de réactions de compensation), pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique.	Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.	Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
B ê t a - bloquants	Tous les bêta-bloquants masquent certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. La plupart des bêta-bloquants non cardio-sélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie.	Associations nécessitant des précautions d'emploi	Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.
Fluconazole	Augmentation du temps de demi-vie du sulfamide avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques.	Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide pendant le traitement par le fluconazole.	Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide pendant le traitement par le luconazole.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par les sulfamides hypoglycémiants. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle. Une hypothèse avancée serait une amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline.	Renforcer l'autosurveillance glycémique.	Renforcer l'autosurveillance glycémique.
--	--	--	--

TABLEAU VI
Interactions médicamenteuses avec les sulfamides hypoglycémiants : antagonistes et diminution de l'efficacité

Produit	Effet de l'association	Recommandations	Conduite à tenir
Danazol	Effet diabétogène du Danazol	Association déconseillée	Si l'association ne peut être évitée, prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le Danazol et après son arrêt.
C h l o r - promazine (neuroleptiques)	A fortes posologies (> 100 mg par jour de chlorpromazine), élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline)	Précautions d'emploi	Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le neuroleptique et après son arrêt
Glucocorticoïdes (voie générale et locale: intra-articulaire, cutanée et lavement rectal) et tétracosactide.	Elévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes).	Précautions d'emploi	Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.

Progestatifs	Effet diabétogène des progestatifs macrodosés.	Précautions d'emploi	Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les progestatifs et après son arrêt.
Ritodrine, Salbutamol, Terbutaline (voie intra-veineuse)	Elévation de la glycémie par les bêta-2-stimulants.	Précautions d'emploi	Renforcer l'auto surveillance glycémique. Passer éventuellement à l'insuline.

TABLEAU VII a - Etudes prospectives randomisées des sulfamides hypoglycémiants dans le diabète de type 2

Auteur	Nombre de sujets	Poids initial	Type d'étude	Traitement	Effet du traitement			Evolution pondérale sous traitement		Efficacité
					Durée	Glycémie à jeun *	Hb glyquée *			
UKPDS 1995 (réf. 98)	664	373 non obèses 291 obèses	prospective randomisée	régime seul	3 ans	non obèses + 14 % obèses + 20 %	non obèses + 6 % obèses + 14 %	non obèses + 1,5 kg obèses identique		
	446	259 non obèses 187 obèses		régime + chlorpropamide 500 mg	"	non obèses - 20 % obèses - 14 %	non obèses - 10 % obèses - 8 %	non obèses + 3,5 kg obèses + 4 kg	(+)	régime + chlorpropamide > régime seul chez le non obèse et l'obèse
	472	260 non obèses 212 obèses		régime + glibenclamide 20 mg	"	non obèses - 12 % obèses identique	non obèses - 20 % obèses identique	non obèses + 4 kg obèses + 5 kg	(+)	régime + glibenclamide > régime seul chez le non obèse
Rosenstock 1996 (réf. 99)	79	85 kg	prospective randomisée	placebo	14 semaines	identique	+ 20%	-		
	88	82,9 kg	double aveugle	glimepiride retard 8 mg	"	} - 20 %	- 6 %	-	(+) glimepiride > placebo	
	81	86,3 kg	"	glimepiride retard 4 mg	"					
	81		"	glimepiride retard 16 mg	"					
	89	82 kg	"	glimepiride retard 4 mg X 2	"					
Simonson 1997 (réf. 100)	69	29,7 (BMI)	prospective randomisée	placebo	16 semaines	identique	identique			
	68	29 (BMI)	double aveugle	glipizide retard 5 mg	"	- 17 %	- 10 %	-	(+) glipizide retard > placebo	
	69	29,5 (BMI)	"	glipizide retard 20 mg	"	- 25 %	- 10 %	-		

TABLEAU VII b - Etudes prospectives randomisées des sulfamides hypoglycémiants dans le diabète de type 2

Auteur	Nombre de sujets	Poids initial	Type d'étude	Traitement	Effet du traitement			Evolution pondérale sous traitement		Efficacité
					Durée	Glycémie à jeun *	Hb glyquée *			
Tsumura 1995 (réf. 101)	230 (déjà traités)		prospective randomisée	gliclazide 40-160 mg/j	6 mois	- 5 %	- 5%	-		gliclazide = glimepiride
	230 (déjà traités)		double aveugle	glimepiride 1-6 mg/j	6 mois	-5 %	- 5 %	-		
Draeger 1996 (réf. 102)	524 (déjà traités)	26,5 kg/m ²	prospective randomisée	glimepiride 1-8 mg/j	1 an	+ 9 %	+ 5 %	-		glibenclamide = glimepiride
	525 (déjà traités)	26,5 kg/m ²	double aveugle	glibenclamide 2,5 mg-20 mg/j	1 an	+ 5 %	+ 4 %	-		
Dills 1996 (réf.103)	289	-	prospective randomisée	glimepiride 1-12 mg/j	1 an	- 25 %	- 4 %	-		glibenclamide = glimepiride
	289	-	double aveugle	glibenclamide 2,5-15 mg	1 an	- 25 %	- 4 %	-		

* = évolution par rapport à la valeur de base

TABLEAU VIII

Sulfamides hypoglycemiants et molécules apparentes (SH) :

Facteurs de risque de survenue d'accidents hypoglycémiques

- Sujet âgé (> 65 ans),
- Insuffisance rénale, (DFG < 60 ml/l à la formule de Cockcroft) (annexe 1)
- Insuffisance ou irrégularité des prises alimentaires de glucides, jeûne, malnutrition,
- Exercice physique inhabituel
- Anomalies modestes ou modérées du métabolisme glucidique,
- Non respect de la majoration progressive des posologies,
- Prise concomitante de médicaments potentialisant l'action des SH (Tableau V),
- Prise concomitante d'alcool,
- Sulfamides à durée d'action longue et forme galénique retard,
- Insuffisance hépato-cellulaire.

TABLEAU IX

Conduite à tenir en cas d'hypoglycémie chez un diabétique de type 2

Pour un resucrage effet hyperglycémiant rapide (forme liquide)	Pour une prévention de l'hypoglycémie effet hyperglycémiant lent (forme solide : lipides ou fibres)
- 3 morceaux de sucre	- 30 g de pain + 1 fromage
- 1 petite bouteille de jus de fruit (= 12,5 cl)	- 30 g de pain ou 2 biscottes + 1 beurre ou 1 margarine
1/2 verre de soda (= 100 ml)	- 1 fruit moyen
2 cuillerées à café rases de confiture ou miel	- 1 madeleine
	- 3 à 4 sablés ou petits beurre
	- 1/2 croissant
	- 4 carrés de chocolat
	- 1 Mars (ou équivalent)
	- 1 barre de céréales (type Jump)
	- 2 fruits secs (pruneaux, figues sèches...)

Il s'agit de recommandations valables chez les **adultes**.

Pour les enfants, on conseille habituellement 1 sucre pour 20 kg de poids.

- Le médecin doit systématiquement rechercher la présence de "petites hypoglycémies" (fringales, accès de fatigue atypique), qui devraient conduire à vérifier la glycémie de fin d'après-midi (15h-19h). Une glycémie inférieure à 1,20 g/l (6,6 mmol/l) en fin d'après-midi doit amener à réduire la posologie des sulfamides hypoglycémiantes et à rechercher une interaction médicamenteuse potentialisatrice (Recommandations de l'ALFEDIAM : L'hypoglycémie du patient diabétique : Diabète et Métabolisme, 1997).

Cas particuliers

- En cas de resucrage oral au cours d'une hypoglycémie chez un patient traité par sulfamides hypoglycémiantes et inhibiteurs des alpha-glucosidases, il est recommandé d'administrer du glucose et non du saccharose, dont l'absorption est retardée par l'acarbose et le miglitol (Recommandations de l'ALFEDIAM : L'hypoglycémie du patient diabétique : Diabète et Métabolisme, 1997).

- Le coma hypoglycémique provoqué par les sulfamides hypoglycémiants doit être traité par injections intra-veineuses de 2 à 3 ampoules de Glucosé hypertonique à 30 %, suivies de la pose d'une perfusion de glucosé à 5 ou à 10 % prolongée pendant au moins 24 heures, au débit adapté en fonction des contrôles de la glycémie capillaire réalisés de façon rapprochée au début puis toutes les heures, puis de façon plus espacée. Le recours au Glucagon® est déconseillé en raison de son effet insulino-sécréteur risquant d'aggraver l'hypoglycémie déjà provoquée par l'hypersécrétion d'insuline (Recommandations de l'ALFEDIAM : L'hypoglycémie du patient diabétique : Diabète et Métabolisme, 1997).

L'administration de glucosé doit parfois être prolongée plusieurs jours, notamment en cas d'insuffisance rénale qui augmente la 1/2 vie des sulfamides hypoglycémiants, lors de molécules à demi-vie longue ou de forme galénique retard.

TABLEAU X - Metformine dans le diabète de type 2 - Etudes contrôlées contre placebo en traitement de première intention

Auteur	Nombre de sujets	BMI	Traitement (posologie)	Effets du traitement			Poids	Efficacité
				Durée	Glycémie à jeun	Hb glyquée (% par rapport à la valeur initiale)		
Dornan 1991 (réf. 111)	30	30	placebo	8 mois	+20 %	(+13 %)	Identique	(+) metformine > placebo
	30	30	metformine (0,5-3g/j)		-24 %	(-12 %)	Identique	
Goodman 1993 (réf. 112)	105	29,8	placebo	6 mois	+25 %	+ 5 %	Identique	(+) metformine > placebo
	112	29,2	metformine (0,8-2,5 g/j)		-22 %	- 17 %	Identique	
Nagi 1993 (réf. 113)	27	27,6	cross-over (0,8-2,5 g/j)	3 mois + 3 mois	placebo identique metformine -26 %	identique - 14 %	Identique Identique	(+) metformine > placebo
De Fronzo 1995 (réf. 114)	146	29,2	placebo	7 mois	identique	identique	Identique	(+) metformine > placebo
	143		metformine (0,8-2,5 g)		-20 %	- 16 %	Identique	
Grant 1996 (réf.115)	23	BMI > 25	placebo	6 mois	+ 1mmol/l	augmentation significative	Identique	(+) metformine > placebo
	25	BMI > 25	metformine (1,5 g)		- 0,5 mmol/l	diminution significative	Identique	
	27	BMI > 25	metformine (3 g)		- 3,6mmol/l	diminution significative	Identique	

TABLEAU XI - Etudes contrôlées de la metformine lors d'efficacité partielle des sulfamides hypoglycémiantes (SH) dans le diabète de type 2

Auteur	Nombre de sujets	BMI	Traitement	Effet du traitement			Poids	Efficacité
				Durée	Glycémie à jeun	Hb glyquée		
Gregorio 1990 (réf.117)	20	27,9	metformine 1g + SH	5 semaines	- 31 %	- 7 %	Identique	metformine + SH > SH
	10	27	SH		Identique	Identique	Identique	
Marena 1994 (réf.118)	10	22,3	metformine 1g + glibenclamide 15mg en cross-over avec placebo + glibenclamide 15mg	12 semaines	- 46 %	- 8,4 %	Identique	metformine + glibenclamide > glibenclamide
De Fronzo 1995 (réf.114)	209	29,1	gibenclamide 20mg	29 semaines	Identique	Identique	Identique	
	210	29,1	metformine 2,5g		Identique	Identique	- 3,8Kg	metformine + Gibenclamide
	213	29	Gibenclamide 20mg + metformine 2,5g		- 25 %	- 20 %	+ 0,4 kg	> gibenclamide seul ou metformine seul

TABLEAU XII

Metformine : Situations à risque de survenue d'acidose lactique contre-indiquant sa prescription

- Insuffisance rénale, (DFG* < 60 ml/min à la formule de Cockcroft)
- Cardiopathie ischémique évolutive,
- Insuffisance cardiaque évolutive,
- Artériopathie périphérique sévère évolutive,
- Insuffisance respiratoire,
- Insuffisance hépato-cellulaire,
- Infections sévères,
- Administration de produits de contraste radiologiques iodés,
- Anesthésie loco-régionale, péridurale et générale,
- Alcoolisme aigu et chronique,
- Age (>80 ans),
- Prise concomitante de cimétidine (diminue la sécrétion tubulaire de metformine)

*DFG : débit de filtration glomérulaire

TABLEAU XIII a - Etudes contrôlées des inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales dans le diabète de type 2

Auteur	Année	Nombre de sujets	Traitement	Durée	HbA _{1C}			Glycémie à jeun (mmol/l)			Glycémie post prandiale (1h)		
					Valeur initiale	Valeur finale	Effet du traitement	Valeur initiale	Valeur finale	Effet du traitement	Valeur initiale	Valeur finale	Effet du traitement
Hanefeld (réf.127)	1991	47 obèses	placebo	6 mois	9,4 %	9,32 %		10 mmol/l	9,8 mmol/l		10,4 mmol/l	14 mmol/l	
		47 obèses	acarbose 100 mg x 3		9,3 %	8,65 %	+	9,7 mmol/l	8,2 mmol/l	+	13,8 mmo/l	11 mmo/l	+
Gotto (réf.130)	1992	86	placebo	2 mois	7,8 %	7,7 %		1,58 g/l	1,56 g/l		14 mmol/l	13 mmol/l	
		75	acarbose 100 mg x 3		7,5 %	7 %	+	1,55 g/l	1,5 g/l		14 mmol/l	12 mmol/l	+
Hotta (réf.129)	1992	18	placebo	6 mois	10,4 %	10,3 %		8,8 mmol/l	8,7 mmol/l		14,4 mmol/l	14,2 mmol/l	+
		19	acarbose 100 mg x 3		11,1 %	9,7 %	+	8,9 mmol/l	8,2 mmol/l	+	14 mmol/l	11,3 mmol/l	+
Conif (réf.131)	1994	98 obèses	placebo	9 mois	8,9 %	9,59 %		11,4 mmol/l	12 mmol/l		16,4 mmol/l	17,5 mmol/l	
		91 obèses	acarbose 100 mg x 3		9,7 %	9 %	+	11,6 mmol/l	11,3 mmol/l		16,9 mmol/l	15,2 mmol/l	
Chiasson (réf.132)	1994	39	placebo	1 an	6,7 %	6,7 %		10,3 mmol/l	11,6 mmol/l		diminution de l'aire sous la courbe acarbose versus placebo		+
		35	acarbose 100 mg x 3		6,7 %	5,8 %	+	10,7 mmol/l	10 mmol/l	+			+
Braun (réf.133)	1996	44	placebo	6 mois	9,9 %	8,8 %		10 mmol/l	8,9 mmol/l	+	12 mmol/l	10,6 mmol/l	
		42	acarbose 100 mg x 3		10 %	7,5 %	+	9,9 mmol/l	7,5 mmol/l	++	12,2 mmol/l	9 mmol/l	+
Hoffman (réf.134)	1996	32	placebo	6 mois	9,9 %	8,8 %		10 mmol/l	8,9 mmol/l	+	12 mmol/l	10,6 mmol/l	
		32	acarbose 100 mg x 3		10 %	7,5 %	+	9,9 mmol/l	7,5 mmol/l	++	12,2 mmol/l	9 mmol/l	+
Fölsch (réf.139)	1990	48	acarbose 100 mg x 3	6 mois	10,7 %	7,5	+	8,9 mmol/l	7,2 mmol/l	+	10,7 mmol/l	8,4 mmol/l	+
		47	glibenclamide (3,5 - 10,5 mg)		10,8 %	7,6 %	+	9,2 mmol/l	7,5 mmol/l	+	10,9 mmol/l	9 mmol/l	acarbose = glibenclamide

TABLEAU XIII b - Etudes contrôlées des inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales dans le diabète de type 2

Auteur	Année	Nombre de sujets	Traitement	Durée	HbA _{1c}			Glycémie à jeun (mmol/l)			Glycémie post prandiale (1h)		
					Valeur initiale	Valeur finale	Effet du traitement	Valeur initiale	Valeur finale	Effet du traitement	Valeur initiale	Valeur finale	Effet du traitement
Hoffman (réf.134)	1996	48	acarbose 100 mg x 3	6 mois	10,7 %	7,5 %	+	8,8 mmol/l	7,15 mmol/l	+	10,4 mmol/l	8,2 mmol/l	acarbose = glibenclamide
		32	glibenclamide (3,5-10,5 mg)		10,8 %	7,6 %	+	9 mmol/l	7,4 mmol/l	+	10,7 mmol/l	8,8 mmol/l	
Johnston (réf.135)	1998	228	régime +/- SH + miglitol 100 mg /j	6 mois	8,6 %	8,41 %	+	10,3 mmol/l	10,5 mmol/l	+	12,9 mmol/l	12,2mmo l/l	+
		117	régime +/-SH +placebo		8,62 %	9,15 %		10,7 mmol/l	11,8 mmol/l		13,6 mmol/l	13,8 mmol/l	
Johnston (réf.135bis)	1998	254	régime +/- SH + miglitol (50- 250 mg)	6 mois	8,7 %	8 %	+	11 mmol/l	10,9 mmol/l	+		- 1,4 mmol/l	+
		131	régime +/- SH + placebo		8,53	8,85		11,1 mmol/l	11,7 mmol/l			+ 0,53 mmol/l	
Pagano (réf.140)	1995	49	miglitol 100 mg	6 mois	8,2 %	7,4 %	+	9,6 mmol/l	8,7 mmol/l	+	13 mmol/l	10,9 mmol/l	miglitol = glibenclamide
		47	glibenclamide 5 mg		7,8 %	6,8 %	+	9,1 mmol/l	8 mmol/l	+	13,2 mmol/l	11,2 mmol/l	
Segal (réf.141)	1997	40	miglitol 100 mg		7,95 %	7,5 %	+	9,2 mmol/l	8,8 mmol/l	+	12,6 mmol/l	11 mmol/l	miglitol = glibenclamide
		37	glibenclamide (3,5 mg-7 mg)		7,9 %	7,4 %	+	9,5 mmol/l	8,8 mmol/l	+	13 mmol/l	12 mmol/l	> placebo
		42	placebo		8,25 %	8,4 %		9,46 mmol/l	10 mmol/l		13,3 mmol/l	14,3 mmol/l	

Patient diabétique de type 2 “à risque” de développer une néphropathie

- Sujet ayant des antécédents familiaux de diabète et de néphropathie
- Sujet hypertendu > 140/90 mmHg
- Sujet ayant déjà eu une manifestation clinique cardiovasculaire :
accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, artériopathie des
membres inférieurs
- Sujet fumeur
- Sujet de sexe masculin
- Déséquilibre glycémique

- AU STADE PROTÉINURIQUE (= MACROALBUMINURIE)

AGENCE FRANCAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ

ANNEXE 1

PRINCIPES DIETETIQUES DANS LE DIABETE DE TYPE 2

La plupart des diabétiques de type 2 sont ou ont été en surcharge pondérale. D'autre part, il est bien démontré que la perte de poids et les régimes de restriction calorique entraînent en général une amélioration des glycémies à court terme chez les diabétiques pléthoriques. Cette amélioration est la conséquence de deux effets : une diminution de la production hépatique du glucose et une augmentation de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline. A cet égard, il est intéressant de noter qu'une perte de poids chez un diabétique de type 2 pléthorique mal équilibré entraîne une amélioration de l'utilisation non oxydative du glucose, supérieure à celle que l'on observe lors d'une "relance pancréatique" par une insulinothérapie transitoire. Ceci indique clairement que le diabétique de type 2 pléthorique et mal équilibré doit, en première intention bénéficier d'un régime hypocalorique et d'une cure d'amaigrissement. A partir de ces constatations, plusieurs stratégies diététiques ont été, ou sont avancées : régimes traditionnels, régimes à très basse teneur calorique, régimes sélectivement restrictifs en glucides ou en lipides. Néanmoins, la plupart des solutions proposées sont souvent décevantes à long terme. Le débat est également ouvert en matière de poids optimal à atteindre au terme d'une cure d'amaigrissement car il a été démontré qu'une perte de poids modeste (-4 kg en quelques jours) entraîne une réduction notable de la glycémie. Il convient toutefois de souligner que ces résultats sont obtenus sur le court terme (une dizaine de jours) avec des régimes à très basse teneur calorique (400 kcalories/jour). En prolongeant ces régimes au-delà du 10ème jour, on peut obtenir une perte de poids supplémentaire de 5 à 6 kg, mais plus lente sur une période d'un mois. Le gain ultérieur sur la glycémie reste par contre faible. Ces résultats suggèrent que les régimes hypocaloriques, par eux-mêmes, ont un effet hypoglycémiant en dehors de toute perte pondérale. En faisant une synthèse de toutes les études réalisées sur ce thème, il semble qu'au moins à court terme, 40 % de l'effet hypoglycémiant des régimes hypocaloriques soient attribuables à la restriction calorique proprement dite, les 60 % restant étant dus à la perte de poids. Par contre, le résultat final après plusieurs mois de régime est surtout conditionné par le gradient de la perte pondérale quelque soit le régime utilisé pour parvenir à cette perte de poids. Ainsi avec des régimes à très basse teneur calorique qui entraînent une perte de poids rapide, on observe d'importantes diminutions de la glycémie dans les premiers jours ou les premières semaines, avec remontée ultérieure dès que la perte de poids se stabilise ou s'arrête. Par contre, les régimes à restriction calorique modérée s'accompagnent d'une baisse glycémique progressive, mais soutenue. C'est ce type de régime que recommande le groupe de travail aux diabétiques de type 2 en surcharge pondérale. L'objectif est d'obtenir une vitesse de perte pondérale comprise entre 2 et 4 kg par mois. Ces pertes de poids modérées sauvegardent la masse maigre, évitent la fatigue en cours de cure d'amaigrissement et permettent, à condition que le sujet soit suffisamment motivé, d'atteindre ou à défaut, de se rapprocher du poids "raisonnable", c'est-à-dire du niveau pondéral à partir duquel s'améliorent ou disparaissent les symptômes cliniques ou biologiques de l'insulinorésistance : hypertension artérielle, hypertriglycéridémie, hypoHDLémie...

Néanmoins, les mesures diététiques du diabète de type 2 ne se résument à la simple prescription d'un régime hypocalorique. La première raison tient au fait qu'un pourcentage non négligeable (20 à 30 %) de diabétiques de type 2 ne sont pas en surcharge pondérale. La deuxième raison est liée au fait que l'apport alimentaire qu'il soit ou non restrictif en calories, doit respecter un certain équilibre entre macronutriments : glucides, protides, lipides.

Dans les pays développés, les apports conseillés en protéines coïncident en général avec ceux de l'alimentation spontanée qui fournit un pourcentage stable de calories protidiques, voisin de 15 % de la ration énergétique totale. Ainsi, équilibrer l'apport nutritionnel revient, le plus souvent, à modifier les pourcentages de glucides et de lipides sur les 85 % de calories restantes. Dans un deuxième temps, il convient de choisir les apports optimaux entre hydrates de carbone à faible et fort pouvoir hyperglycémiant, et entre acides gras saturés, polyinsaturés et monoinsaturés. La marge de manoeuvre du prescripteur, en apparence relativement large, est cependant soumise à un certain nombre de contraintes métaboliques et gustatives, sinon gastronomiques. Pour des raisons métaboliques, c'est-à-dire pour couvrir les besoins énergétiques du système nerveux et des tissus gluco-dépendants, il est nécessaire de fournir un minimum de 140 g de glucides par jour. Si par ailleurs, on veut éviter de trop stimuler la néoglucogénèse à partir des protides, c'est-à-dire la production hépatique du glucose qui est déjà exagérée dans le diabète de type 2, il est préférable de maintenir un apport en glucides au-dessus de 40 % des calories totales. Cette valeur "plancher" fait l'objet d'un consensus. Par contre, la valeur "plafond" est toujours l'objet de discussion. Les régimes à très haute teneur glucidique (plus de 55 % de l'apport énergétique total) sont capables d'améliorer l'équilibre glycémique des diabétiques de type 2, mais ils sont malheureusement dépourvus de toute qualité gustative et rejetés au bout de quelques jours. L'augmentation des glucides au-delà de 55 % de l'apport énergétique quotidien entraîne une réduction des apports lipidiques à moins de 30 % des calories totales. Cette réduction trop drastique des graisses risque de réduire le repas à un simple "acte physiologique" car la palatabilité de l'alimentation est en grande partie liée à l'apport lipidique.

Ainsi, il apparaît que pour concilier les contraintes métaboliques et gustatives, il convient de respecter une balance glucides/lipides avec un apport glucidique "clampé" entre deux limites : 40 % pour la valeur plancher et 55 % pour la valeur plafond. Choisir la première option revient à porter le pourcentage des lipides à 45 % de l'apport calorique total ; choisir la deuxième consiste à réduire les calories lipidiques à 30 % . Entre ces deux choix extrêmes, le prescripteur dispose d'options intermédiaires qui permettent d'individualiser la prescription médicale. Avant d'envisager ce problème, il convient de souligner que les glucides sont plus satiétogènes et moins lipogènes que les lipides, ce qui est potentiellement intéressant pour les diabétiques en surcharge pondérale. De plus, les lipides alimentaires, en particulier ceux qui sont constitués par des acides gras saturés, sont connus pour leur pouvoir athérogène. Tous ces arguments semblent donc plaider pour des régimes à 55 % de calories glucidiques et 30 % de calories lipidiques.

Au cours de ces dernières années, il est apparu que d'autres arguments devaient être pris en compte et qu'un enrichissement excessif du régime en glucides pouvait avoir des effets délétères. Depuis plusieurs années, il est reconnu que les états d'insulinorésistance qui accompagnent les obésités dites viscérales et qui conduisent ultérieurement au diabète de type 2 sont caractérisés par une hypertriglycémie, par une diminution du HDL cholestérol et par l'apparition en quantité prépondérante d'une classe particulière de LDL, les petites LDL denses. Ces LDL dont la taille (diamètre $\approx 255 \text{ \AA}$) est plus petite que celles des LDL qui sont normalement présentes chez la majorité des individus (diamètre des LDL $> 255 \text{ \AA}$), sont considérées comme athérogènes.

Chez les diabétiques de type 2, plusieurs auteurs ont montré que les régimes à faible teneur glucidique (35 à 40 % des calories) et enrichis en graisses monoinsaturées (25 à 32 % des calories) entraînent des résultats meilleurs que les régimes à haute teneur glucidique (55 à 65 % des calories) en matière d'équilibre glycémique (glycémies post prandiales plus basses) et de lipides plasmatiques (diminution des triglycérides, et augmentation du HDL cholestérol). Ainsi, il apparaît que le prescripteur a le choix entre deux positions. La première, classique, consiste à conseiller un régime riche en hydrates de carbone (55 % des calories

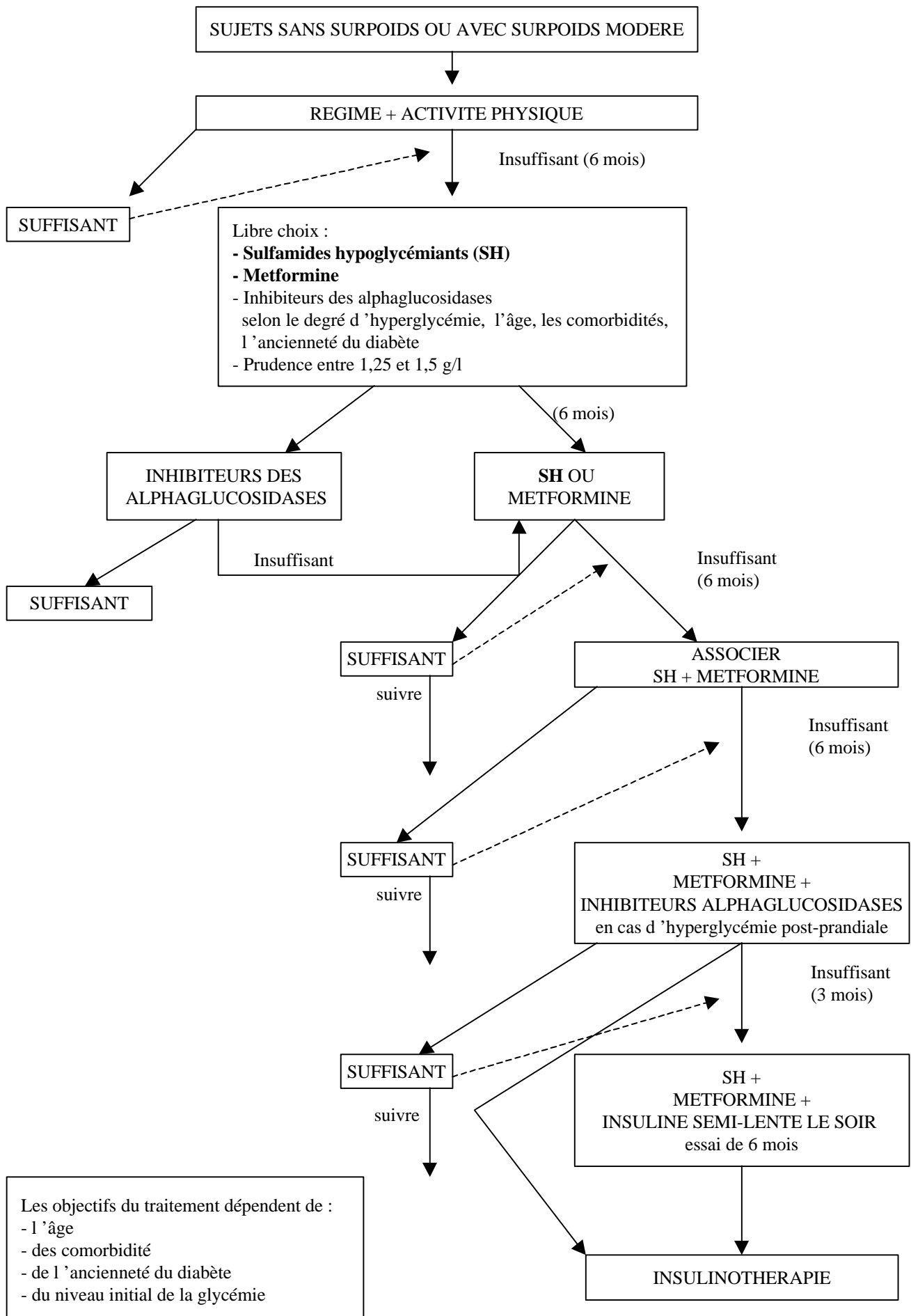
totales), pauvre en lipides (30 % des calories totales) avec un rapport monoinsaturés (MS) : polyinsaturés (PS, saturés S) égal à 1 : 1 : 1. Dans ce cas, les graisses monoinsaturées correspondent à 10 % des calories totales, la somme des calories des hydrates de carbone et des graisses monoinsaturées représentant 65 % de la ration énergétique quotidienne. Sans rien changer à cette somme, une deuxième attitude peut être proposée, qui consiste à réduire les calories glucidiques à 40 % et à porter le pourcentage des graisses monoinsaturées à 25 %, le rapport MS : PS : S devenant égal à 2.5 : 1 : 1. Entre ces deux positions extrêmes, toute une série de positions intermédiaires sont possibles, la plus fréquente étant : 45 % de glucides, 20 % de monoinsaturés, avec un rapport MS : PS : S = 2 : 1 : 1. Le choix entre les deux positions est conditionné par plusieurs facteurs : le poids, le taux plasmatique des triglycérides, le taux du HDL cholestérol et l'activité physique.

Chez les diabétiques ayant une obésité de type androïde, une hypertriglycémie et un HDL cholestérol abaissé, il est préférable de choisir un régime bas en glucides et haut en monoinsaturés. Par contre, chez les patients en poids normal ou ayant une obésité de type gynoïde sans dyslipidémie, les régimes hauts en glucides et bas en monoinsaturés sont plus adaptés. En d'autres termes, il n'existe pas de balance glucides/monoinsaturés "passe partout", ce qui permet d'insister à nouveau sur la nécessaire personnalisation du régime du diabétique.

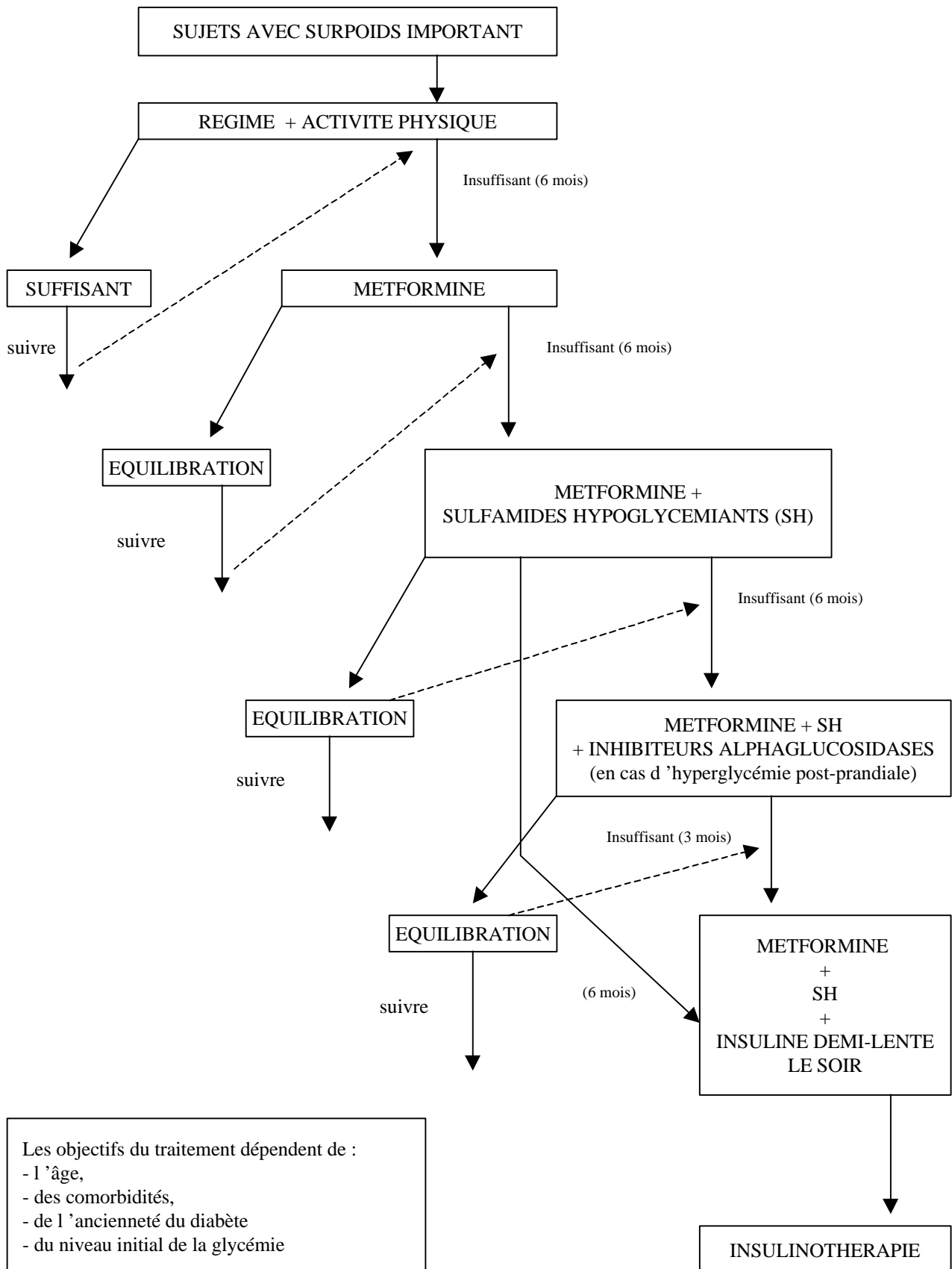
Les glucides alimentaires diffèrent par leur pouvoir hyperglycémiant. Chez le diabétique, on recommande de privilégier la consommation d'aliments amyliques à faible pouvoir hyperglycémiant (sucres d'absorption lente : pâtes alimentaires, riz, légumes secs).

La méthode la moins controversée pour quantifier le pouvoir hyperglycémiant des aliments reste l'index glycémique des aliments, défini par Jenkins dans les années 80. L'usage de telles tables d'index glycémique est difficile en pratique courante et il risque de compliquer le message diététique. Il semble donc préférable de se limiter à des recommandations qualitatives sur le pouvoir hyperglycémiant des aliments glucidiques.

**ARBRE DE DECISION POUR OBTENIR LA NORMALISATION GLYCEMIQUE
au cours du diabète de type 2 chez les sujets sans surpoids ou surpoids modéré (IMC <28kg/m²)**



**ARBRE DE DECISION POUR OBTENIR LA NORMALISATION GLYCEMIQUE
au cours du diabète de type 2 chez les sujets avec surpoids important (IMC>28kg/m²)**



ANNEXE 3

Appréciation de la valeur du débit de filtration glomérulaire selon la formule de Cockcroft et Gault

Les formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire à partir de la créatinine sérique sont simples et rapides. Leur utilisation doit être recommandée. La formule de Cockcroft et Gault est la plus utilisée .

Chez l'homme, la formule est la suivante :

- Pour une créatininémie exprimée en $\mu\text{mol/l}$

$$\text{DFG (ml/min)} = \frac{[140 - \text{âge (année)}] \times \text{poids (kg)}}{\text{Créatininémie (}\mu\text{mol/l)} \times 0,81}$$

- Pour une créatinémie exprimée en mg/l :

$$\text{DFG* (ml/min)} = \frac{[140 - \text{âge (année)}] \times \text{poids (kg)}}{\text{Créatininémie (mg/l)} \times 7,2}$$

* DFG : débit de filtration glomérulaire

Chez la femme :

retirer 10 % à 15 % de la valeur obtenue ou utiliser 0,85 à la place de 0,81 dans la formule en micro-mole.

Source : Cockcroft D, Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976 ; 16 : 31-41.

ANNEXE 4

Test de dépendance à la nicotine (d'après Fagerström)

Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?	- moins de 5 mn	3
	- 6 à 30 mn	2
	- 31 à 60 mn	1
	- après 60 mn	0
Trouvez-vous difficile de ne pas fumer dans les endroits interdits ?	- oui	1
	- non	0
Quelle cigarette trouvez-vous la plus indispensable ?	- la première	1
	- une autre	0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?	- 10 ou moins	0
	- 11 à 20	1
	- 21 à 30	2
	- 31 ou plus	3
Fumez-vous de façon plus rapprochée dans la première heure après le réveil que pendant le reste de la journée ?	- oui	1
	- non	0
Fumez-vous même si une maladie vous oblige à rester au lit ?	- oui	1
	- non	0
TOTAL		

Quelle est la marque de vos cigarettes ?

Quel en est le taux de nicotine ?

Interprétation

- 0 à 2 points : pas de dépendance - de 3 à 4 points : dépendance faible
- 5/6 points : dépendance moyenne - 7/8 points : dépendance forte
- 9 à 10 points : dépendance très forte

Source : Heatherton T, Fagerström KO. The Fagerström test for nicotine dependence : a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. Brit J Addiction, 1991 ; 86 : 1119-1127

PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES

Intérêt de l'autocontrôle glycémique pour l'observance, la qualité du contrôle glycémique et la réduction du risque d'hypoglycémies iatrogènes

Etudes prospectives contrôlées de prévention cardiovasculaire primaire et secondaire par les statines et les fibrates

Etudes contrôlées destinées à préciser les associations thérapeutiques optimales chez les patients incomplètement contrôlés par les antidiabétiques oraux en monothérapie.

Etudes contrôlées des Inhibiteurs des Enzymes de Conversion et des antagonistes de l'angiotensine II versus les autres molécules anti-hypertensives pour prévenir le passage de la microalbuminurie à la macroalbuminurie et l'aggravation de l'insuffisance rénale chez les patients protéinuriques.

BIBLIOGRAPHIE

1. UKPDS Group.
Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).
Lancet 1998 ; 352 : 837-853
2. UKPDS Group.
Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).
Lancet 1998 ; 352 : 854-865
3. O'Rahilly.
Non-insulin dependant diabetes mellitus : the gathering storm.
BMJ 1997 ; 314 : 955-959
4. Jarrett R.
Epidemiology and public health aspects of non-insulin dependent diabetes mellitus.
Epidemiologic Reviews 1989 ; 11 : 151-171
5. Donahue R, Orchard T.
Diabetes Mellitus and macrovascular complications.
Diabetes Care 1992 ; 15 : 1141-1155
6. Zimmet P, Alberti K.
The changing face of macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus : an epidemic in progress.
Lancet 1997 ; 350 (suppl 1) : 1-4
7. Zimmet P, McCarty D, De Courten M.
The global epidemiology of non-insulin- dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome.
J of Diabetes and its Complications 1997 ; 11 : 60-68
8. The D.E.S.I.R Study Group.
An epidemiologic survey from a network of French health examination centres.
Rev Epidem et Santé Publique 1996 ; 44 : 373-375
9. Eschwege E, Simon D, Balkau B.
Le diabète de type 2 vu par l'épidémiologiste.
Dis Manage Health Outcomes 1998 ; 4 suppl 1 : 1-12
- 9bis. Gourdy P, Ruivadets JB, Arveiler D, et al.
Influence of gender and age on the prevalence of type 2 diabete, in 3 french region. The Monica Study 95-97. Proceedings of the 34th annual meeting of the European Association for the study of Diabetes. Barcelona, 8-12 september 1998

10. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.
Diabetes Care 1997 ; 20 : 1183-1197

11. Pettitt D, Lisse J, Knowler W, Bennett P.
Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma-glucose concentrations in Pima indians.
Lancet 1990 ; ii : 1050-1052

12. Jarrett JR, Keen H.
Hyperglycemia and diabetes mellitus.
Lancet 1976 ; ii : 1009-1012

13. Fuller J, Shipley M, Rose Y, et al.
Coronary heart disease and impaired glucose tolerance.
Lancet 1980 ; i : 1374-1376

14. Eschwege E, Richard JL, Thibault N et al.
Coronary Heart disease mortality in relation with Diabetes, Blood glucose and plasma insulin levels. The Paris prospective study, ten years later. Horm Metab Res Suppl 1985 ; 15 : 41-46

15. Guillausseau PJ, Massin P, Charles MA et al.
Glycaemic control and development of retinopathy in type 2 diabetes mellitus : a longitudinal study.
Diabetic Medicine 1998 ; 15 : 151-155

16. Balkau B, Eschwege E, Tichet J, Marre M and the DESIR Group.
Proposed criteria for the diagnosis of diabetes. Evidence from a French Epidemiological study.
Diabetes and metabolism 1997 ; 23 : 428-434

- 16 bis. Alberti Kg, Zimmet PZ, for the WHO Consultation.
Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications.
Diabetic Medicine 1998 ; 15 : 539-553

- 16 ter. Drouin P, Blicke JF, Charbonnel B, et al.
Diagnostic et classification du diabète sucré. Les nouveaux critères.
Diabète et Métabolisme 1999, in press.

17. Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J.
Similar rate of progression in the predialysis phase in type 1 and type 2 diabetes mellitus.
Nephrol Dial Transpl ; 1994 ; 9 : 1097-1102

18. Vora J, Anderson S.
Diabetic renal disease : an overview with therapeutic implications.
The endocrinologist 1992 ; 2 : 223-230

19. Cordonnier DJ, Zmirou D, Benhamou PY, et al.
Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. The case of mainland France and of overseas French territories.
Diabétologia 1993 ; 36 : 1109-1112

20. Halimi S, Zmirou D, Benhamou PY, et al.
Premiers résultats de la seconde enquête sur l'insuffisance rénale en dialyse liée au diabète en France.
Diabete & Metabolism 1997 ; 23 (suppl 1) : 20
21. Pirart J.
Diabète et complications dégénératives. Présentation d'une étude prospective portant sur 4 400 cas observés entre 1947 et 1973.
Diabète et Métabolisme (1ère partie) 1977 ; 3 : 97-107
(2ème partie) 1977 ; 3 : 173-182
(3ème partie) 1977 ; 3 : 245-256
22. Töyry J, Niskanen L, Mäntysuuri M, et al.
Occurrence, predictors and clinical significance of anatomic neuropathy in NIDDM.
Diabetes 1996 ; 45 : 308-315
23. Klein R, Klein B; Moss S, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III
Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years.
Arch ophtalmol 1984 ; 102 : 527-532
24. Roysarkar T, Tupta A, Dash R, Dogra M.
Effect of insulin therapy on progression of retinopathy in non insulin-dependent diabetes mellitus. Am J
Ophtalmology 1993 ; 115 : 569-574
25. Guillausseau PJ, Tielmans D, Virally-Monod M, Assayag M.
Diabetes : from phenotypes to genotypes.
Diabetes Metab 1997 ; 23 : 14-21
26. Byrne MM, Sturis J, Clement K et al.
Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations.
J Clin Invest 1994 ; 93 : 1120-1130
27. Byrne MM, Sturis J, Fajans SS et al.
Altered insulin secretory responses to glucose in subjects with a mutation in the MODY₁ gene on
chromosome 20.
Diabetes 1995 ; 44 : 699-704
28. Byrne M.m., Sturis J., Menzel S. et al.
Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and non diabetic subjects with mutations in the
diabetes susceptibility gene MODY3 on chromosome 12.
Diabetes 1996 ; 45 : 1503-1510
29. Velho G, Byrne MM, Clement K et al.
Clinical phenotypes, insulin secretion and insulin sensitivity in kindreds with maternally inherited diabetes
and deafness due to mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} gene mutation.
Diabetes 1996 ; 45 : 478-487
30. Clement K, Vaisse C, Manning BSJ et al.

Genetic variation in the α_3 -adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity.

N Engl J Med 1995 ; 333 : 352-354

31. Walston J, Silver K, Bogardus C et al.

Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the α_3 -adrenergic receptor gene.

N Engl J Med 1995 ; 333 : 343-347

32. Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E et al.

Association of Trp64Arg mutation in the α_3 -adrenergic receptor with NIDDM and body weight gain.

Diabetologia 1996 ; 39 : 349-352

33. Prochazka L, Lillioja S, Tait JF et al.

Linkage of chromosomal markers on 4q with a putative gene determining maximal insulin action in Pima indians.

Diabetes 1993 ; 42 : 514-519

34. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI.

Non-insulin-dependent diabetes mellitus. A genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance.

N Engl J Med 1996 ; 334 : 777-783

35. Shiraishi I, Iwamoto Y, Kuzuya T et al.

Hyperinsulinaemia in obesity is not accompanied by an increase in serum proinsulin/insulin ratio in groups of human subjects with and without glucose intolerance.

Diabetologia 1991 ; 34 : 737-741

36. Wang PW, Abbasi F, Carantoni M et al.

Insulin resistance does not change the ratio of proinsulin to insulin in normal volunteers.

J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 : 3221-3224

37. Proudler AJ, Godsland IF, Stevenson JC.

Insulin propeptides in conditions associated with insulin resistance in humans and their relevance to insulin measurements.

Metabolism 1994 ; 43 : 446-449

38. Kruszynska YT, Harry DS, Mohamed-ali V et al.

The contribution of proinsulin and des 31-32 proinsulin to the hyperinsulinemia of diabetic and non diabetic cirrhotic patients.

Metabolism 1995; 44 : 254-60

39. Pan XR, Li GW, Hu YH et al.

Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study.

Diabetes Care 1997 ; 20 : 537-544

40. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16.
Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease.
Diabetes 1995 ; 44 : 1249-1258

41. Sobey FWJ, Beer SF, Carrington CA et al.
Sensitive and specific two-site immunoradiometric assays for human insulin, proinsulin, 65-66 split and 32-33 split proinsulins.
Biochem J 1989; 260 : 535-41

42. Cerasi E, Luft R.
The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus.
Acta Endocrinol (Kbh) 1967; 55 : 278-304

43. Fujita Y, Herrow AL, Seltzer HS.
Confirmation of impaired early insulin response to glycemic stimulus in non obese mild diabetes.
Diabetes 1975; 24 : 17-27

44. Ratzmann KP, Schulz B, Heinke P, Michaelis D.
Quantitative and qualitative changes in the early insulin response to glucose in subjects with impaired carbohydrate tolerance.
Diabetes Care 1981; 4 : 85-91

45. Metz SA, Halter JB, Robertson RP.
Paradoxical inhibition of insulin secretion by glucose in human diabetes mellitus.
J Clin Endocrinol Metab 1979; 48 : 827-35

46. Ward WK, Bolgiano Dc, Mcknight B et al.
Diminished β cell secretory capacity in patients with non-insulin-dependent diabetes.
J Clin Invest 1984 ; 74 : 1318-1328

47. Temple RC, Clark PMS, Nagi DK et al.
Radio immunoassay may overestimate insulin in non-insulin-dependent diabetics.
Clin Endocrinol 1990; 32 : 689-693

48. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ et al.
Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
N Engl Med 1988; 318 : 1231-9

49. Calles-Escandon J, Jaspan J, Robbins DC.
Post-prandial oscillatory patterns of blood glucose and insulin in NIDDM.
Diabetes Care 1989; 12 : 709-14

50. Halter JB, Graf RJ, Porte D.

Potential of insulin secretory responses by plasma glucose levels in man: evidence that hyperglycemia in diabetes compensates for impaired glucose potentiation.

J Clin Endocrinol Metab 1979 ; 48 : 946-954

51. Turner RC, Mc Carthy ST, Holman RR, Harris E.

Beta-cell function improved by supplementary basal insulin secretion in mild diabetes.

Br Med J 1976 ; 1 : 1252-1254

52. Temple RC, Carrington GA, Luzio SD, et al.

Insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes.

Lancet 1989; 1 : 293-295

53. Davies MJ., Metcalfe J, Gray IP, et al.

Insulin deficiency rather than hyperinsulinemia in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus.

Diabetic Med 1993; 10 : 305-12

54. Hales CN, Barker DJP.

Type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus : the thrifty phenotype hypothesis.

Diabetologia 1992 ; 35 : 595-601

55. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS et al.

Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64

Br Med J 1991; 303 : 1019-1022

56. Cook JTE, Levy JC, Page RCL et al.

Association of low birth weight with β -cell function in the adult first degree relatives of non-insulin-dependent diabetic patients.

Br Med J 1993; 306 : 302-6.

57. Koltermann OG, Gray RS, Griffin J. et al.

Receptor and post-receptor defects contribute to the insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus.

J Clin Invest 1981 ; 68 : 957-969

58. Groop LC, Bonadonna RC, Del Prato S.

Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance.

J Clin Invest 1989 ; 89 : 205-213

59. De Fronzo RA.

Pathogenesis of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: a balanced overview.

Diabetologia 1992 ; 35 : 389-397

60. Kida Y, Esposito Del Puente A., et al.

Insulin resistance is associated with reduced fasting and insulin-stimulated glycogen synthase phosphatase

activity in human skeletal muscle.

J Clin Invest 1990 ; 85 : 476-481

61. Shulman GI, Rothman DL, Jue T, et al.

Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy.

N Engl J Med 1990, 322 : 223-8

62. De Fronzo RA.

The triumvirate : β -cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM.

Diabetes 1988 ; 37 : 667-87

63. Consoli A., Nurjahn N, Capani F. et al.

Predominant role of gluconeogenesis in increased hepatic glucose production in NIDDM.

Diabetes 1989; 38 : 550-6

64. O'Meara NM, Sturis J, VanCauter E., Polonsky K.S.

Lack of control by glucose of ultradian insulin secretory oscillations in impaired glucose tolerance and in non-insulin-dependent diabetes mellitus.

J Clin Invest 1993; 92 : 262-271

65. O'rahilly S., Turner R.C, Matthews DR.

Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes.

N Engl J Med 1988; 318 : 1225-30

66. O'Rahilly S.P., Nugent Z., Rudenski A.s. et al.

β -cell dysfunction, rather than insulin-insensitivity, is the primary defect in familial type 2 diabetes.

Lancet 1986; 2 : 360-364

67. Larsson H., Ahren B.

Islet dysfunction in obese women with impaired glucose tolerance.

Metabolism 1996 ; 45 : 502-509

68. Eriksson J., Franssila-Kallunki A., Ekdstrand A. et al.

Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus.

N Engl J Med 1989; 321 : 337-43

69. Mitrakou A., Kelly D., Mookan M. et al.

Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance.

N Engl J Med 1992; 326 : 22-29

70. Pimenta W., Korytkowski M., Mitrakov A. et al.

Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion of NIDDM.

JAMA 1995 ; 273 : 1855-1861

71. Martin B.C., Warram J.H., Krolewski A.S. et al.

Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus : results of a 25-year follow-up study.

Lancet 1992; 340 : 925-9

72. Warram J.H., Martin B.C., Krolewski A.S. et al.

Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents.

Ann Intern Med 1990; 113 : 909-915

73. Lillioja S., Mott D.m., Howard B.V. et al.

Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action.

N Engl J Med 1988 ; 318 : 1217-1225

74. Lillioja S., Mott D.M., Spraul M. et al.

Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus : prospective studies of Pima Indians.

N Engl J Med 1993; 329 : 1988-1992

75. Haffner S.M., Miettinen H., Gaskill S.P. et al.

Decreased insulin secretion and increased insulin resistance and independently related to the 7-year risk of NIDDM in mexican-americans.

Diabetes 1995 ; 44 : 1386-1391

76. Leahy J.L., Bonner-Weir S., Weir G.C.

â-cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia.

Diabetes Care 1992 ; 15 : 442-455

77. Gjesing H.J., Reinhold B., Pedersen O.

The effect of chronic hyperglycemia on the islet â-cell responsiveness in newly diagnosed type 2 diabetes.

Diabetes Med 1992 ; 9 : 601-604

78. Olson L.K., Redmon J.B., Towle H.C., Robertson R.P.

Chronic exposure of HIT cells to high glucose concentrations paradoxically decreases insulin gene transcription and alters binding of insulin gene regulatory proteins.

J Clin Invest 1993 ; 92 : 514-519

79. Matsuoka T., Kajimoto Y., Wataka H. et al.

Glycation-dependent, reactive oxygen-species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT CELLS.

J Clin Invest 1997 ; 99 : 144-150

80. Wolffenbittel B., Van Haeften T.

Prevention of complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus.

Drugs 1995 ; 50 : 263-288

81. Chatuverdi N., Jarett J., Shipley M., Fuller J.

Socioeconomic gradient in morbidity and mortality in people with diabetes : cohort study findings from the White Hall Study and the WHO multinational study of vascular disease in diabetes.
BMJ 1998 ; 316 : 100-105

82. The Diabetes control and complications trial research group (DCCT).
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 : 977-956

83. Nathan D.
Do results from the diabetes control and complications trial apply in NIDDM.
Diabetes Care 1995 ; 18 : 251-257

84. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E 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.
Diabetic Research and Clinical Practice 1995 ; 28 : 103-117

85. Vijan S, Hofer T, Hayavard R.
Estimated benefits of glycemic control in microvascular complications in type 2 diabetes.
Annals Intern Med 1997 ; 127 : 788-795

86. UKPDS Group.
Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39.
BMJ 1998 ; 317 : 713-720

87. UKPDS Group.
Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes.
BMJ 1998 ; 317 : 703-713

88. Nathan D, Meigs J, Singer D.
The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus : how sweet is it ?
Lancet 1997 ; i : S14-S18

89. Eastman R, Keen H.
The impact of cardiovascular disease on people with diabetes : the potential for prevention .
Lancet 1997 ; i : S29-S32

89 bis. British Diabetic Association and the Royal College of Physicians.
General practitioners guidelines for good practice in the diagnosis and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus.
J Royal College of Physicians of London 1993 ; 27 : 259-265

90. Alberti K, Gries F.
Management of non-insulin-dependent, diabetes in Europe : a consensus view.
Diabetic Medicine 1988 ; 5 : 275-281
91. American Diabetes Association.
Diabetes Care 1998 ; 21 (suppl 1)
Standard of medical care for patients with diabetes mellitus : S23-S31
Nutrition, recommendation and principles for people with diabetes mellitus : S32-S35
Management of dyslipidemia in adults with diabetes : S36-S39
Diabetes mellitus and exercise : S40-S44
Aspirin therapy in diabetes : S45-S46
Diabetic retinopathy : S47-S49
Diabetic nephropathy : S50-S54
Insulin administration : S72
92. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, and The HOT Study Group.
Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial.
Lancet 1998 ; 351 : 1755-1762
93. Turner R, Millns H, Neil H, Stratton I, Manley S, Matthews D, Holman R for the UKPDS Study Group.
Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus : UKPDS 23.
BMJ 1998 ; 316 : 823-828
94. Monnier L, Avignon A.
Nutrition et diététique du diabète non insulino-dépendant.
Médecine thérapeutique 1997 ; 3 : 87-96
95. Monnier L, Slama G, Vialettes B, Ziegler O. Recommandations de l'ALFEDIAM : Nutrition et diabète.
Diabète et Métabolisme 1995 ; 21 : 207-216
96. Melander A. Oral anti-diabetic drugs : an overview.
Diabetic Medicine 1996 ; 13 : S143-S147
97. Ilarde A, Tuck M. Treatment of non insulin-dependent diabetes mellitus and its complications A state of the art review.
Drugs and Aging 1994 ; 4 : 470-491
98. UKPDS Group.
Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonyl-urea, insulin or metformin in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for 3 years.(UKPDS 13).
BMJ 1995 ; 310 : 83.-90
99. Rosenstock J, Samols E, Muchmore D, Schneider J.

Glimepiride, a new once daily sulfonyl-urea. A double blind placebo controlled study of NIDDM patients.
Diabetes Care 1996 ; 19 : 1194-1199

100. Simonson D, Kourides I, Feinglos M, et al.
Efficacy, safety and dose response characteristics of glipizide gastro-intestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM.
Diabetes Care 1997 ; 20 : 597-606

101. Tsumura K.
Clinical evaluation of glimepiride (HOE 490) in NIDDM including a double- blind comparative study versus gliclazide.
Diabetes Research and clinical Practice 1995 ; 28 (suppl) : S147-S149

102. Draeger K, Wernicke, Panten K, et al.
Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral anti-diabetic agent glimepiride (Amaryl®) : a double-blind comparison with glibenclamide.
Horm Metab Res 1996 ; 28 : 419-425

103. Dills D, Schneider J.
Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study.
Horm Metab Res 1996 ; 28 : 426-429

104. UKPDS Group.
Sulfonyl urea failure in non insulin-dependent diabetic patients over six years. (UKPDS 26)
Diabetic Medicine 1998 ; 15 : 297-303

105. Pontiroli A, Calderrara A, Pozza Y.
Secondary failure of oral hypoglycemic agents. Frequency, possible causes and management.
Diabetes Metabolism Review 1994 ; 10 : 31-43

106. Alberti K, Gries F.
Management of non-insulin-dependent, diabetes in Europe : a consensus view.
Diabetic Medicine 1988 ; 5 : 275-281

107. Campbell I.
Metformin and the sulphonyl-ureas : the comparative risk.
BMJ 1984 ; 289 : 105-111

108. Harrower A.
Pharmacokinetics of oral antihyperglycemic, agents in patients with renal insufficiency.
Clin Pharmacol 1996 ; 31 : 111-119

109. Grimaldi A, Slama G, Tubiana-Rufi N et al. Recommandations de l'ALFEDIAM. L'hypoglycémie du patient diabétique.
Diabète et métabolisme 1997 ; 23 : 100-108

110. Dunn C, Peters D. Metformin.

A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
Drugs 1995 ; 49 : 721-749

111. Dornan T, Heller S, Peck G, Tattersall R.
Double-blind evaluation of efficacy and tolerability of metformin in NIDDM.
Diabetes Care 1991 ; 14 : 342-344

112. Goodman A.
Efficacy and safety of metformin in NIDDM.
Diabetes 1993 ; 42 : 57 A

113. Nagi D, Yudkin J.
Effects of metformin on insuline resistance, risk factors for cardiovascular disease and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects.
Diabetes Care 1993 ; 16 : 621-629

114. De Fronzo R, Goodman A, and The multicenter metformin study group.
Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.
N Engl J Med 1995 ; 333 : 541-549

115. Grant P.
The effects of high and medium dose metformin therapy on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes.
Diabetes Care 1996 ; 19 : 64-66

116. Campbell I, Howlett C.
World wide experience of metformin as an effective glucose lowering agent : a metaanalysis.
Diabetes Metabolism Review 1995 ; 11 : S57-S62

117. Gregorio F, Ambrosi F, Marchetti P, et al.
Low-dose metformin in the treatment of type II non insulin-dependent diabetes : clinical and metabolic evaluations.
Acta Diabetol Int 1990 ; 27 : 139-155

118. Marena S, Tabliaferro V, Montegrosso G, et al.
Metabolic effects of metformin addition to chronic glibenclamide treatment in type II diabetes.
Diabète et Métabolisme 1994 ; 20 : 15-19

119. Groop L, Widen E.
Treatment strategies for secondary sulfonyl-urea failure .
Diabète et Métabolisme 1991 ; 17 (suppl 1) : 218-223

120. Klein W.
Sulfonyl-urea combination versus sulfonyl-insulin combination in secondary failures of sulfonyl-urea monotherapy.
Diabète et Métabolisme 1991 ; 17 : 235-240

121. Guigliano D, Quatrano A, Consoli G.
Metformin for obese insulin-treated diabetic patients : improvement in glycemic control and reduction of metabolic risk factors.
Eur J Clin Pharmacol 1993 ; 44 : 107-112
122. Gan S, Barr J, Aireff A.
Biguanide associated lactic acidosis : case report and review of literature.
Arch Intern Med 1992 ; 152 : 2333-2336
123. Wilholm B, Myrhed M.
Metformin-associated lactic acidosis in Sweden 1977-1991.
Eur J Clin Pharmacol 1993 ; 44 : 589
124. Aguilar C, Reza A, Garcia E, Rull J.
Biguanide related lactic acidosis : incidence and risk factors.
Arch of Medical Research 1992 ; 23 : 19-24
125. Reuser A, Wisselaar H.
An evaluation of the potential side-effects of alphaglucosidase inhibitors used for the management of diabetes mellitus.
Eur J Clin Invest 1994 ; 24 (suppl 3) : 19-24
126. Toeller M.
Alphaglucosidase inhibitors in diabetes : efficacy in NIDDM.
Eur J Clin Invest 1994 ; 24 (suppl 3) : 31-35
127. Hanefeld M, Fischer S, Schulze J.
Therapeutical potentials of acarbose as first live drug in non-insulin-dependent diabetes insufficiently treated with diet alone.
Diabetes Care 1991 ; 14 : 732-737
128. Innerfield R, Coniff R.
A multicenter double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of acarbose (BAY g 5421) in the treatment of obese patients uncontrolled by diet alone.
Diabetes 1990 ; 39 : 211A.
129. Hotta N, Kakuta H, Sano T, et al.
Long-term effect of acarbose on glycemic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus : a placebo-controlled double-blind study.
Diabetic Medicine 1993 ; 10 : 134-138
130. Gotto Y, Nakagawa S, Orimo H, et al.
Clinical efficacy of BAY g 5421 (acarbose) in non-insulin dependent diabetes mellitus.
In Lefèbvre PJ, Standl E Eds. New aspects in diabetes. Berlin.
131. Coniff R, Shapiro A, Seaton T.
Long-term efficacy and safety of acarbose in the treatment of obese subjects with non-insulin-dependent

diabetes mellitus.

Arch intern Med 1994 ; 154 : 2442-2448

132. Chiasson JC, Josse R, Hunt J, et al.

The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicentre controlled clinical trial.

Annals Intern Med 1994 ; 121 : 928-935

133. Braun D, Schönherr U, Mitzkat HJ.

Efficacy of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes : a double-blind study conducted in general practice.

Endocrinology and Metabolism 1996 ;6 : 275-280

134. Hoffman J, Splengler M.

Efficacy of 24 week mono-therapy with acarbose, metformin or placebo in NIDDM patients with dietary failure.

Diabetologia 1996 ; 39 (suppl) : 873

135. Johnston P, Feig P, Coniff R, et al.

Chronic treatment of african-american type II diabetic patients with alpha-glucosidase inhibition.

Diabetes Care 1998 ; 21 : 416-422

135 bis. Johnston P, Coniff R, Hoogwert B, et al.

Effects of the carbohydrase inhibitor miglitol in sulfonylurea-treated NIDDM patients.

Diabetes Care 1994 ; 17 : 20-29

136. Schwedes U, Petzoldt R, Hillebrand I, Schöffling K.

Comparison of acarbose and metformin treatment in non-insulin-dependent diabetic out-patients.

In creutzfeldt W, ed, Proceedings of the first international symposium on acarbose. Amsterdam : Excerpta Medica, 1982 : 275-281

137. Mies R, Spengler M.

Efficacy of the glucosidase inhibitor acarbose compared to the sulfonyl-urea glisoxepid on metabolic control of type 2 diabetes.

Diabetologia 1987 ; 30 : 557 A

138. Spengler M, Hänsel G, Boehmeke K.

Acarbose und glibenclamid bei type II diabetes.

Zfür Allgemeine Medizin 1990 ; 66 : 606-610

139. Fölsch U, spengler M, Boehme K, Sommerauer B.

Efficacy of glucosidase inhibitors compared to sulfonyl-ureas in the treatment and metabolic control of diet treated type II diabetic subjects : two long-term comparative studies.

Diab Nutr Metab 1990 ; 3 (suppl 1) : 63-68

140. Pagano G, Marena S, Corgiat-Mansin L, et al.
Comparison of miglitol and glibenclamide in diet-treated type 2 diabetic patients.
Diabète et Métabolisme 1995 ; 21 : 162-167
141. Segal P, Feig PU, Schernthaner G, et al.
The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone.
Diabetes Care 1997 ; 20 : 687-691
142. University Group Diabetes Program.
Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes : clinical implications of UGPD results.
JAMA 1971 ; 218 : 1400-1410
143. Turner R, Holman R. Lessons from UK Prospective Diabetes Study.
Diabetes research and clinical practice 1995 ; 28 : 28 (suppl) : S151-S157
144. Brun JM, Cathelineau G, Charbonnel B et al.
Recommandations de l'ALFEDIAM. Mise à l'insuline du diabétique non-insulino-dépendant (diabétique de type 2).
Diabète et métabolisme (Paris) 1995 ; 21 : 291-294
145. Holman R, Turner R.
Insulin therapy in type II diabetes.
Diabetes Research and Clinical Practice 1995 ; suppl 28 : S179-S184
146. Leutenegger M, Bertin E, Grulet H.
Therapeutic problems in type II diabetic patients developing insulin requirement.
J Diabetes and its complications 1996 ; 10 : 255-260
147. Savage S, Estacio R, Jeffers B, schrier R.
Increased complications in non insulin-dependent diabetic patients treated with insulin versus oral hypoglycemic agents : a population study.
Proceedings of the Association of American Physicians 1997 ; 109 : 181-189
148. Peters A, Davidson M.
Insulin plus a sulfonyl-urea agent for treating type II diabetes.
Ann Intern Med 1991 ; 114 : 45-53
149. Pugh J, Wagner ML, Sawyer J, et al.
Is combination sulfonyl-urea and insulin therapy useful in NIDDM patients ?
Diabetes Care 1992 ; 15 : 853-859
150. Johnson J, Wolf S, Kabadi U.
Efficacy of insulin and sulfonyl-urea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials.
Arch intern Med 1996 ; 156 : 259-264

151. Hayward R, Manning W, Kaplan S, Wagner E, Greenfield S.
Starting insulin therapy in patients with type II diabetes.
JAMA 1997; 278 : 1663-1669
152. Abaira C, Henderson W, Colwell J, et al.
Response to intensive therapy steps and to glipizide dose in combination with insulin in type II diabetes.
Diabetes Care 1998 ; 21 : 574-578
153. Laakso M.
Dyslipidemia, morbidity and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
Journal of Diabetes and its Complications 1997 ; 11 : 137-141
154. UKPDS Study Group.
Risk factors for coronary disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus (UKPDS 23).
BMJ 1998 ; 316 : 823-828
155. Syväne M, Taskinen MR.
Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus.
Lancet 1997 ; 350 (Suppl 1) : 20-23
- 155 bis. Balkau B, Eschwege E, Papoz L, et al.
Risk factors for early death in non-insulin dependent diabetes and men with known glucose tolerance status.
BMJ 1993 ; 307 : 295-299
156. Lagrue G. Arrêter de fumer ?
Odile Jacob Paris 1998
157. Robinson J, Folsom A, Nabulsi A, et al.
Can post-menopausal hormone replacement improve plasma lipids in women with diabetes.
Diabetes Care 1996 ; 19 : 480-485
158. Guetta V, Cannon R.
Cardiovascular effects of oestrogen and lipid-lowering therapies in post-menopausal women.
Circulation 1996 ; 93 : 1928-1937
159. Andersson B, Mattsson LA, Hahn L, et al.
Oestrogen replacement therapy decreases hyper androgenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in post-menopausal women with insulin-dependent diabetes mellitus.
J Clinical Endocrinol and Metab 1997 ; 82 : 638-643
160. Garg A, Grundy S.
Lovastatin for lowering cholesterol levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
N Engl J Med 1988 ; 318 : 81-86

161. Yoshino G, Kazumi T, Iwai M, et al.
Long-term treatment of hypercholesterolemic non-insulin dependent diabetics with pravastatin.
Atherosclerosis 1989 ; 75 : 67-72
162. Lintott C, Scott R, Sutherland W, et al.
Comparison of simvastatin versus gemfibrozil therapy on lipid, glycemic and haemorheological parameters in type II diabetes mellitus.
Diab Nutr Metab 1992 ; 5 : 183-189
163. Koskinen P, Manttari M, Manninen V et al.
Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study.
Diabetes Care 1992 ; 15 : 820-825
164. Downs J, Clearfield M, Weis S, et al.
Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels.
JAMA 1988 ; 279 : 1615-1622
165. Pyorala K, Pedersen T, Kjekshus J et al.
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 : 614-620
166. Sacks F, Pfeffer M, Moyé L, and The CARE Trial Investigators.
The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels.
N Engl J Med 1996 ; 335 : 1001-1009
- 166 bis. The Lipid Study Group.
Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels.
N Engl J Med 1998 ; 339 : 1349-1357
- 166 ter. Brun JM, Drouin P, Berthezene F et al.
Dyslipidémies du patient diabétique.
Recommandations de l'ALFEDIAM.
Diabète et Métabolisme 1995 ; 21 : 59-63
167. Recommandations et références médicales de l'ANAES.
Diagnostic et traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte de 20 à 80 ans.
Journal des Maladies Vasculaires (Paris) 1998 ; 23 : 204-231
168. Epstein M, Sowers J.
Diabetes mellitus and hypertension.
Hypertension 1992 ; 19 : 403-418

169. Ritz E, Stefanski A.
Diabetic nephropathy in type II diabetes.
Am J Kidney Diseases 1996 ; 27 : 167-194
170. Guillausseau PJ, Massin P, Charles MA et al.
Glycaemic control and development of retinopathy in type 2 diabetes mellitus : a longitudinal study.
Diabetic Medicine 1998 ; 15 : 151-155
171. Webster M, Scott R.
What cardiologists need to know about diabetes.
Lancet 1997 ; 350 (suppl 1) : 23-28
172. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, and The INDANA Investigators.
Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials.
Ann Intern Med 1997 ; 127 : 761-767
173. Lièvre M, Gueyffier MD, Ekblom T, et al. for the INDANA Committee.
Effects of diuretics and beta-blockers in diabetes in diabetic hypertensive patients : results from a meta-analysis. In press.
174. Chatuverdi N, Jarett J, Shipley M, Fuller J.
Socioeconomic gradient in morbidity and mortality in people with diabetes : cohort study findings from the White Hall Study and the WHO multinational study of vascular disease in diabetes.
BMJ 1998 ; 316 : 100-105
175. Orth S, Ritz E, Schrier R.
The renal risk of smoking.
Kidney Int 1997 ; 51 : 1669-1677
176. Rimm E, Chan J, Stampfer M, et al.
Prospective study of cigarette smoking, alcohol use and the risk of diabetes in men.
BMJ 1995 ; 310 : 555-559
- 176 bis. Rimm E, Manson J, Stampfer M et al.
Cigarette smoking and the rise of diabetes in women.
Am J Public Health 1993 ; 83 : 211-214
- 176 ter. Perri I, Wannamethée S, Walker M, et al.
Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged british men.
BMJ 1995 ; 310 : 560-564
177. Facchini F, Hollenbeck C, Jeppesen J, Chen I, Reaven G.
Insulin resistance and cigarette smoking.
Lancet 1992 ; 339 : 1128-1130

178. Henningfield J.
Nicotin medications for smoking cessation.
N Engl J Med 1995 ; 333 : 1196-1203
179. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M.
Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation.
Lancet 1994 ; 343 : 139-142
- 179 bis. Conférence de consensus sur l'aide à l'arrêt du tabac AP-HP. Paris 1998.
180. Joseph A, Norman S, Ferry L, et al.
The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease.
N Engl J Med 1996 ; 335 : 1792-1798
181. Lagrue G, Philippon C, Lafnounge N, et al.
Le dosage de la cotinine urinaire : un guide pour l'adaptation posologique du traitement de la dépendance tabagique par la nicotine.
Sem Hôp Paris 1994 ; 70 : 387-390
182. Nathan D, Singer E, Godine J, et al.
Retinopathy in older type II diabetics.
Diabetes 1986 ; 35 : 797-801
183. The TIMAD study group.
Ticlopidine treatment reduces the progression of non proliferative diabetic retinopathy.
Arch ophtalmol 1990 ; 108 : 1577- 1583
184. The DAMAD study group.
Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicenter randomized controlled clinical trial.
Diabetes 1989 ; 38 : 491-498
185. ETDRS report number 8.
Effects of aspirin treatment on diabetic nephropathy.
Ophtalmology 1991 ; 98 : 757-765
186. Sanchez-Thorin JC ED.
Ophtalmic complications of diabetes mellitus. International ophtalmology clinics.
Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998 : vol 38.
187. Chantelau E, Kohner E.
Why some cases of retinopathy worsen when diabetic control improves.
BMJ 1997 ; 315 : 1105-1106
- 187 bis. The DCCT research group.
Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial.
Arch Ophtalmol 1998 ; 116 : 874-886

188. Henricsson M, Janzon L, Groop L.
Progression of retinopathy after change of treatment from oral anti-hyperglycemic agents to insulin in patients with NIDDM.
Diabetes Care 1995 ; 18 : 1571-1576
189. Henricsson M, Nilsson A, Janzon L, Groop L.
The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
Diabetic Medicine 1997 ; 14 : 123-131
190. Parving HH, Gall MA, Skott P et al.
Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients.
Kidney Int 1992 ; 41 : 758-762
191. Sawicki P, Kaiser S, Heinemann L et al.
Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus. An autopsy study.
J of Internal Medicine 1991 ; 229 : 489-492
192. Ravid M, Savin H, Jutrin I et al.
Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and proteinuria in type II diabetic patients.
Ann Intern Med 1993 ; 118 : 577-581
193. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M.
Long-term renoprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
Ach Intern Med 1996 ; 12 : 286-289
- 193 bis. Ahmad J, Siddiqui M, Ahmad H.
Effective post-ponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type diabetic patients with microalbuminuria.
Diabetes Care 1997 ; 20 : 1576-1580
194. Trevisan R, Tiengo A for the North East Italy microalbuminuria study group.
Effect of low dose Ramipril on microalbuminuria in normotensive or mild hypertensive non-insulin-dependent diabetic patient.
Am J Hypertension 1995 ; 8 : 876-883
195. Lebovitz HG, Wiegmann T, Cnaan A, et al.
Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM : role of baseline albuminuria.
Kidney int 1994 ; 45 : S150-S155
196. Lewis E, Hunsicker L, Bain R, Rohde R for the collaborative study group.
The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy.
N Engl J Med 1993 ; 329 : 1456-1462
197. Mashio G, Alberti D, Janin G, et al, and the angiotensin-converting enzyme inhibition in progressive

renal insufficiency study group.

Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency.

N Engl J Med 1996 ; 334 : 939-945

198. The GINSEN group.

Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non diabetic nephropathy. Lancet 1997 ; 349 : 1857-1863

199. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al.

Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril : REIN follow-up trial.

Lancet 1998 ; 352 : 1252-1256

200. Cordonnier D, Pinel N, Barro C, et al, on behalf of the DIABIOPSIES group.

Expansion of interstitium is limited by converting enzyme inhibition in glomerulosclerosis of type II diabetic patients.

JASN 1999 (in press).

201. Lam K, Cheng T, Janus E, Pang R.

Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy.

Diabetologia 1995 ; 38 : 604-609

201 bis. Bakris G, Weir M, de Quattro V, Mc Mahon G.

Effects of an ACE inhibitor /calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy.

Kidney Int 1998 ; 54 : 1283-1289

202. Barzilay J, Kronmal R, Bittner V et al.

Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged ≥ 65 years.

Am J Cardiol 1994 ; 74 : 334-339

203. Kip K, Faxon D, Detre K, et al.

Coronary angioplasty in diabetic patients.

Circulation 1996 ; 94 : 1818-1825

204. Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V et al.

Usefulness of beta-blocker therapy in patients with NIDDM and coronary artery disease.

Am J Cardiol 1996 ; 77 : 1273-1277

205. Kendall M, Lynch K, Hjalmarson A, Kjeksus J et al.

Betablockers and sudden cardiac death.

Ann Intern Med 1995 ; 123 : 358-367

206. Antiplatelet Trialists' Collaboration.

Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy.

I : Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients.

BMJ 1994 ; 308 : 81-106

207. Malmberg K for the Digami Study Group.

Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus.

BMJ 1997 ; 314 : 1512-1515

207 bis. Zuanetti G, Latini R, Maggioni A et al.

Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. Data from the GISSI-3 study.

Circulation 1997 ; 96 : 4239-4235

208. ASPECT Research Group.

Effect of long-term oral anti-coagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction.

Lancet 1994 ; 343 : 499-503

209. The effect of diltiazem post-infarction trial research group.

The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction.

N Engl J Med 1988 ; 319 : 385-392

210. Danish multicenter study group on verapamil in myocardial infarction.

Verapamil in acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 1984 ; 54 : 24 E- 28 E

211. The Danish study group on verapamil in myocardial infarction.

Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 1990 ; 66 : 779-785

212. Shindler D, Kostis J, Yusuf S, et al, for the SOLVD investigators.

Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). Trials and registry.

Am J Cardiol 1996 ; 77 : 1017-1020

213. Moyé L, Pfeffer M, Wun B, et al, for the SAVE investigators.

Uniformity of captopril benefit in the SAVE Study : subgroup analysis.

Eur Heart J 1994 ; 15 (suppl B) : 2-8

214. The digitalis investigation group.

The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure.

N Engl J Med 1997 ; 336 : 525-533

215. RALES Study : in press

216. Packer M, Bristow M, Cohn J et al for the US carvedilol heart failure study group.

The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure.

N Engl J Med 1996 ; 334 : 1349-1355

217. CIBIS II investigators and committees : The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II).
A randomized trial .
Lancet 1999 ; 353 : 9-13
218. Atrial fibrillation investigators.
Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation.
Arch Intern Med 1994 ; 154 : 1449-1457
219. Antiplatelet Trialists' Collaboration.
Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy.
II : Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy.
BMJ 1994 ; 308 : 159-168
220. Colwell J, Bingham S, Abaira C et al.
Veteran Administration Cooperative Study on antiplatelet agents in diabetic patients after amputation for gangrene : II. Effects of aspirin and dipyridamole on atherosclerotic vascular disease rates.
Diabetes Care 1986 ; 9 : 140-148
221. Becquemin JP pour l'étude de la Ticlopidine après pontage fémoro-poplitée.
Effect of Ticlopidine on the long-term patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. N Engl J Med
1997 ; 337 : 1726-1731
222. Baudoin C, Bousser MG, Haguenau M et al.
Secondary prevention of strokes : role of platelet anti-agregant drugs in diabetic and non-diabetic patients.
Diabetic medicine 1995 ; 2 : 145
223. Brogard JM, Diemunsch P, Guillausseau PJ et al.
Diabète et anesthésie : prise en charge du diabétique en période opératoire. Diabète et Métabolisme (Paris).
Recommandations de l'ALFEDIAM 1995 ; fascicule 1 : 7-17
224. Grimaldi A, Slama G, Tubiana-Rufi N et al.
Recommandations de l'ALFEDIAM. L'hypoglycémie du patient diabétique.
Diabète et métabolisme 1997 ; 23 : 100-108